



HAL
open science

Rôle du pharmacien d'officine dans le sevrage des médicaments apparentés aux benzodiazépines chez la personne âgée

Jean-Oreste Siomos

► To cite this version:

Jean-Oreste Siomos. Rôle du pharmacien d'officine dans le sevrage des médicaments apparentés aux benzodiazépines chez la personne âgée. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03361278

HAL Id: dumas-03361278

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03361278>

Submitted on 1 Oct 2021

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

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



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA
FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Le 16 Juin 2021

PAR

Mr SIOMOS Jean-Oreste

Né le 5 décembre 1988 à Marseille

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

**Rôle du pharmacien d'officine dans le sevrage des
médicaments apparentés aux benzodiazépines chez
la personne âgée**

Membres du jury :

Président : Professeur Joseph CICCOLINI, Laboratoire de Pharmacocinétique, Faculté de Pharmacie, Marseille.

Directeur de thèse : Docteur Guillaume HACHE, Laboratoire de Pharmacodynamie, Faculté de Pharmacie, Marseille.

Membre extérieur : Catherine CAORS, Docteur en Pharmacie.

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE

M. Vincent PEYROT
M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE

M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI
Mme Odile RIMET-GASPARINI
Mme Pascale BARBIER
M. François DEVRED
Mme Manon CARRE
M. Gilles BREUZARD
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE
M. Emmanuel CAUTURE
Mme Véronique ANDRIEU
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON
Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Mme Laurence CAMOIN-JAU
Mme Florence SABATIER-MALATERRE
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC
---	---------------

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS

Au Président de mon jury de thèse, Monsieur Joseph CICCOLINI, Professeur de pharmacocinétique,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider le jury de cette thèse. Merci pour votre confiance et votre disponibilité, en espérant que vous apprécierez cette thèse.

A mon directeur de thèse, Monsieur Guillaume HACHE, Maître de conférences en pharmacodynamie,

Je vous remercie très sincèrement d'avoir accepté de devenir mon maître de thèse dans les circonstances que vous connaissez. Merci de m'avoir bien encadré pendant la réalisation de ce travail, et surtout merci pour le temps que vous y avez consacré. Je vous exprime toute ma gratitude.

A Madame Catherine CAORS, Docteur en Pharmacie,

Je vous remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse, et merci pour toutes vos formations qui sont très enrichissantes.

A mes parents,

Même si je n'ai pas toujours été un modèle de par mon comportement, mon caractère et ma difficulté à exprimer mes sentiments, je profite de cette écriture pour vous dire que je vous aime. Merci pour votre amour et votre soutien en toute circonstance, qui m'ont permis d'en arriver là où je suis aujourd'hui. Vous avez toujours été là pour moi et je ne vous remercierai jamais assez. Papa, Maman, je vous aime.

A mon frère Nico,

Même si nous ne sommes pas beaucoup parlés pendant certaines périodes, je veux que tu saches que je t'adore et que je serai toujours là pour toi.

A mes deux magnifiques nièces Léa et Julia,

C'est un bonheur de vous voir grandir jour après jour, je vous aime et comme pour votre papa je serai toujours là pour vous.

A Vincent,

Merci de m'avoir bien encadré pendant mon stage de 6^{ème} année et surtout de m'avoir fait aimer l'officine. Même si nous n'avons travaillé que quelques mois ensemble, je garde un très bon souvenir de toi et de ton humour déjanté ! Mais tu es surtout le garçon le plus gentil et le plus humain que j'ai rencontré. Bonne continuation frérot et merci pour tout.

A Nourredine,

Tu as été un super binôme. Je te remercie pour tous ces bons moments que l'on a pu partager, que ce soit à la fac, dans le sport, les sorties ou les soirées. J'espère que l'on pourra en vivre d'autres ! Je te remercie aussi pour tout le soutien que tu m'as apporté dans les moments difficiles. Je t'embrasse mon poto.

A Guillaume, Hatem, Clément, Adam,

Merci pour tous ces bons moments qu'on a passés ensemble, notamment pendant ces grands week-ends en Ardèche dont je vous fais la fleur de ne pas divulguer certaines anecdotes très croustillantes... Gros bisous les gars !

A tous mes amis de fac, Jordan, Brahim, Marion, Abdel Nour, Franck, Yann, ...,

Merci pour tous ces moments que j'ai passés avec vous pendant ces longues années d'études. Franchement je ne garde que des bons souvenirs de vous, que des moments de grosse rigolade, même pendant les rattrapages... Je vous adore les gars !

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Table des matières

1) Introduction.....	5
2) Quelques définitions	8
2.1) Addiction.....	8
2.2) Tolérance.....	8
2.3) Dépendance physique et psychique.....	8
3) Addiction aux médicaments : avis d'un médecin addictologue.....	10
4) Pharmacologie des hypnotiques : benzodiazépines et apparentés	12
4.1) Généralités.....	12
4.2) Mécanismes d'action des différentes molécules	14
4.2.1) Les benzodiazépines	15
4.2.2) Apparentés aux benzodiazépines.....	15
4.3) Effets thérapeutiques	16
4.4) Caractéristiques pharmacodynamiques	16
4.5) Caractéristiques pharmacocinétiques	17
4.6) Précautions d'emploi.....	19
4.7) Effets indésirables	19
4.8) Surveillance des effets.....	20
5) Le sommeil : architecture, troubles et évolution avec l'âge	21
5.1) Physiologie du sommeil	21
5.1.1) Sommeil à ondes lentes	21
5.1.2) Sommeil paradoxal.....	22
5.2) Troubles du sommeil.....	23
5.2.1) Définition de l'insomnie.....	23
5.2.2) Troubles bénins du sommeil.....	23
5.2.3) Pathologies du sommeil.....	23
5.2.4) Conséquences sur la santé	24
5.3) Perception du sommeil chez la personne âgée	25
5.3.1) Evolution du sommeil avec l'âge	25
5.3.2) Troubles du sommeil chez le sujet âgé : normal ou pathologique ?.....	26
5.3.3) Insomnie chez le sujet âgé.....	27
6) Les personnes âgées et les benzodiazépines	30

6.1) Modifications liées à l'âge dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des benzodiazépines	30
6.2) Recommandations pour l'utilisation des benzodiazépines chez la personne âgée.....	31
6.3) Risques de l'utilisation des benzodiazépines dans la population âgée.....	32
6.3.1) Effet sédatif	33
6.3.2) Troubles cognitifs.....	33
6.3.3) Phénomène de dépendance.....	34
6.3.4) Risque de toxicité	34
6.3.5) Risques de chute et de fracture	38
6.3.6) Troubles neurodégénératifs	44
6.3.7) Mortalité	45
7) Outils à la disposition du pharmacien	47
7.1) Recommandations de la Haute Autorité de Santé.....	47
7.2) Echelle ECAB	49
7.3) Approches non pharmacologiques	50
7.3.1) Conseils hygiéno-diététiques pour un sommeil optimal	50
7.3.1.1) Hygiène du sommeil.....	50
7.3.1.2) Conseils en nutrition et micronutrition.....	51
7.3.2) Thérapies cognitives et comportementales.....	53
7.4) Outils de déprescription	57
7.4.1) Modèle canadien : projet « deprescribing »	58
7.4.1.1) Outil d'éducation développé pour les personnes âgées	58
7.4.1.2) Essai EMPOWER.....	65
7.4.1.3) Ligne directrice pour la déprescription.....	72
7.4.2) Caroline du nord : projet qui s'est inspiré de l'essai EWPOWER.....	82
7.4.3) Effet d'une intervention éducative dirigée par un pharmacien sur des prescriptions de médicaments inappropriées chez les personnes âgées	87
7.4.4) Etudes aux Etats-Unis : dangers, prise en charge et thérapies alternatives de l'utilisation des benzodiazépines chez les personnes âgées	96
7.5) Produits dont dispose le pharmacien en officine.....	101
7.5.1) Médecines naturelles	101
7.5.1.1) Phytothérapie	101
7.5.1.1.1) Passiflore officinale.....	101

7.5.1.1.2) Aubépine	102
7.5.1.1.3) Valériane	102
7.5.1.1.4) Eschscholtzia ou Pavot de Californie.....	103
7.5.1.1.5) Mélisse	103
7.5.1.2) Aromathérapie	104
7.5.1.2.1) Petit Grain Bigarade (oranger amer ou bigaradier).....	104
7.5.1.2.2) Ylang-Ylang.....	105
7.5.1.2.3) Bergamotier.....	105
7.5.1.3) Homéopathie.....	105
7.5.2) Place de la mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil.....	107
7.5.2.1) Physiologie, indication et conseil d'utilisation de la mélatonine	107
7.5.2.2) Avis d'un spécialiste.....	107
8) Enquête au sein de la pharmacie d'officine	109
8.1) Molécules et patients ciblés.....	109
8.2) Extraction des informations	110
8.3) Résultats	110
8.3.1) Zopiclone 3.75/7.5mg.....	110
8.3.2) Zolpidem 10mg	112
8.3.3) Histogramme des paramètres étudiés et analyse	114
8.4) Etude de cas et suivi du patient	115
8.4.1) Eléments de l'enquête.....	115
8.4.2) Patient 1	118
8.4.3) Patient 2.....	119
9) Discussion	121
BIBLIOGRAPHIE	134
TABLE DES FIGURES.....	149
TABLE DES TABLEAUX.....	150
LISTE DES ABREVIATIONS.....	151
TABLE DES ANNEXES.....	152

« Le succès n'est pas final, l'échec n'est pas fatal : c'est le courage de continuer qui compte. »

Winston Churchill

1) Introduction

L'insomnie est une plainte qui concerne environ 30% de la population adulte en France. Elle est décrite par le patient comme une difficulté à débuter et/ou à maintenir le sommeil. Sa prévalence augmente avec l'âge, et diffère selon le sexe : les femmes sont plus touchées que les hommes (24% vs 14%). L'insomnie chronique a un impact important sur la vie quotidienne des patients (fatigue, état de veille diurne perturbé, altération de la qualité de vie, etc.) qui se traduit par une baisse de la productivité et de la somnolence au travail, ainsi que par des difficultés relationnelles et de l'absentéisme. Environ 80% des patients consultent d'abord leur médecin généraliste. Les benzodiazépines (BZD) et les médicaments apparentés aux BZD (zopiclone, zolpidem) sont les hypnotiques les plus utilisés. Le but d'un hypnotique est d'obtenir un sommeil aussi physiologique que possible. Cependant, leurs indications doivent être limitées à des insomnies occasionnelles. Il n'y a aucun avantage à utiliser une combinaison d'hypnotiques. Les effets indésirables peuvent être graves, comme une somnolence diurne associée aux risques d'accidents de la route et, chez les personnes âgées (PA), aux risques de chutes. Après une utilisation chronique, les hypnotiques peuvent créer un phénomène de tolérance car leurs effets disparaissent en trois à quatre semaines, et après le retrait, le rebond de l'insomnie est fréquent. L'utilisation d'hypnotiques en association avec l'alcool est un comportement de toxicomanie bien connu. Selon la caisse d'assurance maladie, 9% de la population générale utilise des hypnotiques et environ la moitié d'entre eux régulièrement. Les remboursements de l'assurance maladie pour les hypnotiques et les sédatifs atteignent plus de 110 millions d'euros par an. L'insomnie est un problème majeur de santé publique (SP), chaque année 10% des cas d'insomnie traités par des hypnotiques rejoignent le groupe de sujets souffrant d'insomnie chronique. Cette difficulté à traiter correctement l'insomnie peut s'expliquer, au moins en partie, par plusieurs insuffisances : formation des médecins et des pharmaciens, sensibilisation du corps médical, recherche, information du public sur les conseils pour un sommeil optimal (campagnes de SP, brochures, rôle des médecins et des pharmaciens). [1]

La pharmacie d'officine est confrontée quotidiennement à une problématique de SP qu'est la demande de conseils et/ou de produits concernant les problèmes de sommeil. La consommation de BZD est la plus basse que l'on ait observée depuis 2000 et une décroissance continue semble amorcée depuis 2012. Cependant, cette diminution reste modeste et le

nombre de français consommant des BZD est encore trop élevé, en particulier dans la population âgée. En 2009, la France était le deuxième pays consommateur d'anxiolytiques (après le Portugal) et d'hypnotiques (après la Suède). En décembre 2013, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) publiait un rapport sur l'état des lieux de la consommation des BZD et apparentés en France. [2] D'après ce rapport, l'âge médian des consommateurs est de 56 ans et la consommation des BZD augmente avec l'âge. 55% des consommateurs les utilisent plus de 3 mois consécutifs et le temps d'exposition est plus élevé chez les sujets de plus de 65 ans. Aussi, demeure nécessaire de continuer à mobiliser l'ensemble des professionnels de santé et de mettre en place une information des patients sur les risques, tout en gardant à l'esprit que les BZD, bien utilisées, constituent des médicaments indispensables dans l'arsenal thérapeutique.

Chiffres clés [3]

- La France se situe en Europe au 2ème rang de la consommation de BZD.
- 117 millions de boîtes de BZD ont été vendues en 2015 (131 millions en 2012).
- 13,4 % de la population française a eu au moins un remboursement de BZD dans l'année.
- Le nombre de consommateurs de BZD a baissé de 5,7% entre 2012 et 2015 :
 - le nombre de consommateurs de BZD anxiolytiques a baissé de 3,8 %
 - le nombre de consommateurs de BZD hypnotiques a baissé de 12,8%
- Le nombre de consommateurs de clonazépam a baissé de 84 % en 5 ans.
- 65% des utilisateurs de BZD sont des femmes.
- L'âge médian des consommateurs est de 57 ans.
- La consommation des BZD augmente avec l'âge : 38,3 % des femmes de 80 ans et plus consomment des BZD.
- L'alprazolam est la BZD la plus utilisée chez les moins de 65 ans.
- Le traitement par BZD est initié à 82 % par un médecin généraliste.

La prescription des BZD est donc fréquente et même si sa durée est limitée à 3 mois (un mois pour les hypnotiques), rares sont les patients qui suivent le schéma posologique recommandé. Il est donc essentiel de leur faire comprendre que le risque de dépendance à ces médicaments est forte et que le sevrage, s'il n'est pas facile, reste possible lorsqu'il est encadré. Dans ce travail, nous nous intéressons particulièrement aux problèmes chez la PA, c'est-à-dire un sujet de 65 ans ou plus, compte tenu des risques inhérents à la consommation de ces molécules et du risque de mésusage chez les personnes dépendantes, dans des « posologies conformes aux

Autorisations de Mise sur le Marché ». Les médecins généralistes sont les principaux prescripteurs chez les PA. En médecine libérale, trois consultations à destination des PA sur quatre sont réalisées par les médecins généralistes. 91 % d'entre elles sont suivies d'une ordonnance de pharmacie, alors que ceci ne concerne que 56 % des consultations par des médecins spécialistes. [4]

2) Quelques définitions

2.1) Addiction

D'un point de vue scientifique et médical, les addictions sont des pathologies définies par une dépendance à une substance ou une activité, avec des conséquences délétères. L'addiction est une affection chronique, récidivante, caractérisée par la recherche et l'usage compulsifs de drogue, malgré la connaissance de ses conséquences nocives. [5]

2.2) Tolérance

La tolérance correspond à une diminution progressive de la sensibilité d'un humain ou d'un animal aux effets d'une drogue, résultant de son administration continue. [6] La tolérance est un phénomène retrouvé lors de l'administration chronique de certains médicaments tels que les opioïdes, les barbituriques, etc. Elle peut être liée à :

- une modification pharmacocinétique (PK) : augmentation du métabolisme du médicament (exemple : les barbituriques). Il ne s'agit pas alors à proprement parler de tolérance.
- une modification pharmacodynamique (PD) : désensibilisation des récepteurs (exemple : récepteurs β_2 adrénergiques).

La tolérance produite par l'administration d'un médicament peut entraîner aussi une tolérance aux effets d'autres médicaments appartenant à la même classe pharmacologique : c'est la tolérance croisée. La tolérance à un médicament peut se développer pour tous ses effets pharmacologiques ou seulement pour une partie de ses effets (tolérance partielle). [7] Ce phénomène entraîne la nécessité d'augmenter les doses afin d'obtenir les effets recherchés.

2.3) Dépendance physique et psychique

On parle de dépendance physique lorsque le métabolisme s'est habitué à une substance dont il a besoin pour fonctionner. Si on diminue ou arrête sa consommation, des symptômes de sevrage se manifestent. Toutes les substances ne provoquent pas une dépendance physique, mais toutes peuvent entraîner une dépendance psychique. La dépendance psychique signifie que la personne concernée ne peut plus imaginer vivre sans les effets de la drogue. Elle se

sent obligée de consommer. Sa manière de vivre est entièrement orientée vers la consommation. [8]

3) Addiction aux médicaments : avis d'un médecin addictologue [9]

J'ai été voir un médecin addictologue, le Docteur Thierry Ventre qui m'a été conseillé par un confrère, afin d'en savoir un peu plus sur les problèmes liés à la dépendance aux médicaments et notamment aux BZD et médicaments apparentés, ainsi que sur les méthodes utilisées pour sevrer les patients de ces traitements. J'ai pu obtenir au cours d'un entretien libre les informations suivantes :

Docteur Thierry Ventre :

« L'addiction aux médicaments n'est pas un problème nouveau : l'abus et la dépendance de psychotropes, anxiolytiques et hypnotiques notamment mais aussi de médicaments opiacés, antitussifs ou antalgiques, sont bien connus des médecins qui y sont confrontés depuis longtemps, étant le plus souvent eux-mêmes les prescripteurs. Le patient peut avoir une addiction avérée aux BZD et apparentés. Ces médicaments sont susceptibles d'être à l'origine d'une dépendance. La prise en charge des addictions médicamenteuses est globale et pluridisciplinaire. Dans mon expérience médicale en plus des étapes habituelles d'exploration de l'histoire du sujet, de tissage d'un lien thérapeutique et d'exploration du désir du patient, mon action est basée sur des principes de réduction des risques et des dommages. Elle s'appuie donc sur une analyse pragmatique de la situation du patient et la recherche de solutions adaptées et individualisées tout en suivant dans le cas de l'addiction aux médicaments un schéma assez structuré :

- Prise en main de la prescription de tous les médicaments impliqués avec l'accord du patient et information des autres médecins prescripteurs.
- Analyse de la situation de consommation : produit, doses, associations rythme et horaires, etc.
- Stabilisation et simplification du traitement, prise en charge du mésusage.
- En fonction du ou des produits : sevrage, diminution progressive ou substitution adaptée à chaque situation.

Prescrire des médicaments n'est pas anodin et consommer des médicaments n'est pas sans conséquences. L'information du patient sur le traitement prescrit et notamment sur les motivations de la prescription, les effets qui en sont attendus et le risque de dépendance est indispensable et peut probablement éviter quelques situations difficiles à gérer par la suite. L'addiction aux médicaments peut être ignorée ou approuvée par le patient. Il est clair que le

contexte social et culturel joue un rôle important. Le glissement vers l'alcool n'est pas rare. La catégorie socio-professionnelle joue un rôle important, de même que le sexe du patient. Par exemple, chez les femmes, la consommation de BZD est bien plus élevée chez les patientes ayant des postes à responsabilités et un niveau socio-professionnel élevé. Chez les hommes, à l'inverse, la consommation de BZD sera plus élevée chez les patients défavorisés. Afin de rétablir le cycle du sommeil, l'utilisation d'antidépresseurs à faible dose peut être efficace. Voici quelques exemples de traitement :

- quelques gouttes de LAROXYL (amitriptyline) 40 mg/ml le soir ;
- ATHYMIL (miansérine) 10mg : ½ comprimé le soir pendant 7 à 8 jours à heure fixe pour rétablir le cycle du sommeil, et ensuite en prise ponctuelle.

Le syndrome de manque aux BZD est le plus long (au moins 10 jours), et comme nous l'avons évoqué ci-dessus, il faut toujours rechercher la présence de l'alcool. »

De cet entretien j'ai retenu 3 notions essentielles en lien avec la problématique de ma thèse :

- 1) « La prise en charge des addictions médicamenteuses est globale et pluridisciplinaire. »
- 2) « Mon action est basée sur des principes de réduction des risques et des dommages. Elle s'appuie sur une analyse pragmatique de la situation du patient et la recherche de solutions adaptées et individualisées, avec en premier lieu la prise en main de la prescription de tous les médicaments impliqués avec l'accord du patient et information des autres médecins prescripteurs. »
- 3) « L'information du patient sur le traitement prescrit et notamment sur les motivations de la prescription, les effets qui en sont attendus et le risque de dépendance est indispensable et peut probablement éviter quelques situations difficiles à gérer par la suite. »

Le sevrage des BZD et médicaments apparentés doit donc impliquer tous les prescripteurs, généralistes et spécialistes, mais aussi et surtout il faut impliquer le patient, car c'est lui qui va dicter cette déprescription selon son ressenti, ses besoins et sa motivation. Surtout le patient doit être informé sur son traitement : pourquoi prend-il ce traitement, quels sont ses effets, quels sont les risques potentiels liés à sa consommation, etc. Le but de ma thèse est de décrire le ou les rôles que le pharmacien d'officine peut avoir dans le sevrage des médicaments apparentés aux BZD chez le PA, en complément et en collaboration avec les rôles des autres professionnels de santé, car comme le dit le Dr T.VENTRE, la prise en charge des addictions médicamenteuses est globale et pluridisciplinaire.

4) Pharmacologie des hypnotiques : benzodiazépines et apparentés [10]

4.1) Généralités

Les molécules de BZD sont composées d'un noyau diazépine auquel s'est rajouté un cycle benzène. Cette structure de base, commune à chaque molécule du groupement BZD, détermine leurs propriétés chimiques et biologiques. Les BZD possèdent toutes des composantes qui peuvent être prédominantes et qui sont dues aux substituants qui les différencient. Le noyau diazépine est constitué d'un azépine, un hétérocycle à sept atomes dont cinq de carbone et deux d'azote (d'où le terme « di »). A cet hétérocycle s'ajoute un cycle benzène (d'où le terme « benzo ») ayant deux sommets en commun avec lui. [11]

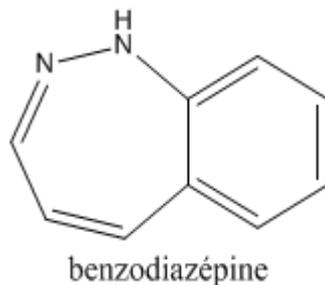


Figure 1 : Structure moléculaire d'une benzodiazépine [12]

La position des azotes aux sommets 1 et 4, 1 et 5 ou 2 et 3, sépare les BZD en trois catégories : les 1-4 benzodiazépine (aux propriétés particulièrement hypnotiques, ce qui constitue une caractéristique commune à cette famille de BZD), 1-5 benzodiazépine ou 2-3 benzodiazépine.

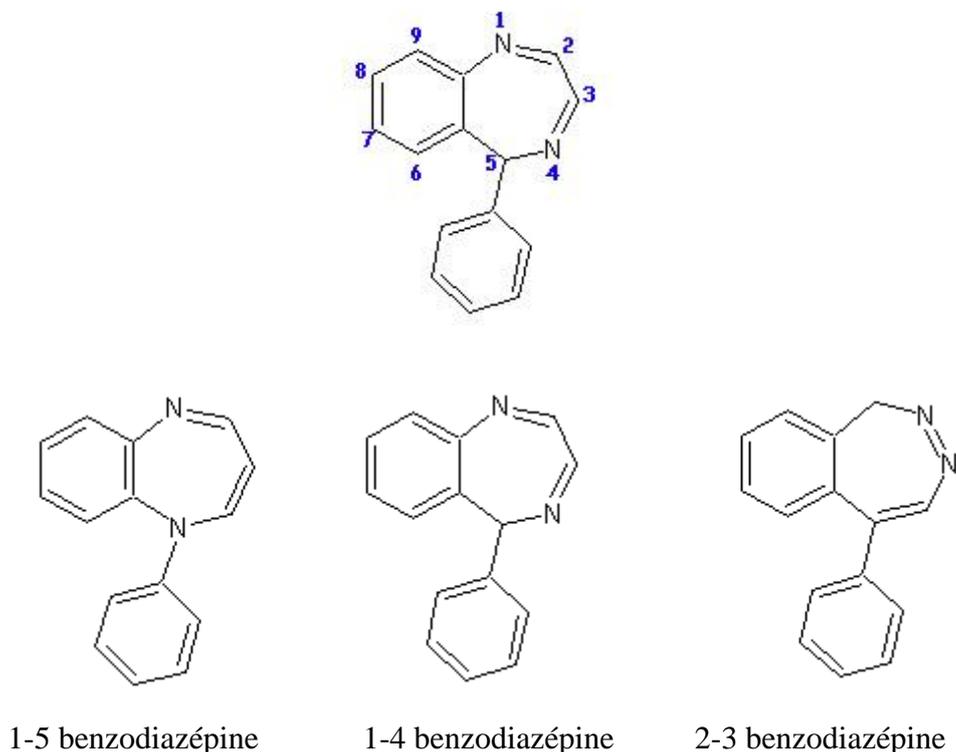


Figure 2 : Substitutions possibles des benzodiazépines [11]

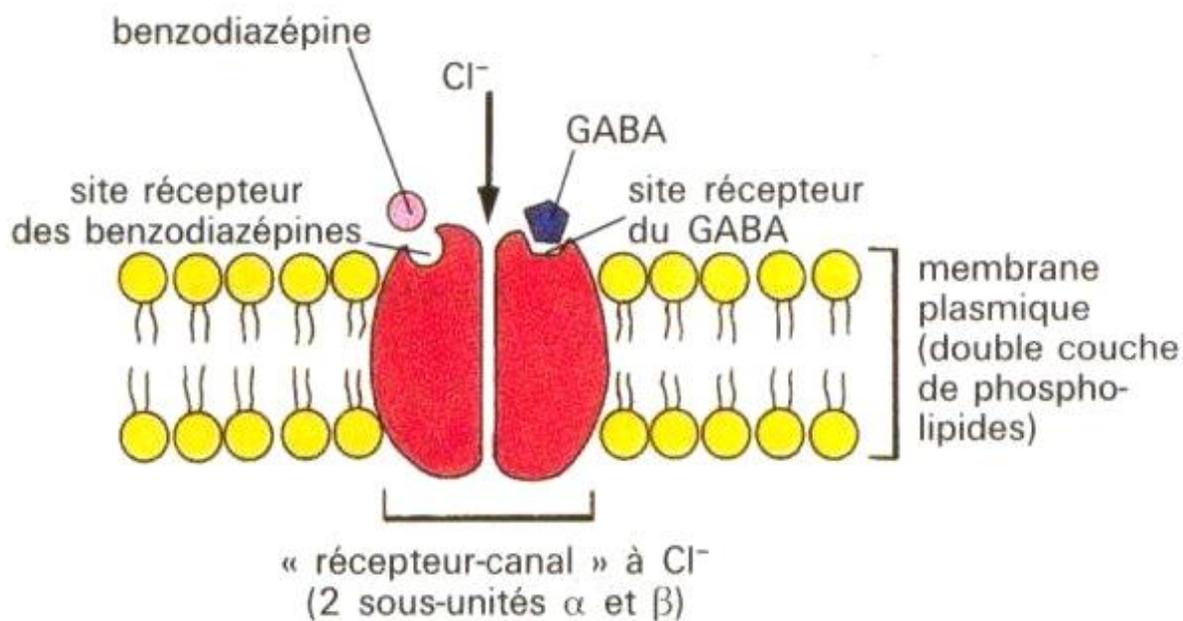
En tout, les BZD disposent donc d'un socle fait de trois cycles : le cycle benzénique A, l'hétérocycle B, et le noyau benzénique. Puis viennent les distinctions, qui tiennent dans les atomes ou les cycles d'atome qui s'ajoutent aux deux noyaux initiaux. Ces substituants conditionnent par leur nature et leur position l'activité de la molécule. Ils sont donc très importants pour le choix de la molécule selon l'effet attendu. Si toutes les BZD possèdent la même base, chaque molécule diffère par des adjonctions de cycles ou des substitutions à des positions bien particulières. La molécule de BZD est donc très utilisée en pharmacologie car le nombre important de ses dérivés permet d'exploiter énormément de propriétés. [11]

Les BZD et apparentés (zolpidem, zopiclone) sont les substances hypnotiques les plus utilisées, en raison de leur efficacité symptomatique rapide et de leur faible toxicité. Ces molécules sont rapidement absorbées dans le tube digestif et métabolisées principalement au niveau hépatique ; certains composés donnent naissance à des métabolites actifs aux propriétés voisines. Elles possèdent des propriétés pharmacologiques communes : anxiolytique, sédatrice, amnésiante, myorelaxante, anti-convulsivante, expliquant leur indications cliniques dans l'anxiété et l'insomnie mais également leurs effets indésirables

dont le plus fréquent est la sédation. Cet effet est plus fréquent et intense chez les PA chez qui elle peut revêtir une symptomatologie variée et avoir des conséquences délétères. Le potentiel de pharmacodépendance de ces produits justifie le respect rigoureux de la durée du traitement. Ceci se justifie d'autant plus que contrairement à l'effet anxiolytique, l'effet sédatif est soumis à une tolérance rapide expliquant leur perte d'efficacité après quelques semaines. Les recommandations doivent être appliquées de façon à prévenir tout risque de dépendance au traitement : pas d'association de 2 apparentés aux BZD et prescription limitée à 4 semaines, en commençant par la posologie la plus faible. Un traitement de plusieurs semaines ne doit pas être arrêté brutalement. [13] Le 10 Janvier 2017, le zolpidem a été classé « assimilé stupéfiant ». Les BZD utilisées comme hypnotiques sont les molécules suivantes : estazolam, loprazolam, lormetazépam, nitrazépam. Les apparentés aux BZD utilisés comme hypnotiques sont le zolpidem (famille des Imidazopyridines) et la zopiclone (famille des Cyclopyrrolones).

4.2) Mécanismes d'action des différentes molécules

Au niveau neurobiologique, un neurotransmetteur du système nerveux central (SNC) inhibiteur est au cœur du mécanisme d'action des BZD : l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Cet acide aminé, synthétisé à partir de l'acide glutamique, est stocké dans les terminaisons pré-synaptiques. Une fois libéré dans les fentes synaptiques, il se fixe sur les récepteurs GABA-A et déclenche une action inhibitrice au niveau du neurone post-synaptique grâce au transfert des ions chlorures. Les récepteurs GABA-A sont un groupe hétérogène de récepteurs qui conduisent à plusieurs activités pharmacologiques potentielles. La plupart des récepteurs comprennent cinq sous-unités protéiques de familles identifiées comme alpha, bêta ou gamma, et chaque sous-unité a plusieurs isoformes. L'isoforme alpha1 est spécifiquement liée à la sédation et est donc une cible pour les nouveaux apparentés aux BZD. D'autres isoformes alpha entraînent des effets différents, comme une activité anti-convulsivante ou une relaxation musculaire. Les BZD ne sont pas spécifiques et se lient à toutes les sous-unités alpha. [14]



Mode d'action des BENZODIAZEPINES

Figure 3 : Benzodiazépines et Récepteur GABA [15]

4.2.1) Les benzodiazépines

Elles agissent sur des sites cérébraux spécifiques des BZD qui se situent au niveau du complexe macromoléculaire du récepteur GABA-A ou GABA-canal chlore. Ce récepteur comprend donc un canal transmembranaire perméable aux ions chlores dont l'ouverture est contrôlée par le GABA et modulée par différentes substances dont les barbituriques et les BZD. En se fixant sur leur site, les BZD potentialisent l'action inhibitrice du GABA au niveau pré et post synaptique et augmentent donc la perméabilité de la membrane aux ions chlores.

4.2.2) Apparentés aux benzodiazépines

L'avantage des apparentés aux BZD par rapport aux BZD est que les premiers sont relativement spécifiques des récepteurs alpha1-GABA-A. La sélectivité relative des apparentés aux BZD leur confère un spectre d'activité pharmacologique plus étroit, à savoir la

sédation. Le zolpidem est le plus sélectif pour la sous-unité $\alpha 1$ et la zopiclone est relativement non sélective. Ainsi, alors que le zopiclone pourrait être plus similaire aux BZD à cet égard, sa structure chimique distincte permet une affinité GABA-A plus forte par rapport aux BZD. Il s'agit donc bien d'agents modulateurs du complexe R-GABA-A/canal Chlore bien qu'ils n'aient pas de parenté structurale avec les BZD.

4.3) Effets thérapeutiques

Les hypnotiques sont préconisés dans :

- l'insomnie occasionnelle liée à des situations aiguës de stress et des perturbations de l'environnement. C'est habituellement une insomnie d'endormissement et elle n'excède pas 1 à 3 jours. Elle peut justifier des hypnotiques à demi-vie d'élimination plasmatique ($t_{1/2}$) courte.
- l'insomnie transitoire : elle dure de 1 à 3 semaines. Cette insomnie transitoire est délicate à traiter car elle fait courir le risque d'une prise trop prolongée d'hypnotiques. Il convient donc d'être particulièrement attentif à prévoir l'arrêt du traitement.
- l'insomnie chronique qui évolue depuis plus de 3 semaines, souvent des mois et des années. Dans le cadre de l'insomnie chronique, la prescription d'hypnotique doit cependant être limitée d'autant que les sujets présentant ce type de trouble ont souvent eu une expérience prolongée et non satisfaisante de ces produits. En pratique, elle se limite à la prise occasionnelle de ces produits afin de rompre la succession des nuits médiocres.

4.4) Caractéristiques pharmacodynamiques

L'effet hypnotique des BZD est lié à une modification des paramètres du sommeil qui se caractérisent par : une réduction de la latence d'endormissement ; une réduction du nombre des éveils nocturnes ; une augmentation du stade 2 ; une diminution des stades 3 et 4 ; une diminution modérée et dose-dépendant du sommeil paradoxal. Ceci étant à l'origine d'une modification de l'architecture du sommeil. Contrairement à l'effet anxiolytique, cet effet est soumis à une tolérance rapide puisqu'elle s'atténue en quelques jours expliquant leur perte d'efficacité après quelques semaines.

Le **zopiclone** présente le profil électroencéphalographique suivant :

- réduction de la latence d'endormissement ;

- augmentation de la durée totale du sommeil liée à une augmentation du sommeil lent ;
- diminution du stade 1 ;
- augmentation des stades 2, 3 et 4 ;
- aucune modification du sommeil paradoxal n'est signalée.

Les études sur les effets du **zolpidem** sur les différents paramètres du sommeil apportent les résultats suivants :

- réduction de la latence d'endormissement ;
- augmentation de la durée totale de sommeil ;
- augmentation des stades 2, 3, 4 ;
- aucune modification du sommeil paradoxal n'est signalée ;
- moins d'effets résiduels.

4.5) Caractéristiques pharmacocinétiques

Les BZD utilisées comme hypnotiques se caractérisent par un Tmax (temps d'atteinte de la concentration maximale) court, permettant une absorption et donc un effet rapide. La liaison protéique des BZD est importante (75-95%) et se fait principalement sur l'albumine. Elle n'entraîne toutefois pas de risque d'interaction majeure sur les sites de fixation du fait du volume de distribution élevé. Il existe des différences de durée d'action entre hypnotiques, dont les conséquences cliniques ne sont pas formellement démontrées. Cependant, on peut considérer que les hypnotiques à élimination très rapide sont préférentiellement indiqués dans les insomnies du début de nuit, les substances à élimination plus lente laissant attendre un meilleur effet sur le maintien du sommeil avec un plus grand risque d'effets résiduels au moment du réveil. Le zopiclone comme le zolpidem subissent oxydation, déméthylation et hydroxylation. Leur métabolisation est importante (4 à 5% du zopiclone est éliminé sous forme inchangée). Le zopiclone, contrairement au zolpidem, a un métabolite actif, N-oxyde. Il a, comme son métabolite actif, une t1/2 allant de 3.5 à 6h, allant jusqu'à 8h chez l'insuffisant hépatique ou le PA. Le zolpidem a une t1/2 plus brève.

Molécules	Tmax (h)	T1/2 (h)	Métabolite actif
Zolpidem	0.5-3	2.4	Non
Zopiclone	0.5-1.5	3.5-6.0	Oui

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques des apparentés aux benzodiazépines [10]

Plusieurs facteurs peuvent influencer les effets des BZD et apparentés aux BZD. Ainsi certaines substances sont susceptibles de potentialiser les effets déprimeurs centraux d'autres substances, notamment l'alcool et d'autres médicaments (antidépresseurs, antihistaminiques sédatifs, barbituriques, clonidine, dérivés morphiniques, neuroleptiques). Les BZD sont principalement substrat du CYP3A4 (2D6 et 1A2). Ainsi, les inhibiteurs du CYP3A4 tels que les macrolides, l'itraconazole, le kétoconazole, l'indinavir sont à l'origine d'une majoration de la sédation. En outre, il n'existe pas d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Cependant, des interactions médicamenteuses ont été signalées avec la clozapine (risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque). Avec les antihistaminiques H1, il existe un risque de potentialisation des effets atropiniques (rétention urinaire, constipation, sécheresse buccale) en cas de prise concomitante d'atropine ou de substances atropiniques (antidépresseurs tricycliques, antiparkinsoniens anticholinergiques, antispasmodiques atropiniques, disopyramide, neuroleptiques phénothiaziniques). Chez le PA, il est recommandé de diminuer la posologie des BZD, car leur t1/2 des BZD s'allonge de manière progressive et homogène, exposant les patients à des risques d'accumulation et de surdosage si la fréquence des prises et la dose ne sont pas réduites par rapport à celle administrée à l'adulte plus jeune.

Les insuffisants respiratoires sévères sont particulièrement sensibles aux effets déprimeurs respiratoires des BZD et apparentés, expliquant la contre-indication des produits sur ce terrain. Chez l'insuffisant hépatique non sévère, il est nécessaire de réduire la posologie pour limiter les risques de survenue d'encéphalopathie. En cas de myasthénie, les risques d'aggravation des problèmes musculaires avec risque d'insuffisance respiratoire aigu est classique. Les BZD et apparentés sont contre-indiquées chez les sujets présentant une insuffisance respiratoire sévère, un syndrome d'apnée du sommeil, une insuffisance hépatique sévère, une myasthénie. En cas d'antécédents connus de sensibilisation au produit, ces substances seront à proscrire.

4.6) Précautions d'emploi

Le traitement des troubles du sommeil ne se limite pas à la simple prescription d'un hypnotique. Il n'est établi qu'au terme d'une démarche diagnostique et étiologique précise. Si la prescription d'un hypnotique est retenue, elle doit s'inscrire dans une prise en charge globale incluant notamment les conseils hygiéno-diététiques (CHD). La durée globale du traitement ne doit pas excéder en général 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie, nécessaire pour éviter un rebond d'insomnie et la survenue d'une dépendance physique ou psychique avec ces substances. Aussi, il est préconisé d'instaurer un contrat thérapeutique avec les patients, notamment les plus à risque (antécédents d'alcoolisme ou autres dépendances). Les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines doivent être informés et sensibilisés au risque possible de somnolence, aux conséquences potentiellement dramatiques. L'absorption de boissons alcoolisées est formellement déconseillée au cours du traitement. La prise doit avoir lieu immédiatement avant le coucher afin d'éviter la survenue d'effets secondaires.

4.7) Effets indésirables

L'un des effets délétères les plus fréquents avec les hypnotiques est la **somnolence résiduelle le lendemain de la prise**. Cet effet peut d'autant plus survenir que la $t_{1/2}$ est longue. Elle est fonction de la dose, des caractéristiques pharmacologiques de la molécule et de la susceptibilité du sujet (état physiologique et âge). Elle emprunte une symptomatologie variée : somnolence diurne, asthénie, impression de faiblesse, sensation vertigineuse. L'association à d'autres dépresseurs du SNC (alcool, neuroleptiques, etc.) potentialise cet effet, conduisant à un ralentissement psychomoteur important, une apathie, des troubles de la coordination, une confusion mentale. Les BZD ont un **effet amnésiant en aigu**, effet utilisé en thérapeutique dans la prémédication. Cet effet peut cependant devenir gênant en dehors de ces circonstances. Il s'agit essentiellement d'une **amnésie antérograde** qui survient surtout à des doses élevées, dans les heures qui suivent la prise du médicament. Les PA sont particulièrement sensibles à cet effet. **La prise prolongée de BZD expose les patients à un risque de dépendance même lors de l'utilisation à des doses thérapeutiques**. Ce risque a été évalué à 10% si la durée du traitement est inférieure à 1 an et à 25-50% si elle dépasse 1 an. La dépendance aux BZD se manifeste par une dépendance psychique (développement d'une anxiété anticipatoire à la perspective de l'interruption du traitement) et d'une

dépendance physique. Celle-ci se traduit par un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Celui-ci se traduit par une simple réapparition de l'anxiété du fait de l'apparition de nouveaux symptômes. Des facteurs de risque favorisant le développement d'une dépendance aux BZD ont été identifiés : une durée de traitement supérieur à 3 mois ; prise de forte dose de BZD ; le profil de personnalité du sujet (névrotique, sujet présentant d'autres conduites addictives alcooliques, médicamenteuses ou produits illicites). Il est donc conseiller de respecter la durée de prescription de ces traitements et de pratiquer une diminution progressive de la posologie sur plusieurs jours afin d'éviter ce type d'incident. **Le rebond d'insomnie** est défini par l'aggravation de l'insomnie initiale (avant traitement) lors de l'arrêt brutal du traitement. Il est d'autant plus fréquent et intense que la dose du traitement est élevée et la durée prolongée. Il peut être évité par une réduction progressive et lente des posologies jusqu'à l'arrêt complet du traitement.

4.8) Surveillance des effets

Le suiti du patient repose sur l'interrogatoire qui permettra de déceler : l'apparition de l'effet recherché avec disparition de l'insomnie après avoir vérifié l'observance ; les modalités de prise de l'hypnotique (juste avant le coucher) ; la survenue des effets indésirables avec notamment la recherche d'effets résiduels au réveil ou dans la journée ; l'altération des fonctions cognitives et des fonctions mnésiques en particulier sont également le signe d'une mauvaise indication, et inversement, l'usage bref dans une bonne indication permet la récupération d'une efficacité psychique normale ; les éventuels risques de mésusage ou de conduite addictive avec les BZD. Il conviendra également de ne pas reconduire de façon systématique la prescription d'hypnotique mais plutôt d'envisager avec le patient l'arrêt du traitement selon des modalités précises (réduction de la posologie).

5) Le sommeil : architecture, troubles et évolution avec l'âge

5.1) Physiologie du sommeil

Le sommeil prend une place importante dans notre vie, non seulement parce que nous passons près d'un tiers de notre temps à dormir (à 60 ans vous aurez dormi 20 ans et rêvé 5 ans), mais aussi parce que le sommeil est un élément indispensable à notre équilibre physique et psychique. Le sommeil se découpe en phases identiques (sommeil lent, sommeil paradoxal, etc.) au cours de la vie mais l'organisation de ces phases diffère selon l'âge et les individus. Ainsi, nous ne sommes pas tous égaux face au besoin de sommeil. La société, depuis quelques décennies, ne favorise pas un sommeil de qualité (le rythme de vie s'est considérablement accéléré, le stress, etc.). Nous avons tous rencontré à un moment ou un autre des troubles du sommeil. De plus, lorsque nous prenons de l'âge, le sommeil subit des perturbations diverses et variées et nous avons tendance à rêver de moins en moins. En effet, 40% des personnes de plus de 75 ans déclarent avoir des problèmes de sommeil. [16] Si la retraite rime avec repos et abolition des obligations sociales, le vieillissement ne va pas toujours de pair avec un sommeil de plomb.

Le sommeil est constitué de plusieurs cycles de 90 minutes environ qui se succèdent toute la nuit. Dans un cycle plusieurs stades s'enchaînent. Le sommeil normal comprend :

- le sommeil à ondes lentes
- le sommeil paradoxal (sommeil à activité rapide) [13]

5.1.1) *Sommeil à ondes lentes*

Il comprend 4 stades (identifiés par des enregistrements EEG) :

- la phase de sommeil lent léger (stades 1 et 2) : c'est le moment où l'individu passe d'un état d'éveil à l'endormissement. Sur cette période, le sommeil reste léger et manque de s'interrompre à la moindre perturbation extérieure. Le dormeur qui se réveille à ce moment-là n'aura pas eu la sensation d'avoir dormi.
- le dormeur passe ensuite en sommeil lent profond (stades 3 et 4) : son activité cérébrale ralentit de plus en plus et sa sensibilité au bruit et à la lumière diminue. Le dormeur est alors profondément endormi et il sera difficile de le réveiller. C'est durant cette phase que le corps récupère de la fatigue physique accumulée durant la journée.

5.1.2) Sommeil paradoxal

Par la suite, le sommeil paradoxal remplace le sommeil lent profond. Le dormeur passe d'une activité cérébrale ralentie à une activité cérébrale intense pratiquement comparable à celle d'une personne éveillée. C'est d'ailleurs à cette période-là que nous rêvons. Si notre cerveau est en pleine activité, les muscles de notre corps restent paralysés et le corps inerte, à part nos yeux qui opèrent des mouvements rapides en saccades et les organes pelviens qui se dilatent. C'est pendant le sommeil paradoxal que nous récupérons de la fatigue psychique et nerveuse. Le sommeil paradoxal marque la fin d'un cycle de sommeil. Entre chaque cycle, le dormeur passe par une phase de sommeil intermédiaire, durant laquelle il est sujet aux micros-réveils dont il n'aura pas souvenir.

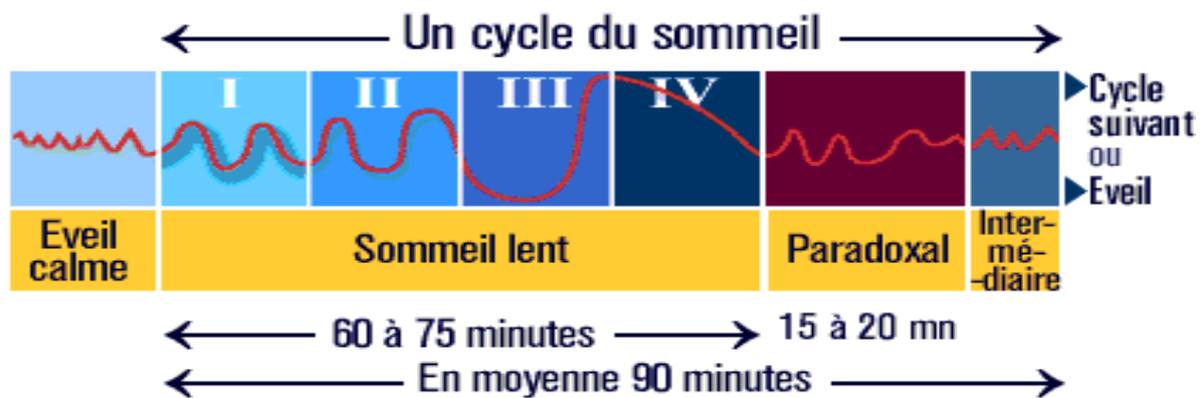


Figure 4 : Le cycle du sommeil et ses différents stades [17]

La composition de chaque cycle évolue au cours de la nuit : en première partie de la nuit, le sommeil est majoritairement constitué de sommeil lent profond alors qu'en fin de nuit, ce sont les sommeils lents légers et paradoxaux qui prédominent. Nous dormons en moyenne entre 4 et 6 cycles par nuit, soit 6 à 9 heures. Cependant, ce nombre diffère d'un individu à l'autre : 3 cycles suffiront à un court dormeur alors qu'un long dormeur aura besoin de 7 cycles pour bien récupérer. La quantité et le rythme de notre sommeil dépendent de notre horloge biologique (située dans l'hypothalamus et déterminée génétiquement) qui régule l'alternance entre les phases d'éveil et de sommeil en 24 heures : c'est elle qui conditionne donc notre heure d'endormissement le soir et notre heure de réveil le matin. Au cours de notre vie, l'horloge interne est modulée par notre environnement et notre vie sociale : activités nocturnes, réveil matinal pour aller travailler, etc.

5.2) Troubles du sommeil [18]

5.2.1) Définition de l'insomnie [13]

L'insomnie se définit comme étant la diminution de la durée habituelle de sommeil et/ou l'atteinte de la qualité de celui-ci avec un retentissement sur la qualité de la veille du lendemain. Il existe :

- des insomnies par difficulté d'endormissement (anxiété, surmenage) ;
- des insomnies par réveils fréquents dans la nuit ;
- des insomnies par réveil précoce (dépression).

Pour diagnostiquer une insomnie, la difficulté à dormir doit avoir un impact négatif sur la fonction quotidienne. [19] L'insomnie aiguë peut durer d'une nuit à quelques semaines. L'insomnie chronique est définie par des troubles apparaissant au moins 3 nuits par semaine pendant plus de 4 semaines, elle est souvent secondaire à un trouble anxieux et/ou dépressif qu'il convient de traiter.

5.2.2) Troubles bénins du sommeil

Il en existe plusieurs : endormissement difficile (supérieur à 30 minutes) ; réveils nocturnes ; insomnie occasionnelle ; nycturie (celle-ci augmente avec l'âge, 50% des PA de plus de 70 ans se lèvent au moins une fois la nuit) ; les parasomnies (somniaquie, crampes nocturnes des membres inférieurs, cauchemars).

5.2.3) Pathologies du sommeil

• les insomnies chroniques : c'est une maladie à ne pas prendre à la légère. Elle touche environ 40% des sujets de plus de 75 ans. C'est le **trouble du sommeil le plus fréquent**. Si l'insomnie n'a aucune cause identifiable, on parle d'insomnie primaire. Si elle découle d'autres pathologies somatiques et/ou psychiques (maladies cardiaques, démences, Parkinson, dépression, anxiété, etc.) ou de la prise de médicaments, on parle alors d'insomnie secondaire. Celle-ci est plus fréquente, elle ne suggère pas que d'autres affections « provoquent » l'insomnie, mais plutôt que l'insomnie et les autres affections coexistent, et peuvent chacune justifier une attention et un traitement. [19]

- ronflement et syndrome d'apnées du sommeil : nous considérons le ronflement, bruit respiratoire émis pendant le sommeil en raison d'une réduction du calibre des voies respiratoires, comme un phénomène anodin. Cependant, la présence de ronflements s'arrêtant régulièrement pour reprendre bruyamment ainsi qu'une personne qui s'endort facilement la journée sont des éléments qui doivent amener à suspecter un syndrome d'apnées du sommeil et à consulter son médecin traitant.
- syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil : ils sont à l'origine d'éveils nocturnes. Ce syndrome touche 45% des PA et plus particulièrement les femmes âgées. Sa fréquence augmente avec l'âge et le traitement par antidépresseur.
- syndrome des jambes sans repos : il se traduit par des sensations désagréables au niveau des jambes et des bras qui surviennent le soir, au repos. Ces sensations peuvent prendre la forme de paresthésies (picotements, fourmillements, engourdissements, sensations de brûlures et d'électricité) ou de dysesthésies (augmentation ou diminution de la sensibilité). Ces sensations s'accompagnent d'un besoin irrésistible de bouger sans cesse ce qui retarde l'endormissement. Le syndrome des jambes sans repos touche 15% des PA. Pour apaiser ce syndrome, la personne peut prendre une douche fraîche ou passer un gant froid sur les jambes.

5.2.4) *Conséquences sur la santé*

A court terme, le manque de sommeil peut entraîner des effets néfastes sur l'organisme, tels que la sensation de fatigue et de somnolence diurne, des troubles de l'humeur (anxiété, irritabilité), des difficultés de concentration et de mémorisation. En revanche, si la durée et/ou la qualité du sommeil est perturbée de manière importante et à long terme, cette situation peut engendrer d'autres conséquences plus sérieuses la santé. Ces troubles peuvent entraîner des troubles de sécrétion de 2 hormones qui jouent un rôle dans la régulation de l'appétit. En effet, par manque de sommeil, la LEPTINE qui réduit la prise alimentaire voit sa production diminuée, et la GHRELIN qui stimule l'appétit voit sa production augmentée. Ces modifications vont induire plusieurs phénomènes : l'augmentation de l'appétit et donc le risque de surpoids pouvant conduire jusqu'à l'obésité ; le dérèglement du taux de sucre dans le sang : ne pas assez dormir ou à l'inverse trop dormir serait associé à un risque accru de souffrir de diabète ou d'intolérance au glucose ; la déprime qui peut aller jusqu'à la dépression, car en effet, le risque de développer une dépression est 4 fois plus élevé chez une personne insomniaque ; l'augmentation de la douleur ; diminution des défenses immunitaires.

Les plaintes relatives au sommeil sont fréquentes mais elles ne correspondent pas forcément à une insomnie, surtout chez la PA. Elles peuvent être liées à des douleurs, une anxiété, des problèmes urinaires, etc. Il existe de plus des modifications physiologiques du sommeil avec l'âge. [20]

5.3) Perception du sommeil chez la personne âgée [18]

5.3.1) *Evolution du sommeil avec l'âge*

Le vieillissement entraîne des modifications qualitatives et quantitatives du sommeil. Les paramètres qui se modifient au cours du vieillissement sont les suivants :

- Dans sa globalité, la quantité de sommeil se réduit significativement peu : un PA dort en moyenne 7 heures par jour contre 8 heures pour un adulte.
- Le sommeil lent profond (stades 3 et 4 du sommeil) se raréfie de manière importante ainsi que le sommeil paradoxal d'où cette sensation d'avoir un sommeil plus léger qu'avant.
- Un sommeil plus léger entraîne quant à lui des réveils nocturnes plus fréquents qu'à 20 ou 30 ans. Ces nombreux réveils nocturnes ont l'inconvénient avec l'âge de durer plus longtemps car le délai d'endormissement augmente avec l'âge (25 minutes à 15ans et 45 minutes au-delà de 75 ans) alors nous peinons à nous rendormir, nous tournons dans notre lit, etc.
- Il n'est pas rare qu'avec l'âge les personnes se plaignent d'un réveil prématuré et définitif (3h-4h du matin). Ce phénomène s'explique de la manière suivante : avec l'âge, notre horloge biologique a tendance à faire avancer l'heure du coucher le soir. Le besoin de sommeil étant identique voire moindre qu'avant, il est normal de se réveiller plus tôt puisque le besoin de sommeil est assouvi.
- Le dérèglement de l'horloge biologique est en partie causé par un changement hormonal : avec l'abaissement de la luminosité, le corps humain sécrète naturellement une hormone appelée mélatonine qui règle notre horloge interne sur la position du sommeil. Or, cette sécrétion se réduit considérablement avec l'âge, conséquence d'une moindre exposition/réception (problèmes de vue) à la lumière naturelle durant la journée qui va amoindrir la quantité de sécrétion de mélatonine la nuit.
- Toutes ces modifications amènent la PA vers un état de somnolence diurne qui l'incitera à faire une ou plusieurs siestes plus en moins longues en cours de journée pour compenser sa dette de sommeil.

Ces effets du vieillissement sur le sommeil sont normaux et variables selon les individus. Ils peuvent cependant s'accroître selon les modes de vie : par exemple, une personne qui reste toute la journée chez elle sans activité physique ni exposition à la lumière du jour, aura un sommeil plus fragile.

5.3.2) *Troubles du sommeil chez le sujet âgé : normal ou pathologique ?*

Le sommeil évolue donc avec l'âge, et la prévalence des plaintes concernant le sommeil augmente dans les populations âgées. Cet accroissement de la fréquence des plaintes pourrait être en rapport avec ces différents facteurs qui se modifient au cours du vieillissement, mais il devient de plus en plus difficile de discerner en vieillissant si les troubles du sommeil relèvent d'une situation normale ou d'une pathologie, les causes des troubles du sommeil étant souvent multiples chez le PA. La prévalence des troubles spécifiques du sommeil tels que le syndrome d'apnées du sommeil et les mouvements périodiques des jambes est plus importante chez le PA que chez le sujet jeune. Les PA souffrent de baisse de l'efficacité ou efficacité du sommeil, d'éveils fréquents et prolongés au cours de la nuit et de réveils matinaux précoces [21] [22]. Ces troubles invalident de façon importante le PA du fait de la somnolence qu'ils entraînent pendant la journée. Inversement, cette somnolence retentit sur la qualité du sommeil nocturne, l'ensemble du processus pouvant participer à une désinsertion socio-familiale surtout si le PA est contraint à rester allongé une grande partie du temps ou rendu inactif du fait de déficits sensori-moteurs.

Indépendamment du fait que le vieillissement entraîne des changements physiologiques dans la structure du sommeil et des rythmes veille-sommeil, d'autres facteurs (somatiques, psychologiques, sociologiques et culturels) peuvent aussi perturber le sommeil. La plainte de sommeil peut par exemple être en rapport avec des règles d'hygiène de vie défectueuses, et/ou témoigner soit d'un trouble spécifique du sommeil, soit d'une affection somatique ou psychiatrique qui requière un traitement spécifique, car on note également une augmentation de ces affections associées aux troubles du sommeil chez le PA. [21] En effet, certains troubles du sommeil nécessitent un traitement car ils sont d'origine interne : neurologique, respiratoire, cardiaque, etc. Les personnes atteintes de ces pathologies vivent leur trouble du sommeil comme un véritable handicap dans la vie quotidienne.

Une forte prévalence de comorbidités médicales et psychosociales ainsi que la polymédication, plutôt que le vieillissement en soi, sont les principales raisons de l'augmentation de la prévalence des troubles du sommeil à mesure que la population

vieillit, et nécessitent donc une approche prudente et un suivi méticuleux. Une préoccupation majeure, souvent sous-estimée, est la forte relation entre les troubles du sommeil et les problèmes médicaux graves chez les PA. L'hypertension et la dépression sont des exemples de maladies qui sont plus susceptibles de se développer chez les personnes souffrant de troubles du sommeil. Inversement, les personnes atteintes de l'une de ces maladies sont plus à risque de développer des troubles du sommeil. [19]

5.3.3) *Insomnie chez le sujet âgé* [19]

Les PA considèrent qu'un sommeil de qualité est un élément essentiel pour être en bonne santé. Une enquête auprès de plus de 1 000 Américains âgés de 50 ans et plus (dont 43% avaient 65 ans ou plus) a révélé que 80% avaient répondu « beaucoup » lorsqu'on leur a demandé si le sommeil était important pour un vieillissement en bonne santé. Dans la même enquête, et contrairement au mythe selon lequel les adultes plus âgés ont besoin de moins de sommeil, 45% pensaient avoir besoin de plus de sommeil maintenant que lorsqu'ils étaient plus jeunes et 25% pensaient avoir un « problème de sommeil ».

Etude aux Etats-Unis : Alors que la prévalence de l'insomnie dans la population générale a été estimée à 10-20%, les études chez les PA ont trouvé des fréquences plus élevées. Dans une étude portant sur plus de 9000 adultes de plus de 65 ans, 42% des participants ont eu des difficultés à s'endormir et à rester endormi avec une prévalence plus élevée chez les PA en mauvaise santé et qui prenaient des médicaments pour divers problèmes médicaux. Les participants déprimés étaient 2,5 fois plus susceptibles de déclarer une insomnie, et ceux présentant des symptômes respiratoires étaient 40% plus susceptibles de le faire.

L'insomnie chez le PA est associée à une morbidité et une mortalité importantes. Les sujets qui ont des difficultés à dormir signalent une diminution de la qualité de vie et une augmentation des symptômes de dépression et d'anxiété. Les siestes et le fait dormir moins de 7 heures par nuit ont été associés à un risque accru de chutes. Des difficultés à déambuler, des troubles de l'équilibre et des problèmes de vue sont également associés à un sommeil de mauvaise qualité, même après avoir contrôlé l'utilisation de médicaments. Le risque d'augmentation de la mortalité chez le PA a été associé au fait de prendre plus de 30 minutes pour s'endormir et avec une efficacité de sommeil (pourcentage du temps de sommeil par rapport au temps total au lit) inférieure à 80%. Une grande partie des insomnies observées chez les PA est susceptible d'être associée à une maladie psychiatrique. On sait depuis

longtemps que la dépression et l'insomnie sont associées et que la présence d'une humeur dépressive peut entraîner une insomnie. De nombreuses études ont suggéré que l'insomnie non traitée est un facteur de risque de récurrence et d'apparition de dépression. Dans l'enquête de 2003 de la *National Sleep Foundation* auprès d'adultes âgés de 65 ans et plus, les personnes souffrant de troubles médicaux, y compris les maladies cardiaques et pulmonaires, ont signalé plus de troubles du sommeil et une insatisfaction plus grande. Des douleurs associées à l'arthrose, au cancer ou au diabète, l'essoufflement dû à une maladie pulmonaire chronique obstructive ou à une insuffisance cardiaque congestive, une nycturie due à une hypertrophie de la prostate et des troubles neurologiques liés à des accidents vasculaires cérébraux ou à la maladie de Parkinson ont tous été associés à des troubles du sommeil et à l'insomnie.

De nombreuses PA prennent régulièrement plusieurs médicaments, on parle alors de polymédication. Les médicaments utilisés pour traiter diverses pathologies chroniques sous-jacentes contribuent également aux perturbations du sommeil, notamment les bêtabloquants, les bronchodilatateurs, les corticostéroïdes, les décongestionnants et les diurétiques, ainsi que d'autres médicaments indiqués dans les troubles cardiovasculaires, neurologiques, psychiatriques et gastro-intestinaux. Les médicaments utilisés pour traiter la dépression, tels que les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS : sertraline, fluoxétine, paroxétine, citalopram, escitalopram, etc.) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN : duloxétine, venlafaxine, etc.) peuvent également provoquer ou accentuer l'insomnie. En plus des médicaments sur ordonnance, les PA prennent souvent des produits en vente libre qui peuvent provoquer ou amplifier les troubles du sommeil, comme par exemple les médicaments contre la toux et le rhume, en particulier ceux contenant de la pseudoéphédrine, ainsi que tout produit contenant de la caféine ou de la nicotine.

Le diagnostic d'insomnie chez le PA nécessite que le patient ait de la difficulté à s'endormir ou à rester endormi pendant au moins un mois et qu'une altération du fonctionnement diurne résulte de cette difficulté. Le diagnostic différentiel de l'insomnie chronique n'est pas évident, en particulier pour les PA chez qui de nombreuses comorbidités médicales et psychosociales peuvent exister, avec bien sûr la polymédication qui s'en suit. Par conséquent, un bilan de santé approfondi est essentiel, en prenant en compte tous ces paramètres. Il est important de déterminer si l'insomnie de l'individu est primaire ou secondaire. Les PA ont souvent plus d'un facteur étiologique responsable de l'insomnie. Un algorithme de diagnostic des troubles du sommeil chez les PA a été proposé :

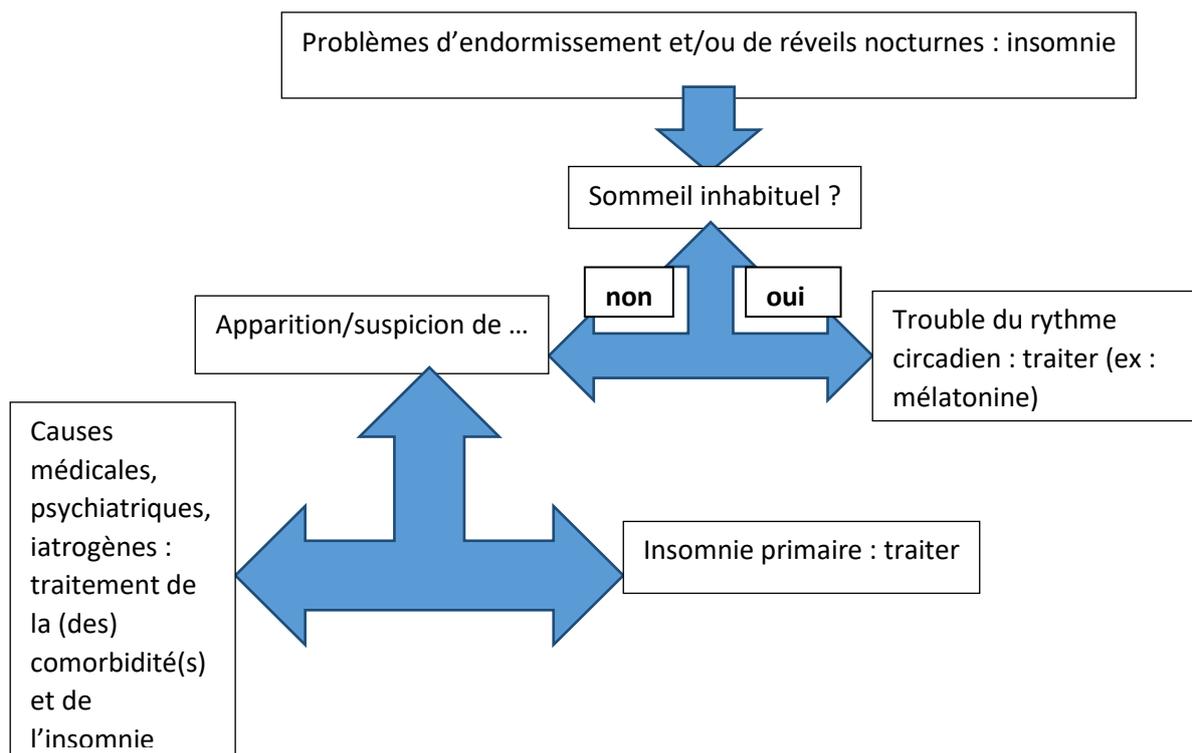


Figure 5 : Algorithme de diagnostic des troubles du sommeil chez les patients âgés [19]

6) Les personnes âgées et les benzodiazépines

6.1) Modifications liées à l'âge dans la pharmacocinétique et la pharmacodynamie des benzodiazépines

Le vieillissement est caractérisé par une altération progressive des capacités fonctionnelles de tous les organes, une réduction des mécanismes homéostatiques et une réponse altérée à la stimulation des récepteurs. Ces changements physiologiques liés à l'âge influencent à la fois la pharmacocinétique (PK) et la pharmacodynamie (PD) des médicaments chez les PA. Les changements PK et PD ainsi que la polymédication et les comorbidités peuvent modifier considérablement l'effet du traitement pharmacologique avec l'âge. [23] Les modifications PK liées à l'âge affectent principalement l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du médicament. Avec la même concentration de médicament au site d'action, des différences dans la réponse à plusieurs médicaments ont été observées chez les PA par rapport aux patients plus jeunes. Les PA sont particulièrement sensibles aux effets des médicaments fréquemment prescrits agissant sur le SNC, tels que les BZD, avec un potentiel élevé d'effets indésirables. En raison des changements PD, un ajustement de la dose de ces médicaments est donc recommandé chez les PA. Les professionnels doivent être conscients des changements physiologiques liés à l'âge qui affectent plusieurs systèmes d'organes et de leurs conséquences sur l'effet des médicaments fréquemment prescrits aux PA. [24] Les changements PK et PD liés à l'âge augmentent donc le potentiel de certains effets indésirables chez les PA. Les effets indésirables importants qui peuvent être associés à l'utilisation de BZD chez les PA comprennent les chutes, les troubles cognitifs, la sédation et les troubles de la conduite, qui sont tous particulièrement liés à la longue $t_{1/2}$ des BZD. Les femmes âgées souffrant de troubles médicaux et psychiatriques concomitants et qui prennent plusieurs médicaments constituent le groupe le plus consommateur de BZD chez les PA, et le groupe le plus susceptible d'éprouver des effets indésirables. [25]

Les médications hypnotiques et sédatives doivent donc être faites avec prudence compte tenu de la PK et de la PD particulière du PA. [26] La $t_{1/2}$ des BZD est habituellement allongée chez les PA pour deux raisons essentielles : le volume de distribution est augmenté et la clairance est diminuée. La $t_{1/2}$ est le rapport entre le Volume de distribution (Vd) et la Clairance (Cl) : $t_{1/2} = 0.7 \times Vd / Cl$

6.2) Recommandations pour l'utilisation des benzodiazépines chez la personne âgée

La classification la plus utile au pharmacien est de nature PK. En effet, les principales BZD peuvent être répertoriées en fonction de leur t1/2 et de leur métabolisation en métabolites actifs. Il est possible de les classer en 2 groupes : t1/2 courte (< 20 heures) et longue (≥ 20 heures). [27]

▶ À utiliser préférentiellement : benzodiazépines à «demi-vie courte» (< 20 heures)⁴

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

▲ À éviter : benzodiazépines à «demi-vie longue» (≥ 20 heures)⁴

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

Figure 6 : Choix d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans. [28]

Du fait des modifications PK chez le PA (vitesse d'élimination diminuée, sensibilité accrue du SNC aux psychotropes), les BZD et notamment les apparentés aux BZD doivent être prescrits à faibles doses en utilisant des produits à t_{1/2} courte et sans métabolite actif afin de limiter le risque d'accumulation. [29] Les BZD à t_{1/2} longue (seuil généralement admis > 20h) sont considérées comme inappropriées chez les PA, du fait d'un sur-risque iatrogénique [30] [31]. Elles sont pourtant très prescrites dans cette population. Les PA sont souvent polymédicamentés mais les interactions médicamenteuses sont rares avec les BZD sauf en cas d'association de deux BZD qui entrent en concurrence au niveau de leurs sites cérébraux. [32] Sur les 2 millions de Français de plus de 65 ans consommant de façon chronique des BZD en 2007, la moitié se voit prescrire des BZD à t_{1/2} longue, y compris après 85 ans [33]. Une étude française a montré que 66% des patients arrivant en court séjour gériatrique avaient au moins un médicament inapproprié lors de l'admission : les BZD de t_{1/2} longue étaient au premier plan. [34] En plus des effets indésirables « classiques » des BZD (troubles cognitifs, troubles psychomoteurs et du comportement, accidents de la route, perte d'autonomie), les BZD à t_{1/2} longue seraient encore plus à risque de chutes traumatiques, [35] [36] [37] [38] et majorent le risque de fractures de hanches, notamment à forte dose au long cours. [39] [40] [41] [35]

Il est recommandé d'envisager un sevrage chez tout sujet âgé prenant une BZD de manière chronique, [42] [43] le sevrage pouvant améliorer la qualité du sommeil [44] et les performances cognitives. [45] En cas de nécessité, les prescriptions de BZD recommandées chez la PA doivent être argumentées au regard d'une évaluation de la balance bénéfice/risque prenant en compte les connaissances récentes sur les effets délétères des psychotropes, en particulier chez la PA. [46] [47] [48] Les BZD les plus maniabiles sont donc celles présentant une t_{1/2} courte et peu métabolisées (sans métabolite actif) comme par exemple l'oxazépam. Elles sont plus volontiers prescrites chez la PA et l'insuffisant rénal ou hépatique.

6.3) Risques de l'utilisation des benzodiazépines dans la population âgée

L'iatrogénie médicamenteuse est fréquente et grave chez le PA, mais en grande partie évitable. L'âge, en lui-même, ne semble pas être un facteur de risque d'accident iatrogénique, mais il est un facteur de gravité de ces accidents, comme la polyopathie. [49] Ces médicaments exercent des effets indésirables aux doses thérapeutiques, notamment dans la population âgée, et ce pour les raisons suivantes : d'une part, les PA présentent plus d'effets indésirables avec les BZD que les sujets jeunes à cause des modifications PK liées à l'âge que

nous avons vues précédemment ; d'autre part, l'utilisation des BZD chez le PA pose le problème de leur faible index thérapeutique, la fourchette thérapeutique étant faible entre les doses sédatives et les doses anxiolytiques. [50]

6.3.1) Effet sédatif

Les effets indésirables les plus fréquents des BZD sont la **sédation** et les **troubles de l'attention** ; ces effets sont plus fréquents chez la PA et sont potentialisés par l'administration concomitante d'alcool ou d'autres sédatifs centraux. Les BZD et apparentés ont d'autant plus de risque d'altérer la vigilance du PA que celui-ci est enclin à somnoler pendant la journée. Plus encore que chez le sujet jeune, il faut éviter le piège de la sédation, c'est-à-dire le risque de surdosage qui rend le PA « fatigable » et l'empêche d'être actif, diminuant ainsi ses facultés de socialisation. Cependant, la sédation n'est pas toujours un effet indésirable, puisqu'il est parfois recherché par le prescripteur, notamment en psychiatrie. Dans la plupart des cas, cet effet est gênant et survient, comme nous l'avons dit précédemment, à des posologies proches des posologies anxiolytiques. Il peut notamment induire des chutes chez le PA. En effet, les PA sont plus exposés au risque de chute. Des doses journalières élevées et des traitements prolongés supérieurs à 2 semaines sont plus à risque de fractures. [51]

6.3.2) Troubles cognitifs

Plusieurs facteurs peuvent augmenter le risque de troubles cognitifs d'origine médicamenteuse chez les PA, notamment les déséquilibres des neurotransmetteurs (exemple : acétylcholine), les modifications liées à l'âge de la PK et de la PD, ainsi que la polymédication. Presque tous les médicaments peuvent provoquer des troubles cognitifs chez les personnes sensibles. Cependant, certaines classes sont généralement impliquées, dont les BZD. Des stratégies préventives visant à éviter les médicaments à haut risque lorsque cela est possible, à ajuster les doses de manière appropriée en fonction des changements liés à l'âge et un suivi rapproché peuvent empêcher ces troubles. [52] Les perturbations cognitives se caractérisent par une amnésie antérograde, une diminution du rappel des événements à court terme et une augmentation des pertes de mémoire. [25] Les BZD provoquent des troubles cognitifs à court terme, en particulier dans la mémoire, l'apprentissage, l'attention et la capacité visio-spatiale, et elles sont également associées au développement de perturbations cognitives durables. [53] La présence de troubles cognitifs préexistants représente un risque de déclin cognitif majeur

avec la prise de BZD. Malgré le fait que les BZD soient associées à certains déficits cognitifs irréversibles, la fonction cognitive, après une réduction progressive du traitement, s'améliore néanmoins considérablement. [54]

6.3.3) *Phénomène de dépendance*

L'utilisation prolongée des BZD doit être évitée en raison du risque de dépendance, qui est un problème grave chez les PA. Une dépendance aux BZD non diagnostiquée et non traitée peut entraîner de graves complications médicales. [25]

Ce phénomène de dépendance peut rendre le sevrage difficile. Lors du sevrage, en effet, des signes cliniques nouveaux peuvent apparaître : fatigue physique, troubles du sommeil, céphalées, vertiges, tremblements, sudation, constipation, hallucinations, délire, etc. Le sujet redoute alors l'arrêt thérapeutique. Il est aussi recommandé de pratiquer une diminution progressive de la posologie afin d'éviter ce type d'accidents. Quand les BZD sont arrêtées brutalement, un syndrome de sevrage peut se manifester. La prévalence de ces syndromes de sevrage a été estimée entre 0 et 100% selon les études en fonction de la durée de prescription. Il est intéressant de noter qu'environ 40% des patients traités pendant au moins 6 mois avec une BZD peuvent présenter un syndrome de sevrage après arrêt brutal du traitement. [55] Les symptômes sont essentiellement des tremblements, de la confusion mentale, de l'anxiété et de l'insomnie.

Des symptômes sévères tels que des convulsions et des manifestations psychotiques peuvent survenir, ainsi qu'une augmentation sensible de la pression artérielle et une ischémie myocardique en cas d'arrêt brutal. La consommation antérieure d'alcool et un bas niveau culturel peuvent majorer le syndrome de sevrage. [56]

Les « signaux d'alarme » pour un PA qui devient dépendant des BZD sont : une utilisation à long terme ; rebond de l'anxiété et de l'insomnie lors du retrait du médicament ; forte envie de consommer des BZD ; conduire sous l'influence des BZD ; utilisation de BZD malgré les chutes ; l'utilisation de BZD en plus d'autres hypnotiques ; et l'utilisation continue des BZD malgré les recommandations des médecins de les arrêter. [53]

6.3.4) *Risque de toxicité*

Les BZD sont souvent prescrites en première intention par les médecins généralistes chez les patients souffrant de différents troubles psychiatriques. Mais elles contribuent parfois à

retarder la prescription du traitement adéquate, conduisant ainsi à une plus longue durée de maladie non traitée chez les patients souffrant de troubles dépressifs et anxieux. Les avantages bien établis de l'utilisation des BZD dans la pratique clinique comprennent l'efficacité, la rapidité d'action, la polyvalence et la sécurité. Parmi les inconvénients, les BZD peuvent provoquer des effets indésirables cognitifs, une asthénie et une mauvaise utilisation/abus. L'ingestion massive de BZD à des fins suicidaires peut avoir, dans certains cas, de graves conséquences mettant la vie en danger. Par conséquent, une attention particulière doit être accordée à la prescription de ces médicaments à des populations particulières, telles que les PA. Chez ceux-ci, leur prescription doit être sur une durée limitée et particulièrement surveillée en cas de facteurs de risque, car ils peuvent être dangereux en cas de surdosage. [57]

Les **intoxications aiguës par BZD seules** sont à l'origine d'un coma calme, hypotonique, rarement très profond mais qui peut s'accompagner de complications respiratoires. Les BZD de courte durée provoquent des comas qui s'aggravent rapidement. Toutes les BZD potentialisent très fortement les effets dépresseurs du SNC des autres psychotropes sans oublier l'alcool, avec le risque respiratoire que cela représente. Chez les sujets âgés, l'intoxication aiguë par les BZD est parfois responsable d'un coma peu profond mais prolongé. La pérennisation de cet état s'accompagne de complications respiratoires, à savoir un encombrement bronchique et une bronchopneumopathie de surinfection et nécessite une ventilation assistée souvent prolongée. Il existe chez ces patients une grande hypotonie musculaire pouvant être à l'origine de difficultés de sevrage du respirateur. [58]

Traitement de l'intoxication aiguë par les BZD : [58]

- **Traitement symptomatique** : il faut surveiller de façon attentive les patients présentant un trouble de vigilance mais qui ne sont pas intubés. La ventilation assistée est habituellement de courte durée sauf dans le cas de certains sujets âgés et lors de l'association très fréquente avec d'autres psychotropes.
- **Traitement évacuateur** : le lavage gastrique est inutile lors d'une intoxication pure par BZD. Une décontamination gastro-intestinale précoce, dans l'heure qui suit l'ingestion, par charbon activé per os, sera réalisée chez un sujet conscient.
- **Traitement spécifique** : le flumazénil est efficace et bien toléré dans les intoxications pures. Le flumazénil, imidazobenzodiazépine, est un antagoniste des BZD et apparentés (zolpidem, zopiclone) : il bloque spécifiquement, par inhibition compétitive, les effets exercés sur le SNC par les molécules qui agissent au niveau des récepteurs des BZD. Les effets hypnotique et

sédatif des BZD sont rapidement neutralisés par le flumazénil injecté par voie intraveineuse et peuvent réapparaître progressivement dans les heures qui suivent, selon la t1/2 des produits et le rapport existant entre les doses d'agoniste et d'antagoniste administrées. Le flumazénil est utilisé dans la prise en charge de diagnostics de comas toxiques, d'intoxications par BZD et dans les interruptions de sédations dues aux BZD. [59] Il ne raccourcit pas la durée de l'intoxication mais en modifie l'expression clinique. Le flumazénil est particulièrement utile comme test diagnostique lors d'un trouble de conscience, ainsi que pour éviter l'intubation lorsqu'elle n'est pas souhaitable (jeune enfant, insuffisant respiratoire chronique, personne âgée). [58]

Les BZD sont parmi les médicaments les plus fréquemment ingérés dans les intoxications. Les PA peuvent être plus à risque que les sujets plus jeunes en raison d'une altération du métabolisme et d'une sensibilité accrue aux BZD. Une étude a évalué la toxicité des BZD chez les PA qui ont tenté de se suicider. [60] Une étude rétrospective des admissions à l'hôpital après un empoisonnement aux BZD a été réalisée. Au cours d'une période d'observation de 2 ans, 387 patients ont été admis pour cause d'empoisonnement aux BZD. Le médicament le plus fréquemment ingéré était le bromazépan, le second était le diazépan. L'incidence du coma était plus élevée et la durée du séjour à l'hôpital plus longue chez les PA. L'insuffisance respiratoire est survenue plus fréquemment chez les PA. De plus, le flumazénil était plus fréquemment nécessaire dans le groupe des PA. Une surdose massive de BZD chez les PA peut être associée à une morbidité importante, notamment un coma profond avec une insuffisance respiratoire et même la mort. Le flumazénil est indiqué le plus souvent pour réduire la dépression du SNC et prévenir les complications de l'inconscience prolongée, mais le traitement de soutien et la bonne gestion des voies respiratoires des patients dans le coma sont le pilier du traitement de l'intoxication aiguë aux BZD.

Des données sur des admissions consécutives à un empoisonnement dans un service de toxicologie en Australie ont été analysées pour identifier les intoxications volontaires aux BZD, comme l'alprazolam, le diazépan ou autres BZD. [61] Les principaux paramètres étudiés étaient la durée du temps passé au service, l'admission aux soins intensifs, le coma, l'administration de flumazénil et la nécessité d'une ventilation artificielle. Il y a eu 2063 admissions pour une surdose de BZD : 131 surdoses d'alprazolam, 823 surdoses de diazépan et 1109 autres surdoses de BZD. La durée moyenne du temps passé au service dû à des surdoses d'alprazolam était de 19 h, ce qui était 1,27 fois plus élevé que pour les autres BZD.

Pour les patients présentant des surdoses d'alprazolam, 22% ont été admis en soins intensifs, ce qui était 2,06 fois plus élevé que pour les autres BZD. Le flumazénil a été administré à 14% des patients sous alprazolam et 16% ont été ventilés, ce qui était plus élevé par rapport aux autres surdoses de BZD (8% et 11%, respectivement). 12% des surdoses d'alprazolam ont entraîné un coma contre 10% pour les autres BZD. L'alprazolam est relativement plus toxique que les autres BZD en cas de surdosage. La prescription accrue d'alprazolam à des groupes de population présentant un ou plusieurs risques d'auto-intoxication est préoccupante et doit être bien étudiée.

5 ans après l'introduction du zolpidem sur le marché suisse, une étude a analysé 54 cas d'intoxication aiguë au zolpidem signalés au Centre suisse d'information toxicologique. [62] 0,01-0,02g de zolpidem est la dose thérapeutique recommandée. Mais seuls des symptômes bénins ont été observés dans les intoxications aiguës avec le zolpidem seul jusqu'à 0,6g. Les patients souffraient principalement de somnolence. Un seul patient anorexique est devenu comateux après ingestion de 0,6g de zolpidem. Aucun symptôme sévère n'est survenu chez les patients intoxiqués par le zolpidem seul. D'autre part, dans les intoxications combinées avec d'autres médicaments actifs sur le SNC ou l'éthanol, une dose de zolpidem aussi faible que 0,1-0,15g a induit le coma chez certains patients, même si la quantité de médicaments ingérés en plus n'aurait pas provoqué en soi un état comateux. Le flumazénil était un antidote efficace dans les intoxications, seules ou combinées, impliquant le zolpidem. En conclusion, nos résultats indiquent que les intoxications au zolpidem seul sont généralement bénignes. Cependant, dans les intoxications combinées, les patients peuvent développer un coma à des doses de zolpidem relativement faibles et doivent donc être surveillés pendant environ 24 heures.

Récente expérience avec le zolpidem aux États-Unis [14] : Le 10 janvier 2013, la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine a exigé des laboratoires qu'ils diminuent la dose initiale de zolpidem recommandée pour les femmes de 10 à 5 mg pour les formes à libération immédiate et de 12,5 à 6,25 mg pour les formes à libération prolongée. Des études avaient établi un seuil de 50 ng/ml, au-dessus duquel le zolpidem était associé à un risque accru d'effets indésirables, et donc à une diminution de la vigilance. Des études PK récentes ont révélé que 8 heures après l'administration de 10 mg de zolpidem à libération immédiate ou de 12,5 mg à libération prolongée, les femmes avaient plus fréquemment des concentrations sanguines de zolpidem supérieures à 50 ng/ml par rapport aux hommes (15 vs 3% pour la

forme immédiate ; 33 vs 25% pour la forme prolongée). Ainsi, la FDA a exigé le changement de posologie pour les femmes et a conseillé d'envisager une posologie plus faible pour les hommes. Les données chez les PA ont révélé que 10% des hommes et des femmes âgés avaient des taux sanguins supérieurs au seuil de 50 ng/ml 8 h après l'administration de 6,25 mg de zolpidem à libération prolongée. Des concentrations excessives ont donc été observées chez les PA 8 heures après l'ingestion, malgré l'utilisation de la dose inférieure recommandée en fonction de l'âge. D'après la liste des BZD et apparentés approuvés par la FDA aux Etats-Unis pour traiter l'insomnie, la dose gériatrique du zolpidem est de 5 mg. [19]

Peu de temps après les changements précédents, le *Drug Abuse Warning Network* (DAWN), un système de surveillance de la SP aux États-Unis, a publié un rapport en mai 2013 sur les admissions aux urgences liées au zolpidem qui impliquaient un effet indésirable. Entre 2005 et 2010, les admissions aux urgences impliquant du zolpidem ont augmenté d'environ 220%, passant de 6111 à 19 487. Les femmes étaient plus fréquemment impliquées dans un effet indésirable que les hommes (68 vs 32%). De plus, les PA étaient le plus souvent impliqués par rapport aux sujets plus jeunes (32% des rapports).

Ces deux rapports distincts impliquant le zolpidem sont conformes aux données PK existantes du zolpidem qui montrent une augmentation de l'aire sous la courbe (concentration plasmatique du médicament en fonction du temps) et une clairance plus lente chez les femmes et les PA. Ils fournissent des preuves supplémentaires concernant les effets indésirables potentiels liés à l'utilisation du zolpidem chez les PA.

6.3.5) Risques de chute et de fracture

Les chutes chez les PA représentent un problème de SP majeur. Les chutes constituent une des principales causes de blessures, d'hospitalisation et de décès chez les PA. [63] L'étiologie des chutes est généralement multifactorielle. Une proportion élevée de chutes chez les PA est liée à l'utilisation de BZD. Il est préférable d'utiliser des BZD à courte durée d'action, afin d'éviter des effets cumulatifs dans le temps prédisposant aux chutes. Des études indiquent systématiquement que l'utilisation de BZD est associée à une augmentation du risque de chutes et de fractures. [64] [65] Les BZD sont associées à des chutes à travers un certain nombre de mécanismes, notamment une augmentation du temps de réaction, une perturbation de l'équilibre et de la démarche, une sédation et une vision altérée. [64] [65] Il semble que le risque de fracture soit dose-dépendant et commence à 20% d'une dose journalière moyenne prescrite. On a estimé que l'exposition aux BZD augmente le risque de chute de 50%, et les

coûts annuels de traitement des chutes liées aux BZD dans l'Union européenne s'élèvent à 1,8 milliard d'euros. Les BZD sont particulièrement associées aux fractures de la hanche, ce qui est préoccupant car jusqu'à un tiers des patients atteints d'une fracture de la hanche décèdent dans l'année. [7] [14] Même lorsque les chutes n'entraînent pas de fractures, elles sont associées à la peur de nouvelles chutes et à la limitation conséquente des activités quotidiennes. Surtout, la diminution des BZD diminue le risque de chutes chez les PA. [65] Les PA qui ont un risque particulièrement élevé de chutes et de fractures sont celles qui présentent les troubles suivants : ostéoporose, perte sensorielle (vision diminuée, neuropathies périphériques, etc.), faiblesse musculaire, maladie de Parkinson, arthrite, polymédication. En effet, la consommation et/ou mauvaise utilisation de médicaments nécessaires pour gérer leurs pathologies est l'un des facteurs de risque les plus modifiables de chutes et de blessures liées aux chutes. Les médicaments augmentant le risque de chute comprennent les médicaments pour les maladies cardiovasculaires comme la digoxine, les antiarythmiques de type 1a et les diurétiques, les BZD, les antidépresseurs, les antiépileptiques, les antipsychotiques, les antiparkinsoniens, les opioïdes et les antispasmodiques urologiques. [63] Les patients qui vont souvent aux toilettes la nuit et ceux qui ont des antécédents de chutes sont également particulièrement vulnérables. [64] [65] [66]

2 878 admissions dans un service de soins aux PA ont été examinées pour déterminer l'association entre l'administration de BZD/apparentés aux BZD et l'incidence des chutes. [67] Les femmes sont tombées beaucoup plus fréquemment que les hommes et 7,5% des chutes ont entraîné des fractures. L'AVC était le diagnostic majeur le plus courant dans les cas de chute, suivi par l'infection, le parkinsonisme et la confusion.

Les médicaments agissant sur le SNC sont un facteur de risque de chutes et de fractures chez les PA. Un article a étudié l'utilisation des BZD et apparentés chez des patients admis dans deux hôpitaux finlandais à la suite d'une fracture de la hanche, en interrogeant le patient ou ses proches sur son utilisation des BZD et apparentés, en vérifiant le dossier médical du patient, et en analysant la présence de BZD dans le sérum et l'urine. [68] Des échantillons de sang et d'urine ont été prélevés à l'admission à l'hôpital. Un total de 223 patients atteints d'une fracture de la hanche ont été inclus dans l'étude, dont 71% étaient des femmes. L'âge moyen des femmes était de 80,5 ans et celui des hommes de 73 ans. 30% des patients ont déclaré qu'ils utilisaient des BZD. La BZD dans le sérum ou l'urine a été détectée chez 83 (37%) patients. Plus de la moitié des patients provenant de résidences (53%) et

d'établissements de soins (54%) étaient positifs aux BZD. Pour les résidents à domicile, la proportion de patients positifs aux BZD était de 29%. Chez 48% (40/83) des patients positifs aux BZD, le type de BZD n'a pas pu être identifié en raison d'un manque de données. Au total, 113 (51%) patients ont utilisé des BZD ou apparentés lorsque les résultats de laboratoire et les dossiers médicaux ont été pris en compte. 39% de ces patients étaient des résidents à domicile, 69% provenaient de résidence de soins et 76% d'établissement de soins. La concordance entre les dossiers médicaux et les résultats de laboratoire était de 32% chez les hommes et 59% chez les femmes, 38% chez les patients vivant en communauté, 63% chez les patients en résidence et 68% chez les patients en établissements de soins. En conclusion, la moitié des patients victimes d'une fracture de la hanche ont utilisé des BZD ou apparentés aux BZD. Les prévalences les plus élevées ont été trouvées dans les résidences et les établissements de soins, où il faut bien savoir que l'utilisation de médicaments contre le SNC augmente le risque de fracture de la hanche. L'analyse de la BZD dans le sérum semble être la méthode la plus fiable pour déterminer l'exposition aux BZD. Ce test en laboratoire pourrait être effectué en routine lorsque le PA est admis à l'hôpital en raison d'une chute et/ou en cas de fracture de la hanche. Le patient doit alors être informé des risques de l'utilisation des BZD, et d'autres chutes et fractures pourront ainsi être évitées.

Un article a étudié les liens entre l'exposition aux BZD et le risque de fracture de la hanche chez toutes les PA en Norvège ainsi que les liens entre l'exposition aux BZD et apparentés aux BZD et le moment de la fracture. [69] Une étude sur les personnes nées en Norvège avant 1945 a été menée. Des informations ont été obtenues sur toutes les prescriptions de BZD délivrées depuis 2004 jusqu'à 2010, ainsi que sur toutes les fractures primaires de la hanche de 2005 à 2010. Nous avons comparé les taux d'incidence des fractures de la hanche pendant l'exposition au médicament et la non-exposition.

La population de l'étude comprenait 906 422 personnes avec un âge moyen de 72,8 ans au 1er janvier 2005 (56% de femmes). Un suivi moyen de 5,2 ans a été réalisé. Au total, 218 775 personnes sont décédées (53% de femmes). Un total de 204 532 personnes (23%) ont reçu au moins une prescription d'anxiolytique pendant la période d'étude (69% de femmes). Des hypnotiques ont été prescrits à 275 372 personnes (30%), dont 67% de femmes. Les apparentés aux BZD étaient les médicaments les plus fréquemment utilisés. Plus de femmes que d'hommes ont acheté tous les groupes de médicaments étudiés ; pour les deux sexes, la consommation de médicaments était la plus répandue parmi les personnes nées en 1925–1929 et en 1930–1934. Au total, 39 938 personnes (âge moyen 83 ans ; 72% de femmes) ont subi

une fracture primaire de la hanche au cours de la période d'étude. Au total, 2 009 fractures (82% chez les femmes) sont survenues lors d'une exposition à des anxiolytiques, 35% chez les personnes nées en 1915–1924 et 41% chez celles nées en 1925–1934. Au total, 6 583 fractures (80% chez les femmes) sont survenues lors d'une exposition à des hypnotiques, 47% parmi les personnes nées en 1915–1924 et 36% parmi celles nées en 1925–1934. Dans cette étude, 675 personnes (9%) étaient exposées à la fois à des anxiolytiques et à des hypnotiques au moment de la fracture. La prévalence des fractures de la hanche était plus élevée chez les femmes exposées que chez les hommes exposés dans toutes les cohortes de naissance.

Le risque de fracture de la hanche était plus élevé chez les personnes exposées aux BZD à courte durée d'action que chez les personnes exposées aux BZD à longue durée d'action. Les analyses ont révélé un risque excessif de fracture de la hanche pour les BZD à courte durée d'action et les apparentés aux BZD uniquement. L'heure de la fracture de la hanche était disponible pour 3 323 (51%) des personnes ayant subi une fracture de la hanche lors d'une exposition à des hypnotiques. Les apparentés aux BZD étaient associés à un risque accru de fracture de la hanche la nuit, plus élevé que pendant la journée. La part des fractures de la hanche attribuables à l'exposition aux anxiolytiques a été estimée à 1,5% (BZD à courte durée d'action 0,7%, et BZD à action prolongée 1,0%) et l'exposition aux hypnotiques à 2,3% (apparentés aux BZD 1,9%). Le risque attribuable aux hypnotiques était deux fois plus élevé la nuit (4,0%) que le jour (2,1%). Concernant les apparentés aux BZD, les chiffres étaient respectivement de 3,3 et 1,7%. Lorsque toutes les BZD et apparentés ont été regroupés, le risque attribuable a été estimé à 3,2%.

Au total, 39 938 personnes (4,4%) ont subi une fracture primaire de la hanche. Le risque de fracture de la hanche était élevé pour les personnes exposées aux anxiolytiques et aux apparentés aux BZD. Le risque était le plus élevé en ce qui concerne les BZD anxiolytiques à courte durée d'action. Les apparentés aux BZD étaient associés à un risque plus élevé de fracture de la hanche la nuit que pendant la journée. Les PA présentaient un risque accru de fracture de la hanche lors de l'utilisation de BZD, y compris les BZD anxiolytiques à courte durée d'action et les apparentés aux BZD qui étaient auparavant considérés comme moins nocifs ; une prescription prudente est donc nécessaire.

Association entre la t1/2 des BZD et les chutes chez les PA : [70] Les BZD utilisées comme hypnotiques ont été associées à un risque accru de chutes chez les PA. Nous avons comparé le risque de chutes en ce qui concerne d'une part les BZD à courte durée d'action par rapport aux BZD à longue durée d'action, et d'autre part les BZD par rapport aux apparentés aux BZD

(zopiclone, zolpidem) chez les PA. Le risque de chutes a été considérablement augmenté par l'utilisation de BZD à action rapide, de BZD à action prolongée, et d'apparentés aux BZD par rapport aux non-utilisateurs. Le risque accru de chutes chez les PA était similaire dans chaque groupe et indépendant du t1/2. Cette étude a suggéré que tous les BZD, y compris les apparentés aux BZD, devraient être évités chez les PA.

Le zolpidem et d'autres hypnotiques sont devenus des médicaments préférentiels pour gérer l'insomnie. Ils sont largement utilisés chez les PA en raison d'une sécurité améliorée qui a été perçue par rapport aux BZD traditionnelles. Cependant, l'accumulation de données au cours des dernières années chez les PA a mis en lumière les effets indésirables possibles de ces médicaments et du zolpidem en particulier. [14] L'utilisation d'hypnotiques pour gérer l'insomnie chez les PA représente un défi clinique en raison des effets indésirables potentiels de ces médicaments tels que la sédation, le risque de chute ou de fracture, les troubles de la mémoire et de la marche. [71] Les BZD traditionnelles ont été largement supplantées par de nouveaux médicaments, les apparentés aux BZD tels que le zopiclone et le zolpidem.

Etude sur le zopiclone [72] : Une cohorte de 74787 PA Néo-Zélandais (pharmacies et sorties d'hôpitaux) ayant subi une première fracture entre le 1er janvier 2005 et le 31 décembre 2015 a été étudiée afin d'analyser l'association entre le risque de fracture et l'utilisation de zopiclone. Les résultats confirment que le risque de fracture est plus élevé avec l'utilisation de zopiclone par rapport à la non-utilisation. Les prescripteurs doivent être conscients que la relation entre l'âge et le risque de fracture n'est pas linéaire, et que les PA sont très sensibles au risque de fracture avec l'utilisation de zopiclone.

Etudes sur le zolpidem : impact du zolpidem sur les risques de fractures chez la PA

L'objectif de l'article est de déterminer si le zolpidem est une alternative plus sûre aux BZD. [73] Les prescriptions initiales chez de nombreux patients ont été identifiées dans les bases de données des pharmacies : prescription initiale de zolpidem (n = 43 343), d'alprazolam (n = 103 790), de lorazépam (n=150 858) ou de diazépam (n=93 618). Les nombres de fractures de la hanche nécessitant une hospitalisation ont été comparés avant et après une prescription initiale pour chaque traitement. Chez les PA, le risque de blessure avec le zolpidem dépassait celui de l'alprazolam et du lorazépam et était similaire à celui du diazépam.

Une étude a évalué le risque de fractures liées au zolpidem chez les PA souffrant d'insomnie. [74] Les données de santé sur l'ensemble de la population âgée sud-coréenne de janvier 2005 à juin 2006 ont été extraites. Les cas ont été définis étant comme des patients souffrant d'insomnie ayant reçu un diagnostic de fracture. 1508 personnes ont été incluses. 1058 cas de fracture ont été détectés chez des patients souffrant d'insomnie au cours de la période d'étude. Seules les maladies diagnostiquées avant la fracture ont été acceptées comme comorbidités. 431 patients ont été exposés au zolpidem et 703 patients ont été exposés à des BZD plus d'une fois. La fracture du fémur était la plus courante, et il n'y avait pas d'association entre un site de fracture particulier et un type d'hypnotique. L'exposition au zolpidem augmente le risque de fracture dans tous les groupes d'âge et de sexe concernant les sujets de plus de 65 ans. Les « bons » hypnotiques sont censés induire le sommeil rapidement avec une durée suffisamment longue et un effet résiduel faible, maintenir l'architecture du sommeil, minimiser la tolérance et la dépendance. Le zolpidem est a été reconnu par de nombreuses études comme un « meilleur » somnifère par rapport aux BZD traditionnelles, avec biologiquement un risque moindre d'effet résiduel au lendemain de la consommation par rapport aux BZD. Le risque de fracture pourrait être augmenté par l'environnement extérieur tel que les habitudes de vie plus que par l'évolution pathologique. Pour les PA, le facteur de risque de fracture le plus important est l'âge, avec notamment les comorbidités et la polymédication. On s'attendait surtout à ce que des effets indésirables tels que les chutes se produisent beaucoup moins chez les PA.

Cependant, l'étude cas-témoins à grande échelle de cas de fracture de la hanche réalisée par Wang et al. a montré que l'utilisation du zolpidem chez les PA a été associée à une augmentation du risque de fracture de la hanche (près de 2 fois plus élevé), encore plus élevé qu'avec les autres hypnotiques (1.5 fois plus élevé). [75] Dans cette étude, tous les sujets étaient âgés de 65 ans et plus. Les cas (n=1222) étaient des patients ayant subi une opération chirurgicale d'une fracture de la hanche. L'utilisation d'hypnotiques et d'autres médicaments a été évaluée dans les 180 jours précédant l'événement. Plutôt que d'être une alternative plus sûre, le zolpidem peut être associé à des risques aussi importants que ceux observés avec les BZD traditionnelles utilisées chez les PA.

Dans la présente étude, il a été constaté que le risque de fracture était plus de 1,7 fois plus élevé lorsque les patients étaient exposés au zolpidem, molécule qui devrait pourtant avoir peu de cas d'effets indésirables tels que des fractures chez les PA, et le risque de fracture lorsqu'ils étaient exposés à des séries de BZD, connues pour augmenter le risque de fracture, était plutôt insignifiant. Par conséquent, lors de la prescription de zolpidem comme somnifères à des PA

souffrant d'insomnie, il est nécessaire d'être conscient de ce risque et le patient doit être averti et suffisamment informé.

Le zolpidem affecte la stabilité posturale chez les adultes plus jeunes et plus âgés 1 à 2 h après l'administration de la dose, ce qui correspond aux concentrations sanguines maximales. [14] Ces études ont révélé que le risque de fracture était plus élevé avec le zolpidem qu'avec les BZD traditionnels. [73] [74] Ces études ne sont pas négligeables car elles se concentrent sur l'utilisation du zolpidem ou d'autres hypnotiques chez les PA vivant dans la communauté. [73] [74] Ces patients représentent des sujets de plus en plus âgés, c'est-à-dire plus de 75 et plus de 85 ans. [74] La constatation régulière d'une association entre le risque de fracture et l'utilisation de zolpidem ou d'autres hypnotiques dans ces études est notable. [73] [74] Le zolpidem n'est pas nécessairement une alternative plus sûre aux BZD traditionnelles, alors que les apparentés aux BZD étaient considérés il y a encore quelques années comme plus sûrs par rapport aux autres BZD, probablement en raison de leurs propriétés PK et de leurs activités pharmacologiques sélectives au niveau des récepteurs BZD-1. [71]

Certaines règles pratiques doivent être suivies lors de la prescription d'apparentés aux BZD afin de prévenir autant que possible les chutes et les fractures de la hanche chez les PA souffrant d'insomnie. Ces règles sont les suivantes : (1) établir un diagnostic clair du trouble du sommeil ; (2) prendre en compte les affections chroniques conduisant à des troubles de l'équilibre et de la marche (trouble moteur et cognitif) ; (3) rechercher la prescription concomitante de psychotropes et de sédatifs ; (4) utiliser la moitié de la dose adulte recommandée ; et (5) déclarer tout effet indésirable aux centres de pharmacovigilance. [71]

6.3.6) Troubles neurodégénératifs

Nous avons vu précédemment que chez les PA, les effets indésirables des BZD sont essentiellement psychomoteurs et cognitifs, avec augmentation du risque de chutes et de fractures, et altération de la mémoire à court terme et de rappel. Des études récentes apportent un éclairage nouveau sur le lien entre prescription au long cours et la survenue d'un trouble neurodégénératif. [76] [77] Concernant le risque de trouble démentiel induit par un usage de BZD au long cours, une étude cas-témoin publiée conforte l'hypothèse d'un lien de causalité entre consommation de BZD et risque accru de maladie d'Alzheimer. [77]

Le risque de démence chez les utilisateurs de BZD augmente avec la dose cumulée et la durée du traitement et lorsque des molécules à action prolongée sont utilisées, même si un lien direct de causalité n'a pas été prouvé. [78]

6.3.7) Mortalité [53]

L'utilisation de BZD est associée à une augmentation considérable de la mortalité toutes causes confondues, les patients exposés mourant à un taux de 1,2 à 3,7 fois plus élevé par an que les individus non exposés. [79] Cependant, comme pour la démence, il n'est pas clair si ce lien est causal ou si ces médicaments sont prescrits plus fréquemment aux patients qui sont plus à risque de décéder. Bien que les tentatives de suicide par surdosage de BZD soient fréquemment observées, il n'est actuellement pas clair si la prescription de BZD augmente le risque de suicide.

Par comparaison avec les utilisateurs jeunes, les utilisateurs âgés sont essentiellement des femmes. Ces dernières prennent ces médicaments durant des périodes longues de leur vie avec souvent une forte comorbidité, tels que des problèmes cardiovasculaires, rhumatologiques ou même psychiatriques (dépression ou trouble panique). Les PA qui prennent des BZD à posologies élevées peuvent aussi consommer d'autres médicaments ou de l'alcool et ont souvent une histoire psychiatrique. Les PA, en mauvais état physique et mental, ont un risque accru lors de l'utilisation chronique des BZD, ce qui devrait limiter chez ces patients la prescription de tels médicaments. [80]

La prise en charge des troubles du sommeil du PA doit tenir compte de plusieurs paramètres :

- Des modifications physiologiques du sommeil liées à l'âge ;
- Des conséquences diurnes plus marquées des troubles du sommeil avec un ralentissement psychomoteur ;
- De la fréquence des comorbidités : une insomnie durable en 2^{ème} partie de nuit peut être le signe d'une dépression ;
- Des modifications PK et PD : vitesse d'élimination diminuée, sensibilité accrue du système nerveux central aux psychotropes ;
- Du risque accru de chute.

C'est bien l'ensemble de ces facteurs qui doit être pris en compte pour améliorer la qualité du sommeil avant de prescrire des somnifères. **Le traitement doit donc être étiologique si**

possible avant d'être symptomatique. Il est donc nécessaire de faire un examen précis du sujet afin de rattacher le trouble du sommeil à son contexte pathologique.

7) Outils à la disposition du pharmacien

7.1) Recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS)

En 2008, la HAS a émis des recommandations de bonne pratique proposant des stratégies pour faciliter l'arrêt des BZD et apparentés à l'ensemble des médecins amenés à renouveler une prescription de ces médicaments chez un patient âgé de plus de 65 ans. [42]

Ces recommandations s'articulaient autour des questions suivantes :

- Quels sont les risques liés à la consommation de BZD et les bénéfices de leur arrêt chez le PA ?
- Comment évaluer la difficulté de l'arrêt ?
- Comment diagnostiquer, prendre en charge et prévenir le syndrome de sevrage aux BZD ?
- Quelles sont les précautions particulières à l'arrêt des BZD chez le PA ?
- Quelles sont les stratégies d'arrêt des BZD chez le PA ?

Ces recommandations constituent une aide au prescripteur afin d'améliorer la prescription des BZD et médicaments apparentés chez le PA.

L'objectif est donc de mettre en place une stratégie d'arrêt :

- Dès l'instauration d'un traitement, il faut expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt progressif du fait des risques.
- Devant toute demande de renouvellement, on doit s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt.
- Chez tout PA traité quotidiennement depuis plus de 30 jours, on doit proposer une stratégie d'arrêt de la consommation si l'indication n'est plus valide.
- Au moment d'entreprendre un arrêt, on doit :
 - évaluer les attentes du patient, son degré « d'attachement » aux BZD pour aboutir à une décision partagée et évaluer les facteurs pronostiques ;
 - distinguer les situations nécessitant une stratégie particulière.

L'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée allant de quelques semaines à plusieurs mois. L'objectif de la démarche est l'arrêt de la consommation de BZD. Mais l'obtention d'une diminution de posologie est un résultat favorable. Il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement médicamenteux substitutif lors de l'arrêt des BZD chez le PA. Des mesures d'accompagnement non médicamenteuses doivent être mises en place aussi longtemps que nécessaire.

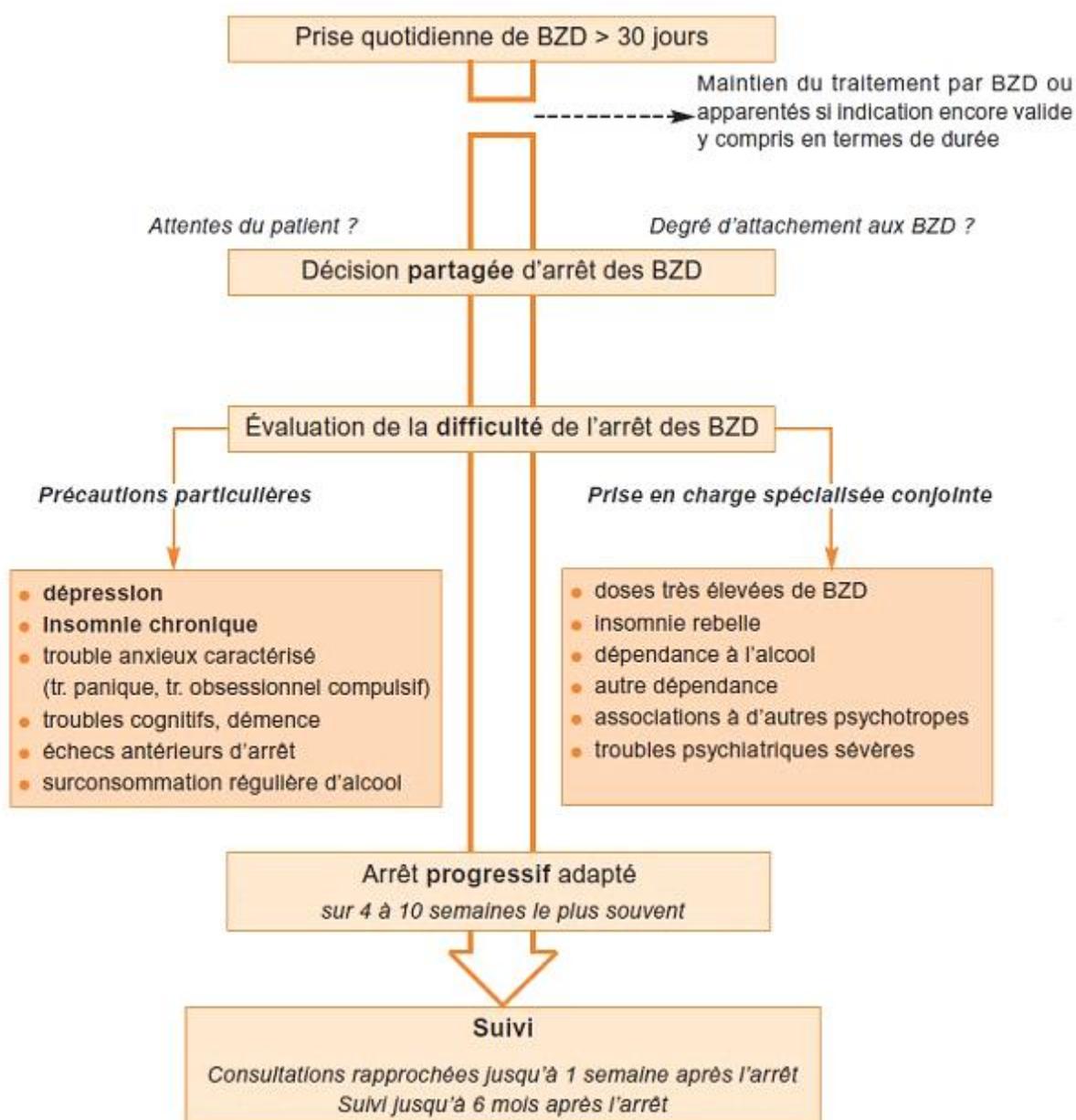


Figure 7 : Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient de plus de 65 ans. Démarche du médecin en ambulatoire [42]

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

- d'indiquer au patient, dès l'instauration du traitement, que la durée de prescription est limitée en raison des risques de dépendance physique et psychique. [42]
- 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 répétées. [2]

7.2) Echelle ECAB

Pélissolo a proposé en 1994 l'échelle cognitive d'attachement aux BZD (ECAB) pour évaluer le niveau de dépendance psychologique. [81] Il définit la dépendance comme une « conduite d'évitement reposant sur un renforcement négatif » par les symptômes pénibles qui apparaissent lors des tentatives d'arrêt ou de diminution de la drogue et qui incitent le sujet à poursuivre la prise du médicament. Les questions apprécient la perception à l'attachement au médicament, et le sentiment de culpabilité face à une consommation jugée trop importante. La sensibilité a été mesurée par l'auteur à 94 %, la spécificité à 81 %. [82]

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

Échelle ECAB

Échelle ECAB		
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.		
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.		
Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.		
Nom du médicament concerné :		
	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Figure 8 : Echelle ECAB [83]

7.3) Approches non pharmacologiques

7.3.1) *Conseils hygiéno-diététiques (CHD) pour un sommeil optimal*

L'importance de ceux-ci ne doit jamais être sous-estimée dans la prévention et la prise en charge des insomnies. Ils en représentent même le socle. [84]

7.3.1.1) Hygiène du sommeil

Les règles à adopter pour obtenir un sommeil optimal sont les suivantes : [19] [84] [85]

- Respecter des horaires réguliers pour le coucher et surtout pour le lever. En effet, il est conseillé de se lever à la même heure chaque matin, quelle que soit la quantité de sommeil obtenue cette nuit-là. Cela dit, le mieux est de se coucher à l'heure où l'on a sommeil, ni avant ni après, mais se coucher avant 23h permet de profiter au maximum du sommeil réparateur (qui se situe environ entre 23h et 2h du matin). Dans l'idéal, n'utiliser le lit que pour dormir. Si l'on ne parvient pas à s'endormir (ou à se rendormir) dans les 20 minutes, se retirer du lit et exercer une activité relaxante jusqu'à la somnolence puis retourner au lit, répéter l'opération si nécessaire. On devrait conseiller aux patients de quitter le lit après avoir perçu de ne pas dormir dans environ 20 minutes, plutôt que de regarder l'horloge ce qui doit être évité. Avoir des horaires de sommeil réguliers permettra au patient de réguler sa sécrétion de mélatonine, qui est l'hormone du sommeil. En effet, lorsque la luminosité baisse en fin de journée, la mélatonine commence à être libérée et induit le sommeil. La mélatonine atteint son pic de sécrétion dans l'obscurité et régule ainsi le sommeil. Une exposition insuffisante à la lumière vive durant la journée peut nuire au sommeil.
- Développer un rituel du sommeil tel que le maintien d'une période de relaxation de 30 minutes avant le coucher.
- Eviter ou du moins limiter les écrans (télévision, ordinateur, téléphone, etc.) avant d'aller se coucher, car la lumière bleue émise par ces écrans inhibe la production de mélatonine et rend l'endormissement plus difficile.
- Eviter de rester au lit une fois réveillé.
- Avoir une durée de sommeil suffisante, c'est à dire au moins 6h pour les "petits dormeurs".
- Pratiquer une activité physique régulière, par exemple un sport d'endurance (marche, course à pied, vélo, natation, etc.) au moins 3 fois par semaine. Le sport a des effets bénéfiques sur la relaxation et le sommeil, notamment par une réduction des tensions. On conseille de ne pas

dépasser une heure, en veillant à ce que l'activité ne soit pas trop intense et pratiquée régulièrement. Il faut cependant éviter le sport 3 à 4h avant le coucher, car cela peut perturber le sommeil.

- Il faut de même éviter l'activité intellectuelle intense le soir, comme par exemple les révisions tardives chez les étudiants (ceci dit nous sommes tous passés par là).
- Concernant les fumeurs, il faut éviter de fumer avant d'aller se coucher, car la nicotine a comme la caféine un effet stimulant.
- Eviter les repas trop copieux le soir et manger légèrement, au moins 2h avant de se coucher, ne serait-ce que pour minimiser le risque de reflux gastro-oesophagien chez les personnes sujettes à ce type de problème.
- Eviter les boissons stimulantes le soir comme le thé ou le café. D'ailleurs le nombre de café par jour doit se limiter à 3 ou 4 maximum, et le dernier ne doit pas être pris après 17h.
- Eviter la consommation d'alcool, du moins les grandes quantités, car si l'alcool favorise l'endormissement, il perturbe l'organisation du sommeil (peut provoquer des réveils nocturnes) et donc son caractère récupérateur.
- Les tisanes sont conseillées, et lire quelques pages au lit facilite l'endormissement.
- Un lieu de sommeil doit être calme et à l'abri de la lumière.
- Eviter les sources de chaleur le soir, comme les bains chauds prolongés et la chambre surchauffée, qui sont peu propices au sommeil. On conseille classiquement pour la chambre une température de l'ordre de 18°C.
- Eviter de faire la sieste ou la limiter à 20 ou 30 minutes maximum, car au-delà, elle empiète sur le temps de sommeil nocturne, et si possible éviter de la faire après 14h.
- Penser à respirer profondément si l'on a le trac ou si l'on est régulièrement stressé.

7.3.1.2) Conseils en nutrition et micronutrition

Voici quelques conseils pratiques pour un sommeil optimal grâce à de bonnes habitudes alimentaires :

- Ne pas dîner trop tard : il est recommandé de dîner 2 heures avant le coucher tout en limitant les aliments gras.
- Limiter les protéines animales (fromage, oeuf, viande, etc.) : un repas riche en protéines le soir réduit la synthèse de la sérotonine, hormone de l'apaisement et de la détente, rendant difficile l'endormissement. Les protéines animales peuvent être cependant prises en quantité modérée le matin ou le midi, car celles-ci contiennent de la tyrosine qui est le précurseur de la

dopamine, hormone de l'éveil et du dynamisme. Néanmoins l'excès de protéines animales favorise les douleurs intestinales et peut avoir un impact sur la qualité du sommeil.

- Intégrer les fruits et les légumes : ils apportent des fibres alimentaires ayant une action bénéfique sur le transit.
- Limiter les glucides simples : les glucides complexes (pâtes complètes, riz complet, etc.) doivent constituer la majeure partie de l'apport glucidique.
- Opter pour des lipides de qualité : le cerveau est le 2ème organe le plus gras du corps humain. Il nécessite donc des "bons lipides", les oméga-3, qui se trouvent dans les poissons gras (saumon, thon, maquereau, etc.) et dans certaines huiles végétales (noix, colza, lin).

Voici quelques idées de repas simples et pratiques afin de faciliter le sommeil :

Prendre un bon petit déjeuner : 1 produit céréalier (pain complet, céréales, etc.) + 1 produit laitier (lait, yaourt, fromage blanc, etc.) + 1 fruit + 1 boisson (café, thé, chocolat, eau).

Petite collation de 10 h : Fruit ou laitage.

Prendre le temps de déjeuner au moins 30 minutes : 1 portion de légumes + 1 viande/poisson/oeuf + féculents (pain complet, riz) + 1 produit laitier + 1 fruit + eau à volonté.

Goûter : Opter pour un produit laitier + 1 produit céréalier ou un fruit.

Dîner : même principe que le déjeuner. Au dîner, il faut privilégier les aliments sources de tryptophane (céréales, légumineuses et oeufs), précurseur de la sérotonine et de la mélatonine, donc un dîner plutôt végétarien. Il faut privilégier également en dessert les sources de magnésium, comme par exemple les oléagineux (amandes, noix, etc.), et boire de l'eau minérale qui est riche en magnésium.

Les micronutriments (minéraux, vitamines, acides gras essentiels, polyphénols, acides aminés, etc.) sont indispensables au bon fonctionnement de l'organisme. Mais les déficits sont de plus en plus fréquents, et l'alimentation moderne (utilisation de produits phytosanitaires, ajouts d'additifs, micro-ondes, plats préparés, etc.) ne permet pas toujours de combler les besoins nutritionnels et surtout micronutritionnels de notre organisme. Dans le cas du sommeil et de l'équilibre nerveux, ces micronutriments sont importants. En effet, ils vont jouer le rôle de cofacteurs dans la synthèse de la mélatonine. Le tryptophane par exemple est un acide aminé essentiel qui doit donc être apporté par l'alimentation, celui-ci se trouvant surtout dans les protéines végétales. Celui-ci va alors passer la barrière hémato-encéphalique, et il va ensuite, avec l'aide d'un certain nombre de cofacteurs (Vitamines B3 et B6, vitamine C, Fer, Cuivre) être transformé en sérotonine, hormone ou neurotransmetteur responsable de l'apaisement qui

régule l'humeur et le comportement. Cette sérotonine va à son tour être synthétisée en mélatonine, l'hormone du sommeil.

Un mauvais drainage ou détoxication hépatique peut entraîner des troubles du sommeil. En effet, le foie se détoxifiant la nuit (environ de 1h à 3h du matin), des réveils nocturnes récurrents durant cette période peuvent donc être dus à un problème de détoxication hépatique, celui-ci étant retrouvé chez les sujets polymédiqués, ainsi que chez les personnes avec une alimentation quotidienne non équilibrée (excès alimentaires, alcool, etc.) : le foie est "épuisé" ou "saturé", il n'arrive plus ou pas suffisamment à remplir complètement ses fonctions d'épuration. Des produits sont disponibles à l'officine, associant micronutriments et plantes hépato-protectrices, comme par exemple l'artichaut qui va agir sur le foie en première phase de détoxication (fonctionnalisation), et le romarin qui lui va agir en phase 2 (conjugaison). En cas d'obstruction des voies biliaires (calculs, lithiases biliaires, etc.), ces plantes sont déconseillées. Afin d'avoir un foie "en bon état", nous pouvons en plus proposer quelques conseils alimentaires : privilégier un dîner de type végétarien associant fruits et légumes, céréales complètes et légumineuses ainsi que les plantes aux vertus drainantes et détoxifiantes (céleri, fenouil, artichaut, etc.), et limiter la consommation de café, de sodas, et d'alcool, les produits industriels transformés riches en matières grasses, sucre et sel, les repas trop copieux, la consommation de viande rouge, ainsi que les cuissons avec des matières grasses riches en acides gras saturés (beurre, crème fraîche, etc.).

7.3.2) *Thérapies cognitives et comportementales (TCC)*

Les critères de Beers de 2012 et la campagne « Choisir avec soin » de l'*American Geriatrics Society* (AGS) suggèrent de restreindre l'utilisation des BZD et apparentés pour le traitement de l'insomnie chez les PA. Ceux-ci continuent d'être largement prescrits même si leur utilisation chez les PA est associée à un risque accru de chutes, de fractures et d'hospitalisations d'urgence. Une étude a été réalisée aux USA dont le but était d'estimer le rapport coût-efficacité de la TCC par rapport aux BZD et apparentés et à l'absence de traitement de l'insomnie dans la population américaine, en tenant compte du risque de chutes et des conséquences annexes. Des simulations ont été effectuées sur une cohorte hypothétique de bénéficiaires du système de santé souffrant d'insomnie. La principale mesure était le coût supplémentaire par année ajusté avec la qualité de vie (Q) gagnée. Sur une base annuelle, la TCC a montré une prédominance (coût : 19442 \$ US ; Q : 0,594) sur les BZD et apparentés

(coût : 32452 \$ US ; Q : 0,552) et sur l'absence de traitement (coût : 33853 \$ US ; Q : 0,517). La TCC avait 95% de chances d'être la stratégie dominante avec des résultats sensibles au risque de chute d'une PA. Le fait de ne pas tenir compte des méfaits de ces médicaments tels que les chutes et les hospitalisations qu'ils peuvent entraîner représente un problème de SP croissant, sous-estimant considérablement le coût du traitement par BZD et apparentés et la perte de qualité de vie des PA. On devrait reconsidérer le remboursement de ces médicaments comme traitement de première ligne de l'insomnie chez les PA. [86]

Des lignes directrices recommandent une thérapie non médicamenteuse avec une TCC comme traitement de première ligne pour les PA et doivent être pleinement utilisées. [19] [85]

L'insomnie chez la PA est le plus souvent associée à des problèmes de santé physique et/ou psychiatrique (maladies concomitantes) et n'est pas aidée par la polymédication. Le traitement doit inclure des approches comportementales telles que la TCC dans la mesure du possible. Une gestion réussie du sommeil chez la PA peut entraîner une amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement diurne. [85] Les traitements comportementaux se sont révélés très efficaces dans le traitement de l'insomnie pour les adultes de tous âges, y compris les PA. La thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie (TCC-I) s'est avérée la plus efficace. Dans les essais de TCC-I chez les PA, l'insomnie a non seulement disparu, mais l'effet a été maintenu jusqu'à 2 ans. Deux approches ont satisfait à des critères d'efficacité fondés sur des preuves: la thérapie de restriction du sommeil et la TCC à plusieurs composants. Les différentes approches de la TCC-I sont : [19]

Hygiène du sommeil et éducation du patient : elles peuvent être utiles lorsqu'elles sont utilisées avec d'autres modalités, mais elles ne sont généralement pas suffisantes en elles-mêmes pour le traitement de l'insomnie chronique sévère. La thérapie d'hygiène du sommeil implique d'enseigner aux patients des pratiques de vie saines qui améliorent le sommeil. Elle doit être utilisée conjointement avec le contrôle du stimulus, l'entraînement à la relaxation, la restriction du sommeil ou la thérapie cognitive.

Restriction du sommeil : cette thérapie implique de limiter le temps passé au lit, afin que celui-ci se rapproche le plus du temps réel de sommeil. Les durées de sommeil recommandées sont estimées à partir d'agendas du sommeil ([87] : **annexe 4 : comment obtenir une bonne nuit de sommeil sans médicament**) qui sont complétés pendant 2 semaines avant le début de cette thérapie. Le patient a donc la possibilité d'explorer lui-même son sommeil en tenant un

agenda du sommeil : il s'agit de décrire pour chaque jour l'heure de lever, de coucher, le temps de sommeil, les réveils nocturnes, etc. [18] Ainsi, une personne qui déclare passer 8,5 heures au lit, mais ne dormant que 5,5 de ces heures, sera conseillée de limiter son temps au lit de 5,5 à 6 heures. Un certain nombre d'études soutiennent l'efficacité de la thérapie de restriction du sommeil comme traitement pour les PA souffrant d'insomnie chronique. En cas de restriction du sommeil, les patients doivent être surveillés et mis en garde contre une éventuelle somnolence. Les instructions sont les suivantes :

- Tenir un agenda du sommeil et déterminer le temps de sommeil total moyen (TST) pour la période étudiée (par exemple, 1 à 2 semaines).
- Régler l'heure du coucher et du réveil pour atteindre une efficacité du sommeil (ES) > 85% ($TST / TTL \times 100\%$) sur 7 jours. L'objectif est le suivant : le temps total au lit (TTL) (pas <5 heures) doit avoisiner le TST.
- Faire des ajustements hebdomadaires : 1) si l'ES > 85% à 90% sur 7 jours, le TTL peut être augmenté de 15 à 20 minutes ; 2) si l'ES <80%, le TTL peut être encore diminué de 15 à 20 minutes.
- Répéter l'ajustement du TTL tous les 7 jours et à mesure que l'ES augmente, jusqu'à ce que le temps de sommeil optimal de l'individu soit atteint.

Cet agenda du sommeil constitue un outil précieux qui aidera le médecin traitant au diagnostic, en identifiant les habitudes du sujet et les troubles circadiens. [18] L'agenda doit être rempli quotidiennement matin et soir pendant plusieurs jours. Il ne s'agit pas d'indiquer des horaires précis (inutile de regarder le réveil toutes les cinq minutes !) mais de donner des estimations. Le médecin traitant peut ensuite orienter le patient vers un centre du sommeil. Il s'agit d'une unité médicale composée de plusieurs spécialistes (neurologue, pneumologue, psychiatre, etc.) qui a pour objectif de diagnostiquer et de traiter les troubles du sommeil et de la vigilance. La prise en charge s'ouvre d'abord sur une consultation médicale qui peut aboutir si nécessaire à plusieurs examens, tels qu'une polysomnographie et des tests d'endormissement ou de maintien de veille. Une fois le diagnostic établi, un traitement peut être administré au patient.

Contrôle du stimulus : les objectifs de celui-ci sont de supprimer l'association négative entre le lit et les paramètres tels que l'éveil, la frustration et l'inquiétude et d'établir un horaire veille-sommeil stable. Les personnes souffrant d'insomnie chronique peuvent adopter des stratégies qui aggravent le problème : regarder la télévision ou lire au lit, s'inquiéter de

s'endormir, anxiété et anticipation d'un mauvais sommeil, etc. Les instructions concernant l'hygiène du sommeil vues précédemment sont utiles pour pratiquer le contrôle du stimulus.

Thérapie de relaxation : le but de celle-ci est d'amener les individus vers un état calme et stable lorsqu'ils souhaitent s'endormir, avec des méthodes comme la relaxation musculaire progressive (tension puis relaxation de différents groupes musculaires dans tout le corps) et la respiration profonde abdominale. [87]

TCC-I : ce traitement combine plusieurs approches comportementales, intégrant généralement la restriction du sommeil, le contrôle des stimuli et la thérapie cognitive, avec ou sans thérapie de relaxation. L'hygiène du sommeil et l'éducation au sommeil sont souvent incluses. La thérapie cognitive cherche à changer les croyances du patient et ses attentes concernant le sommeil : « Je ne peux pas dormir sans médicament » ; « J'ai un déséquilibre chimique » ; « Si je ne peux pas dormir, je dois rester au lit et me reposer » ; « Ma vie sera ruinée si je ne peux pas dormir. »

Thérapie combinée : la combinaison de la thérapie comportementale et pharmacologique peut offrir de meilleurs résultats que l'utilisation de l'une ou l'autre modalité seule. Des études antérieures chez l'adulte ont montré que la thérapie combinée était efficace, les médicaments apportant un soulagement à court terme et la thérapie comportementale fournissant un bénéfice à plus long terme. Un seul essai clinique randomisé et contrôlé a évalué cette association des 2 thérapies chez les PA. [88] Dans cette étude, la combinaison n'était pas seulement plus efficace que le placebo, elle était plus efficace que le traitement pharmacologique ou comportemental seul. L'étude a conclu que, bien que la thérapie combinée soit efficace pour la gestion à court terme de l'insomnie, les améliorations du sommeil étaient mieux soutenues au fil du temps avec un traitement comportemental. Les résultats de cette étude indiquent que les thérapies non pharmacologiques produisent des modifications fiables et durables de plusieurs paramètres du sommeil chez des personnes souffrant d'insomnie chronique. Pour le patient souffrant d'insomnie primaire persistante, le traitement est susceptible de réduire des symptômes tels que la latence d'endormissement et/ou le temps de réveil après le début du sommeil en dessous ou proche de 30 minutes, critère initialement utilisé pour définir la gravité de l'insomnie. La durée du sommeil est également augmentée de 30 minutes. La qualité du sommeil et la satisfaction du patient sont considérablement améliorées. Les améliorations du sommeil obtenues avec ces interventions

comportementales sont maintenues pendant au moins 6 mois après la fin du traitement. Cependant, il n'y a aucune preuve claire que l'amélioration du sommeil entraîne des changements significatifs dans le bien-être ou la performance durant la journée. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité du traitement lorsqu'il est mis en œuvre par des non-spécialistes du sommeil et avec des patients souffrant d'insomnie présentant une comorbidité médicale ou psychiatrique.

Un tel traitement est idéalement dispensé par un praticien qui est formé dans ce domaine, comme un spécialiste de la médecine du sommeil comportementale. Cependant, ce niveau de soins peut ne pas être disponible pour tous les patients. Le type de thérapie (individuelle ou en groupe) et le calendrier (par exemple plusieurs séances toutes les une à deux semaines) peuvent varier d'un professionnel à l'autre. Compte tenu de la pénurie actuelle de thérapeutes du sommeil qualifiés, la formation du personnel sur place et des méthodes alternatives de traitement et de suivi (telles que l'examen par téléphone des agendas du sommeil ou des questionnaires envoyés par courrier électronique), bien que non validées, peuvent offrir des options temporaires d'accès à ces thérapies.

7.4) Outils de déprescription

L'arrêt des BZD et apparentés est généralement bénéfique car il est suivi d'une amélioration du fonctionnement psychomoteur et cognitif, en particulier chez les PA. L'autorisation des ISRS pour les troubles anxieux a élargi les choix thérapeutiques des prescripteurs (bien que ce groupe de médicaments ait également ses propres effets indésirables). Il est donc impératif que les utilisateurs chroniques de BZD soient bien encadrés au vu d'un éventuel arrêt. Les stratégies d'arrêt commencent par les prescripteurs, avec des mesures simples qui peuvent être une surveillance des ordonnances qui se suivent et une évaluation par le médecin. Les pharmaciens ont également un rôle à jouer dans le suivi de l'utilisation des BZD, bien que la mobilisation de leur aide ne soit pas encore courante. Ces stratégies peuvent éviter le recours à des aides spécialisées tels que des psychiatres ou des centres de traitement de la toxicomanie. Les antidépresseurs peuvent aider si le patient est déprimé avant le retrait ou développe un syndrome dépressif pendant le retrait. La stratégie la plus claire consiste à réduire le médicament. La recommandation est de viser le retrait dans les 6 mois, sinon le processus de retrait peut devenir le centre de l'existence du patient. Les interventions psychologiques vont du simple soutien à la TCC. La thérapie de groupe peut être utile car elle fournit au moins le soutien d'autres patients. Un arrêt réussi est gratifiant, notamment en

termes d'amélioration des paramètres physiques et psychologiques du patient. Des avantages économiques en découlent également. [89]

7.4.1) Modèle canadien : projet « deprescribing »

Des chercheurs d'un bout à l'autre du Canada et à l'international réalisent des projets qui visent la promotion et l'évaluation de la déprescription de médicaments. Le projet « deprescribing » du modèle Canadien que nous allons décrire ci-dessous a été construit à l'initiative de Barbara Farrell et Cara Tannenbaum. [90] Elles travaillent avec des PA et se préoccupent des risques associés aux médicaments au sein de cette population. [91] Le Docteur C.Tannenbaum est spécialisée en gériatrie et chercheuse à l'Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal (IUGM). [92] Le Docteur B.Farrell travaille en tant que pharmacienne à l'Hôpital de jour gériatrique de Bruyère et est chercheuse principale à l'Institut de recherche Bruyère et au Centre de recherche C.T. [91]

7.4.1.1) Outil d'éducation développé pour les personnes âgées [93]

Les PA courent un risque accru d'effets indésirables médicamenteux et d'interactions médicamenteuses en raison de changements liés à l'âge et de maladies concomitantes. Les critères de Beers mis à jour en 2012 concernant l'utilisation de médicaments potentiellement inappropriés chez les PA énumèrent tous les médicaments à éviter chez les PA pour réduire le risque d'effets indésirables liés aux médicaments. Toutes les BZD utilisées pour le traitement de l'anxiété et de l'insomnie figurent sur cette liste en raison d'un risque excessif de confusion, de chutes, de fractures et d'accidents de la route. Nous avons cherché à développer une intervention éducative pour informer directement les patients sur le risque des BZD. La plupart des patients nient ou minimisent les effets indésirables tout en exprimant un refus catégorique de se retrouver dans la souffrance sans ces médicaments. Pour ces raisons, les médecins expriment souvent des réticences à insister sur l'arrêt des BZD par crainte de perturber la relation médecin-patient ou parce qu'ils croient que le patient tolère le médicament avec des effets indésirables minimes. L'objectif de cette étude est de développer et de tester un outil éducatif destiné directement aux PA sur les risques liés à la consommation de BZD dans la population gériatrique. Nous avons cherché à évaluer le potentiel de cet outil à augmenter la perception du risque du patient en provoquant une acquisition de connaissances et une modification des croyances. Nous avons émis l'hypothèse que

l'amélioration des connaissances des patients, des croyances et du risque perçu des médicaments entraînerait une plus grande motivation pour entamer des discussions sur l'arrêt du médicament avec un médecin ou un pharmacien et une plus grande auto-efficacité (c'est-à-dire la capacité du patient) pour la réduction de l'utilisation des BZD. Par exemple, si une personne croyait auparavant que les BZD étaient sûres, le contenu « menaçant » de l'outil remet en question cette croyance en fournissant des informations selon lesquelles les BZD présentent plusieurs risques nocifs, remettant ainsi en question la nécessité de continuer à les prendre.

Une étude a été menée auprès d'une cohorte d'usagers chroniques de BZD âgés de 65 ans et plus, recrutés dans des pharmacies d'officine de la région de Montréal, au Canada. Les participants ont été randomisés afin de recevoir immédiatement une intervention éducative visant à réduire les prescriptions inappropriées. L'étude a été approuvée par le Comité d'éthique de l'IUGM au Québec. La population de l'étude comprenait des hommes et des femmes vivant dans la communauté âgés de 65 ans et plus, consommant au moins 5 médicaments sur ordonnance, y compris une BZD délivrée pendant au moins 3 mois consécutifs. Les critères d'exclusion étaient un diagnostic de maladie mentale grave ou de démence établi par la présence d'une prescription de médicament antipsychotique et/ou d'un inhibiteur de la cholinestérase ou de la mémantine. Les patients incapables de communiquer en français et/ou en anglais ou présentant des signes de déficience cognitive significative (score inférieur à 21 au test d'évaluation cognitive de Montréal ou MOCA : Montreal Cognitive Assessment) ont également été exclus. Les pharmaciens ont identifié les patients éligibles à partir de leurs bases de données et les ont invités à s'inscrire à l'étude par le biais d'invitations personnalisées par courrier, les référant au coordinateur de l'étude. Le consentement signé a été obtenu des patients qui répondaient aux critères de l'étude après un dépistage de base de l'état cognitif et de l'état de santé.

Le contenu de l'outil a été validé par des personnes ayant une expertise en pharmacie gériatrique. L'outil ([94] : **annexe 3 : brochure EMPOWER**) a été développé en anglais et traduit en français en amont. La page de couverture de la brochure indique « Vous pourriez être à risque » avec une photo d'une boîte à pilules contenant plusieurs médicaments, suivie de « Vous prenez actuellement (nom de la BZD du patient) ». La première page de l'intervention s'intitule « Testez vos connaissances » et comprend 4 questions vraies ou fausses sur l'utilisation des BZD. La 2^{ème} page répertorie les bonnes réponses. Des informations sont incorporées dans les réponses afin de remettre en question les croyances du patient pour chaque réponse incorrecte. La 3^{ème} page comprend l'auto-évaluation et l'éducation sur

l'utilisation inappropriée potentielle, les effets indésirables, les interactions médicamenteuses et des informations sur les changements physiologiques qui surviennent avec l'âge et qui affectent le métabolisme des médicaments. Les 4^{ème} et 5^{ème} pages présentent des risques fondés sur des preuves associés à l'utilisation des BZD chez les PA et des suggestions d'alternatives thérapeutiques tout aussi ou plus efficaces. La 6^{ème} page décrit un cas mettant en évidence le succès d'une femme à se sevrer d'une BZD. La dernière page décrit un simple programme de réduction progressive de 21 semaines. Le lecteur est encouragé à plusieurs reprises et est averti en gros caractères rouges : « Veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien avant d'arrêter tout médicament ».

Le résultat principal recherché est un changement auto-déclaré de la perception du risque associé à l'utilisation des BZD une semaine après l'intervention. On a demandé aux patients s'ils percevaient le même risque, si celui-ci était augmenté ou si aucun risque n'était lié à la consommation de leur BZD après l'intervention. Pour expliquer les changements dans la perception du risque, nous avons donc mesuré les changements dans les connaissances et les croyances sur les médicaments. Le **changement des connaissances** a été mesuré en comparant les réponses avant et après l'intervention des questions vraies ou fausses en 4 items énumérées dans la section « Testez vos connaissances » du questionnaire : 1) Ce médicament est un tranquillisant prescrit couramment que l'on peut prendre en toute sécurité pour une longue période de temps ; 2) La dose que je prends ne me cause aucun effet indésirable ; 3) Sans ce médicament, je ne pourrais pas dormir ou je me sentirais trop anxieux ; 4) Ce médicament est la meilleure option pour traiter mes symptômes. **L'évolution des croyances** a été mesurée en comparant les scores totaux avant et après l'intervention du questionnaire adapté aux BZD portant sur les croyances sur les médicaments. [95] Ce questionnaire comprend deux sections : le questionnaire spécifique évaluant les croyances sur la nécessité d'un médicament prescrit, les préoccupations sur le danger de dépendance et de toxicité à long terme et les effets perturbateurs des médicaments ; le questionnaire général évaluant les croyances que les médicaments sont nocifs, créent une dépendance, que ce sont des poisons qui ne doivent pas être pris en continu et que les médicaments sont sur-prescrits par les médecins.

Deux critères secondaires ont été retenus pour évaluer les comportements pouvant résulter d'un changement de perception du risque : l'auto-efficacité pour la réduction progressive des BZD et l'intention de discuter de l'arrêt des BZD avec un médecin ou un pharmacien. Afin de

mesurer le comportement et la volonté du patient de s'autonomiser dans des décisions liées à sa santé à la suite de l'intervention, il a été demandé aux patients d'indiquer (oui/non) après l'intervention s'ils avaient parlé de l'intervention à leurs amis et à leur famille, et s'ils avaient parlé ou avaient l'intention d'en discuter avec leur médecin et/ou leur pharmacien. La réaction initiale au questionnaire et le fait de savoir s'ils l'avaient lu plus d'une fois ont également été recueillies. **(figure 9)** Les résultats ont donc été mesurés au départ et une semaine après l'intervention. Au départ, les questionnaires ont été remplis au domicile des patients lors d'un entretien avec le coordinateur de la recherche, et le suivi s'est fait par entretien téléphonique avec ce même coordinateur.

Les patients ont été recrutés dans 12 pharmacies. Le taux de réponse à l'invitation à s'inscrire à l'étude parmi les patients éligibles identifiés par leur pharmacien était de 15%. 144 patients ont été inclus dans cette analyse. Le tableau suivant présente les caractéristiques sociodémographiques, l'état de santé général et les détails liés à la prescription qui ont été recueillis au départ (caractéristiques de base). Les participants étaient principalement des femmes (73%), avaient un âge moyen de 75 ans et la majorité (83%) n'avaient pas de formation universitaire. La moitié de tous les participants avaient déjà tenté d'arrêter les BZD, dont 25% qui avaient réussi à se sevrer du médicament à un moment donné.

Caractéristiques de base	Tous les patients (n=144)	Groupe RISQUE (n=65)	Groupe PAS DE RISQUE (n=79)
% de femmes	105 (73%)	47 (72%)	58 (73%)
Moyenne d'âge (années)	74.9	75.3	74.6
Formation universitaire (%)	25 (17%)	11 (17%)	14 (18%)
Patients qui vivent seul (%)	69 (48%)	29 (45%)	40 (51%)
Test MOCA (moyenne) : Echelle 0-30	25.4	25.4	25.4
Etat de santé général (passable à mauvais) en %	43 (30%)	19 (29%)	24 (30%)
Indication sur la prise de BZD (nombre en %)			
Insomnie	94 (65%)	42 (65%)	52 (66%)
Anxiété	64 (44%)	27 (42%)	37 (47%)
Moyenne (en années) de la durée d'utilisation de la BZD	10.5	9.2	11.6
Tentatives antérieures de sevrage (%)	80 (56%)	32 (49%)	48 (61%)
Tentatives réussies (%)	20 (25%)	5 (16%)	15 (31%)

Tableau 2 : Caractéristiques de base des deux groupes de patients [93]

Changement dans la perception des risques : Après l'intervention, 45,1% (n=65) des participants ont signalé une augmentation de la perception du risque lié à la consommation de BZD. Il n'y avait pas de différence significative dans les caractéristiques de base entre les individus percevant un risque accru (groupe RISQUE) et ceux n'ayant aucune perception d'un risque ou percevant le même risque qu'avant l'intervention (groupe PAS DE RISQUE), à l'exception d'une tendance montrant une durée plus courte d'utilisation des BZD dans le groupe RISQUE.

Changements des connaissances : 80% (52/65) des participants du groupe RISQUE ont changé une réponse incorrecte à correcte sur au moins une question sur le test de

connaissances entre avant et après l'intervention par rapport à seulement 41% (33/79) dans le groupe SANS RISQUE. Le groupe RISQUE a démontré une proportion significativement plus élevée de réponses correctes après l'intervention sur les questions de sécurité, d'effets indésirables et d'alternatives, et donc un changement du score global des connaissances significativement plus important, par rapport au groupe SANS RISQUE. Le tableau suivant illustre l'effet de l'outil pédagogique sur les connaissances : résultats exprimés en % de bonnes réponses.

Questions	Groupe	Avant l'intervention	Après l'intervention
1) Sécurité	Risque (n=65)	23 (35.4%)	56 (86.2%)
	Pas de risque (n=79)	26 (32.9%)	41 (51.9%)
2) Effets secondaires	Risque (n=65)	4 (6.2%)	28 (43.1%)
	Pas de risque (n=79)	3 (3.8%)	10 (12.7%)
3) Sevrage	Risque (n=65)	13 (20%)	32 (49.2%)
	Pas de risque (n=79)	18 (22.8%)	29 (36.7%)
4) Alternatives	Risque (n=65)	7 (10.8%)	41 (63.1%)
	Pas de risque (n=79)	15 (19%)	27 (34.2%)

Tableau 3 : Effet de l'outil pédagogique sur les connaissances [93]

Changements des croyances : Les croyances concernant les BZD étaient similaires entre les groupes au départ. Il y a eu des changements dans les croyances concernant la nécessité, les conséquences négatives perçues et le rapport bénéfice/risque de l'utilisation des BZD. 83% (54/65) des patients RISQUE avaient un score au questionnaire spécifique amélioré entre le départ et le suivi, indiquant une perception accrue du risque, comparativement à 27% (31/79) des patients SANS RISQUE.

L'intervention a provoqué un changement des connaissances et des croyances sur la consommation de BZD chez 44/65 (68%) des patients RISQUE et 19/79 (24%) des patients SANS RISQUE. Nous avons pu montrer que les individus qui ont connu un changement à la fois dans les connaissances et les croyances avaient une probabilité six fois plus élevée d'avoir une perception accrue du risque concernant leur prescription de BZD.

Changement de l'auto-efficacité pour la réduction progressive des BZD : Le groupe RISQUE a eu des améliorations significativement plus importantes de l'auto-efficacité pour l'arrêt des BZD après l'intervention par rapport au groupe SANS RISQUE. L'avantage supplémentaire du protocole de réduction progressive sur les scores d'auto-efficacité pour l'arrêt des BZD dans le groupe RISQUE était de 6,05 points supplémentaires sur l'échelle de 0 à 100 d'auto-efficacité. Aucune différence statistiquement significative de l'auto-efficacité n'a été trouvée dans le groupe SANS RISQUE.

Changement des comportements de santé visant à arrêter la consommation de BZD : L'histogramme suivant montre les comportements associés à une augmentation de la perception du risque après l'intervention. Le groupe RISQUE a rapporté une probabilité significativement plus élevée de lire l'outil plus d'une fois, l'intention de discuter de l'intervention avec la famille et les amis, et l'intention de discuter de l'arrêt du traitement avec un médecin ou un pharmacien, par rapport au groupe SANS RISQUE. Les patients qui ont correctement répondu aux questions sur les connaissances après l'intervention étaient huit fois plus susceptibles de relire l'outil que ceux qui ne percevaient pas de risque accru, suggérant qu'une relecture de l'intervention pourrait être associée à un meilleur apprentissage.

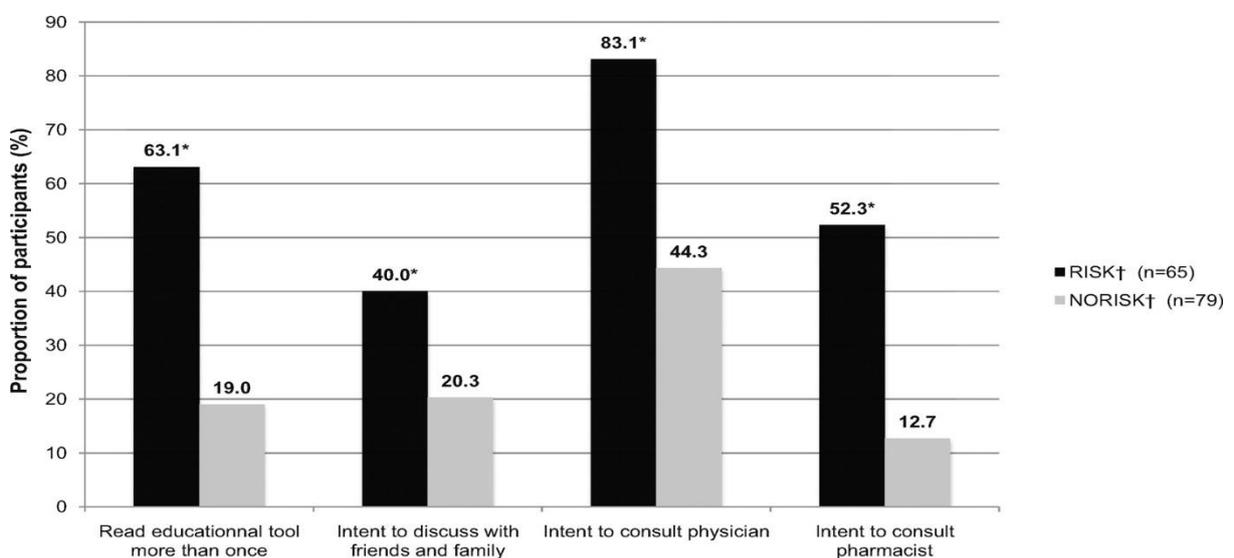


Figure 9 : Changements des comportements [93]

Les résultats de cette étude indiquent qu'une intervention éducative personnalisée sur les BZD, ciblée sur les patients et livrée directement au patient via du matériel écrit a été efficace

pour changer les perceptions du risque médicamenteux chez 45% des utilisateurs chroniques âgés. La perception accrue du risque a été expliquée par des changements importants dans les connaissances et les croyances sur les BZD en raison de la réception de l'outil. L'auto-efficacité pour la réduction progressive des BZD et l'intention d'adopter des comportements préventifs en matière de santé, notamment en discutant de la sécurité des médicaments avec un professionnel de santé était plus élevée chez les participants qui ont perçu une augmentation du risque.

D'après les connaissances des auteurs de cette étude, celle-ci est la première à démontrer un effet positif d'une intervention éducative directe auprès des PA concernant la consommation chronique des médicaments, contournant ainsi les professionnels de la santé et impliquant les patients. Elle peut permettre d'entraîner les médecins et/ou les pharmaciens dans un effort de collaboration pour réduire les risques liés aux médicaments. Fait intéressant, l'intervention n'a été efficace pour changer les perceptions du risque que chez 45% des participants. Cela peut s'expliquer par le fait que de nombreux utilisateurs de BZD sont psychologiquement dépendants de leurs médicaments. Cette dépendance psychique crée probablement une forte opposition à l'apprentissage et un déni du risque, expliquant peut-être les 55% des participants qui n'ont signalé aucune augmentation de la perception du risque. Cette étude a été menée dans des pharmacies d'officine et n'est donc pas généralisable aux patients plus fragiles vivant dans des établissements de soins de longue durée.

Un programme éducatif à domicile consistant en un document envoyé par la poste aux patients a donc démontré des effets significatifs sur la connaissance des médicaments, les croyances et la perception des risques dans une cohorte de PA consommateurs de BZD. En changeant les connaissances et en augmentant la perception du risque, les informations sur les médicaments ont suscité l'envie chez de nombreuses PA de discuter de la sécurité des médicaments avec leurs professionnels de santé. L'essai randomisé qui va suivre va essayer de démontrer si ces changements provoqués par l'intervention éducative directe auprès des patients sont suffisants pour entraîner l'arrêt des prescriptions inappropriées.

7.4.1.2) Essai EMPOWER [96]

Bulletin d'information toxicologique : Volume 32, numéro 1. Etude québécoise portant sur la déprescription volontaire des benzodiazépines chez des patients de plus de 65 ans. Le Bulletin d'information toxicologique est une publication conjointe de l'équipe de toxicologie clinique

de l'Institut National de Santé Publique du Québec (INSPQ) et du Centre antipoison du Québec (CAPQ). [96]

Les campagnes de sensibilisation du *American Board of Internal Medicine Foundation* Choosing Wisely (Choisir avec soin) ont eu un écho du côté canadien. C'est dans cette perspective que l'équipe québécoise de la gériatre et chercheuse Cara Tannenbaum a élaboré l'étude **EMPOWER (Eliminating Medications Through Patient Ownership of End Results)** dont le but est de réduire la consommation de BZD chez les adultes de plus de 65 ans. Les PA font partie des plus grands consommateurs de BZD. La prévalence de l'utilisation des BZD dans cette population est estimée entre 9 et 20 % et peut atteindre 30 % chez les PA de plus de 85 ans. Pourtant, la prescription de telles molécules n'est pas sans risque. Les PA sont en effet davantage exposés à des effets indésirables, notamment en raison de changements PK des BZD. Des effets indésirables de type psychomoteur et cognitif, affectant la mémoire et la concentration, peuvent déjà survenir à des doses thérapeutiques. Un risque de chute plus important ainsi qu'une augmentation du nombre de fractures de la hanche ont également été rapportés chez les PA prenant des BZD. À ceci s'ajoute le risque d'avoir un accident de la route, risque lié à l'effet sédatif de cette médication.

Il s'agit d'un essai clinique randomisé à répartition aléatoire en grappes. La pharmacie d'officine a été utilisée comme unité de randomisation (grappe). La méthode de la répartition aléatoire en grappes a été choisie afin que tous les patients participants traités par une même pharmacie puissent être répartis dans le même groupe. Cette façon de faire permet de garantir une étude en aveugle, car elle empêche les patients d'une même pharmacie de se partager l'information reçue. La période de recrutement s'est étalée de juillet 2010 à novembre 2012. Tous les patients avaient au préalable signé un formulaire de consentement, et le protocole d'étude avait été approuvé par le comité d'éthique du Centre de recherche de l'IUGM. Les patients ont été sélectionnés, dans un premier temps, dans des pharmacies remplissant les critères d'admissibilité. Toutes les pharmacies qui ont participé à l'étude se trouvaient dans un périmètre d'environ 200 km autour de Montréal et remplissaient les critères suivants : au moins 20 % de la clientèle devait être âgée de plus de 65 ans et devait être composée au minimum de 50 patients admissibles. Les patients ont ensuite été sélectionnés par les pharmacies ayant répondu favorablement à l'étude, avec l'aide d'un processus comprenant plusieurs étapes. Tout d'abord, une liste de patients remplissant les critères de sélection relatifs à l'âge et à la médication a été fournie à chaque pharmacie. À partir de cette liste, le

pharmacien devait exclure les patients atteints de démence ainsi que ceux vivant en établissement de soins. Les patients finalement retenus ont été contactés par leur pharmacien afin de savoir s'ils souhaitaient participer à l'étude.

Critères d'admissibilité des patients : des hommes et des femmes âgés de plus de 65 ans ; une consommation chronique minimale de 5 médicaments (polymédication), dont au moins un est une BZD consommée depuis plus de 3 mois consécutifs avant la randomisation ; le consentement des patients à participer à l'étude.

Critères d'exclusion : un diagnostic de maladie mentale grave ou de démence, validé par la prise chronique d'un traitement antipsychotique ou d'un inhibiteur de la cholinestérase ou de la mémantine durant les 3 mois précédant la randomisation ; une incapacité à communiquer en anglais ou en français ; un déficit cognitif important (score inférieur à 21 au test MOCA) ; les patients vivant dans un établissement médico-social ; les patients impossibles à joindre après trois appels téléphoniques.

Un livret d'informations intitulé *Meilleure gestion des médicaments* a été envoyé aux patients du groupe d'intervention une semaine après la randomisation des pharmacies. [94] Ce livret était personnalisé, puisque le nom du patient y était indiqué de même que le nom de la BZD consommée. Grâce à ce livret, les patients avaient accès à des renseignements clairs et détaillés au sujet de leur traitement et des risques qui y étaient liés. Le témoignage d'une patiente à propos du sevrage de sa BZD était également présenté dans ce livret et était suivi par une proposition d'un protocole de sevrage sur 21 semaines, sous la forme d'un schéma, qui pouvait être adapté au traitement du patient. Afin que cette intervention soit réalisée dans les meilleures conditions, le patient était invité à en discuter avec son médecin traitant ou son pharmacien avant de commencer le sevrage. Quant aux patients du groupe témoin, ils ont reçu les soins usuels classiques, et le livret d'informations leur a été fourni dès la fin de l'étude. L'objectif principal de l'étude était l'arrêt total de la consommation de BZD 6 mois après le début du sevrage. L'arrêt était caractérisé par l'absence de renouvellement de la prescription, cette information ayant été obtenue grâce au logiciel de chaque pharmacie, qui permet de visualiser les renouvellements de chaque médicament pour un patient donné. L'objectif secondaire était une réduction de la dose de 25 % ou plus après 6 mois par rapport à la dose de base consommée par le patient. Cette dose journalière de base a été calculée à l'aide du dossier pharmaceutique de chaque patient participant, dont la consultation a permis d'obtenir les doses consommées durant les 6 mois précédant le début du sevrage. La réduction de la

dose a ensuite pu être déterminée selon la dose journalière de base avant la randomisation et 6 mois après cette dernière.

En tout, 30 pharmacies (grappes) ont été randomisées et 303 patients étaient admissibles. Parmi les 30 pharmacies sélectionnées, 15 pharmacies ont intégré le groupe d'intervention avec 148 patients et 15 autres pharmacies ont intégré le groupe témoin avec 155 patients. Les caractéristiques de base des deux groupes de patients, à savoir l'âge supérieur à 80 ans, le sexe, la durée d'utilisation, l'indication du traitement, la dose, la précédente tentative de réduction progressive et la polymédication concomitante, étaient globalement similaires et n'ont pas eu d'interaction significative avec l'arrêt du traitement par BZD. [97] La seule différence constatée était la durée moyenne d'utilisation de la BZD qui était de 11,2 ans pour le groupe témoin et de 9,6 ans pour le groupe d'intervention. Sur les 303 patients participants, 42 ont été perdus de vue au cours de l'étude, mais leurs données ont été prises en compte dans l'analyse. Pour ce qui est de l'objectif primaire, 40 patients (27 %) faisant partie du groupe d'intervention et 7 patients (5%) faisant partie du groupe témoin avaient arrêté leur BZD après les 6 mois de suivi. Les résultats ont montré que la probabilité pour un patient de cesser la prise de BZD 6 mois plus tard était 8 fois plus élevée chez les patients ayant bénéficié d'une éducation thérapeutique. En ce qui concerne le critère secondaire, 11 % des patients faisant partie du groupe d'intervention avaient réussi à diminuer leur dose de BZD après les 6 mois de suivi, contre 7 % dans le groupe témoin.

Durant cette étude, une évaluation de l'impact du programme d'éducation thérapeutique a également été réalisée. Sur les 123 patients du groupe d'intervention ayant été suivis durant 6 mois, 62 % (n = 76) ont discuté de l'arrêt de leur traitement avec leur médecin traitant ou leur pharmacien. Parmi ces 123 patients, 58 % (n=71) ont diminué progressivement le dosage de leur médicament en vue de l'arrêter. La majorité d'entre eux (72 %) ont utilisé le schéma de sevrage proposé dans le livret d'informations. Parmi les 71 patients ayant tenté un sevrage, 38 patients (54 %) ont réussi à arrêter leur traitement après les 6 mois de suivi, et 10 patients ont diminué le dosage de leur médicament. Les patients n'ayant pas tenté un sevrage (42 %) ont mentionné des raisons telles que la dissuasion de leur médecin ou de leur pharmacien, le manque d'intérêt concernant l'arrêt du traitement ou des circonstances de vie difficiles. La majorité des participants de l'étude (98 %) étaient très satisfaits de l'information reçue concernant les risques liés au traitement.

Les BZD ne devraient pas être utilisées à long terme en premier choix dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété chez le PA. L'efficacité de ces molécules à long terme n'a pas été prouvée. Par ailleurs, elles exposent ceux qui en consomment à des risques élevés d'effets indésirables importants. La mise à jour des critères de Beers, publiés par l'AGS, recommande d'éviter la prise de BZD chez le PA. L'arrêt d'une BZD peut s'avérer très compliqué, notamment en raison du risque d'apparition de symptômes de sevrage tels que la confusion et la désorientation. Le sevrage est également compliqué par la dépendance développée à la suite de la prise d'un traitement à long terme. Dans le cas d'une prise chronique, la motivation diminue aussi, car la prise s'inscrit désormais dans la routine, et le patient ne comprend parfois pas l'intérêt d'arrêter un traitement qu'il prend depuis plusieurs années. En raison de toutes ces difficultés, différentes stratégies permettant de faciliter l'arrêt du traitement doivent être élaborées.

Aucune règle n'est établie quant à la durée optimale du sevrage des BZD. Certains auteurs préconisent une période de 10 semaines, alors que d'autres suggèrent une période allant de 6 semaines à quelques mois. Peu de données existent en ce qui concerne la substitution d'une BZD possédant une $t_{1/2}$ courte ou intermédiaire à une BZD ayant une longue $t_{1/2}$ pour effectuer le sevrage. Chez le PA, le risque de chutes, de confusion et de sédation pourrait s'accroître avec l'utilisation d'une BZD ayant une longue $t_{1/2}$. Il est donc suggéré d'effectuer le sevrage à l'aide de la molécule que prend le patient, en prenant en compte la disponibilité des formes posologiques. Dans l'étude décrite ici, la méthode utilisée est la diminution progressive du dosage du médicament selon un protocole de sevrage bien précis, établi préalablement par le médecin ou le pharmacien. Le protocole de sevrage proposé aux patients vise un arrêt sur une période de 21 semaines et permet donc une diminution très progressive de la dose (diminution de 7 % de la dose durant les deux premières semaines). Ce protocole semble bien adapté aux PA participant à cette étude, qui consomment leur BZD depuis en moyenne 10 ans et qui présentent probablement déjà une dépendance physique ou psychique à leur traitement.

Il n'est pas possible d'effectuer une comparaison directe avec d'autres résultats issus de la littérature, car cette étude fait office de pionnière dans son domaine. Les résultats obtenus ici après les 6 mois de suivi semblent relativement prometteurs. L'intervention, peu onéreuse et très efficace, permet de réduire un traitement entraînant des effets indésirables chez les PA. D'autres études seront cependant nécessaires afin de pouvoir confirmer les résultats. L'étude

présente plusieurs forces principalement liées à son protocole. Les critères d'inclusion et d'exclusion utilisés sont valables, et il y a eu très peu de pertes dans le suivi des patients (14 %). De plus, la méthode employée dans cette étude, basée sur la théorie de la responsabilisation des patients est une technique innovatrice qui pourrait s'appliquer à d'autres groupes de patients. Cette façon de faire, relativement nouvelle, permet au patient de prendre seul la décision d'entamer l'arrêt de la prise de la BZD, place le patient au centre de son traitement et l'incite à participer activement à la gestion de ce dernier. En revanche, une des principales faiblesses de l'étude est le faible taux de participation. Sur les 2 716 patients potentiellement admissibles, seuls 400 (15 %) ont pu être évalués par l'équipe de recherche, et, parmi ce groupe de patients, 303 (11 %) ont rempli les critères d'admissibilité. Une autre faiblesse concerne le protocole de sevrage fourni avec le livret d'informations. Ce protocole n'était qu'en partie individualisé et ne tenait pas compte des caractéristiques du patient et la raison pour laquelle une BZD lui avait été prescrite. De plus, la forme galénique du médicament n'était pas prise en compte, alors que le protocole préconisait de réduire graduellement la dose en utilisant des demi-comprimés et même des quarts de dose vers la fin. Ce schéma ne pouvait pas être respecté pour les patients consommant des capsules ou des comprimés qui sont difficilement sécables.

Cette étude a montré qu'un programme centré sur l'éducation thérapeutique des patients relatif à la prise de BZD permet d'obtenir de meilleurs résultats à court terme que le modèle de soins usuel. Il a déjà été montré dans l'étude précédente que mettre à la disposition du patient les informations nécessaires quant à la bonne gestion de son traitement permet de renforcer l'approche d'une éducation directe par les professionnels de la santé. Les médecins et les pharmaciens ont cependant un rôle important à jouer. La perception du traitement par le médecin prescripteur et la manière de le présenter au patient influencent la réussite du sevrage. Lors de la prescription et de la délivrance du médicament, les informations nécessaires sur le traitement devraient être transmises au patient. De plus, il devrait être informé sur le fait qu'une BZD représente une solution à court terme, soit de 2 à 4 semaines, pour le traitement de son insomnie ou de son anxiété.

L'essai randomisé en grappes EMPOWER a donc permis l'évaluation d'un outil élaboré à partir de bases théoriques, la brochure EMPOWER. [94] L'étude EMPOWER s'est donc concentrée sur la réduction des prescriptions inappropriées de BZD chez les PA grâce à l'éducation directe des patients. Les brochures recommandaient des alternatives

thérapeutiques qui étaient autant ou sinon plus efficaces que les médicaments et suggérait un protocole de réduction par étapes. Après lecture de la brochure sur l'usage de sédatifs-hypnotiques, les PA qui consommaient fréquemment et de manière inappropriée des BZD ont rapporté que leurs connaissances s'étaient renforcées et qu'ils avaient davantage pris conscience des risques associés à ces médicaments. Ils ont également pris plus de temps pour discuter de ces informations avec leur médecin ou leur pharmacien, et ont arrêté en plus grand nombre l'usage des BZD. [98]

D'autres travaux ont été menés parallèlement à l'essai clinique randomisé EMPOWER :

1) On ne sait pas encore si les patients présentant une déficience cognitive légère (DCL) sont en mesure de comprendre les informations contenues dans les brochures EMPOWER et s'ils atteignent des taux similaires d'arrêt de BZD. Il s'agit d'une analyse en amont de l'essai contrôlé randomisé en double aveugle EMPOWER qui a évalué l'effet d'une intervention éducative directe auprès du patient sur l'arrêt des BZD. Au cours de l'essai initial, 303 utilisateurs chroniques de BZD vivant dans la communauté et âgés de 65 à 95 ans ont été recrutés dans des pharmacies d'officine, dont 261 (86%) ont achevé la phase de prolongation de l'essai. La cognition normale (n = 139) ou la DCL (n = 122) ont été déterminées lors des tests cognitifs de base à l'aide du test MOCA. Les changements dans les connaissances et dans les croyances concernant les médicaments avant et après l'intervention ont été évalués à l'aide de questionnaires. On a comparé les connaissances acquises, le changement de croyances et les taux d'arrêt des BZD entre les patients avec et sans DCL. L'arrêt complet des BZD a été atteint chez 39 (32,0%) patients avec DCL et chez 53 (38,1%) avec une cognition normale. Comparé aux individus ayant une cognition normale, la DCL n'a eu aucun effet sur l'acquisition de nouvelles connaissances et le changement de croyances sur les BZD. En conclusion, la brochure EMPOWER est efficace pour réduire les consommations de BZD chez les PA vivant dans la communauté avec une DCL. [99]

2) Les mécanismes efficaces pour impliquer les patients dans le processus de déprescription restent inconnus mais peuvent inclure : (a) déclencher la **motivation** de déprescrire en élargissant les connaissances des patients et leur inquiétude concernant les médicaments ; (b) renforcer la **capacité** de réduire progressivement les posologies en augmentant l'auto-efficacité et (c) créer des **opportunités** pour discuter et recevoir un soutien pour la déprescription de la part d'un professionnel de santé. Nous avons testé ces mécanismes au

cours de l'essai EMPOWER et étudié les contextes qui ont conduit à des résultats positifs et négatifs de déprescription. Une évaluation a été menée parallèlement à l'essai clinique randomisé EMPOWER, concernant 261 PA consommateurs chroniques de BZD, qui ont reçu l'intervention EMPOWER et dont on disposaient de données de suivi complètes sur 6 mois. L'intervention a été réalisée avec l'aide de la brochure de déprescription sur les BZD, et les 3 mots clés de celle-ci étaient **motivation** (intention de discuter de la déprescription ; changement dans le score du test de connaissances ; changement dans les croyances sur les bénéfices et les risques des BZD, évalué avec le questionnaire portant sur les croyances sur les médicaments), **capacité** (auto-efficacité des patients pour réduire progressivement les doses) et **opportunité** (soutien d'un médecin ou d'un pharmacien).

L'intervention a déclenché la motivation de déprescrire chez 167 (64%) participants (âge moyen 74,6 ans ± 6,3, 72% femmes), démontrée par une amélioration des connaissances et une inquiétude renforcée concernant la prise de BZD. Ceux qui ont tenté de diminuer progressivement ont montré une meilleure auto-efficacité. Les contextes où les mécanismes de déprescription ont échoué comprenaient le manque de soutien d'un professionnel de santé, l'accent mis sur la qualité de vie à court terme, l'intolérance aux symptômes de sevrage et une mauvaise santé perçue. Les mécanismes de déprescription qui ciblent la motivation et la capacité de déprescription des patients donnent donc des résultats positifs dans des contextes où les professionnels de santé y sont favorables et où les patients n'ont pas de désir de continuer le traitement médicamenteux. [100]

7.4.1.3) Ligne directrice pour la déprescription [101]

L'équipe de recherche de la Dre B.Farrell a mis au point une méthodologie rigoureuse pour l'élaboration des lignes directrices pour la déprescription fondées sur des données probantes et a développé une variété d'outils connexes qui sont maintenant utilisés dans le monde entier. [91] Les lignes directrices ont été développées par ou en collaboration avec l'Institut de recherche de Bruyère. Cette ligne directrice a été approuvée par le Collège des médecins de famille du Canada et l'Association des pharmaciens du Canada. [101]

L'objectif est d'élaborer une ligne directrice fondée sur des données probantes pour aider les praticiens à décider quand et comment réduire et arrêter en toute sécurité les BZD. Les BZD sont associés à des effets nocifs et les effets thérapeutiques peuvent être de courte durée. La réduction des BZD améliore les taux d'arrêt sans préjudice grave. Les patients pourraient être

plus disposés à réduire leur traitement s'ils en comprennent la justification (risque de préjudice), s'ils participent à l'élaboration du plan de réduction progressive et s'ils reçoivent des conseils de comportement. Cette ligne directrice fournit des recommandations pour prendre des décisions sur le moment et la manière de réduire et d'arrêter les BZD. Les recommandations visent à aider et non à dicter la prise de décision en collaboration avec les patients.

L'utilisation chronique des BZD et apparentés pour l'insomnie est courante chez les adultes et les PA. Les avantages des BZD pour l'insomnie peuvent être brièvement résumés : améliorations à court terme (1 jour à 6 semaines) du temps d'endormissement de 4 minutes et d'une heure supplémentaire de sommeil. Cependant, l'utilisation chronique de BZD pourrait entraîner une dépendance physique et psychique. En 2012, plus de 30% des PA canadiens dans les établissements de soins de longue durée et plus de 15% vivant dans la communauté ont utilisé des BZD. De nouvelles preuves ont émergé suggérant que l'efficacité des BZD pour l'insomnie peut diminuer en 4 semaines. Les BZD ont été sélectionnées dans le cadre d'un processus canadien parmi les médecins de famille, les pharmaciens, les infirmières et les médecins gériatres, en tant que classe de médicaments la plus importante pour l'élaboration d'une directive de déprescription. Dans le but de fournir des recommandations et des outils fondés sur des données probantes afin d'aider les praticiens à réduire ou arrêter les médicaments qui pourraient ne plus être nécessaires ou qui pourraient causer du tort, les lignes directrices pour la déprescription chez les PA ont été lancées.

L'objectif est d'examiner les avantages et les inconvénients de la déprescription des BZD, et d'utiliser les objectifs et les préférences des patients ainsi que les données de la littérature sur les coûts pour élaborer des lignes directrices fondées sur des preuves qui aident les praticiens et les patients à prendre des décisions et des mesures pour réduire l'utilisation des BZD. Cette directive se concentre sur l'utilisation chronique des BZD pour l'insomnie. L'insomnie, l'une des plaintes les plus courantes en consultation, se caractérise par des difficultés à démarrer ou à maintenir le sommeil accompagnées d'une altération de la fonction diurne. Au Canada, 13% de la population répond aux critères d'insomnie, tandis que la prévalence de l'insomnie est d'environ 11% aux États-Unis et à Hong Kong. Les BZD et la TCC sont apparus comme deux des traitements courants de l'insomnie. Les lignes directrices suggèrent que les BZD ne devraient être utilisés qu'à court terme (généralement jusqu'à 4 semaines) pour le traitement de l'insomnie. Cependant, chez les PA, la Société canadienne de gériatrie, l'Académie canadienne de psychiatrie gériatrique et les critères de Beers recommande d'éviter complètement les BZD comme traitement de première intention de l'insomnie et qu'ils ne

devraient être utilisés qu'après l'échec des interventions non pharmacologiques, pour une durée aussi courte que possible.

Les BZD se fixent sur le récepteur GABA-A, mais lorsqu'ils sont utilisés sur une longue période le récepteur peut changer physiquement, ceci entraînant moins de potentiel de sédation mais des effets indésirables persistants. Des études détectent la perte de l'effet thérapeutique en 7 à 28 jours. Malheureusement, de nombreux patients ignorent cet effet et continuent de prendre indéfiniment ces traitements. Cela est problématique compte tenu du risque potentiel d'effets indésirables (chutes, fractures, troubles cognitifs, etc.), en particulier chez les PA lié à l'utilisation de BZD. Malgré l'étendue de l'utilisation des BZD, il n'existe actuellement aucune directive fondée sur des preuves pour aider les praticiens à arrêter ou à réduire l'utilisation des BZD.

La déprescription est un processus planifié et supervisé de réduction de la dose ou d'arrêt de médicaments qui pourraient nuire ou ne plus apporter d'avantages. La déprescription a pour objectif de réduire le fardeau des médicaments et les méfaits, tout en maintenant ou en améliorant la qualité de vie. Les lignes directrices sur la déprescription chez les PA utilisent des données probantes pour prioriser la déprescription, pour déterminer les avantages et les inconvénients de la poursuite de la prescription par rapport à la déprescription d'un médicament, et pour suggérer des méthodes afin d'aborder et mettre en œuvre des plans de déprescription avec les patients. Les praticiens concernés sont les médecins, les pharmaciens, les infirmières ou d'autres spécialistes qui soignent des patients prenant des BZD pour traiter l'insomnie.

L'équipe d'élaboration des lignes directrices (ELD) a formulé une question principale : quels sont les effets (inconvénients et avantages) de la déprescription des BZD par rapport à une utilisation continue chez les adultes souffrant d'insomnie ? Les différentes interventions de déprescription ont été étudiées et comparées. L'ELD a énoncé les différents types de déprescription, à savoir l'interruption brutale, la réduction progressive et le changement ou la substitution du traitement. La déprescription des BZD peut comprendre les éléments suivants: arrêt brutal de la BZD ; réduire progressivement la dose jusqu'à l'arrêt complet de la BZD ; recommander un programme de TCC pour l'insomnie dans le but d'arrêter ou de réduire l'utilisation de BZD ; combiner déprescription et TCC ; réduire l'utilisation de BZD avec les approches suivantes : utiliser une dose plus faible de BZD par rapport à la dose de base, utilisation des BZD uniquement au besoin ; fournir un traitement substitutif, c'est-à-dire

interrompre la BZD et la remplacer par un autre agent, par exemple la mélatonine, soit brusquement soit par diminution croisée.

Les principaux critères d'évaluation comprenaient la qualité du sommeil, l'effet sur la cognition (amélioration ou aggravation), les symptômes de sevrage des médicaments, le taux d'arrêt (proportion de patients qui arrêtent complètement les BZD) et les méfaits (sédation diurne, trouble de l'équilibre, accidents de véhicules à moteur, chutes, mortalité, dépendance). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la dose moyenne de BZD et la satisfaction des patients.

Des recommandations cliniques à partir de données probantes ont été formulées en utilisant le système de travail GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation), c'est-à-dire en tenant compte des avantages et des inconvénients résultants de la déprescription de la BZD, des objectifs et des préférences des patients, des dommages liés à l'utilisation continue des BZD, ainsi que les coûts et l'utilisation des ressources. Ces recommandations s'appliquent aux adultes âgés de 18 ans et plus, y compris les PA vivant dans la communauté ou dans des établissements de soins de longue durée, qui prennent des BZD dans le but de traiter l'insomnie seule ou l'insomnie où les comorbidités sous-jacentes sont gérées. Ces recommandations ne s'appliquent pas aux personnes souffrant d'autres troubles du sommeil ou d'anxiété non traitée, de dépression ou de troubles physiques ou mentaux qui pourraient provoquer ou aggraver une insomnie. Ces patients doivent être traités de manière appropriée pour leurs troubles avant d'envisager une déprescription des BZD, ou être référés le cas échéant à un psychologue ou à un psychiatre, voire un spécialiste du sommeil. Ces recommandations sont les suivantes : pour les PA (≥ 65 ans) qui utilisent des BZD, quelle que soit leur durée, nous recommandons de réduire lentement la dose de BZD (recommandation forte fondée sur le système GRADE) ; pour les adultes (18 à 64 ans) qui ont utilisé des BZD la plupart des jours de la semaine pendant plus de 4 semaines, nous suggérons de réduire lentement la dose de BZD (recommandation faible).

Nos résultats suggèrent que la réduction progressive des BZD améliore les taux d'arrêt à 3 et 12 mois (par rapport aux soins habituels ou à la poursuite du traitement) et n'entraîne pas de différences dans les scores des symptômes de sevrage. L'ajout de TCC à l'intervention de déprescription améliore les taux d'arrêt par rapport à la déprescription seule, mais cette amélioration n'est pas maintenue à long terme. Des études ont montré que les BZD sont

associées à divers méfaits. Les effets indésirables associés comprennent la dépendance physique, la somnolence, les problèmes d'équilibre, les chutes, les fractures, les troubles cognitifs, les troubles de la mémoire (y compris l'amnésie antérograde), les troubles fonctionnels et les accidents de véhicules à moteur. Les preuves démontrant les méfaits des BZD proviennent en grande partie des études sur les PA, suggérant qu'ils pourraient être plus à risque par rapport aux jeunes adultes. Cependant, des effets indésirables tels que la dépendance et la somnolence ont également été démontrés chez les jeunes adultes.

Les PA hésitent souvent à consulter un médecin au sujet d'un mauvais sommeil par crainte de recevoir des médicaments qu'ils associent à de la somnolence ou à la perte de contrôle de ce qu'ils considèrent comme un processus naturel. Certains patients souhaitent cesser d'utiliser des BZD mais s'inquiètent de l'insomnie, tandis que d'autres déclarent fermement qu'ils aimeraient continuer à utiliser des BZD. Les patients ont tendance à juger les avantages des BZD supérieurs à ceux des médecins et les risques plus faibles ; ils déclarent généralement qu'ils sont assurés que les BZD sont des médicaments sûrs car sinon leurs médecins ne les prescriraient pas. Les personnes intéressées par un arrêt de l'utilisation de BZD voient comme des avantages les améliorations potentielles des capacités de réflexion et de la mémoire, ainsi que l'obtention d'un sommeil plus naturel. Les dépenses en BZD sont élevées : 330 millions de dollars ont été dépensés pour les BZD au Canada de 2012 à 2013. L'utilisation de la TCC pour gérer l'insomnie au lieu des BZD entraînerait des économies considérables en raison d'une diminution du risque de chutes et des conséquences associées. La recommandation de déprescrire une BZD dans la population plus jeune a été jugée faible en raison du risque moindre d'effets indésirables associés à la poursuite de l'utilisation de la BZD.

Les professionnels de santé communautaires et institutionnels ont clairement exprimé deux préoccupations clés lors de l'application de cette directive de déprescription. Tout d'abord, il est difficile d'approcher le patient et d'obtenir une « adhésion » à la réduction de l'utilisation du BZD. Ensuite, les praticiens voulaient savoir quelles autres approches pourraient être utilisées à la place pour traiter l'insomnie.

À quelles attitudes des patients un praticien doit-il s'attendre ? Alors que certains patients sont réticents, d'autres apprécient la possibilité de réduire et d'arrêter l'utilisation de BZD afin de reprendre le contrôle du sommeil et de minimiser le potentiel d'effets indésirables. En général, la décision de continuer, de réduire ou d'arrêter un médicament est basée sur un équilibre des connaissances sur son indication et son efficacité, ainsi que sur les risques

d'utilisation (effets indésirables réels ou potentiels), les interactions médicamenteuses, la dose moyenne du produit et le coût. Les objectifs et les préférences des patients ou de la famille jouent un rôle important dans la prise de décision partagée concernant la poursuite, la réduction ou l'arrêt des médicaments.

Qu'est-ce qui cause l'insomnie ? Lorsque l'insomnie est causée par une comorbidité, le professionnel de santé doit d'abord viser à optimiser le traitement de cet état. L'insomnie peut survenir seule, peut être liée à une maladie psychiatrique (par exemple, un trouble anxieux ou un trouble dépressif majeur), ou peut être liée à un autre trouble du sommeil et de l'éveil (par exemple, l'apnée du sommeil ou le syndrome des jambes sans repos). D'autres maladies concomitantes telles que les maladies respiratoires ou les troubles de la douleur peuvent également déclencher ou aggraver l'insomnie, de même que la nycturie ou le prurit nocturne. L'insomnie peut être liée à la consommation de substances (caféine, alcool, nicotine, etc.) ou au traitement pharmacologique d'autres affections, comme par exemple les antidépresseurs pour les troubles dépressifs majeurs. Les troubles de la santé mentale concomitants doivent être pris en compte dans le cadre d'une évaluation diagnostique complète avant de commencer un traitement ou d'envisager une déprescription. Une fois que la raison de l'insomnie a été clairement déterminée, un traitement approprié peut être établi.

Comment faire participer les patients à la déprescription des BZD ? La nécessité d'impliquer les patients et d'établir des objectifs et des préférences liés à l'utilisation de BZD et à la déprescription a été évoquée. Les patients ont indiqué qu'ils seraient plus disposés à la déprescription s'il y avait un plan clair pour la réduction progressive et s'ils savaient à quoi s'attendre. La justification de la déprescription devrait être clairement expliquée, un plan de réduction progressive devrait être adapté et les preuves suivantes devraient être établies : les risques d'une utilisation continue de BZD (chutes, troubles de la mémoire, accidents de véhicule à moteur, etc.) et les avantages potentiels de l'arrêt (réduction du risque de chute, diminution de la sédation diurne, amélioration de la vigilance et de la mémoire, etc.) ; l'effet thérapeutique des BZD peut être perdu dans les 4 semaines en raison de changements dans les récepteurs (mais les effets indésirables persistent) ; et on peut s'attendre à des symptômes de sevrage faibles, de courte durée (de quelques jours à quelques semaines) pendant la réduction progressive du médicament.

Les stratégies de réduction progressive étaient souvent accompagnées d'interventions éducatives brèves informant les patients sur le processus de sevrage, l'hygiène du sommeil et

les symptômes de sevrage. Les essais contrôlés randomisés impliquant des outils éducatifs et de motivation sur les risques de l'utilisation de BZD, les avantages de la déprescription et le processus de réduction progressive se sont révélés efficaces pour déprescrire les BZD.

Comment aborder la déprescription ? Une stratégie de déprescription progressive devrait être proposée à tous les patients concernés. Des réductions de dose très progressives (par exemple, une réduction de 25% toutes les 2 semaines et une diminution plus lente de 12,5% toutes les 2 semaines vers la fin de l'arrêt), suivies de jours sans médicament ont été utilisées avec succès dans les essais cliniques. Si les formes posologiques ne permettent pas une réduction de 25%, envisager d'abord une réduction de 50%, en intégrant des jours sans médicaments pendant la dernière partie du plan de réduction, ou utiliser le lorazépam ou l'oxazépam lors des dernières étapes. Il n'a pas été démontré que le passage à des BZD à action prolongée (par exemple, le diazépam) réduisait l'incidence des symptômes de sevrage ou améliorait les taux d'arrêt, ou que cela était plus efficace que la réduction progressive des BZD à action plus brève. Les patients consommant des doses plus faibles au départ et utilisant des BZD pendant une durée plus courte ont tendance à avoir des taux de sevrage plus élevés et un risque plus faible de recommencer à utiliser leurs BZD. La détresse psychologique et la détérioration de l'état de santé général au départ semblent augmenter le risque de reprise de la BZD. Au moment de décider de réduire les doses et les fréquences de prise, il faut donc envisager d'utiliser un débit plus lent avec ceux qui sont plus susceptibles d'avoir un risque plus élevé de rechute (par exemple : utilisation chronique ou antécédents de détresse psychologique). Certains praticiens recommandent de diminuer progressivement sur plusieurs mois. Ces patients pourraient nécessiter une surveillance et un soutien plus étroits. L'expérience des membres de l'ELD a montré que d'autres patients pourraient simplement cesser de prendre leur BZD sans effet nocif ou avec un minimum d'effets indésirables, et certaines situations médicales pourraient l'exiger, mais des précautions doivent toujours être prises pour surveiller les effets indésirables du sevrage.

À quels symptômes de sevrage peut-on s'attendre et comment les traiter ? L'étude a révélé qu'il n'y avait pas de différence dans les scores globaux de symptômes de sevrage des BZD pour la réduction progressive par rapport aux soins habituels ou à la poursuite des BZD. Le groupe qui diminue progressivement a signalé plus de troubles du sommeil à 3 mois par rapport à la poursuite des BZD (différence moyenne de 16,1 points plus élevée sur une échelle de 100 points de « troubles du sommeil »), mais toute différence dans les rapports de troubles

du sommeil n'était plus présente à 12 mois. Dans de nombreux cas, lorsque les symptômes de sevrage se manifestent, ils sont légers et de courte durée, et durent de quelques jours à quelques semaines (jusqu'à environ 4 semaines). Dans les études détaillant les symptômes de sevrage aux BZD, ces symptômes ont tendance à apparaître et à culminer plus rapidement (1 à 2 jours) et à être plus sévère avec l'arrêt brutal des BZD à action courte par rapport à la diminution progressive des BZD à action prolongée (4 à 10 jours).

La diminution progressive des agents à courte durée d'action n'élimine pas les symptômes de sevrage mais atténue leur gravité, les symptômes commençant à apparaître une fois que les doses sont réduites à environ 25% de la dose de base. Bien que courante, l'insomnie qui en résulte est généralement bénigne et les patients doivent être rassurés sur le fait qu'il n'y a pas de différence d'insomnie par rapport aux soins habituels ou à la poursuite des BZD à 12 mois. Une éducation concernant la gestion du comportement pour l'insomnie devrait être offerte aux patients pour lutter contre l'insomnie pendant la réduction progressive. D'autres symptômes de sevrage courants rapportés incluent l'irritabilité, la sudation, les symptômes gastro-intestinaux et l'anxiété. Les patients doivent être rassurés sur le fait que si ces symptômes surviennent, ils sont généralement légers et passagers. Les symptômes de sevrage sévères (par exemple les convulsions) ne semblent pas se produire avec la réduction progressive, mais ont été rarement rapportés chez des patients arrêtant des doses très élevées sans réduction progressive, ou qui avaient des troubles convulsifs sous-jacents. Les patients doivent être conscients des effets potentiels du sevrage et ceux-ci peuvent être surveillés tout au long du processus de réduction progressive.

Quelles approches non médicamenteuses peuvent être utilisées pour soulager l'insomnie

? Des stratégies de gestion du comportement telles que la TCC ont été utilisées pour soulager l'insomnie et peuvent être considérées comme des alternatives non médicamenteuses si l'insomnie réapparaît pendant ou après la déprescription des BZD. La TCC pour le traitement de l'insomnie a été largement étudiée et démontre des améliorations à long terme du sommeil. L'étude a révélé que, lorsqu'elle est utilisée dans le cadre d'une intervention de déprescription, la TCC combinée à la réduction progressive améliorait les taux de sevrage de BZD après l'intervention par rapport à la réduction progressive seule. Les études de déprescription ont généralement employé 4 à 6 séances de TCC délivrées par des psychologues cliniciens toutes les 1 à 2 semaines. Bien que la TCC puisse être difficile à obtenir pour de nombreux patients en raison des coûts et de la disponibilité, des options en ligne sont disponibles.

Quelle surveillance doit être effectuée, à quelle fréquence et par qui ? Un plan de surveillance doit être élaboré en collaboration avec le patient. À chaque étape du processus (environ toutes les 1 à 2 semaines pendant la réduction des doses), il faut surveiller la gravité et la fréquence des symptômes de sevrage (anxiété, irritabilité, transpiration, symptômes gastro-intestinaux, insomnie), les avantages potentiels (moins de sédation diurne, amélioration des fonctions cognitives, moins de chutes, etc.), ainsi que l'humeur, la qualité du sommeil et les changements dans le sommeil. Cela peut être fait lors d'un rendez-vous prévu ou par un appel téléphonique (par un médecin, un psychologue, un pharmacien ou une infirmière). Si les symptômes de sevrage se produisent à une fréquence et une gravité qui sont gênantes pour le patient, il faut envisager de maintenir la dose actuelle de BZD pendant 1 à 2 semaines avant de tenter la prochaine réduction de dose, puis continuer à diminuer progressivement. Si l'insomnie revient ou persiste, il faut envisager l'utilisation de techniques de gestion comportementale ou de TCC. Il n'existe aucun médicament contre l'insomnie chronique chez les PA qui se soit avéré sûr et efficace.

Comorbidités : Lors de la déprescription de BZD, il est essentiel d'être vigilant en cas de dépression ou de troubles anxieux préexistants. Les comorbidités psychiatriques sont courantes dans l'insomnie. Dans une étude longitudinale de 6 ans utilisant des données nationales, 76 personnes qui souffraient toutes d'insomnie et prenaient une BZD avaient un risque 5 fois plus élevé de développer une dépression et 3 fois plus de risque de développer un trouble anxieux par rapport aux personnes qui ne souffraient pas d'insomnie et qui n'avaient pas utilisé de BZD.

Il faut faire attention : La dépression et les troubles anxieux sont courants chez les personnes souffrant d'insomnie utilisant des BZD. L'arrêt ou la réduction d'un médicament aux propriétés anxiolytiques (c'est-à-dire la plupart des BZD) pourrait révéler un trouble anxieux non diagnostiqué auparavant. Dans le contexte de l'insomnie, les directives de traitement recommandent des antidépresseurs pouvant fournir directement une sédation.

Lien entre cette directive de déprescription et d'autres lignes directrices de pratique clinique pour l'insomnie et les BZD : Les lignes directrices recommandant l'utilisation de BZD pour l'insomnie suggèrent que les tentatives d'arrêt du traitement devraient être faites après 4 semaines. Plusieurs organisations, dont l'AGS et Choisir avec soin Le Canada recommandent d'éviter complètement les BZD chez les PA en tant que traitement de première

ligne pour l'insomnie. Dans les données probantes de *l'American College of Physicians* en 2016, une directive basée sur le traitement de l'insomnie recommande fortement l'utilisation de la TCC comme traitement de première intention de l'insomnie. La directive de pratique clinique conjointe de l'AGS et de la *British Geriatrics Society* sur la prévention des chutes suggère que la réduction ou le retrait des sédatifs hypnotiques (tels que les BZD) devraient être poursuivis dans le cadre d'interventions telles que la réduction des chutes, ainsi que l'exercice et l'adaptation à l'environnement domestique. Les analyses ont montré que les stratégies de prévention des chutes, impliquant l'examen des médicaments ou le retrait ciblé de médicament comme les BZD, réduisaient les taux de chute. La directive de déprescription des BZD fonctionne conjointement avec les directives de traitement actuelles, car elle offre aux praticiens des recommandations fondées sur des preuves et des considérations cliniques pour les aider à déprescrire les BZD.

Lacunes dans les connaissances : L'insomnie est un trouble courant et souvent complexe. Les praticiens ont besoin d'outils pour les aider à diagnostiquer et à traiter l'insomnie, à reconnaître l'anxiété et d'autres troubles psychiatriques, ainsi que des formes spécifiques d'insomnie. Cette recherche fournit une stratégie pour réduire les BZD. Nous n'avons pas identifié d'études comparant les différents processus de réduction progressive, et la plupart des études n'ont pas évalué les résultats importants pour le patient tels que la qualité de vie. Des travaux supplémentaires sont nécessaires pour améliorer le processus de réduction progressive et la santé des PA. Il est également nécessaire de se pencher sur l'impact de la déprescription de BZD sur des critères cliniques à moyen et long terme.

De nombreux patients sont prêts à arrêter leur prise de BZD lorsqu'ils s'attendent à des améliorations de la cognition et à des réductions d'autres effets indésirables. **Les outils fournis avec cette ligne directrice - un algorithme d'aide à la déprescription (annexe 1) [102] et un dépliant d'information destiné au patient (annexe 2) [103] -** sont destinés à aider les praticiens à dialoguer avec les patients sur ce sujet et à mettre en œuvre des plans de déprescription avec eux. Les dépliants sur la déprescription ont été conçus en tenant compte des algorithmes et des lignes directrices pour la déprescription. Ils peuvent être utilisés par les médecins, les infirmières ou les pharmaciens pour guider la déprescription, et les informations qui y sont contenues sont présentées dans un langage accessible afin d'aider les patients et les soignants à discuter des options liées à la déprescription avec les prescripteurs. Une ligne directrice crédible élaborée avec une approche rigoureuse fondée sur des preuves fournit au

praticien un argument clair pour entamer des discussions sur la déprescription de BZD avec les patients.

En résumé : L'efficacité des BZD pour traiter l'insomnie peut être diminuée au bout de 4 semaines. L'utilisation de BZD est associée à un risque accru de chutes, d'accidents de véhicule à moteur, de problèmes de mémoire et de sédation diurne, risques qui pourraient être augmentés chez les PA. Les symptômes de sevrage les plus courants dans la déprescription des BZD étaient une insomnie légère et de courte durée (quelques jours à quelques semaines), de l'anxiété et de l'agitation. Il n'y avait aucun signe de symptômes graves de sevrage comme par exemple les convulsions. **Cette ligne directrice recommande que la déprescription des BZD (par graduation) soit offerte à tous les adultes qui prennent des BZD, en particulier ceux âgés de 65 ans et plus. Il faut discuter avec les patients et leurs soignants des inconvénients d'une utilisation continue, d'une diminution de l'efficacité au fil du temps, des options de réduction progressive, des recommandations de suivi et des symptômes de sevrage potentiels.**

7.4.2) Caroline du nord : projet qui s'est inspiré de l'essai EWPOWER [104]

L'utilisation de BZD et de médicaments apparentés (zolpidem, zopiclone) chez les PA augmente le risque d'effets indésirables en raison des multiples comorbidités médicales, des changements PK et de la polymédication généralement présents dans cette population. [25] Les critères de Beers concernant les médicaments potentiellement inappropriés chez les PA recommandent d'éviter toutes les BZD à courte et longue durée d'action et les apparentés aux BZD utilisés pour le traitement de l'insomnie chez les PA en raison d'un risque important de délire, de chutes, de fractures et d'accidents de véhicules à moteur. [54] L'utilisation de BZD chez les PA est également associée à un risque accru de troubles cognitifs de type amnésiques et de troubles de la mémoire à court terme. L'utilisation chronique de BZD peut également augmenter le risque de démence bien que ce lien reste controversé. L'utilisation de BZD et apparentés a été associée à un risque accru de blessures liées aux chutes, y compris les traumatismes crâniens et les fractures de la hanche chez les PA. [105] [106] Malgré les événements indésirables associés aux BZD, celles-ci représentent l'une des classes de médicaments prescrits de manière inappropriée les plus répandues aux États-Unis. Une récente étude sur l'utilisation des BZD aux États-Unis a révélé que 31,4% des adultes âgés de 65 à 80 ans ont déclaré une utilisation chronique. [107]

Afin d'accroître la participation des patients à la réduction de leur consommation de BZD, un programme d'éducation directe du patient a été développé et étudié par Tannenbaum et al. [97] L'essai EMPOWER a utilisé un livret de 8 pages basé sur l'apprentissage constructif et la thérapie d'auto-efficacité. Les éléments inclus dans l'intervention comprenaient l'auto-évaluation des risques, la présentation de preuves, des informations sur le traitement conçues pour créer une dissonance cognitive (situation d'inconfort psychologique d'un individu lorsque son attitude, ses convictions et ses croyances sont remises en question), une éducation concernant les interactions médicamenteuses, des histoires de réussite, des suggestions d'alternatives et des recommandations de réduction progressive. Cette éducation directe du patient a entraîné l'arrêt ou la réduction de la dose chez plus d'un tiers des patients qui ont reçu l'intervention. [97] Malgré le succès de cette intervention, elle a été menée sur des citoyens canadiens et peut ne pas être généralisable à une population de PA.

Le but de ce projet pilote était de déterminer l'efficacité d'une intervention éducative directe auprès du patient afin de réduire la consommation de BZD et/ou d'apparentés aux BZD dans une cohorte de PA. En comparaison avec l'essai EMPOWER, ce projet a utilisé une intervention plus concise et personnalisée de 2 pages. Il a été conçu pour mettre en évidence les conséquences négatives des BZD et apparentés tout en encourageant la communication avec les prescripteurs concernant les alternatives. Le projet a étudié l'effet de cette intervention sur la conversation entre le prescripteur et le patient concernant la nécessité de réduire la consommation des BZD et/ou médicaments apparentés, et le développement d'un plan spécifique de réduction progressive pour atteindre cet objectif. L'intervention a été conçue pour faciliter l'adaptation et l'utilisation finale de celle-ci par d'autres prescripteurs.

Sur la base de l'intervention utilisée dans l'essai EMPOWER, une lettre de deux pages détaillant les risques des BZD a été développée et approuvée par le comité local de pharmacie et de thérapeutique. Spécifique aux PA, la lettre décrit l'initiative de l'intervention et les risques associés à la BZD consommée par le patient. Le PA été encouragé à parler à son prescripteur de solutions alternatives. Pour assurer la sécurité des patients, la lettre encourageait les PA à ne pas cesser brusquement de prendre leurs médicaments sans en discuter avec leur prescripteur. La lettre a été envoyée à des PA de 75 ans ou plus (figure 8) dans les 30 jours avant leur prochain rendez-vous chez le médecin. Après le rendez-vous prévu, les prescripteurs ont été contactés par courrier électronique (figure 9) dans la semaine suivant le rendez-vous du patient et invités à répondre à une enquête de suivi. Il a été demandé aux prescripteurs si le matériel éducatif envoyé au patient avait incité celui-ci à

entamer une conversation concernant ses médicaments. Il leur a été également demandé s'ils avaient initié une discussion concernant une réduction progressive de la BZD et/ou du médicament apparenté du patient et si un plan spécifique de réduction progressive avait été élaboré. Après le rendez-vous, les dossiers des patients ont été examinés à l'aide un système informatisé pour déterminer via la délivrance de médicaments si une réduction de la dose ou un arrêt s'était produit.

La lettre envoyée aux patients est la suivante :

Drug Safety Program

The VA has started a drug safety program for you.

These medicines have been around for many years. They are used to treat anxiety and sleep problems. If taken the wrong way or mixed with alcohol or street drugs, they can cause serious side effects. These drugs remain in your body longer as you age. This means that they can stay in your body several days and can cause the side effects listed below.

The Potential Side Effects of Your Medicine

- Slowed breathing
- Memory and thinking problems
- Morning "hangover" or feeling groggy
- Problems sleeping without medicine
- Falls and accidents
- Physical dependence and/or addiction

There are other options that may improve your sleep and reduce your anxiety.

Please talk to your provider about your options.

Start the Conversation

You are currently taking one of these medicines

<input type="checkbox"/> Alprazolam	<input type="checkbox"/> Estazolam	<input type="checkbox"/> Temazepam
<input type="checkbox"/> Chloridiazepoxide	<input type="checkbox"/> Flurazepam	<input type="checkbox"/> Triazolam
<input type="checkbox"/> Clonazepam	<input type="checkbox"/> Lorazepam	<input type="checkbox"/> Eszopiclone
<input type="checkbox"/> Diazepam	<input type="checkbox"/> Oxazepam	<input type="checkbox"/> Zolpidem
		<input type="checkbox"/> Zolpidem

Please bring this information to your next appointment scheduled on _____

Do not stop taking medicines before talking to your provider. If you have any questions, please talk to your provider at your next appointment.

VA **Helping EXCELLENCE** in the 21st Century

Approved by the HHS Secretary October 2015

Figure 10 : Intervention d'éducation directe auprès des patients [108]

Je vous propose une traduction :

« Vous prenez actuellement l'un de ces médicaments. Veuillez apporter ces informations à votre prochain rendez-vous prévu le X.

Nous avons initié un programme de sécurité des médicaments pour vous : Ces médicaments existent depuis de nombreuses années. Ils sont utilisés pour traiter l'anxiété et les problèmes de sommeil. S'ils sont mal pris ou mélangés avec de l'alcool ou des drogues illicites, ils peuvent provoquer de graves effets secondaires. Ces médicaments restent dans votre corps plus longtemps avec l'âge. Cela signifie qu'ils peuvent rester dans votre corps plusieurs jours et provoquer les effets secondaires énumérés ci-dessous.

Les effets secondaires potentiels de votre médicament : respiration ralentie, problèmes de mémoire et de concentration, gueule de bois du matin, problèmes de sommeil sans médicaments, chutes et accidents, dépendance physique et/ou addiction.

Il existe d'autres options qui peuvent améliorer votre sommeil et réduire votre anxiété. Veuillez en parler à votre prescripteur. N'arrêtez pas de prendre des médicaments avant d'en parler à votre prescripteur. Si vous avez des questions, veuillez en parler à votre prescripteur lors de votre prochain rendez-vous. »

Le courrier envoyé au prescripteur est le suivant :

<p>Dr. _____</p> <p>Your patient _____, recently seen by you on __/__/__, was provided a letter to educate them on the use of their benzodiazepine and/or sedative-hypnotic. In this letter, they were encouraged to discuss with you their benzodiazepine and/or sedative-hypnotic use. To determine the effectiveness of this education it is important that you answer the following three questions regarding this appointment.</p> <ol style="list-style-type: none">1) Did the patient discuss with you their use of benzodiazepine and/or sedative hypnotic?2) Did you discuss reducing their dose?3) Did you discuss a plan to taper and/or discontinue their benzodiazepine and/or sedative hypnotic? <p>Please reply to this email with a yes or no answer to each question. For convenience, you may copy the body of this email in your response and type "yes" or "no" next to each question. Thank you for your time and if you have any questions regarding this educational material please do not hesitate to contact me.</p> <p>William J. Erwin, PharmD PGY2 Psychiatric Pharmacy Resident W.G. (Bill) Hefner VA Medical Center</p>
--

Figure 11 : Échantillon d'enquête de suivi par courrier électronique [109]

« Docteur, votre patient X que vous avez récemment consulté le ../../. a reçu une lettre pour l'informer sur l'utilisation des BZD et/ou médicaments apparentés. Dans cette lettre, il a été encouragé à discuter avec vous au sujet de l'utilisation de sa BZD et/ou médicament apparenté. Pour déterminer l'efficacité de cette intervention, il est important que vous répondiez aux trois questions suivantes concernant ce rendez-vous :

- 1) le patient a-t-il discuté avec vous de son traitement ?
- 2) avez-vous discuté d'une réduction de dose ?
- 3) avez-vous discuté d'un plan de réduction et/ou d'arrêt ?

Veillez répondre à cet e-mail en répondant par oui ou par non à chaque question. Merci pour votre temps et si vous avez des questions concernant ce matériel éducatif, n'hésitez pas à me contacter. »

Les PA de 75 ans et plus prenant actuellement une BZD et/ou un médicament apparenté ont été inclus dans le projet. Les rendez-vous prévus entre les dates du 1er novembre 2016 et du 30 avril 2017 ont été analysés. Les patients ont été exclus si leur médicament était utilisé pour traiter un trouble épileptique. 59 patients répondaient aux critères d'admissibilité et ont reçu des lettres d'information directe. 15 patients ont annulé ou ne se sont pas présentés à leurs rendez-vous. 44 questionnaires de suivi ont été envoyés par courrier électronique aux prescripteurs, et 27 réponses ont été reçues. Tous les patients étaient des hommes âgés de 75 à 90 ans avec un âge moyen de 81 ans. Cette cohorte comprenait 12 patients auxquels on a prescrit de l'alprazolam, 16 du clonazépam, 3 du diazépam, 13 du lorazépam, 1 de l'oxazépam, 2 du témazépam et 12 du zolpidem. Sur les 27 réponses reçues par e-mail, l'intervention a entraîné une réduction de la dose chez 6 patients (22%). D'après les réponses reçues des prescripteurs, 67% des patients ont entamé une conversation avec leur prescripteur au sujet de leurs médicaments. 74% des prescripteurs ont indiqué avoir discuté d'une réduction de la dose, et 56% des patients ont élaboré un plan spécifique de réduction avec leur prescripteur.

Ces données suggèrent que l'intervention a amélioré la communication entre le prescripteur et le patient. Les deux tiers des patients qui ont reçu l'intervention ont discuté de leur utilisation de BZD et/ou apparenté avec leur prescripteur, ce qui a abouti à l'élaboration d'un plan spécifique de réduction progressive dans plus de la moitié des cas. Comparée à l'essai EMPOWER, cette intervention était abrégée dans la durée et était axée sur l'éducation aux effets indésirables et la promotion de la communication entre le prescripteur et le patient. De plus, les critères d'évaluation ont été mesurés à 1 mois au lieu de 6. Les résultats observés

dans ce projet sont similaires à la réduction de 38% (27% d'arrêt et 11% de réduction de la dose) qui a été observée dans l'essai EMPOWER. [97] Compte tenu des effets indésirables associés à l'utilisation des BZD et apparentés chez les PA, une réduction de la dose chez un cinquième des patients est significative pour la pratique clinique.

Les limites de ce projet comprennent la dépendance aux réponses des prescripteurs dans l'enquête de suivi. Environ 40% des prescripteurs n'ont pas répondu et l'impact de l'intervention n'a pas pu être déterminé chez ces patients. De plus, les prescripteurs peuvent ne pas avoir répondu de manière très objective, étant donné que les réponses aux enquêtes n'étaient pas anonymes. Avant le lancement du projet, les prescripteurs ont été informés que l'étude commencerait, ce qui a pu influencer leurs comportements avec les patients. Une autre limite à cette étude est le manque de données sur l'efficacité de cette intervention. Comme observé dans l'essai EMPOWER, des réductions de dose se sont produites jusqu'à 6 mois après l'intervention. Les projets futurs devraient intégrer une extension de cette intervention en incluant un échantillon de patients plus large avec un groupe de prescripteurs plus diversifié. Les interventions directes auprès des patients ont un rôle à jouer dans les efforts visant à réduire l'exposition aux BZD et médicaments apparentés dans les populations âgées.

7.4.3) Effet d'une intervention éducative dirigée par un pharmacien sur des prescriptions de médicaments inappropriées chez les personnes âgées [110]

Des taux élevés de prescription inappropriée persistent chez les PA dans de nombreux milieux ambulatoires, augmentant le risque d'effets indésirables et d'hospitalisations liés aux médicaments. Il a été estimé que 29,0% des PA aux États-Unis en 2015 et 31,1% des PA au Canada en 2016 se sont vus prescrire une ordonnance avec au moins un médicament inclus dans la liste de 2015 des critères de Beers de l'AGS, les médicaments à éviter chez les PA. [54]

L'objectif de cette étude est de comparer l'efficacité d'une intervention éducative axée sur le patient et dirigée par un pharmacien par rapport aux soins habituels concernant l'arrêt des médicaments inappropriés chez les PA vivant dans la communauté. L'approbation de l'étude a été obtenue auprès du comité d'éthique de l'IUGM au Québec. Il s'agit d'un essai clinique randomisé en grappes (D-PRESCRIBE) qui a recruté des pharmacies d'officine (unités de randomisation ou grappes) au Québec, de février 2014 à septembre 2017, avec suivi jusqu'en février 2018, et réparties au hasard dans des groupes d'intervention ou de contrôle (témoin).

Les pharmacies admissibles avaient une clientèle composée d'au moins 20% de PA. Les patients admissibles à l'étude étaient des adultes âgés de 65 ans et plus à qui l'on avait prescrit pendant au moins 3 mois avant le dépistage l'un des 4 médicaments suivants : toutes les BZD et les médicaments apparentés zopiclone et zolpidem, les antihistaminiques de première génération, le glibenclamide et les anti-inflammatoires non stéroïdiens. [111] Les pharmaciens ont contacté chaque patient éligible par téléphone. Les critères d'exclusion pour les patients étaient un diagnostic de maladie mentale sévère ou de démence (déterminée via la prescription d'un traitement antipsychotique et/ou d'un inhibiteur de la cholinestérase ou de la mémantine), une déficience cognitive importante, une incapacité à communiquer en anglais ou en français, et une résidence dans un établissement de soins.

Les patients qui ont exprimé leur intérêt à participer à l'étude devaient passer une entrevue à domicile avec un assistant de recherche afin d'obtenir leur consentement et de recueillir des informations telles que la durée et l'indication du médicament, ainsi que l'état de santé. Les pharmacies du groupe d'intervention ont reçu des brochures éducatives de déprescription destinées aux patients, ainsi qu'un avis pharmaceutique fondé sur des preuves pour recommander la déprescription de la part des assistants de recherche lors de leurs visites dans les pharmacies. Les pharmaciens du groupe d'intervention ont été encouragés à distribuer le matériel éducatif aux patients et à leurs prescripteurs. Le matériel pédagogique destiné aux patients consistait en une brochure spécifique au médicament, distribuée par les pharmaciens en personne ou par courrier, contenant des informations sur les raisons pour lesquelles le médicament peut être inapproprié, des options d'alternatives thérapeutiques et, pour les patients auxquels on a prescrit des BZD et apparentés, un protocole de réduction. [112] Le matériel pédagogique destiné aux médecins était présenté sous la forme d'un avis pharmaceutique que les pharmaciens pouvaient utiliser ou adapter lors de la communication avec le médecin de chaque patient. [113] La communication interprofessionnelle est un mécanisme efficace pour réduire les prescriptions inappropriées chez le PA. L'objectif est de développer un prototype d'avis pharmaceutique fondé sur des données probantes pour promouvoir la communication médecin-pharmacien autour de la déprescription. Un modèle normalisé a été élaboré avec la contribution d'un groupe de 32 médecins et 61 pharmaciens, à Montréal, au Canada, celui-ci devant contenir plusieurs éléments : une justification claire des raisons de la déprescription, des données personnalisées sur les patients, des preuves sur les méfaits des médicaments, la liste et la source des recommandations de déprescription, ainsi que la proposition d'alternatives thérapeutiques plus sûres. [113] Une déclaration devant être

remplie par le médecin a été ajoutée, faisant de l'avis pharmaceutique une prescription valide dès la réception d'une signature du médecin. Voici un exemplaire à la page suivante :

Evidence-Based Pharmaceutical Opinion

Sedative-hypnotics

Date (dd/mm/yy): _____

To the attention of Dr. _____
 Address: _____
 Tel: (____) _____ Fax: (____) _____

Pharmacist name: _____
 Address: _____
 Tel: (____) _____ Fax: (____) _____

Your patient, _____ (DOB (dd/mm/yy) _____), is currently taking _____ to treat his/her insomnia and/or anxiety. The use of sedative-hypnotics is associated with an increased risk of falls, fractures and memory impairment and is not recommended in adults over the age of 65, safer alternatives may be considered. Your patient is at risk because: _____.

Suggested alternatives ➔ indicate all that apply

- Provide information to this patient on cognitive behavioral therapy (e.g. download this brochure: www.criugm.qc.ca/fichier/pdf/Sleep_brochure.pdf, see sleepwellns.ca), which has been shown to be effective for the treatment of both insomnia and anxiety and helps patient with sedative-hypnotic discontinuation.
- Provide this patient with information on other behavioral changes to treat insomnia and anxiety such as relaxation exercises, managing eating habits, etc.
- I will consider adding an SSRI or SNRI at the next visit if required.
 Note: These medications are also associated with falls in the elderly, but are preferred over benzodiazepines, non-benzodiazepine hypnotics and trazodone because of their lower risk profile. Beware: substitution with trazodone or any of the Z-drug hypnotics is not recommended.
- Implement and follow the 16-week tapering schedule for this patient (see next page)
- Please cease current prescription and switch to:
 Medication: _____ Dose: _____
 Quantity: _____ Refills: _____
- No change to current prescription

I certify that:

- ***This prescription is an original prescription***
- ***The identified pharmacist pre-cited is the sole recipient***
- ***The original will not be re-used***

Physician: _____
 No of license: _____
 Date (dd/mm/yy): _____

Clinical guidelines*	Rationale*
The 2019 American Geriatrics Society Beers List of drugs to avoid in the elderly considers all short-, medium- and long-acting benzodiazepines as well and non-benzodiazepine hypnotics as a potentially inappropriate medication for use in adults aged 65+ due to a greater risk of falls, fractures, memory/cognitive impairment and motor vehicle crashes, based on high quality evidence.	<ul style="list-style-type: none"> • Older adults are at an increased risk for cognitive impairment. • Sedative-hypnotics increase the risk of falls by 50%. • Fractures may be increased 2-fold even with PRN use and especially if other CNS agents are prescribed. • Sedative-hypnotics are also associated with an increased risk of motor vehicle crashes. • May increase the risk of Alzheimer's disease by 50%

PLEASE RETURN TO _____ PHARMACY VIA FAX NUMBER (____) _____

WEEKS		TAPERING SCHEDULE							✓
	MO	TU	WE	TH	FR	SA	SU		
1 and 2									
3 and 4									
5 and 6									
7 and 8									
9 and 10									
11 and 12									
13 and 14									
15 and 16									
17 and 18									

EXPLANATIONS	
	Full dose
	Half dose
	Quarter of a dose
	No dose

*REFERENCES: American Geriatrics Society 2019 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults, <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgs.15767>; Otto *et al.* (2010). Efficacy of CBT for benzodiazepine discontinuation in patients with panic disorder: Further evaluation. *Behav Res Ther.* 2010 Aug;48(8):720-7. Finkle *et al.* (2011). Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription of zolpidem, alprazolam, lorazepam or diazepam in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2011;59(10):1883-1890. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, *et al.* Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *Bmj.* 2014;349:g5205.

Date of revision: May 16th, 2017

Figure 12 : Avis pharmaceutique concernant les benzodiazépines et apparentés [113]

Je vous propose une traduction de cet avis :

« Votre patient (Nom + date de naissance) prend actuellement ce médicament pour traiter son insomnie et/ou son anxiété. L'utilisation de sédatifs-hypnotiques est associée à un risque

accru de chutes, fractures et troubles de la mémoire et n'est pas recommandée chez les adultes de plus de 65 ans, des alternatives plus sûres doivent être prises en considération. Votre patient est à risque car : ...

Alternatives suggérées :

- Fournir des informations à ce patient sur la TCC qui s'est avérée efficace pour le traitement à la fois de l'insomnie et de l'anxiété et aide les patients à arrêter les sédatifs-hypnotiques.
- Fournir à ce patient des informations sur d'autres changements de comportement pour traiter l'insomnie et l'anxiété tels que les exercices de relaxation, la gestion des habitudes alimentaires, etc.
- J'envisagerai d'ajouter un ISRS ou un IRSN lors de la prochaine visite si nécessaire. Ces médicaments sont également associés à des chutes chez les PA, mais sont préférés aux BZD et aux médicaments apparentés en raison de leur risque plus faible. Attention: la substitution par l'un des médicaments apparentés aux BZD, zopiclone ou zolpidem, n'est pas recommandée.
- Mettre en œuvre et suivre le protocole de réduction sur 16 semaines pour ce patient.
- Veuillez cesser la prescription actuelle et passer à :
- Aucune modification de la prescription actuelle.

Lignes directrices cliniques : La liste des critères de Beers de l'AGS en 2019 des médicaments à éviter chez les PA considère toutes les BZD à courte, moyenne et longue durée d'action ainsi que les médicaments apparentés aux BZD comme des médicaments potentiellement inappropriés pour une utilisation chez les adultes de 65 ans et plus en raison d'un risque plus élevé de chutes, de fractures, de troubles de la mémoire/cognitifs et d'accidents de la route, selon des données probantes de haute qualité.

Raisonnement : les PA courent un risque accru de troubles cognitifs ; les sédatifs-hypnotiques augmentent le risque de chutes de 50% ; les fractures peuvent être multipliées par 2 surtout si d'autres agents du SNC sont prescrits ; les sédatifs-hypnotiques sont également associés à un risque accru d'accidents de la route ; ils peuvent augmenter le risque de maladie d'Alzheimer de 50%. »

Au Québec, l'avis pharmaceutique est un acte légal et remboursable. Il est initié par le pharmacien, et vise à faciliter la communication pharmacien-médecin. [114] Le matériel éducatif a été distribué à chaque pharmacien du groupe d'intervention immédiatement après la randomisation. Les pharmaciens du groupe témoin ont fourni les soins habituels pendant 6 mois, les patients ont donc reçu des soins normaux sans aucun matériel éducatif. Le résultat

principal recherché est l'arrêt complet des prescriptions pour les 4 classes de médicaments inappropriés 6 mois après la randomisation, confirmé par le renouvellement ou non des médicaments en pharmacie (à l'aide des dossiers pharmaceutiques). L'arrêt a été défini comme l'absence de tout renouvellement d'ordonnance à 6 mois, prolongée pendant au moins 3 mois consécutifs, et l'absence de substitution par une autre classe de médicaments inappropriée. Deux chercheurs, ignorant la répartition des groupes, ont évalué les résultats de manière indépendante. Les résultats secondaires comprenaient : l'évaluation de la livraison des brochures éducatives aux patients par leurs pharmaciens ; la prévalence et le type d'avis pharmaceutiques envoyés par les pharmaciens aux médecins ; l'intention des patients de discuter d'un arrêt de traitement avec leur médecin ou leur pharmacien ; l'effet de l'avis pharmaceutique sur le comportement du médecin prescripteur ; les rencontres médecin-patient pour discuter de prescriptions inappropriées. Ces données ont été collectées auprès de patients et de pharmaciens 6 mois après la randomisation lors d'entretiens. Étant donné que la réduction progressive était recommandée uniquement pour les patients concernés par la classe des BZD et médicaments apparentés, il a été demandé à ces patients si une conversation avait eu lieu, si une réduction progressive avait été tentée, et s'il y avait eu des obstacles à la déprescription.

La taille de l'échantillon était basée sur l'hypothèse que l'intervention atteindrait un taux d'arrêt au moins aussi élevé que celui obtenu par l'effet d'une brochure éducative seule distribuée aux patients par rapport aux soins habituels dans une étude précédente (27% vs 5% respectivement). [97] Au total, 489 patients éligibles ont été randomisés en 69 grappes : 34 pharmacies ont été randomisées dans le groupe d'intervention (248 patients) et 35 dans le groupe témoin (241 patients). Les patients, les médecins, les pharmaciens et les évaluateurs étaient aveugles à l'évaluation des résultats. Parmi ces 489 patients (âge moyen de 75 ans avec 66% de femmes), 437 (89%) ont terminé l'essai (219 [88%] dans le groupe d'intervention et 218 [91%] dans le groupe témoin). Le nombre moyen d'ordonnances délivrées par jour par pharmacie et le pourcentage de PA parmi les patients de chaque pharmacie ne différaient pas entre le groupe d'intervention et le groupe témoin.

À 6 mois, 106 des 248 patients (42.7%) du groupe d'intervention ne suivaient plus les prescriptions de médicaments inappropriés, contre 29 des 241 (12.0%) du groupe témoin. Concernant la classe des BZD et médicaments apparentés, l'arrêt s'est produit chez 63 des 146 consommateurs (43,2%) dans les groupes d'intervention, et chez 14 des 155 (9,0%) dans les groupes de contrôle. Aucune interaction significative n'a été observée entre l'arrêt de la

prescription et l'âge, le sexe ou d'autres caractéristiques du patient (état de santé général, polymédication, etc.) dans le groupe d'intervention. Aucun effet indésirable nécessitant une hospitalisation n'a été signalé, bien que 29 des 77 patients (63+14 (38%)) qui ont tenté de diminuer progressivement les BZD et apparentés ont signalé des symptômes de sevrage.

Les 248 patients du groupe d'intervention ont reçu la brochure éducative. Sur les 248 patients, 197 (79%) ont rapporté une rencontre avec leur médecin au cours de laquelle la déprescription a été évoquée. Parmi les 219 patients qui ont terminé le suivi de 6 mois, pour 145 (66%) d'entre eux, des avis pharmaceutiques ont été envoyés à leur médecin. L'arrêt du traitement est survenu dans 69 cas (47,6%) dans lesquels un avis pharmaceutique a été envoyé contre 29 cas (39,2%) dans lesquels aucun avis n'a été envoyé. Sur les 145 avis pharmaceutiques, 112 (77,2%) n'étaient pas modifiés par rapport à celui d'origine. L'arrêt de la prescription est survenu dans 55 des 112 cas (49,1%) dans lesquels l'avis pharmaceutique était inchangé contre 14 des 33 cas (42,4%) avec modifications. La réponse du médecin à l'avis pharmaceutique n'était pas significativement associée à l'arrêt : 39 cas sur 70 (55,7%) avec réponses comparativement à 30 sur 75 (40,0%) sans.

Sur les 146 consommateurs de BZD et apparentés du groupe d'intervention, 115 (79%) ont discuté de la déprescription avec leur médecin et/ou pharmacien après avoir reçu l'intervention. 77 consommateurs de BZD et apparentés (53%) ont commencé la réduction progressive, dont 58 (75%) ayant par la suite arrêté leur traitement. Presque tous les échecs de diminution progressive ont été attribués à une intolérance aux symptômes de sevrage. Parmi les 69 patients (47%) qui n'ont pas choisi de tenter une réduction progressive, les raisons les plus fréquemment citées sont la dépendance, le manque de préoccupations concernant les méfaits et le confort de prendre une petite dose. 5 patients ont signalé un découragement du médecin ou du pharmacien pour l'initiation de la réduction progressive.

Dans cet essai de 6 mois, les renouvellements d'ordonnances ont cessé chez 43% des patients qui ont reçu l'intervention éducative comparativement à 12% qui ont reçu des soins habituels. On peut comparer ces résultats à d'autres essais randomisés visant à réduire les taux de prescriptions inappropriées chez les PA. Tamblyn et al ont évalué les alertes pour les médecins via un logiciel de prescription informatisé contenant des informations sur le risque de chutes spécifiques aux patients en raison de médicaments psychotropes. [115] Les résultats ont montré que les médecins réduisaient la posologie ou arrêtaient le médicament dans 24,6% des cas, mais aucune différence significative entre les groupes ne s'est produite dans le changement de dose par rapport aux soins habituels. Les alertes générées par ordinateur qui

ont incité les pharmaciens d'officine à appeler les médecins avec des recommandations d'interrompre les prescriptions inappropriées ont donné un taux de contact réussi de 56% et un taux de changement de médicament ou d'arrêt dans 24% des cas. [116] Une brochure éducative recommandant l'arrêt des BZD envoyée directement aux patients a conduit à un taux d'arrêt de BZD et apparentés de 27% à 6 mois, contre 5% des témoins (patients qui ont reçu les soins habituels). [97] Lorsque les médecins ont sélectionné des patients motivés pour travailler avec un psychologue pour réduire l'utilisation à long terme des BZD et pour la gestion de l'insomnie, 80% des patients ont réussi à réduire progressivement les BZD à 6 mois. [45] Globalement, ces essais indiquent que les méthodes impliquant directement les patients dans les décisions de déprescription sont plus efficaces que la communication pharmacien-médecin ou que les alertes logicielles seules.

Plusieurs mécanismes expliquent les résultats divergents entre l'essai actuel et ceux publiés précédemment. Dans l'essai actuel, les patients ont été impliqués dans la communication pharmacien-médecin grâce à l'utilisation d'une brochure éducative. Dans la présente étude, 75% des utilisateurs de BZD et apparentés qui ont débuté la réduction progressive ont terminé avec succès le protocole contre 54% dans un essai de 2014 qui a étudié l'effet de l'éducation des patients seule sur la réduction des prescriptions inappropriées de BZD chez les PA. [97] Seulement 5 patients (10%) ont cité le découragement du médecin et/ou du pharmacien pour la déprescription dans l'essai actuel, contre 17 (33%) dans l'essai de 2014. [97]

Le champ d'exercice des pharmaciens dans de nombreuses juridictions, y compris au Canada, aux États-Unis, au Royaume-Uni et en Nouvelle-Zélande, permet la mise en œuvre d'interventions de déprescription dirigées par les pharmaciens. [117] [118] [119] La communication avec les patients et les médecins peut se produire par téléphone, par fax, par voie électronique ou en personne, selon le type de pratique et le milieu. Afin de fournir un soutien aux médecins dans l'optimisation de la gestion des médicaments, des systèmes de rémunération sont de plus en plus accessibles aux pharmaciens pour les services rendus lors de soins en collaboration avec un médecin pour des problèmes complexes de traitement, y compris la déprescription. [117] [118] [119] Les pharmaciens du Québec ont pu bénéficier d'une rémunération de 19 \$ canadien pour l'envoi d'opinions pharmaceutiques fondées sur des données probantes aux médecins au cours de l'essai. [118] Les incitations financières et les mesures du rendement à elles seules ne mènent pas à une déprescription réussie [120]. Cependant, elles peuvent optimiser la dispensation des médicaments lorsqu'elles sont

combinées avec une révision des processus, des lignes directrices fondées sur des preuves et une éducation des patients. [121]

Cette étude a néanmoins plusieurs limites. Les effets indésirables au-delà de ceux nécessitant une hospitalisation ou de ceux survenus pendant le sevrage des BZD n'ont pas été recueillis. Il est possible que des effets indésirables aient pu résulter de l'arrêt d'un médicament, même s'ils s'inscrivaient dans une ligne directrice. Le suivi rapporté ici est limité à 6 mois. Un suivi plus long peut modifier le taux de réussite de l'intervention, car certains patients peuvent arrêter leur traitement plus tard et d'autres peuvent reprendre les médicaments. Comme les preuves de déprescription provenaient d'une analyse de données des pharmacies à un moment donné, on ne sait pas s'il y avait d'autres facteurs contributifs à l'arrêt des médicaments en question.

En conclusion, chez les PA au Québec, une intervention éducative dirigée par un pharmacien a donc entraîné, par rapport aux soins habituels, une interruption plus importante des ordonnances de médicaments inappropriés après 6 mois.

7.4.4) Etudes aux Etats-Unis : dangers, prise en charge et thérapies alternatives de l'utilisation des benzodiazépines chez les personnes âgées [53]

Cet article résume les raisons légitimes de prescrire des BZD à des PA, les risques de les prescrire, en particulier lorsqu'elles ne sont pas indiquées, les obstacles rencontrés par les médecins pour modifier leurs schémas de prescription et les stratégies fondées sur des preuves sur la façon d'arrêter les BZD chez les PA. Plusieurs grandes associations psychiatriques, dont l'AGS, déconseillent l'utilisation des BZD et apparentés pour traiter l'anxiété généralisée et l'insomnie chez les PA. Malgré ces recommandations, les BZD continuent d'être prescrites à un groupe présentant le risque le plus élevé d'effets indésirables graves de ces médicaments. Aux États-Unis, plus de 10% des femmes et 6% des hommes âgés de 65 à 80 ans ont reçu au moins une prescription de BZD sur une période d'un an, et environ un tiers d'entre eux se sont vus prescrire des BZD pendant plus de 120 jours par an. Cette prescription répandue de BZD dans une population où elles sont généralement contre-indiquées peut avoir des conséquences importantes pour la SP car la consommation de BZD est associée à un risque de dépendance, de démence et déficits cognitifs, de chutes entraînant des fractures, d'accidents de véhicules à moteur et de mortalité globale. [54] Les médecins généralistes prescrivent le plus grand nombre absolu de BZD à long terme, probablement parce qu'ils voient le plus grand nombre

de PA. Cependant, en nombre relatif, ils ne prescrivent pas les BZD à un taux plus élevé que les psychiatres. Il existe plusieurs raisons pour lesquelles les médecins ne sont pas en mesure de modifier leurs schémas de prescription de BZD. Certains sont intrinsèques aux médecins : une reconnaissance insuffisante des effets indésirables ; la conviction d'un rapport bénéfique/risque favorable ; un manque de compétences et de formation sur la manière de répondre aux problèmes qui surviennent au cours d'une réduction progressive ; des contraintes telles qu'un temps limité, ce qui entraîne la décision de se concentrer sur d'autres problèmes médicaux importants dans cette population ; la peur de compromettre la relation médecin-patient ou la crainte du retrait conduisant les patients à se tourner vers d'autres médecins ; la réticence à remettre en question les justifications de prescription d'autres collègues ; et l'opinion selon laquelle l'arrêt pourrait être trop stressant pour un PA avec une espérance de vie limitée. D'autres raisons sont externes aux médecins, telles que la résistance des patients au changement, un remboursement insuffisant du système de santé au regard du temps et des efforts investis, la disponibilité limitée de psychothérapeutes, l'absence de revues sur la déprescription ou l'incapacité d'avoir accès au soutien des psychiatres en temps opportun. En définitive, les PA constituent un groupe très hétérogène, car cette population va des 65 ans aux centenaires, et les PA ne sont pas tous affectés de la même manière par les facteurs précédemment mentionnés. Par exemple, les PA dans les établissements de soins résidentiels courent un risque plus élevé d'être exposés aux BZD. Cet article décrit les risques de prescrire des BZD aux PA, les problèmes associés à leur utilisation chez les PA, les moyens de réduire leur consommation et les alternatives aux BZD pour l'anxiété et l'insomnie.

En 2015, l'AGS a publié la quatrième mise à jour des **critères de Beers**. **Ces critères sont censés être des recommandations fondées sur des preuves pour guider la prise de décision dans les prescriptions aux PA en énumérant les médicaments qui ont un rapport bénéfique/risque défavorable.** Les critères doivent être utilisés pour étayer le jugement clinique et non pour interdire l'utilisation des médicaments énumérés. [54] Les recommandations de l'AGS sont destinées à être utilisées dans tous les milieux cliniques pour les PA aux États-Unis, en dehors des soins palliatifs. [54] Chaque recommandation publiée a été étiquetée comme « forte » ou « faible » selon la qualité des preuves disponibles, le potentiel de préjudice et la disponibilité d'alternatives plus sûres. [54] La plupart des recommandations concernant l'utilisation des BZD sont basées sur des preuves de qualité « modérée » et sont accompagnées d'une recommandation « forte ». Deux exceptions notables sont l'utilisation de BZD chez les PA ayant des antécédents de chutes et l'utilisation chez les

PA qui reçoivent déjà deux médicaments ou plus agissant sur le SNC. [54] La recommandation d'éviter les BZD dans ces deux situations est basée sur la « haute » qualité des preuves. [54] Une mise à jour importante des nouveaux critères est que les médicaments apparentés aux BZD tels que le zopiclone et le zolpidem doivent être évités quelle que soit la durée d'utilisation. Ces médicaments ont une efficacité minime dans le traitement de l'insomnie au-delà de quelques jours et augmentent considérablement le risque d'effets indésirables, y compris le délire, les chutes, les fractures et les accidents de véhicules à moteur. [54] En pratique clinique, l'insomnie et l'anxiété sont les raisons les plus courantes pour lesquelles les médecins prescrivent des BZD à des PA. Chez les jeunes adultes, une courte utilisation de BZD peut être sans danger. Chez les PA, cependant, même l'utilisation à court terme de BZD peut avoir des effets indésirables dangereux. En ce qui concerne l'utilisation à long terme des BZD, la présentation clinique du sevrage aux BZD est associée à une aggravation de l'insomnie et une exacerbation de l'anxiété chez les patients déjà anxieux. Cette situation est souvent interprétée à tort comme une preuve que les BZD ont des effets bénéfiques.

La justification utilisée par l'AGS pour définir les BZD comme médicaments inappropriés pour les PA est que « les PA ont une sensibilité accrue aux BZD et qu'il y a une diminution du métabolisme des agents à longue durée d'action ; en général, toutes les BZD augmentent le risque de troubles cognitifs, de délire, de chutes, de fractures et d'accidents de véhicules à moteur chez les PA. » [54] Lorsque les BZD doivent être utilisées, comme pour les « troubles épileptiques, les troubles du sommeil tels que le syndrome des jambes sans repos, le sevrage aux BZD, le sevrage à l'alcool, les troubles anxieux généralisés sévères et la sédation-analgésie procédurale », des agents à longue durée d'action tels que le clonazépam et le diazépam peuvent être appropriés. [54] Lorsqu'il s'agit de choisir entre des BZD à action longue ou courte pour d'autres indications, le patient et le praticien marchent sur la corde raide. Il semble que les agents à courte durée d'action soient plus dangereux pour les chutes et les fractures, mais en raison de la diminution du métabolisme des BZD à longue durée d'action, l'utilisation de ces dernières laissera un PA avec une somnolence diurne résiduelle et des troubles cognitifs. [54] [65]

L'éducation des patients sur les risques potentiels de l'utilisation chronique des BZD est la première étape la plus efficace de la réduction progressive. Une idée fausse courante chez les médecins est que convaincre un patient de commencer à réduire progressivement les BZD

prend trop de temps et a peu de chances de réussir. Cependant, des études ont toujours constaté que des interventions minimales sont nécessaires pour lancer un protocole de réduction progressive réussi chez une grande partie de PA utilisateurs chroniques de BZD. Le simple fait de donner aux patients du matériel éducatif écrit avec un plan de réduction, qui ne nécessite pas de temps de la part du médecin, est l'une des stratégies les plus efficaces pour arrêter les BZD et est plus efficace - au moins dans un premier temps - que les entretiens de motivation qui prennent du temps.

S'appuyer sur des protocoles disponibles et fondés sur des données probantes, tels que ceux développés par Tannenbaum et al, peut aider les praticiens à surmonter l'opinion commune selon laquelle ils manquent de compétences pertinentes ou qu'ils sont trop occupés pour prendre le temps de commencer à diminuer le traitement de leur patient. [97]

Semaines	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
1 et 2	Entier	Entier	Entier	Entier	Entier	Moitié	Entier
3 et 4	Entier	Moitié	Entier	Moitié	Entier	Moitié	Entier
5 et 6	Moitié	Moitié	Moitié	Moitié	Moitié	Moitié	Moitié
7 et 8	Moitié	Moitié	Moitié	Moitié	Moitié	Quart	Moitié
9 et 10	Moitié	Quart	Moitié	Quart	Moitié	Quart	Moitié
11 et 12	Quart	Quart	Quart	Quart	Quart	Quart	Quart
13 et 14	Quart	Quart	Quart	Quart	Quart	0	Quart
15 et 16	Quart	0	Quart	0	Quart	0	Quart
17 et 18	Quart	0	0	Quart	0	0	Quart
19	0	0	0	Quart	0	0	0
20	0	0	0	0	0	Quart	0
21	0	0	0	0	0	0	Quart
22	0	0	0	0	0	0	0

Entier = dose quotidienne complète avant de diminuer progressivement ; **Moitié** = 50% de la dose initiale ; *Quart* = 25% de la dose initiale ; 0 = une journée sans BZD.

Tableau 4 : Exemple d'un protocole de réduction des benzodiazépines [97]

L'arrêt brutal des BZD peut provoquer des convulsions, et des diminutions trop rapides peuvent provoquer une anxiété de rebond, c'est-à-dire des niveaux d'anxiété plus élevés que ceux qui ont précédé le début du traitement. Une revue récente a révélé qu'environ 60% des patients peuvent arrêter leur traitement par BZD avec des protocoles de 4 semaines qui réduisent la dose de BZD de 25% toutes les 1 à 2 semaines. [122] Ce protocole peut cependant être trop rapide pour de nombreux patients. Tannenbaum et al ont utilisé un protocole de réduction de 22 semaines, avec une intervention minimale nécessaire. [97]

La duloxétine, la sertraline, le citalopram, l'escitalopram et la mirtazapine sont des antidépresseurs fréquemment utilisés pour traiter l'anxiété et/ou l'insomnie. Cependant, aucun essai contrôlé randomisé n'a permis de déterminer si la substitution par l'un de ces agents augmentait les taux de réussite dans la réduction progressive des BZD. Les apparentés aux BZD, tels que le zolpidem et le zopiclone, sont associés à des risques similaires à ceux des BZD et ne devraient pas être utilisés chez les PA comme agent hypnotique alternatif. [54] La TCC doit être envisagée pendant une déprescription, car elle a été rapportée comme étant efficace au cours des 3 premiers mois après le début d'une déprescription, bien que cet effet soit moins évident 6 mois après le début de celle-ci.

Les recommandations concernant l'arrêt des BZD et la gestion de l'insomnie et de l'anxiété chez les PA sont les suivantes :

Arrêt des BZD : informer d'abord les patients sur les risques des BZD ; l'utilisation de matériel pédagogique disponible gratuitement peut être efficace [97] ; utiliser des protocoles de réduction progressive. Par exemple, Tannenbaum et al ont développé avec succès un programme de réduction progressive de 22 semaines [97] ; la TCC doit être envisagée pendant une diminution progressive [123] ; éviter d'ajouter de nouveaux médicaments ou de passer à des BZD à action plus longue pendant une déprescription.

Prise en charge de l'insomnie : les approches non pharmacologiques, telles que la restriction du sommeil et la TCC pour l'insomnie et/ou l'hygiène du sommeil, devraient être en première ligne ; éviter les BZD et médicaments apparentés, les anticholinergiques ou les barbituriques (AGS). [54] Pour les PA souffrant d'insomnie, deux approches non pharmacologiques, la thérapie de restriction du sommeil et la TCC, ont de solides preuves d'efficacité, avec notamment l'utilisation d'un journal du sommeil. [19] La TCC pour l'insomnie comprend l'éducation au sommeil, la thérapie cognitive et les interventions comportementales reposant sur l'hygiène du sommeil, et la restriction du sommeil.

De tous les agents pharmacologiques approuvés par la FDA aux États-Unis pour traiter l'insomnie, la plupart sont des barbituriques, des BZD, des antihistaminiques (diphénylhydramine, doxylamine, etc.) ou des médicaments apparentés aux BZD (zolpidem, zopiclone). Tous doivent être évités chez les PA selon les recommandations de l'AGS. [54] Des antidépresseurs comme par exemple la mirtazapine peuvent être de bonnes options pour traiter l'insomnie chez les PA, alors que d'autres tels que l'amitriptyline, la clomipramine et l'imipramine, généralement utilisées pour les douleurs neuropathiques et les troubles psychiatriques, sont répertoriées comme « à éviter » par l'AGS en raison de leurs fortes propriétés anticholinergiques. [54] La mirtazapine est un antidépresseur sédatif, et les critères de l'AGS ne la classent pas comme « à éviter » mais plutôt comme « à utiliser avec prudence ». [54]

Les médecins qui prescrivent des BZD aux PA doivent informer leurs patients des risques de leur utilisation et, lorsque cela est conseillé, leur proposer des protocoles de réduction progressive. Il est de plus en plus évident qu'une proportion considérable d'utilisateurs chroniques peut arrêter les BZD à l'aide d'interventions qui nécessitent un investissement minimal en temps du médecin. Plusieurs options pharmacologiques et non pharmacologiques sont disponibles pour traiter l'insomnie et l'anxiété chez les PA, ce qui élimine le besoin de BZD dans ce groupe.

7.5) Produits dont dispose le pharmacien en officine

7.5.1) Médecines naturelles

7.5.1.1) Phytothérapie

Utilisés dans les règles, les extraits de plantes les plus connus en phytothérapie ne présentent aucun des risques reprochés aux molécules de synthèse : ni accoutumance, ni dépendance. Il faut bien sûr respecter les posologies établies pour chaque forme galénique. Les principales plantes ayant une action sédatrice et/ou hypnotique disponibles en officine sont :

7.5.1.1.1) *Passiflore officinale* (*Passiflora incarnata*) [124]

Propriétés de la plante : sédatrice et anxiolytique par la synergie de l'ensemble des composants (flavonoïdes, acides phénols, coumarines, phytostérols, etc.). L'activité anxiolytique passe par

un effet sur les systèmes GABAergique et opioïde, par la chryisine. La chryisine, ou 5,7-dihydroxyflavone, est une molécule appartenant à la famille des flavonoïdes. Ses propriétés sont : anxiolytique, ligand pour les récepteurs aux BZD, action sur le GABA-A.

Indications de la plante entière (phytothérapie) : anxiété et agitation ; plante de l'agité anxieux ; « plante de l'excitation nerveuse et de l'hypersensibilité neurosensorielle » (aux bruits, odeurs, stress divers), elle apaise, détend, est active dans les syndromes de manque, sans doute grâce à sa petite quantité d'alcaloïdes indoliques ; insomnie et troubles du sommeil par excitation vespérale, hyperémotivité ; troubles de l'érythisme cardiaque de l'adulte, états neurotoniques ; hyperactivité de l'adulte ; douleurs abdominales psychogènes, colites ; douleurs neuropathiques ; agit sur la composante spasmodique et corticale (cerveau hyperactif) de l'anxiété ; intéressante dans les sevrages aux BZD, anti-addictive, aux opiacés, au cannabis ; on peut la comparer à *Ignatia* en homéopathie.

7.5.1.1.2) Aubépine (*Crataegus oxyacantha*) [125]

Indications de la plante entière : états neurotoniques, troubles mineurs du sommeil, surmenage, nervosité, angoisses, irritabilité, hyperémotivité.

7.5.1.1.3) Valériane (*Valeriana officinalis*) [126]

Propriétés de la plante : somnifère, améliore la structure et la qualité du sommeil ; anxiolytique par l'acide valérénique, effet anxiolytique accentué en combinaison avec la mélisse, spasmolytique, sédative, tranquillisante, myorelaxante et dépresseur du système nerveux. L'acide valérénique inhibe la recapture et stimule la libération du GABA. C'est un ligand pour les récepteurs au GABA, et il inhibe le catabolisme du GABA, en inhibant la GABA-transaminase. Il appartient à la famille moléculaire des sesquiterpènes.

Indications de la plante entière : excitations, insomnie, palpitations d'origine nerveuse ; états neurotoniques et dystonies neuro-végétatives, hyperfonctionnement alpha sympathique du stress prolongé ; troubles du sommeil, surtout les insomnies d'endormissement, associée à des extraits de houblon, même après une seule administration, et de mélisse ; anxiolytique et légèrement antidépressive, ruminations anxieuses, exposition chronique au stress, contractures posturales de stress (patient qui perd pied), évite les pertes de mémoire chez les patients dépressifs.

7.5.1.1.4) *Eschscholtzia* ou Pavot de Californie (*Eschscholtzia californica*) [127]

Propriétés de la plante : anxiolytique, somnifère doux, calmant et analgésique par action sur les encéphalines ; activité benzodiazépine-like (protopine) par action sur le GABA ; hypnotique et inducteur du sommeil, diminue le délai d'endormissement et prolonge la durée du sommeil, inhibe la dégradation enzymatique des catécholamines. La protopine appartient à la famille moléculaire des alcaloïdes isoquinoléiques.

Indications de la plante entière : insomnies ; céphalées ; la durée de l'endormissement est nettement diminuée ; traitement des insomnies, surtout celles dues à l'endormissement difficile et à l'anxiété.

Si la personne a des problèmes de stress et d'insomnies, on peut lui proposer d'associer de la passiflore avec de la valériane. Pour les personnes qui ont à la fois des problèmes d'endormissement et de réveils nocturnes, une association de 2 plantes peut leur être proposée, à savoir la Valériane (va permettre de s'endormir vite) et le Pavot de Californie (va permettre de dormir plus longtemps). Cette association va donc diminuer la phase d'endormissement et agir sur le sommeil réparateur. Cela arrive souvent en officine : « je veux dormir vite et longtemps... »

7.5.1.1.5) *Mélisse* (*Melissa officinalis*) [128]

Propriétés de la plante : sédative, diminue le stress à la dose de 600 mg d'extrait par jour ; anxiolytique, effet anxiolytique accentué en combinaison avec la valériane. La mélisse agit au niveau des récepteurs GABAergiques, inhibe l'activité de la GABA-transaminase, augmente le taux de GABA dans le cerveau en inhibant son catabolisme. La mélisse réduit l'agitation des malades atteints de maladie d'Alzheimer. Elle favorise le sommeil dans les cas d'insomnie d'endormissement, ainsi que dans le sevrage aux BZD. Elle améliore l'humeur et les performances cognitives.

Indications de la plante entière : nervosité, insomnies, anxiété.

Quelques spécialités à base de plantes sont disponibles en officine. Ces produits sont traditionnellement utilisés dans le traitement symptomatique des états anxieux mineurs et en cas de troubles mineurs du sommeil. En voici quelques exemples :

EUPHYTOSE : Valériane + Passiflore, et à moindres dosages Aubépine et Ballote. [129]

SPASMINE : Valériane + Aubépine.

OMEZELIS : Aubépine + Mélisse.

Les risques pour la santé liés à l'utilisation de remèdes à base de plantes ne doivent cependant pas être mis de côté. Bien que la plupart des gens pensent que les plantes médicinales sont sûres et sans effets indésirables, les interactions entre les médecines alternatives et conventionnelles ne sont pas négligeables, comme le décrit l'article suivant : [130]

L'objectif de ce cas clinique est d'étudier l'innocuité des remèdes à base de plantes médicinales en proposant une étude d'interaction clinique entre ceux-ci et les traitements allopathiques. Le cas d'un patient auto-médicamenté avec Valeriana officinalis L. et Passiflora incarnata L. alors qu'il était sous lorazépam est décrit. Un tremblement de la main, des vertiges, des douleurs et une fatigue musculaire ont été signalés dans les 32 heures précédant le diagnostic. L'analyse des antécédents médicaux familiaux a exclu les tremblements essentiels, la maladie de Parkinson, la maladie de Wilson et d'autres pathologies liées aux symptômes. Ses antécédents médicaux ont révélé un trouble d'anxiété généralisé et une consommation de plantes médicinales, mais aucun trouble neurologique. Un effet additif ou synergique est soupçonné d'avoir provoqué ces symptômes. Les principes actifs de la valériane et de la passiflore pourraient avoir augmenté l'activité inhibitrice des BZD se liant aux récepteurs GABA, provoquant de graves effets indésirables. En raison de l'augmentation de l'automédication avec des remèdes à base de plantes, l'utilisation de ces produits doit être prise en compte, au même titre que les antécédents médicaux, car ces plantes médicinales peuvent avoir un impact sur la pratique médicale.

7.5.1.2) Aromathérapie

Les principales huiles essentielles utilisées contre le stress et l'insomnie sont les suivantes :

7.5.1.2.1) Petit Grain Bigarade (oranger amer ou bigaradier)

Cette huile essentielle agit dans la régulation nerveuse, elle a un effet calmant et sédatif. [131]

L'huile essentielle de bigaradier exerce un effet calmant remarquable, ainsi qu'un effet relaxant au niveau musculaire. C'est un des meilleurs antispasmodiques, comme tous les principes amers. Elle est traditionnellement utilisée dans les dystonies neurovégétatives :

spasmophilie, troubles de l'humeur (nervosité, anxiété, dépression saisonnière, etc.), les troubles du sommeil et les troubles nerveux comme les crampes ou la dyspepsie.

7.5.1.2.2) *Ylang-Ylang*

Il s'agit d'une huile essentielle antispasmodique (déblocage du plexus cardio-respiratoire quand il y a blocage diaphragmatique) et relaxante du SNC. Elle est utilisée comme sédatif dans les troubles cardiaques. Elle est indiquée pour les patients avec une nervosité diurne associée à une tachycardie nocturne. Si la personne est très stressée, avec des palpitations et/ou une irritation, on peut lui proposer d'associer l'aubépine avec l'ylang-ylang. [131]

7.5.1.2.3) *Bergamotier*

Cette huile essentielle a un effet mélatoninergique : c'est la "mélatonine de l'aromathérapie". Son action est sédative, en diminuant le temps d'endormissement et en augmentant la durée du sommeil. Elle est aussi indiquée dans les troubles nerveux (anxiété, stress, dépression). Si le patient a de grosses difficultés d'endormissement, on peut lui proposer d'associer l'huile essentielle de bergamotier avec de la mélatonine. [131]

L'huile essentielle de lavande fine (vraie/officinale) peut aussi être utilisée dans le stress et/ou l'insomnie. [131]

Les posologies et les modes d'administration propres à chaque huile essentielle doivent bien sûr être respectés, de même que les contre-indications des huiles essentielles (asthme, épilepsie, antécédents de convulsions, grossesse et allaitement, etc.).

7.5.1.3) Homéopathie

Docteur Patrick Vachette, Psychiatre Homéopathe : « Il y a eu une prise de conscience à plusieurs niveaux au sujet des BZD ». [132]

Prise de conscience des médecins : "Ces constats alarmants sur la consommation allopathique en réponse aux troubles relevant de la psychiatrie les plus courants ont eu l'effet positif d'une véritable prise de conscience pour un nombre croissant de médecins. Cette prise de conscience a été tardive, mais elle s'explique. L'apparition des BZD a été une révolution dans le monde médical car elle a permis de soulager rapidement les troubles anxieux et les

insomnies. A l'époque, nous étions tous soulagés d'avoir un outil efficace pour ces pathologies où il n'y avait aucune alternative. Les laboratoires pharmaceutiques se sont bien gardés, soit pour des raisons commerciales, soit par manque de recul, de nous alerter sur les difficultés du sevrage. Cet état de fait a arrangé tout le monde dans un premier temps, puis les patients ont développé une accoutumance à ces molécules, une dépendance qui les ont contraints à augmenter la posologie pour maintenir un taux d'anxiété supportable. Les médecins ont donc proposé un sevrage progressif qui est long, qui provoque des effets rebonds d'anxiété, et qui induit des effets indésirables à court et moyen terme. Cette dépendance est une véritable addiction.

Au début de mon exercice médical en libéral, j'ai fait la même constatation que mes confrères et j'ai découvert, à travers ma formation en homéopathie, une alternative que j'ai pu proposer à mes patients. Dans mon expérience, les crises d'angoisses aiguës, les crises d'anxiété consécutives à une cause bien identifiée, les insomnies temporaires chez l'enfant et l'adulte, répondent bien à la prescription de médicaments homéopathiques. Lorsqu'il s'agit d'un patient né anxieux ou dont le parcours de vie entretient une activité constante, un traitement de fond est nécessaire car il va prendre en considération la réaction individuelle du malade dont l'anxiété n'est qu'un symptôme. Il en est de même pour l'insomnie habituelle ou récurrente d'un patient. D'où la notion d'approche symptomatique ou celle de la maladie chronique nécessitant un traitement de fond."

Prise de conscience des malades : "La prise de conscience du côté des patients est réelle. L'information des pouvoirs publics, des médias, d'une partie du monde médical nous oblige à trouver des alternatives à ces BZD. Nous avons le recul et l'expérience nécessaires pour proposer un traitement homéopathique pour ces pathologies."

La prise en charge homéopathique de l'insomnie doit comporter : un ou deux médicaments visant à restaurer la qualité du sommeil que le patient prendra le soir au coucher ou à la demande, de la 9 à la 30CH, en fonction de l'intensité et de la gravité de l'insomnie ; les médicaments de symptômes déclenchés par l'insomnie ; les médicaments de type sensible qui sont à prescrire en doses. Il faut commencer par des dilutions moyennes, en 9CH, hebdomadaires, et dès amélioration, il faut conserver ces médicaments en augmentant la dilution, si besoin, et en espaçant les prises.

Des souches individuelles telles que *Passiflora incarnata*, *Gelsemium*, ou encore *Ignatia* ainsi que des complexes homéopathiques tels que SEDATIF PC (laboratoire BOIRON) et le Complexe L72 (laboratoire LEHNING) indiqués dans les troubles mineurs du sommeil sont

disponibles en officine. Comme j'ai pu le constater en officine, les médecins gériatres et les médecins généralistes exerçant en EHPAD (Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes) prescrivent de plus en plus la souche *Passiflora composé*.

7.5.2) Place de la mélatonine dans la prise en charge des troubles du sommeil

7.5.2.1) Physiologie, indication et conseil d'utilisation de la mélatonine

La mélatonine est une hormone fabriquée dans le cerveau pendant la nuit. Sa sécrétion régule les rythmes quotidiens de l'organisme en fonction de la luminosité et de la durée du jour. Nous savons tous que notre métabolisme diminue avec l'âge, et donc la production naturelle de mélatonine va être ralentie chez les PA. L'indication de la mélatonine contenue dans les compléments alimentaires est le "jet-lag" : son utilisation doit concerner uniquement les problèmes d'endormissement, et ne doit pas durer plus de 2 semaines. L'Agence européenne du médicament a recommandé que les compléments alimentaires renfermant de la mélatonine, à une dose de 1 mg par prise avant le coucher, ne peuvent prétendre que réduire le temps d'endormissement, sans revendiquer une amélioration de la qualité du sommeil ou une régulation des rythmes circadiens.

7.5.2.2) Avis d'un spécialiste [133]

Le laboratoire Naturactive a posé quelques questions au docteur Eric Mullens, médecin somnologue, membre de la Société française de recherche et médecine du sommeil, responsable du laboratoire du sommeil de la Fondation Bon Sauveur à Albi.

La mélatonine joue-t-elle un rôle essentiel dans le sommeil ? « Oui, comme indicateur de temps. Son rôle est de signaler au cerveau qu'il fait sombre et que toutes ses fonctions doivent passer en mode nuit. Sans mélatonine, l'être humain serait bien incapable de savoir qu'il est temps de dormir. Il faut savoir que la mélatonine n'a pas d'activité hypnotique, et pas d'impact non plus sur le stress ou la nervosité. Son utilisation peut être recommandée chez le PA et pour certains voyages avec le décalage horaire. La mélatonine fait l'objet de recherches qui permettront certainement d'en élargir les applications dans les prochaines années. »

Pourquoi la mélatonine a-t-elle un intérêt chez les PA ? « Avec l'âge, l'horloge biologique se modifie naturellement. La prise de mélatonine le soir favorise une avance de la phase de sommeil et permet de s'endormir plus tôt. Mais il convient d'y associer une prise en charge

comportementale du rythme veille-sommeil : ne pas abuser des écrans le soir, éviter de s'exposer à une source lumineuse après la prise de mélatonine, etc. »

Pourquoi l'usage des écrans est-il néfaste le soir ? « La lumière donne un signal d'éveil qui inhibe la sécrétion de mélatonine et bloque le processus d'endormissement. La longueur d'onde proche du bleu est particulièrement stimulante puisqu'elle sollicite 100 fois plus les récepteurs photosensibles de la rétine que la lumière blanche. On la retrouve avec la télévision, mais surtout avec les ordinateurs et smartphones. Au niveau de la santé, on peut vraiment parler de "chronotoxicité des écrans". L'alerte est mondiale et chacun doit en prendre conscience, d'autant plus que la réduction du temps de sommeil participe à l'émergence de nombreux troubles : insomnie, hyperactivité, hypertension, dépression, augmentation du poids, diabète, etc. »

Des produits associant mélatonine et extraits de plantes sont disponibles en officine :

NOVANUIT Triple action (Laboratoire SANOFI) : Mélatonine (endormissement) + Passiflore (relaxation) + Pavot de Californie et Mélisse (diminution des réveils nocturnes).

EUPHYTOSE NUIT (Laboratoire BAYER) : Mélatonine (endormissement plus rapide) + Passiflore (sommeil réparateur).

Tous ces produits à base de mélatonine doivent être pris au moment du coucher. Ils sont efficaces, mais ne doivent pas se substituer à une bonne hygiène de vie.

8) Enquête au sein de la pharmacie d'officine

Ma thèse porte donc sur le sevrage des médicaments apparentés aux BZD chez le sujet âgé. Je me suis plus intéressé aux patients âgés qu'aux jeunes adultes, car je me suis rendu compte à travers mon exercice officinal que c'était dans cette catégorie de population que cette classe médicamenteuse était la plus prescrite. J'ai voulu confirmer cette notion avec des chiffres, extraits à partir des bases de données de mon officine sur une période d'un mois, en m'intéressant à plusieurs paramètres concernant le patient (cadre de vie, nature du prescripteur, durée de traitement, antécédents, médicaments associés, etc.) qui doivent être pris en compte dans un protocole de sevrage.

8.1) Molécules et patients ciblés

Les patients que nous ciblons sont les PA (65 ans ou plus) qui sont sous BZD utilisées comme hypnotiques. Nous nous sommes intéressés aux BZD les plus prescrites par les médecins, à savoir le zopiclone 3.75/7.5mg et le zolpidem 10mg, qui sont des apparentés aux BZD à t1/2 courte. Après une étude sur une période d'un mois (Janvier 2019) au sein de l'officine, j'ai évalué le nombre total de patient ayant pris l'apparenté aux BZD étudié pendant cette période, et sur tous ces patients combien avaient plus de 65 ans. L'Organisation Mondiale de la Santé définit la polymédication comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments ». Pour nos résultats, un patient polymédiqué est un patient dont l'ordonnance comporte au moins 5 médicaments avec une prise depuis plusieurs mois. Parmi les PA, nous allons illustrer nos résultats pour chaque apparenté aux BZD à l'aide de plusieurs paramètres, à savoir :

- Sexe du patient
- Ce patient est-il en Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes (EHPAD) ?
- Identification du prescripteur (médecin généraliste, gériatre, psychiatre, etc.)
- Le patient est-il polymédiqué ?
- Y-a-t-il sur l'ordonnance ou dans les antécédents du patients une ou plusieurs BZD associée(s) ?
- Le patient a-t-il déjà pris un autre hypnotique ?

• S'agit-il d'une première prescription concernant l'appareillé aux BZD ? Si non depuis combien de temps le patient prend-il ce traitement ?

8.2) Extraction des informations

Le logiciel utilisé dans l'officine est Winpharma. Nous avons obtenu tous ces résultats à l'aide des manipulations suivantes, par ordre chronologique : fenêtre en mode facturation ; onglet « Listes » ; onglet « Produits » ; on tape le nom du médicament et son dosage (exemple : Zopiclone 7.5mg) ; onglet « Historique » afin d'obtenir le listing sur toute la période de Janvier et de voir tous les patients ayant pris ce médicament pendant cette période. Afin de consulter l'historique du patient (médicaments pris, durées de traitement, etc.), les étapes nécessaires sont : fenêtre en mode facturation ; on tape le nom du patient ; on effectue la manipulation touche Ctrl + O ; on clique sur « nom des produits » pour avoir la liste des médicaments pris par ordre alphabétique, l'historique des produits allant dans l'ordinateur jusqu'à Février 2016.

8.3) Résultats

Enquête au sein de la Pharmacie d'Officine sur une période d'un mois (Janvier 2019) :

8.3.1) Zopiclone 3.75/7.5mg

41 patients (18 hommes (H) et 23 femmes (F)) âgés de 20 à 95 ans l'ont pris. Sur ces 41 patients, 30 ont plus de 65 ans (12H et 18F)

Concernant les 30 patients de plus de 65 ans :

- 5 vivent en EHPAD : 1H de 83 ans, et 4F de 73, 80, 82 et 85 ans.
- Pour 2 patients les prescripteurs sont des médecins gériatres. Pour un seul le prescripteur est un médecin psychiatre, et pour un autre il y a une alternance médecin psychiatre-médecin généraliste. Pour tous les autres, le prescripteur est un médecin généraliste.
- Sur ces 30 patients, 27 sont polymédiqués.
- 14 PA ont au moins une BZD associée, à des posologies variables :

Patient	Benzodiazépines(s) associée(s)	Posologie et durée de traitement
F de 82ans	Oxazépam 10mg	2 comprimés le soir, en prise concomitante depuis le début (mai 2017) avec l'apparenté aux BZD
F de 80ans (EHPAD)	Oxazépam 10mg	3 comprimés par jour, depuis mars 2016 avec une prise de l'apparenté aux BZD depuis juin 2017
F de 85ans (EHPAD)	Oxazépam 10mg	1 comprimé le soir
F de 82ans (EHPAD)	Oxazépam 10mg	1 comprimé le matin, 1 le midi et 1 le soir depuis Février 2016
H de 95ans	Oxazépam 10mg	½ comprimé le matin, ½ le midi, ½ le soir et 1 la nuit si besoin pendant 15 jours
F de 80ans	Alprazolam 0.25mg	1 comprimé le matin, 1 le midi, 1 le soir et 1 au coucher depuis 2 ans
F de 70ans	Alprazolam 0.25mg	1 comprimé par jour depuis 2 ans
H de 72ans	Alprazolam 0.25mg	1 comprimé le soir depuis 1 an
F de 79ans	Oxazépam 10mg	1 comprimé le matin, 1 le midi, 1 le soir depuis 2 ans
F de 85ans	Alprazolam 0.25mg	1 comprimé si besoin depuis 2 ans
F de 76ans	Etifoxine 50mg	1 comprimé le soir depuis 2 ans
F de 77ans	Oxazépam 10mg	Posologie variable
H de 72ans	Lormétazépam 1mg + Bromazépam 6mg	1 comprimé de chaque par jour
H de 90ans	Oxazépam 10mg	1 comprimé le soir

Tableau 5 : Patients âgés sous zopiclone avec au moins une benzodiazépine associée

- 4 patients ont alterné avec un autre hypnotique, BZD ou apparenté :

Une F de 75 ans : Cette patiente prend du zopiclone depuis plusieurs mois. Elle a également pris plusieurs fois en 2017 un autre médicament apparenté aux BZD, le zolpidem.

2 patients ont pris auparavant pendant plus d'un an le zolpidem.

Un H de 72ans : Depuis 3 mois ce patient prend le zopiclone 7.5mg, le prescripteur étant un médecin psychiatre. Il prend aussi depuis 3 mois du lormétazépan 1mg, une BZD utilisée comme hypnotique, et du bromazépan 6mg à raison d'un comprimé par jour, ce dernier étant une BZD à « t1/2 longue ».

- 2 patients l'ont pris pour la première fois : 2H de 72 et 95 ans.

Pour tous les autres, la prise de ce médicament est chronique et date de plus de 12 semaines. L'historique de notre logiciel pouvant aller jusqu'à mars 2016, nous avons pu constater les résultats suivants : 1 patient le prend depuis 2 mois, 2 depuis plus de 3 mois, 9 depuis moins d'un an, 2 depuis moins de 2 ans, 6 depuis plus de 2 ans, et 8 depuis plus de 30 mois.

8.3.2) Zolpidem 10mg

25 patients (5H et 20F) âgés de 55 à 94 ans l'ont pris. Sur ces 25 patients, 20 ont de plus de 65 ans (4 H et 16 F).

Concernant les 20 patients de plus de 65 ans :

- 2 vivent en EHPAD : 2F de 71 et 94 ans.
- Tous les prescripteurs sont des médecins généralistes.
- Sur ces 20 PA, 3 ne sont pas polymédiqués.
- Sur ces 20 PA, aucun ne l'a pris pour la première fois. Tous le prennent depuis au moins 2 ans.

- 3 patients ont au moins une BZD associée depuis au moins un an :

Patient	Benzodiazépine associée	Posologie et nature du (des) prescripteur(s)
F de 75ans	Clonazépam 2mg	2 comprimés par jour, avec une initiation du traitement par un médecin neurologue.
F de 70ans	Clonazépam 2mg	2 comprimés par jour, avec une initiation du traitement par un médecin neurologue.
F de 94ans	Bromazépam 6mg	¼ de comprimé le soir, avec une alternance pour la prescription entre le médecin généraliste et le cardiologue.

Tableau 6 : Patients âgés sous zolpidem avec au moins une benzodiazépine associée

8.3.3) Histogramme des paramètres étudiés et analyse

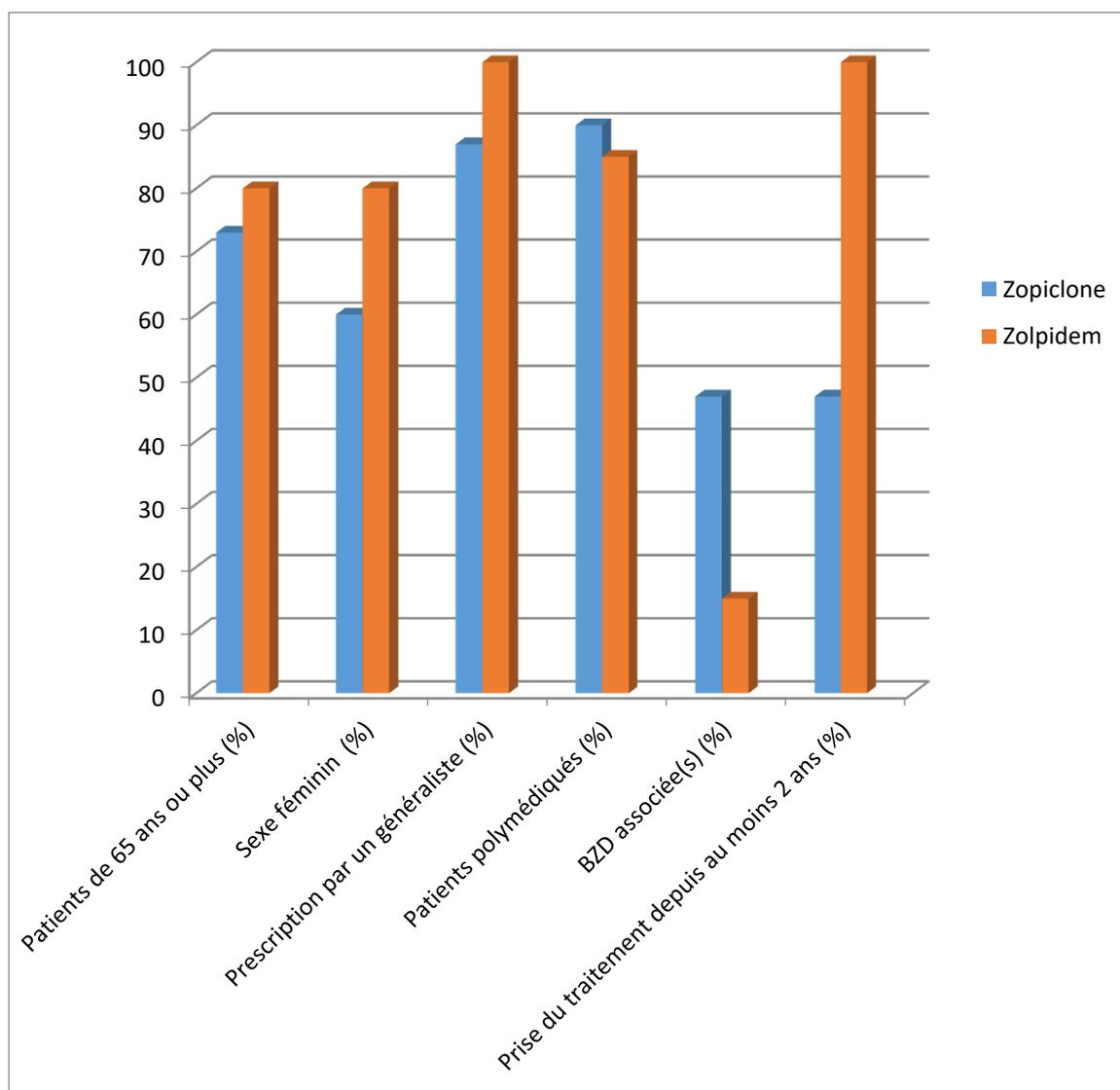


Figure 13 : Paramètres étudiés concernant les patients sous apparentés aux benzodiazépines

A partir de ces résultats, nous pouvons constater plusieurs choses. Nous pouvons tout d'abord dire que ces résultats sur l'enquête au sein de la pharmacie d'officine concordent bien avec les chiffres sur la consommation de BZD que nous avons énoncés en introduction [3] :

« La consommation des BZD augmente avec l'âge » : en effet, pour chaque apparenté aux BZD étudié, la majorité des patients qui prennent ces traitements sont des sujets de plus de 65 ans.

« 65% des utilisateurs de BZD sont des femmes ; 38,3 % des femmes de 80 ans et plus consomment des BZD » : en effet, pour chaque apparenté aux BZD, il y a plus de femmes que d'hommes qui prennent ces traitements.

« Le traitement par BZD est initié à 82 % par un médecin généraliste » : en effet, pour l'ensemble des patients que nous avons étudiés, nous avons seulement 4 prescriptions par des médecins spécialistes (psychiatre et gériatre).

Nous pouvons également constater que la grande majorité des PA qui prennent ces apparentés aux BZD sont polymédiqués. La proportion de PA qui ont au moins une BZD associée dans leur traitement n'est pas négligeable, surtout pour le zopiclone (presque un patient sur deux). Certains ont une BZD associée depuis au moins un voire 2 ans, et on constate que celle-ci est pour la plupart des patients une BZD à « t_{1/2} courte » (oxazépam ou alprazolam), ce qui rejoint bien les recommandations de la HAS vues précédemment. [42] Très peu de patients alternent avec un autre apparenté aux BZD, et pour l'ensemble des patients, seulement 2 ont pris un apparenté aux BZD pour la première fois. Certains en ont pris pendant plus de 12 semaines, d'autres pendant moins d'un an, et une grande partie depuis au moins 2 ans (presque un patient deux pour le zopiclone, tous pour le zolpidem).

8.4) Etude de cas et suivi du patient

Dans le cadre de cette thèse, j'ai construit une trame d'entretien pour sensibiliser les PA sur les risques de la prescription de médicaments apparentés aux BZD au long cours. Je vous propose de présenter cette trame au travers de deux cas-patient que j'ai réalisés au comptoir.

8.4.1) *Eléments de l'enquête*

J'ai essayé de sensibiliser les patients sous apparenté aux BZD, dans le but de diminuer la posologie voire de supprimer l'utilisation de ce produit. Au comptoir, s'il y a sur l'ordonnance un apparenté aux BZD, et si le patient 65 ans ou plus, je regarde l'historique du patient pour voir depuis combien de temps il prend ce traitement. Je vérifie également sur l'ordonnance la présence ou non d'une ou plusieurs BZD associées. S'il ne s'agit pas de la première prescription et si le patient prend le traitement depuis plusieurs mois, je lui propose de l'aider à l'arrêter s'il le souhaite, en essayant de le sensibiliser sur les potentielles conséquences de la consommation des BZD et apparentés. S'il accepte d'être accompagné dans cette démarche, je lui fais dans un premier temps remplir au comptoir le questionnaire de

l'échelle ECAB afin de discuter avec lui de son degré d'attachement à la molécule. Je lui propose ensuite de revenir à l'officine afin d'effectuer avec lui un ou plusieurs entretiens. Lors du premier entretien j'essaie tout d'abord de recueillir un maximum d'informations sur le patient. Il est essentiel de poser les bonnes questions, ainsi que d'apporter les bonnes réponses et les bons conseils aux questions éventuellement posées par le patient.

Nous allons tout d'abord interroger le patient sur son sommeil :

- A quand remonte le début des troubles ?
- Ces troubles sont-ils permanents ?
- Quel est votre temps d'endormissement (il ne doit pas dépasser 20 minutes) ?
- Vous réveillez-vous la nuit ? Une fois, plusieurs fois, à quel moment ? Cette question est importante, car si le réveil se situe entre 1h et 3h du matin, cela peut révéler parfois un problème de détoxification au niveau du foie.
- Comment vous sentez-vous le matin au réveil (reposé, fatigué) ?
- Souffrez-vous d'un syndrome des mouvements périodiques des jambes au cours du sommeil ou d'un syndrome des jambes sans repos ? Cette question est importante car ces syndromes sont fréquents chez les PA. [21]

Nous allons ensuite lui poser des questions sur son hygiène de vie :

- Quelles sont vos habitudes alimentaires ?
- Buvez-vous du café ou du thé durant la journée ? Si oui combien en prenez-vous et vers quelle heure se situe la dernière prise ?
- Consommez-vous de l'alcool ? Si oui à quelle fréquence ?
- Êtes-vous souvent stressé(e) la journée ?
- Quelles sont vos horaires de travail ?
- Faites-vous la sieste ? Si oui pendant combien de temps ?
- Pratiquez-vous une activité physique ? Si oui à quel moment de la journée ?
- Fumez-vous ? Si oui fumez-vous le soir, au coucher et/ou la nuit si vous vous réveillez ?

Nous devons savoir si le patient présente des symptômes qui peuvent faire évoquer un syndrome d'apnées du sommeil en lui posant les questions suivantes :

- Ronflez-vous (tous les ronfleurs ne font pas des apnées du sommeil, mais l'inverse est presque toujours vrai) ?
- Si oui, le ronflement est-t-il intermittent ou régulier ?

- Si le ronflement s'arrête régulièrement, celui-ci est-t-il bruyant ?
- Avez-vous des coups de fatigue intense durant la journée ?
- Etes-vous hypertendu (beaucoup de sujets souffrant d'apnées du sommeil le sont) ?

Le dépistage du syndrome d'apnées du sommeil est difficile à évaluer au comptoir. L'apnée du sommeil se diagnostique dans le cadre d'études polysomnographiques, la plupart du temps en milieu hospitalier spécialisé. Si le patient présente un ou plusieurs de ces symptômes, nous devons l'inciter à consulter son médecin traitant afin de vérifier l'absence de ce syndrome.

Nous allons ensuite, sans se substituer au travail du médecin, interroger le patient pour essayer de voir si son insomnie est primaire ou si celle-ci découle d'autres pathologies (dont le syndrome d'apnées du sommeil vu ci-dessus) et/ou de la prise concomitante de médicaments :

- Avez-vous des antécédents ?
- Etes-vous en surpoids ?
- Souffrez-vous d'un reflux gastro-oesophagien ?
- Prenez-vous des médicaments ? Si oui, lesquels ?

Nous allons enfin l'interroger au sujet de l'apparenté aux BZD prescrit par le médecin :
Après avoir évalué les réponses aux questions proposées dans l'échelle ECAB, nous allons lui poser d'autres questions :

- Pour quelle(s) raison(s) le médecin vous a-t-il prescrit ce traitement ?
- Depuis combien de temps le prenez-vous ?
- Ressentez-vous des effets secondaires (hallucinations, cauchemars, fatigue diurne, etc.) ?
- Avez-vous déjà essayé d'arrêter ce traitement ? Si oui comment cela s'est-il passé ? Si non pour quelle(s) raison(s) ?
- Avez-vous déjà pris un ou plusieurs autres traitements pour le sommeil et/ou contre l'anxiété ? (consultation sur l'ordinateur de l'historique du patient pour voir s'il y a ou non la présence d'autres BZD)

Selon les informations recueillies, je lui donne des conseils d'une part pour améliorer ses problèmes de sommeil avec des CHD associés si besoin à des alternatives telles que les médecines naturelles disponibles à l'officine, et d'autre part pour essayer de réduire progressivement la posologie de son apparenté aux BZD. Je lui propose par la suite soit un

rendez-vous pour un autre entretien, soit un suivi directement au comptoir, afin d'évaluer si les conseils proposés ont été bénéfiques pour lui.

8.4.2) *Patient 1*

Il s'agit d'une femme de 75 ans qui prend du zolpidem depuis 10 ans. J'effectue alors toutes les étapes énumérées dans les éléments de l'enquête. Je lui fais remplir au comptoir l'échelle ECAB, le résultat étant de 3/10. Je recueille alors lors de l'entretien individuel un maximum d'informations sur la patiente, entretien qui durera une trentaine de minutes.

Concernant son traitement et ses problèmes de sommeil, j'obtiens les informations suivantes : Elle n'arrive à faire qu'une ou deux nuits complètes dans le mois. Cette patiente se réveille souvent vers 3h du matin. Afin de ne pas prendre le zolpidem tous les soirs, elle le prend en général un jour sur deux. Elle prend en général ½ comprimé de zolpidem à 23h30. Avec ce ½ comprimé elle s'endort difficilement, et au bout d'une heure elle reprend alors ½ comprimé. Elle consomme en moyenne un comprimé tous les 3 jours. Parfois elle ne voit pas de différence entre ½ et 1 comprimé en entier.

Concernant son hygiène de vie : Cette patiente a un rythme de vie assez compliqué car elle est souvent à l'hôpital. Elle mange très rarement de la viande le soir, surtout du poisson et de temps en temps des volailles, pratique une heure d'activité physique par semaine, et boit en général 3 à 4 cafés par jour, le dernier étant vers 14h.

Présence de symptôme(s) pouvant faire évoquer un syndrome d'apnées du sommeil : La patiente ne rapporte pas de signes, n'a pas d'antécédents et n'a pas eu d'explorations.

Antécédents du patient : Il s'agit d'une ancienne fumeuse, elle fumait en général 4 à 5 cigarettes par jour et a arrêté il y a 3 ans.

Maladies et/ou médicaments concomitants : Cette patiente a comme traitement chronique du lévothyrox. Elle est souvent constipée, et n'a jamais pris d'autres BZD.

Son hygiène de vie me paraissant correcte, je lui propose alors un produit en remplacement du zolpidem, le NOVANUIT (mélatonine + plantes) à raison d'un comprimé au coucher. La patiente revient me voir au comptoir 15 jours plus tard. Elle a pris le NOVANUIT pendant 2 semaines mais sans succès : pas d'endormissement au bout de deux heures, et reprise d'un ½ comprimé de zolpidem. Je lui ai proposé d'utiliser les huiles essentielles, comme par exemple la lavande fine ou le petit grain bigarade. La patiente approuve et me dit qu'elle reviendra me voir. Elle revient un mois plus tard, et me dit qu'elle a utilisé sur les conseils d'un proche des

huile essentielle en diffusion depuis une dizaine de jours : diffusion à 20h d'huile essentielle d'eucalyptus et de lavande fine. Elle se couche désormais vers minuit et a arrêté complètement le zolpidem. Je revoie la patiente quelques mois plus tard à l'officine, et celle-ci me confie qu'elle est finalement repassée sous zolpidem à raison d'½ comprimé le soir.

La patiente prend l'apparenté aux BZD depuis plusieurs années, la réduction et /ou l'arrêt du traitement doit donc se faire selon un protocole de réduction très progressive. Ce cas-patient illustre la difficulté de la déprescription sur le long terme. Le sevrage de l'apparenté aux BZD devant se faire sur plusieurs mois, la prochaine étape peut être la proposition d'un plan de sevrage adapté et établi avec le patient, avec une réduction très progressive du traitement et un suivi au comptoir toutes les deux semaines au minimum, avec une utilisation conjointe des TCC afin d'améliorer son sommeil et de gérer son insomnie.

8.4.3) Patient 2

Il s'agit d'une femme de 68 ans qui prend du zopiclone 7.5mg depuis 8 ans. J'effectue alors toutes les étapes vues dans les éléments de l'enquête. Je lui fais remplir au comptoir l'échelle ECAB, le résultat étant de 5/10. Je recueille alors lors de l'entretien individuel un maximum d'informations sur la patiente, entretien qui durera une quinzaine de minutes.

Concernant son traitement et ses problèmes de sommeil, j'obtiens les informations suivantes : Cette patiente prend régulièrement ce médicament car elle a un gros problème d'endormissement.

Concernant son hygiène de vie : Elle a globalement une bonne hygiène de vie. Elle regarde souvent la télé le soir, s'endort devant la télé et ensuite se lève pour aller au lit et n'arrive alors plus à se rendormir.

Présence de symptôme(s) pouvant faire évoquer un syndrome d'apnées du sommeil : La patiente ne rapporte pas de signes, n'a pas d'antécédents et n'a pas eu d'explorations.

Antécédents du patient : Cette patiente a vécu dans son enfance la guerre d'Algérie et souffre d'un stress post-traumatique. Elle a pris pendant longtemps des gouttes pour dormir car elle est très angoissée. Elle ne se rappelle plus le nom de ces gouttes et je n'ai eu malgré les outils à ma disposition aucun moyen de le retrouver. Elle a pris par le passé du SERESTA® (oxazépam) et du TEMESTA® (lorazépam) qui sont des BZD anxiolytiques à t1/2 courte, lui ayant provoqué des hallucinations et des cauchemars.

Maladies et/ou médicaments concomitants : Elle est souvent sujette à des problèmes d'allergies et de sécheresse des yeux, et pour cela elle est sous antihistaminique (desloratadine). Elle a des problèmes de dos et a déjà fait des ondes de choc.

Cette patiente pour pouvoir dormir a déjà essayé plusieurs produits, mais sans succès : tisanes, mélatonine, EUPHYTOSE. Je lui propose de diminuer la posologie de son traitement à raison d'un comprimé de zopiclone un jour sur deux. Les jours de non prise de zopiclone je lui propose de combiner 2 produits différents, à savoir l'huile essentielle de bergamotier et des granules de passiflora composé (5 granules le matin et 5 le soir), ou alors d'essayer le NOVANUIT si l'association précédente ne lui procure aucun effet sur son sommeil. La patiente revient me voir 10 jours plus tard en disant que les alternatives que je lui ai proposées ne lui faisaient aucun effet, et elle a donc continué de prendre tous les soirs le zopiclone. Deux mois plus tard, la patiente revient à la pharmacie pour renouveler son traitement chronique. Elle me fait à nouveau part de son envie de vouloir arrêter son zopiclone malgré le précédent « échec ». Elle prend toujours un comprimé de zopiclone tous les soirs. Je lui propose alors de passer à ½ comprimé de zopiclone tous les soirs, et si le ½ comprimé n'a pas l'effet escompté, je lui propose de prendre en plus des granules de passiflora composé ou un produit à base de plantes comme l'EUPHYTOSE.

Je la revoie un mois plus tard à l'officine, et la patiente m'affirme qu'elle prend désormais seulement ½ comprimé de zopiclone avant le coucher. Cela ne l'aidant pas à s'endormir, elle prend une heure après la prise du ½ comprimé de zopiclone un comprimé d'EUPHYTOSE, en me disant que cela lui convenait. Je n'ai pas eu d'autres occasions de discuter avec cette patiente, mais j'ai déjà réussi à obtenir une diminution de posologie.

9) Discussion

Il n'existe aucun médicament contre l'insomnie chronique chez le PA qui se soit avéré sûr et efficace. [101] L'utilisation inappropriée des BZD (c'est-à-dire une mauvaise utilisation et/ou un abus) est un problème de SP mondial. Malgré les connaissances actuelles sur la sensibilité accrue aux effets indésirables chez les PA, ce qui devrait conduire à plus de prudence, seul un tiers des prescriptions de BZD dans ce groupe d'âge sont considérées comme appropriées. Les maladies concomitantes et les médicaments associés jouent probablement un rôle important dans la détermination de la sensibilité d'un patient aux effets indésirables et doivent être évalués individuellement avant de prescrire une BZD ou un apparenté aux BZD. [14] Les situations inadéquates les plus fréquentes sont la durée et/ou la posologie excessive d'une prescription médicale ou d'une automédication, en particulier dans un contexte où elle serait contre-indiquée, comme par exemple une BZD à action prolongée chez les PA. La polymédication et les comorbidités sont des facteurs de risque majeurs. Les conséquences d'une utilisation inappropriée des BZD sont les chutes, le délire et d'autres dysfonctionnements cognitifs, l'insuffisance respiratoire aiguë, les accidents de voiture, la dépendance et les symptômes de sevrage. Contrairement à la croyance de la plupart des praticiens, l'arrêt de l'utilisation chronique des BZD chez les PA est possible, avec des stratégies psychothérapeutiques ou pharmacologiques adéquates, et peut conduire à une abstinence à long terme. La TCC est particulièrement utile dans ce contexte. [134]

Comme le montre l'évolution de notre rémunération en officine, nous sommes de plus en plus détachés du prix de la boîte tout en étant plus sur des honoraires de dispensation. Je me suis donc intéressé au rôle que pouvait avoir le pharmacien d'officine dans le sevrage des BZD et médicaments apparentés chez le PA. Tout ce qui va suivre n'est que mon avis personnel, en tant que pharmacien assistant en officine. En m'appuyant sur plusieurs travaux qui ont été effectués concernant la déprescription des BZD et apparentés chez le PA, j'essaie de proposer des solutions qui, adaptées aux différents contextes de l'officine, peuvent améliorer la déprescription de ces médicaments chez le PA en décrivant le rôle que le pharmacien doit avoir, le rôle du médecin traitant et du patient, ainsi que la communication pharmacien-médecin qui est, selon moi, une condition nécessaire à la réussite de cette déprescription. Avant d'envisager l'utilisation des outils de déprescription décrits précédemment, et de dire ce que j'aimerais utiliser et ce qu'il est possible ou non de faire en officine, il faut tout

d'abord se remettre dans le contexte : un PA arrive au comptoir avec une prescription de BZD ou apparenté. Il faut alors s'adapter à chaque situation : si l'on connaît le patient ou non, c'est-à-dire si c'est un patient « régulier » (c'est-à-dire qu'il vient pratiquement tous les mois renouveler son ou ses traitements chroniques) ou de passage ; s'il s'agit de la première prescription de ce traitement ou si la prise est chronique depuis plusieurs semaines, mois ou années ; si l'on connaît ou non le médecin traitant ; si le patient ne sort pas de chez lui. L'algorithme de déprescription (**annexe 1**) peut être utilisé comme support dans chaque situation. On peut utiliser une démarche de déprescription et un protocole que l'on peut adapter à chaque situation, mais chacune d'entre elles peut présenter certaines contraintes.

Dès qu'un PA se présente au comptoir avec une ordonnance contenant une BZD ou un médicament apparenté : le pharmacien doit avant tout lors de la délivrance identifier la durée du traitement, à savoir s'il s'agit d'une première prescription, ou alors s'il s'agit d'une prise supérieure à 4 semaines. Le pharmacien doit également s'intéresser à la nature du prescripteur, et vérifier s'il y a sur l'ordonnance une ou plusieurs BZD associées, et si cela est le cas, de voir s'il s'agit de BZD à t1/2 courte ou longue.

S'il s'agit d'une première prescription chez un PA, d'après l'algorithme de déprescription (**annexe 1**), il faut recommander une déprescription et impliquer le patient (recommandation forte). Cela peut vouloir dire que l'on remet en question le diagnostic et la prescription du médecin, voire ses compétences. Envisager une déprescription peut s'avérer délicat, car le PA sort de chez le médecin avec une prescription pour du moins son problème de sommeil, et on lui dit que ce médicament n'est pas bien pour lui, qu'il peut entraîner des effets néfastes, qu'il ne faudrait pas le prendre et utiliser d'autres moyens pour son insomnie et/ou son anxiété tels que les médecines alternatives, TCC, agenda du sommeil, etc. Que va-t-il dire ou se dire? Les patients en général, et surtout les PA, font entièrement confiance au médecin (ceci n'est que mon ressenti). Il risque d'y avoir un effet domino, à savoir :

1) relation patient-pharmacien : « de quoi vous mêlez-vous ? » ; « faites votre travail et suivez l'ordonnance du médecin » ; « si le médecin m'a prescrit ce médicament c'est que j'en ai besoin pour me soigner ».

2) relation patient-médecin : « le pharmacien m'a conseillé de ne pas prendre ce médicament et m'a dit qu'il pouvait avoir des effets néfastes, alors pourquoi me l'avez-vous prescrit ? »
S'en suit donc :

3) relation médecin-pharmacien.

Dès l'instauration du traitement, le patient doit être averti par le médecin et par le pharmacien des risques potentiels liés à la prise de BZD et sur le fait qu'elle doit être limitée dans le temps.

S'il s'agit d'un PA qui prend le traitement depuis plusieurs mois, voire depuis plusieurs années, la motivation doit être encore plus grande d'envisager la déprescription. On doit lui parler des conséquences potentielles de cette classe de médicament, surtout pour une utilisation chez les PA, et qu'il faut envisager de l'arrêter ou du moins de réduire les doses dans un premier temps, en collaboration avec le médecin. Mais là encore le patient peut se poser certaines questions : « mais le médecin ne m'a jamais parlé de tout ça » ; « je retourne tous les mois chez lui et il ne m'a jamais proposé de l'arrêter ou de le réduire, alors que je prends le même médicament depuis des années ». On peut se retrouver alors une nouvelle fois avec l'effet domino. Nous avons constaté que la majorité des PA que l'on sert en officine ne prennent pas l'apparenté aux BZD pour la première fois, et le prennent même depuis déjà plusieurs mois, voire depuis plusieurs années. Nous avons pu voir, avec l'aide de l'historique des patients et du dossier pharmaceutique, en remontant à plus de 2 ans, que la posologie du traitement ne changeait quasiment jamais pour les patients, avec quelques exceptions comme par exemple des alternances avec un autre apparenté aux BZD. Malgré le fait que la durée de prescription de ces médicaments soit limitée à 4 semaines, cela n'empêche pas les patients de retourner au médecin tous les mois. Néanmoins, cela est pratique pour envoyer par exemple une lettre au prescripteur (**figure 11, figure 12**) après la délivrance du traitement au patient et les éventuels conseils, informations et documents donnés, mais il faut supposer que le patient aille voir le même médecin.

Dans les deux cas (prescription initiale ou chronique), **s'il s'agit d'un patient que l'on connaît**, cela va être plus facile du moins pour amorcer le dialogue concernant la déprescription. C'est encore mieux **si l'on connaît le médecin traitant**, cela rendra la communication plus facile.

Nous avons également constaté qu'il n'était **pas facile de sensibiliser les PA au comptoir sur les BZD et apparentés**, et ce pour plusieurs raisons. Beaucoup de patients nous ont répondu qu'ils avaient besoin de ce traitement pour dormir, que cela faisait un certain moment qu'ils le prenaient et qu'ils ne voulaient pas l'arrêter car les rares fois où ils ont essayé cela n'a pas marché. Je leur ai proposé dès que je le pouvais des alternatives comme par exemple

la phytothérapie. Certains en ont pris mais nous n'avons pas eu de retour sur leur efficacité, et d'autres nous ont affirmé qu'ils avaient « tout essayé » mais que seul ce traitement les aidait à dormir. Il peut y avoir des difficultés pour parler au comptoir avec le patient, des difficultés pour lui poser des questions concernant ses problèmes de sommeil et son traitement car parfois le patient peut être pressé ou gêné. Il n'y a pas toujours un espace de confidentialité disponible à l'officine, et cela s'avère problématique.

Comment le pharmacien, en coopération avec le médecin, peut-il intervenir ? Le pharmacien, avec les outils dont il dispose (informations recueillies sur le patient, dossier pharmaceutique et/ou dossier médical partagé, CHD, application de certaines TCC telles que l'hygiène et l'éducation du sommeil ainsi que l'utilisation d'un journal du sommeil, brochures éducatives avec des tests sur les connaissances et les croyances des patients sur les médicaments ainsi que sur le sommeil, protocoles et outils de déprescription, alternatives telles que les médecines naturelles disponibles à l'officine, etc.) peut, en collaboration avec le médecin prescripteur, établir un protocole de sevrage adapté au patient afin de l'aider à diminuer et si possible à arrêter sa prise de médicament apparenté aux BZD. Un dialogue avec le médecin prescripteur et un suivi régulier du patient aussi bien par le médecin que par le pharmacien ne peuvent qu'augmenter les chances d'arrêt des BZD et apparentés chez le PA.

Au comptoir : il faut sensibiliser le PA sur le médicament qu'il prend, et lui faire part de la possibilité de réduire la dose de son traitement et de l'arrêter par la suite, en collaboration avec le médecin. Les tests suivants peuvent être réalisés et évalués au comptoir avec le patient : questionnaire ECAB (**figure 8**), questions « testez vos connaissances » de la brochure EMPOWER (**annexe 3**), questions de la brochure sur le sommeil « réfutez les mythes » (**annexe 4**). Le dépliant sur la déprescription (**annexe 2**) peut être délivré au patient. Ensuite on peut lui donner par exemple un rendez-vous pour un entretien dans un cadre privé, car au comptoir cela peut parfois être compliqué d'échanger avec le patient. Il faut essayer de recueillir un maximum d'informations sur le patient : quels sont ses problèmes de sommeil et depuis combien de temps il prend ce traitement, car nous n'avons pas toujours accès au dossier pharmaceutique et/ou au dossier médical partagé ; autre(s) traitement(s) et/ou maladie(s) concomitante(s) qui peuvent avoir un lien avec ses troubles du sommeil ; antécédents du patient ; hygiène de vie, etc. Il faut expliquer au patient que nous pouvons en collaboration avec le médecin l'aider à diminuer voire arrêter ce traitement. Le pharmacien doit sensibiliser le patient sur les effets néfastes de l'usage de l'apparenté aux BZD et évaluer

avec lui son degré de dépendance à celui-ci (échelle ECAB) si la prise est chronique. Après avoir sensibilisé le patient sur son traitement, le pharmacien doit entrer en contact avec le médecin et proposer une réduction de posologie. Si la molécule prescrite n'est pas recommandée chez le PA, le pharmacien doit échanger avec le médecin afin d'envisager une substitution de traitement. Toutes ces informations peuvent être recueillies au comptoir, ou lors d'un entretien que nous proposons au patient.

Au cours du premier entretien : on pose au patient les questions qui sont décrites dans la partie « éléments de l'enquête », on lui donne des CHD associés, on fait avec lui une évaluation des résultats des différents questionnaires, on lui propose l'utilisation de TCC et d'alternatives (phytothérapie, etc.). Les patients doivent comprendre les raisons justifiant la déprescription (risques liés à l'usage continu de ces médicaments, efficacité réduite au bout de quelques semaines). On peut lui remettre plusieurs documents (brochure EMPOWER (**annexe 3**) + brochure sur le sommeil (**annexe 4**) + dépliant sur la déprescription (**annexe 2**)), afin qu'il ait une vue d'ensemble avec un maximum d'informations, et pour qu'il prenne conscience de la nécessité de bien suivre les conseils du médecin et du pharmacien, afin d'éviter la persistance ou l'aggravation des symptômes de sevrage et d'optimiser au maximum les chances de réussite. Il faut bien lui faire comprendre qu'il faut diminuer progressivement et ne pas se précipiter, même s'il est impatient de retrouver un « sommeil naturel ». On doit lui faire prendre conscience que le fait de diminuer progressivement peut empêcher la manifestation de symptômes de sevrage, ou du moins que cela atténuera leur gravité, qu'ils sont en général légers et passagers si le protocole est bien suivi, et qu'ils ne durent que quelques jours à quelques semaines. Un protocole bien mené, dans une démarche globale et pluridisciplinaire intégrant le point de vue du patient diminue fortement ce risque. Il faut bien expliquer au patient que le sevrage peut rendre plusieurs semaines à plusieurs mois, qu'il faut bien surveiller l'apparition de nouveaux symptômes tels que l'anxiété, l'insomnie, les troubles gastro-intestinaux, l'irritabilité, la sudation, et que s'ils persistent ou s'amplifient il faudra en parler au médecin ou alors au pharmacien afin qu'il transmette l'information au médecin. Il faut rassurer les patients en leur disant que ces symptômes font partie du plan de réduction, et peuvent contrôler le rythme de réduction ainsi que sa durée. **[102]** Avant d'envisager la déprescription, il faut demander au patient (consultation du dossier pharmaceutique et du dossier médical partagé) s'il est épileptique ou s'il a des antécédents de convulsions. On peut ensuite envoyer ces informations sur le patient au médecin sous forme d'un compte rendu par exemple, car j'ai remarqué plusieurs fois en officine que les patients

donnent certaines informations au pharmacien qu'ils ne donnent pas forcément au médecin. Cela peut concerner par exemple les antécédents du patient ou certains symptômes. On peut lui envoyer un exemplaire du protocole de réduction progressive de la brochure EMPOWER (**annexe 3**), en lui expliquant qu'il s'agit d'études récentes qui ont montré des résultats notables concernant le sevrage des BZD chez le PA. Ce protocole pourra bien sûr être modifié par le médecin et adapté au patient, en collaboration avec le patient et le pharmacien. Il faut aussi donner des conseils au cours du 1^{er} entretien concernant l'hygiène du sommeil, le journal du sommeil, le calcul de l'ES et faire un point avec le patient lors d'un prochain entretien ou d'un suivi au comptoir, lui parler des TCC qui peuvent être utilisées conjointement avec la déprescription, des méthodes de relaxation disponibles (relaxation musculaire, respiration profonde, etc.) et lui conseiller d'en parler au médecin lors de la prochaine visite. Le premier entretien avec le patient est celui qui prend le plus de temps, et ce pour les raisons suivantes : on recueille un maximum d'informations sur le patient; on fait avec lui l'évaluation des différents questionnaires sur les médicaments et le sommeil pour évaluer ses connaissances et ses croyances ; on lui remet des documents concernant son médicament, la déprescription et le sommeil en général (brochures EMPOWER (**annexe 3**), sur le sommeil (**annexe 4**), dépliant sur la déprescription (**annexe 2**)) ; on lui explique bien la déprescription dans son ensemble, en insistant sur le protocole de réduction progressive, les symptômes de sevrage, la collaboration avec le médecin pour le suivi qui doit être fait minimum toutes les 2 semaines, en lui donnant bien sûr les conseils associés (agenda du sommeil, TCC, CHD, alternatives, etc.). C'est pour cela que quand j'ai parlé de rémunération, cela doit concerner au moins le premier entretien.

Concernant l'étude portant sur l'intervention éducative dirigée par un pharmacien [110] (brochure EMPOWER envoyée au patient (**annexe 3**) + avis pharmaceutique envoyé au médecin (**figure 12**)), il faut l'utiliser en apportant quelques modifications : **après le premier entretien avec le patient (comptoir et/ou privé)**, le pharmacien envoie au prescripteur un modèle de l'avis pharmaceutique (**figure 12**), en lui faisant part de son initiative et de son compte rendu des conversations qu'il a eues avec le patient. S'il est favorable à la déprescription, le médecin envoie son accord, avec d'éventuelles modifications comme par exemple une adaptation au patient du protocole de réduction progressive, une substitution de traitement ou le rajout d'un antidépresseur par exemple. En effet, certains antidépresseurs peuvent être de bonne options pour traiter l'insomnie chez les PA, comme par exemple l'amitriptyline ou la miansérine [9], ou encore la mirtazapine. [54] Le pharmacien peut aussi

lui envoyer la lettre de l'autre étude, à savoir le **projet qui s'est inspiré de l'essai EMPOWER [104]** (lettre simplifiée de 2 pages envoyée au patient (**figure 10**) + lettre au prescripteur (**figure 11**)), qu'il lui retournera complétée après la prochaine visite, afin de savoir si le patient a discuté avec lui de son traitement, et s'il a parlé avec lui d'une réduction de dose et/ou d'une déprescription.

Après les questions au comptoir, on peut proposer un entretien au patient avant son prochain rendez-vous chez le médecin. On envoie ensuite un courrier au médecin, en lui expliquant la situation : initiative de sevrer le patient compte tenu des risques liés à l'utilisation de ce médicament chez les PA, proposition de réduire progressivement le médicament avec un suivi rapproché, présentation du protocole de la brochure EMPOWER (**annexe 3**). Suivant ce que nous répond le médecin, on peut programmer un entretien individuel (si possible) avec le patient : recueil d'informations, évaluation des tests, agenda du sommeil avec évaluation de l'ES, propositions d'alternatives, présentation du protocole de réduction progressive, etc. On envoie le rapport au médecin, car le patient peut avoir donné des informations au pharmacien qu'il n'a pas forcément données au médecin (comorbidités sous-jacentes, antécédents, etc.). Tout ce processus peut être très chronophage aussi bien pour le médecin que pour le pharmacien, et peut également poser un problème de timing : entretien avec le patient au comptoir lors de la délivrance de son traitement, envoi de la lettre au médecin, réception du médecin et évaluation de la proposition et de la démarche, réception des réponses du médecin et agir (ou non) en conséquences, entretien privé avec le patient à l'officine, prochain rendez-vous avec le médecin pour le renouvellement, suivi toutes les 1-2 semaines, etc.

La démarche comprenant l'**utilisation de la brochure EMPOWER** (au comptoir, au cours d'un entretien individuel, contact du patient par téléphone, courrier électronique ou envoi par la poste) et l'**envoi de la lettre au prescripteur** (**figure 11**) pour savoir s'il a parlé avec le patient d'une déprescription ou si le patient lui en a parlé peut poser quelques soucis : on ne sait pas quand sera le prochain rendez-vous du patient (délicat de le demander au patient ou au médecin), et on ne sait pas si pour le prochain rendez-vous le patient ira voir son médecin traitant ou s'il ira voir un autre médecin. On peut envoyer la lettre au prescripteur directement après le premier contact avec le patient à l'officine, afin qu'il nous renvoie les réponses au questionnaire après le prochain rendez-vous avec le patient, mais cette démarche peut poser la question de l'objectivité des réponses du médecin, car celui-ci sera déjà au courant de

l'initiative du pharmacien concernant la déprescription, et on ne pourra pas savoir si c'est le patient qui a initié la conversation concernant son traitement ou le médecin. Cette méthode (brochure EMPOWER ou lettre simplifiée de 2 pages fournie au patient (**figure 10**) + lettre envoyée au prescripteur (**figure 11**)) peut être utile si par exemple **le patient n'est pas très réceptif au comptoir**, et ce pour plusieurs raisons : le patient peut être gêné, pressé, ou estime que les conseils d'un « vendeur de médicament » ne valent pas ceux du médecin qui lui prescrit ce médicament depuis plusieurs années. Dans ce cas on peut lui proposer la brochure EMPOWER ou celle simplifiée (**figure 10**) si le patient par exemple n'a pas du tout adhéré aux informations données par le pharmacien concernant l'utilisation de ces traitements chez les PA, ou s'il a un rythme de vie qui ne lui permet pas d'avoir beaucoup de temps pour soi. On peut lui envoyer le document s'il le souhaite par courrier ou par la poste. Et ensuite on envoie la lettre au médecin, et en fonction de ce qu'il nous répond, le pharmacien prendra les initiatives nécessaires. Dans cette étude, la lettre a été envoyée au prescripteur une semaine après le rendez-vous. [104] Or il faut connaître le prochain rendez-vous du patient, ce qui peut être compliqué à obtenir ou délicat à demander.

Suivi toutes les 1 à 2 semaines : ceci est possible en officine. Pour ma part je travaille dans une pharmacie de village où la plupart des patients, hormis la période estivale, sont des « patients réguliers », c'est-à-dire qu'ils viennent tous les mois renouveler leur(s) traitement(s) chronique(s). Le patient ne peut pas aller toutes les 1-2 semaines chez son médecin (à la limite un entretien téléphonique, mais même cela peut être compliqué pour le médecin). Le pharmacien peut effectuer le suivi toutes les 1-2 semaines au comptoir ou lors d'un entretien privé (pratique en officine car le patient n'a pas besoin de rendez-vous). Le patient peut par exemple confier au pharmacien qu'il ressent des symptômes correspondant au syndrome de sevrage des BZD qui persistent et ne s'atténuent pas, et le pharmacien informe alors le médecin (mail, téléphone, etc.), et voit avec lui la démarche à suivre (avis pharmaceutique (**figure 12**) : changement de traitement, ajout d'un antidépresseur si le patient est déprimé, etc.). Si le médecin n'est pas joignable, le pharmacien peut prendre l'initiative d'envisager avec le patient le maintien de la dose de BZD actuelle pendant au moins quelques jours en attendant d'avoir l'avis du médecin. Si par exemple au cours du suivi, plusieurs semaines après le début de la déprescription, le patient parle au médecin en lui disant qu'il a trop de symptômes et qu'il veut continuer à prendre son traitement comme avant, le médecin évalue la situation et adapte le traitement, et peut ensuite faire parvenir au pharmacien (par courrier ou même par téléphone) son avis mais là encore, cela peut prendre du temps au

médecin. Le pharmacien peut aussi en parler directement au patient lors de son renouvellement de traitement à l'officine. L'idéal est d'avoir un suivi toutes les 1 à 2 semaines à l'officine dans le cadre d'un entretien privé, ou même au comptoir si le patient est à l'aise. Mais il peut y avoir un problème de temps et de disponibilité aussi bien pour le pharmacien que pour le patient. Le pharmacien peut éventuellement après un entretien à l'officine avec le patient prendre un « rendez-vous » pour un autre entretien si le patient le désire bien sûr, ou alors lui dire simplement de venir après son rendez-vous chez le médecin et en fonction des réponses du courrier que nous renvoie le médecin, on amorce la déprescription.

Pour la plupart des situations cliniques d'anxiété ou d'insomnie chez le PA, il est recommandé de **prescrire des quantités limitées** (par exemple un approvisionnement de 2 semaines avec une visite de retour pour la réévaluation de l'efficacité et des effets indésirables) **d'un médicament à t1/2 courte**. [135] Cette délivrance « au compte-goutte » non plus mensuelle mais toutes les 2 semaines peut être intéressante. Cela peut permettre de faire revenir plus souvent le patient à l'officine chercher son traitement, et cela peut donc permettre d'avoir un suivi du patient plus rapproché et plus régulier. La délivrance des apparentés aux BZD étant limitée à 4 semaines, le patient doit retourner tous les mois chez le médecin. Cela peut être compliqué pour le médecin de recevoir le patient toutes les une ou deux semaines avec une prescription seulement hebdomadaire, donc le médecin prescrit le médicament pour un mois et le pharmacien peut délivrer la quantité adéquate toutes les 2 semaines. Mais il faut dans un premier temps, avant de réfléchir aux problèmes de temps et de rémunération, que le déconditionnement des boîtes soit possible.

Lors du renouvellement du traitement chez le médecin, c'est-à-dire au bout d'un mois environ, le patient ayant déjà démarré la déprescription discute avec le médecin sur la posologie actuelle de son traitement, pour savoir si la réduction progressive se déroule bien et si de nouveaux symptômes sont apparus (anxiété, insomnie, etc.) depuis le début de la déprescription. Si le médecin décide par exemple de prescrire en plus ou juste les jours sans traitement lors des dernières étapes de la déprescription une autre BZD, le pharmacien doit vérifier qu'il s'agisse d'une BZD à t1/2 courte, c'est-à-dire « recommandée » chez le PA. S'il s'agit par exemple du bromazépam ou du prazépam qui sont fréquemment prescrits en officine et qui sont à t1/2 longue, le pharmacien peut appeler le médecin et envisager avec lui par exemple la substitution par l'oxazépam ou le lorazépam, qui sont recommandés par

l'algorithme de déprescription (**annexe 1**) si une BZD doit être utilisée lors de la dernière partie du plan de réduction.

Un autre problème doit malgré tout être mis en avant, celui de la **rémunération**. En effet, le travail du pharmacien à l'officine concernant la déprescription peut certes s'avérer efficace mais est très chronophage, et peut poser un problème au regard du travail quotidien en officine. Il est possible d'envisager un mode de rémunération comparable à ce qui se fait actuellement pour les entretiens pharmaceutiques concernant les patients asthmatiques ou sous anticoagulant(s). Le sevrage des médicaments apparentés aux BZD chez la PA (et aussi chez les jeunes adultes d'ailleurs) peut être rémunéré avec par exemple une rémunération pour le premier entretien individuel réalisé avec le patient, et/ou une rémunération si le dosage et/ou la posologie de l'apparenté aux BZD sont diminués avec donc une réduction du nombre de boîtes délivrées, ou encore mieux si le traitement est arrêté, idée qui s'apparente aux modèles de rémunération sur objectifs de SP.

Le patient ne sort pas de chez lui : dans ce cas-là, le médecin vient voir le patient à son domicile et par exemple l'infirmière vient chercher le traitement du patient à la pharmacie. On peut discuter avec l'infirmière, qui pourra transmettre par exemple les informations et les documents au patient (brochure EMPOWER (**annexe 3**) ou lettre simplifiée de 2 pages (**figure 10**), brochure sur le sommeil (**annexe 4**), dépliant sur la déprescription (**annexe 2**)). Ensuite le pharmacien pourra contacter le médecin ou lui envoyer une lettre pour savoir s'il a discuté avec le patient de son traitement et s'il envisage ou non suivant l'état du patient un protocole de réduction progressive. Le pharmacien peut élaborer lui-même une lettre combinant toutes les informations et les questions à poser au médecin. Suivant ce que le médecin répond, le pharmacien peut demander à l'infirmière de commencer le protocole de sevrage en adaptant par exemple le pilulier du patient. Le problème est que le suivi doit être fait toutes les 1-2 semaines. Le médecin, l'infirmière ou le pharmacien peuvent aller chez le patient toutes les 1 à 2 semaines pour faire un point avec lui, mais cela peut être contraignant d'un point de vue **disponibilité**, et l'on en revient au problème de **rémunération**. Si un système de rémunération était mis en place, le professionnel de santé pourrait aller voir le patient toutes les 1 à 2 semaines pendant ses horaires de travail voire même en dehors. Si le patient n'a pas de grosse déficience cognitive, il peut faire part de son ressenti et des éventuels symptômes de sevrage qui peuvent apparaître. [99] Le médecin adaptera alors le traitement, ou alors l'infirmière transmettra l'information au médecin. Lorsque l'infirmière revient à la

pharmacie chercher les médicaments du patient, le pharmacien peut lui demander où en est sa déprescription (réduction des doses, symptômes de sevrage, etc.).

La TCC combinée à la déprescription peut entraîner de meilleurs résultats, et plusieurs études ont montré que la TCC améliore le sommeil, avec des effets sur le long terme. C'est ce qu'il faut expliquer au patient si l'insomnie ne s'améliore pas ou s'aggrave pendant la déprescription. A l'officine, le pharmacien peut offrir des séances de renseignements sur certains aspects de la TCC, dans le cadre de la déprescription comme en dehors pour tous les patients qui ont des problèmes de sommeil. Le pharmacien peut conseiller le patient, au comptoir et/ou pendant les entretiens lors de la déprescription, sur par exemple la restriction du sommeil avec l'évaluation de l'ES, l'hygiène du sommeil et les méthodes de relaxation (**annexe 4**). D'après l'algorithme de déprescription (**annexe 1**), la TCC comprend 5-6 séances éducatives sur le sommeil et l'insomnie. En ce qui me concerne, j'aimerais être formé avec une formation en ligne par exemple et effectuer plusieurs séances avec les patients qui le souhaitent, dans un cadre si possible privé à l'officine, et avoir des conversations avec les patients concernant leur sommeil. Les questions « réfuter les mythes » (**annexe 4**) peuvent par exemple être posées au comptoir en premier lieu, et être évaluées directement au comptoir ou lors d'un entretien avec le patient. Il faut rassurer le patient et bien lui expliquer les réponses aux questions, car le changement de ses croyances sur le sommeil et les médicaments pourra entraîner une augmentation de la perception des risques et donc ne pourra qu'augmenter les chances de réussite de la déprescription.

Un autre problème doit être mis en avant : d'après l'algorithme de déprescription (**annexe 1**), il faut en premier lieu se demander **pourquoi le patient prend-il une BZD ou médicament apparenté**. Au cours d'un entretien et encore plus au comptoir, et ce malgré les outils disponibles à l'officine (dossier pharmaceutique, dossier médical partagé, etc.), il peut être difficile d'obtenir des informations sur les antécédents du patient (consultations antérieures en psychiatrie, consultations en milieu hospitalier pour traiter un trouble du sommeil, réaction de deuil, etc.). Si le patient voit le même médecin tous les mois, son médecin a son dossier complet, du moins avec bien plus d'informations que le pharmacien, et sera donc plus compétent pour répondre à la question « pourquoi le patient prend-il une BZD ou médicament apparenté ? ». Si le prescripteur est un médecin psychiatre, cela peut être plus compliqué de discuter avec lui d'une éventuelle déprescription, car c'est lui le spécialiste en la matière. Si le traitement a été initié par un médecin spécialiste (par exemple un médecin neurologue ou

psychiatre) et ensuite prolongé pendant des mois par le médecin traitant, celui-ci pourra nous éclairer. D'après l'algorithme de déprescription (**annexe 1**), celle-ci ne doit être envisagée que si les comorbidités sous-jacentes sont gérées, si comorbidité(s) il y a. D'après les recommandations de la HAS, c'est le médecin qui doit évaluer la difficulté de l'arrêt des BZD. [42] Si un ou plusieurs des paramètres suivants sont présents chez le patient, celui-ci devra continuer sa prise de BZD ou apparenté avec une prise en charge spécialisée des troubles sous-jacents :

- le patient présente un ou plusieurs des troubles suivants : autres problèmes de sommeil comme par exemple le syndrome des jambes sans repos ; troubles psychiatriques sévères ; anxiété majeure ou dépression ; trouble anxieux caractérisé (trouble panique, trouble obsessionnel compulsif) ; troubles cognitifs ; démence ; problème de santé physique ou mentale qui pourrait causer ou aggraver l'insomnie ; insomnie rebelle ; autre(s) dépendance(s) (alcool, autres psychotropes, etc.) ; patient en sevrage alcoolique.
- le patient a déjà essayé une ou plusieurs fois d'arrêter son traitement, sans succès.
- le traitement prescrit est spécifiquement efficace contre son trouble.

Avant d'envisager la déprescription, après un premier contact au comptoir et/ou un entretien avec le patient, le pharmacien peut envoyer une lettre au prescripteur avec un exemplaire de l'algorithme de déprescription (**annexe 1**), afin de lui demander son avis sur une éventuelle déprescription chez son patient. Si le médecin répond par un avis favorable, le pharmacien, en collaboration avec le médecin et le patient, amorce le processus de déprescription. Dans le cas contraire, le prescripteur peut préciser par une simple phrase la justification de son choix.

Les problèmes de sommeil représentent donc un problème de SP. La consommation de BZD et médicaments apparentés notamment chez les PA reste problématique, compte tenu de leurs effets indésirables chez ces patients aussi bien sur le court que sur le long terme. Le pharmacien a un rôle très important à jouer car il se retrouve en première ligne, non seulement avec les nombreuses demandes à l'officine de produits et de conseils concernant les troubles du sommeil, mais aussi avec les nombreuses prescriptions de BZD et médicaments apparentés chez les PA. Malgré les « contraintes » du pharmacien d'officine (souci de confidentialité avec les patients, manque de disponibilité aussi bien pour le patient que pour le pharmacien, problème de rémunération au regard du temps passé, etc.), celui-ci peut, avec un travail consciencieux et en collaboration avec le médecin prescripteur, réaliser des interventions pharmaceutiques qui peuvent aboutir à une réduction voir un arrêt du traitement par

médicament apparenté aux BZD. La déprescription est donc un processus qui implique la participation des patients et des soignants. Le protocole de déprescription doit se faire en collaboration avec le patient, et peut être adapté par le médecin et le pharmacien. Plusieurs outils de déprescription peuvent être utilisés en même temps. Il est possible de les modifier et de les adapter en fonction du contexte et bien sûr du patient. Mais en dehors de la volonté du patient et des professionnels de santé, certaines méthodes peuvent présenter certaines limites, du moins en officine : problèmes de rémunération au regard du travail fourni et du temps passé car certaines méthodes peuvent prendre beaucoup de temps ; comme nous l'avons vu, il doit y avoir une certaine chronologie dans les évènements, ce qui peut poser quelques difficultés compte tenu des emplois du temps et de la charge de travail des professionnels de santé ; il peut y avoir des soucis de disponibilité pour tous les acteurs de cette déprescription, à savoir le médecin, l'infirmière, le pharmacien et bien sûr le patient ; concernant le processus de déprescription, un des principaux soucis de la pharmacie d'officine par rapport à la visite chez le médecin est le manque de confidentialité au comptoir.

Il faut reconsidérer le remboursement de ces médicaments, du moins comme « traitement de première ligne de l'insomnie chez les PA », compte tenu des nombreux risques potentiels liés à leur consommation et des coûts que ces effets néfastes peuvent entraîner chez ces patients. [86] Il faut envisager un déremboursement, du moins partiel. Les professionnels de santé doivent prendre conscience des avantages qui peuvent découler de l'arrêt ou du moins de la réduction de ces traitements. Un arrêt réussi est gratifiant, car **l'on peut soigner les patients en prescrivant mais aussi en déprescrivant**, avec une amélioration du bien-être physique et psychique du patient. [89] Des avantages économiques peuvent également en découler, c'est pourquoi les caisses de remboursement doivent se pencher sur la rentabilité des interventions de déprescription. Une intervention éducative directe auprès du patient concernant la consommation de BZD et médicaments apparentés peut permettre d'entraîner les médecins et les pharmaciens dans un effort de collaboration pour réduire les risques liés à ces médicaments. [93] Je le répète, tout ce que je viens de décrire dans cette dernière partie « discussion » n'est que mon ressenti. Chacun est libre d'utiliser la méthode qui lui paraît la plus adaptée, que ce soient celles que j'ai étudiées dans la partie « outils de déprescription », ou bien d'autres qui peuvent exister actuellement ou qui sortiront prochainement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Touitou Y. Sleep disorders and hypnotic agents: medical, social and economical impact. *Ann Pharm Fr.* 2007 Jul;65(4):230-8.
2. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France – Point d’information. Décembre 2013.
<http://ansm.santé.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazépines-en-France-Point-d-Information>
3. Rapport de l’ANSM en avril 2017 : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. <http://ansm.sante.fr>
4. Auvray L, Sermet C. Consommations et prescriptions pharmaceutiques chez les personnes âgées : un état des lieux. *Gérontol Soc* 2002;103:13-27.
5. <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction> (consulté en novembre 2020)
6. <http://www.chu-rouen.fr/page/tolerance-aux-medicaments> (consulté en novembre 2020)
7. <https://pharmacomedicale.org/m/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques/108-tolerance-dependance> (consulté en novembre 2020)
8. <http://www.raidblue.ch/probleme-jeunes-alcool/dependance-physique-psychique.html> (consulté en novembre 2020)
9. Entretien réalisé le 05/03/2019 au DICAdd13 (Dispositif d’informations et de Coordination pour l’Addictologie) au Centre Hospitalier d’Allauch

10. <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypnotiques-benzodiazepines-et-apparentes> (consulté en mars 2020)

11. <https://tpebenzodiazepines.wordpress.com/molecule-de-benzodiazepine/> (consulté en décembre 2020) Structure de la molécule de benzodiazépine | TPE sur les Benzodiazépine (wordpress.com)

12. benzodiazépine — Wiktionnaire (wiktionary.org)
<https://fr.wiktionary.org/wiki/benzodiaz%C3%A9pine> (consulté en décembre 2020)

13. Le Moniteur des pharmacies. TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R. Guide Pharmaco-Clinique, 2013. 1603-1605 p, 1618-1622p.

14. Levy HB. Non-benzodiazepine hypnotics and older adults: what are we learning about zolpidem? Expert Rev Clin Pharmacol. 2014 Jan;7(1):5-8.

15. http://imagesbiogeolfxm.free.fr/sn/original/DIAZEPINE_sur_R-GABA.html (consulté en janvier 2020)

16. Résultat tiré de l'enquête "Quand le sommeil prend de l'âge " de l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance, 2012.

17. <https://solutions-sante.net/le-sommeil/cycle-sommeil.html> (consulté en décembre 2019)

18. Johns MW (Sleep 1991; 14:540-5) « A new method for measuring day time sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale.Sleep ».
« Echelles et outils d'évaluation en médecine générale » J. Gardenas et Coll. -Le Généraliste-Supplément du N°2187; Mars 2002
Morin CM. Insomnia: Psychological Assessment and Management. New York: Guilford Press, 1993: XVII-231.
<https://reseau-morphee.fr/>
<http://www.sommeilsante.asso.fr/>
<https://institut-sommeil-vigilance.org/>
<https://www.inserm.fr/>

<https://solutions-sante.net/le-sommeil/cycle-sommeil.html>

19. Bloom HG, Ahmed I, Alessi CA et al. Evidence-based recommendations for the assessment and management of sleep disorders in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2009 May; 57(5): 761–789.
20. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_937775/fr/plaintes-du-sommeil-insomnie (consulté en janvier 2020)
21. DEMENT W.C., MILES L.E., CARSKADON M.A. White paper on sleep and aging. *Sleep and aging* 1982; 30 : 25-50
22. BUYSSE D.J., BROWMAN K.E., MONK T.H., REYNOLDS C.F., FASICZKA A.L. et al. Napping and 24-hour sleep/wake patterns in healthy elderly and young adults. *J Am Geriatr Soc* 1992; 40 : 779-786
23. Trifirò G, Spina E. Age-related changes in pharmacodynamics: focus on drugs acting on central nervous and cardiovascular systems. *Curr Drug Metab*. 2011 Sep;12(7):611-20.
24. Hämmerlein A, Derendorf H, Lowenthal DT. Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly. Clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1998 Jul;35(1):49-64.
25. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf*. 2004 Sep;3(5):485-93.
26. ElDesoky ES. Pharmacokinetic-pharmacodynamic crisis in the elderly. *Am J Ther* 2007 ;14 :488-98.
27. Définition adoptée dans une étude conduite dans la cohorte des 3 cités (Nathalie Lechevallier-Michel et al : *European Journal of Clinical Pharmacology* 2004)
28. Assurance maladie octobre 2014. 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).

29. Le Moniteur des pharmacies. TALBERT M, WILLOQUET G, GERVAIS R. Guide Pharmaco-Clinique, 2013. 1626p.
30. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. Arch Intern Med 1997;157(14):1531-6.
31. Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés. Choix d'une benzodiazépine chez le sujet âgé de plus de 65 ans et polypathologique ou après 75 ans. Paris: CNAMTS; 2008.
32. Fossati C. Benzodiazepine interactions with other drugs. Clin Ter 1987 ;122 :209-12.
33. Desplanques-Leperre A, Legrain S, Emeriau J-P, Chabot JM. Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé. Rev Prat MG 2006;20(720/721).
34. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? Br J Clin Pharmacol 2007;63(2):177-86.
35. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. J Am Geriatr Soc 2000;48(6):682-5.
36. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. Age Ageing 2008;37(6):673-9.
37. Beauchet O, Annweiler C, Hureauux-Huynh R. Médicaments et chutes de la personne âgée. Ann Gérontol 2008;1:47-52.
38. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. BMC Geriatr 2009;9:30.

39. 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* 2001;158(6):892-8.
40. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly: who is at greatest risk? *Arch Intern Med* 2004 ;164 (14):1567-72.
41. Schneeweiss S, Wang PS. Claims data studies of sedative-hypnotics and hip fractures in older people: exploring residual confounding using survey information. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(6):948-54.
42. Recommandations de la Haute Autorité de Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. HAS; octobre 2007.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age
43. Martin JL, Fung CH. Quality indicators for the care of sleep disorders in vulnerable elders. *J Am Geriatr Soc.* 2007 Oct;55 Suppl 2:S424-30. PMID: 17910566
44. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallieres A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry* 2004;161(2):332-42.
45. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SC, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med* 2003;33(7):1223-37.
46. Office Parlementaire d'Evaluation des politiques de santé(OPEPS), BRIOT M, Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, Juin 2006
47. Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez les personnes âgées Rapport 2007. HAS, 2007

48. Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez les personnes âgées Bilan d'étape 2008. HAS; 2008.
49. Gurwitz JH, Avorn J. The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1991;114(11):956-66.
50. Greenblatt D, Harmatz J, Shader R. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1991 ;21 :262-73.
51. Van der Hooft. et al. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ;66 :276-82.
52. Gray SL, Lai KV, Larson EB. Drug-induced cognition disorders in the elderly: incidence, prevention and management. *Drug Saf.* 1999 Aug;21(2):101-22.
53. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM, Lapid MI. Benzodiazepine Use in Older Adults: Dangers, Management, and Alternative Therapies. *Mayo Clin Proc.* 2016 Nov;91(11):1632-1639.
54. The American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63(11):2227-2246.
55. Maletzky BM, Klotter J. Addiction to diazepam. *Int J Addict* 1976 ;2 :95-115.
56. Authier N, Boucher A, Lamaison D, et al. Second meeting of the French CEIP (Centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance). Part II : benzodiazepine withdrawal. *Thérapie* 2009 ;64 :365-70.
57. Cremaschi L, Grancini B, De Carlo V, Pozzoli S, Altamura AC, Dell'Osso B. Benzodiazepine ingestion as a way to die by suicide and related safety: the case of an elderly patient. *Aging Clin Exp Res.* 2019 Feb;31(2):287-289.

58. <https://www.analyticaltoxicology.com/benzodiazepines/> (consulté en décembre 2020)
Benzodiazépines » Analytical Toxicology
59. <https://www.vidal.fr/substances/4136/flumazenil/> (consulté en décembre 2020)
60. Vukcević NP, Ercegović GV, Segrt Z, Djordjević S, Stosić JJ. Benzodiazepine poisoning in elderly. *Vojnosanit Pregl.* 2016 Mar;73(3):234-8.
61. Isbister GK, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte IM. Alprazolam is relatively more toxic than other benzodiazepines in overdose. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Jul;58(1):88-95.
62. Wyss PA, Radovanovic D, Meier-Abt PJ. Acute overdose of Zolpidem (Stilnox). *Schweiz Med Wochenschr.* 1996 May 4;126(18):750-6.
63. Huang AR, Mallet L, Rochefort CM, Egualé T, Buckeridge DL, Tamblyn R. Medication-related falls in the elderly: causative factors and preventive strategies. *Drugs Aging.* 2012 May 1;29(5):359-76.
64. Hill K.D. Wee R. Psychotropic drug-induced falls in older people: a review of interventions aimed at reducing the problem. *Drugs Aging.* 2012; 29: 15-30
65. Xing D. Ma X.L. Ma J.X. Wang J. Yang Y. Chen Y. Association between use of benzodiazepines and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2014; 25: 105-120
66. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2015; 63: 2227-224
67. Trewin VF, Lawrence CJ, Veitch GB. An investigation of the association of benzodiazepines and other hypnotics with the incidence of falls in the elderly. *J Clin Pharm Ther.* 1992 Apr;17(2):129-33.

68. Nurmi-Lüthje I, Kaukonen JP, Lüthje P, Naboulsi H, Tanninen S, Kataja M, Kallio ML, Leppilampi M. Use of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs among 223 patients with an acute hip fracture in Finland: Comparison of benzodiazepine findings in medical records and laboratory assays. *Drugs Aging*. 2006;23(1):27-37.
69. Bakken MS, Engeland A, Engesæter LB, Ranhoff AH, Hunskaar S, Ruths S. Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: a nationwide prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jul;70(7):873-80.
70. Masudo C, Ogawa Y, Yamashita N, Mihara K. Association between Elimination Half-life of Benzodiazepines and Falls in the Elderly: A Meta-analysis of Observational Studies. *Yakugaku Zasshi*. 2019;139(1):113-122.
71. Allain H, Bentué-Ferrer D, Polard E, Akwa Y, Patat A. Postural instability and consequent falls and hip fractures associated with use of hypnotics in the elderly: a comparative review. *Drugs Aging*. 2005;22(9):749-65.
72. Nishtala PS, Chyou TY. Zopiclone Use and Risk of Fractures in Older People: Population-Based Study. *J Am Med Dir Assoc*. 2017 Apr 1;18(4):368.e1-368.e8.
73. Finkle WD, Der JS, Greenland S, Adams JL, Ridgeway G, Blaschke T, Wang Z, Dell RM, VanRiper KB. Risk of fractures requiring hospitalization after an initial prescription for zolpidem, alprazolam, lorazepam, or diazepam in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2011 Oct;59(10):1883-90 (2011).
74. Kang DY, Park S, Rhee CW, Kim YJ, Choi NK, Lee J, Park BJ. Zolpidem use and risk of fracture in elderly insomnia patients. *J Prev Med Public Health*. 2012 Jul;45(4):219-26.
75. Wang PS, Bohn RL, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Zolpidem use and hip fractures in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2001;49(12):1685–1690.

76. Gérardin M, Victorri-Vigneau C, Guerlais M, Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Jolliet P. Benzodiazepines consumption : does dependence vary with age ? *Subst Use Misuse* 2014 ;49(11) : 1417-25.
77. 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* 2014 ;349 : g5205
78. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf.* 2015 May;14(5):733-47.
79. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2015; 25: 1566-1577
80. Luijendijk HJ, Tiemeier H, Hofman A, et al. Determinants of chronic benzodiazepine use in the elderly : a longitudinal study. *Br J Clin Pharmacol* 2008 ;65 :93-9
81. Péliissolo A, Naja WJ. Evaluation de la dépendance aux benzodiazépines à l'aide d'une échelle cognitive. *Synapse* 1996 ;131 :37-40.
82. Péliissolo A, Andre C, Chignon JM, Dutoit D, Martin P, Richard-Berthe C *et al.* Epidémiologie des troubles anxieux en psychiatrie libérale : prévalence comorbidité et retentissement (étude delta). *L'Encéphale* 2002 ;23 :510-9.
83. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/arret_des_bzd_-_echelle_ecab.pdf (consulté en décembre 2019) Arrêt des BZD - Echelle ECAB (has-sante.fr)
84. Le Moniteur des pharmacies. Le conseil à l'officine dans la poche. 8e éd. Florence Bontemps. 74-75 p. 130-131p.
85. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical guideline for the evaluation and management of chronic insomnia in adults. *J Clin Sleep Med.* 2008 Oct 15;4(5):487-504.

86. Tannenbaum C, Diaby V, Singh D, Perreault S, Luc M, Vasiliadis HM. Sedative-hypnotic medicines and falls in community-dwelling older adults: a cost-effectiveness (decision-tree) analysis from a US Medicare perspective. *Drugs Aging*. 2015 Apr;32(4):305-14.
87. http://www.criugm.qc.ca/fichier/pdf/Brochure_sommeil.pdf (consulté en mars 2020)
88. Morin CM, Hauri PJ, Espie CA, et al. Nonpharmacologic treatment of chronic insomnia. An American Academy of Sleep Medicine review. *Sleep*. 1999;22:1134–1156.
89. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. *CNS Drugs*. 2009;23(1):19-34.
90. <http://staging.deprescribing.org/fr/recherche/> (consulté en décembre 2020)
Recherche - Deprescribing.org
91. <https://deprescribing.org/fr/propos-de-nous/> (consulté en décembre 2020)
About Us - Deprescribing.org
92. <https://pharm.umontreal.ca/faculte/lequipe/corps-professoral/fiche/in/in14616/sg/cara%20tannenbaum/> (consulté en janvier 2021)
93. Martin P, Ahmed S, Tamblyn R, Tannenbaum C. A drug education tool developed for older adults changes knowledge, beliefs and risk perceptions about inappropriate benzodiazepines in the elderly. *Patient Educ Couns*. 2013; 92(1):81-7
94. <http://www.criugm.qc.ca/fichier/pdf/benzodiazepinesFRA.pdf> (consulté en septembre 2020)
95. R.W. Horne, J.M. Hankins. The beliefs about medications questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication. *Psychol Health*, 14 (1999), pp. 1-24

96. Nicolet L, Gosselin S, Mallet L. La déprescription des benzodiazépines chez la personne âgée.
Bulletin d'information toxicologique 2016;32(1):10-16.
<https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/la-deprescription-des-benzodiazepines-chez-la-personne-agee>
97. Tannenbaum C, Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S. Reduction of inappropriate benzodiazepine prescriptions among older adults through direct patient education: the EMPOWER cluster randomized trial. JAMA Intern Med. 2014; 174(6):890-8
98. <https://deprescribing.org/fr/news/essai-empower-lautonomisation-des-personnes-agees-un-processus-cle-pour-la-reduction-de-lusage-de-benzodiazepines/>
(consulté en novembre 2020)
99. Martin P, Tannenbaum C. Use of the EMPOWER brochure to deprescribe sedative-hypnotic drugs in older adults with mild cognitive impairment. BMC Geriatr. 2017 Jan 31;17(1):37.
100. Martin P, Tannenbaum C. A realist evaluation of patients' decisions to deprescribe in the EMPOWER trial. BMJ Open. 2017 May 4;7(4):e015959.
101. Kevin Pottie, Wade Thompson, Simon Davies, Jean Grenier, Cheryl A. Sadowski, Vivian Welch, Anne Holbrook, Cynthia Boyd, Robert Swenson, Andy Ma and Barbara Farrell
Canadian Family Physician May 2018, 64 (5) 339-351;
MFC Le médecin de Famille Canadien
The official journal of the College of Family Physicians of Canada
Deprescribing benzodiazepine receptor agonists
Evidence-based clinical practice guideline
<https://www.cfp.ca/content/64/5/339?platform=hootsuite>
102. <https://deprescribing.org/wp-content/uploads/2019/04/deprescribing-algorithm-benzodiazepines-2018-fr-1.pdf> (consulté en novembre 2020)

103. https://deprescribing.org/wpcontent/uploads/2018/04/deprescribing_pamphlet2015_BZRA_fr_vf.pdf (consulté en octobre 2020)
104. Erwin WJ, Goodman C, Smith T. Effectiveness of a direct-to-consumer written health education program in the reduction of benzodiazepine and sedative-hypnotic use in an elderly population at a single Veterans Affairs medical center. *Ment Health Clin.* 2018 Apr 26;8(3):100-104.
105. Shih H-I, Lin C-C, Tu Y-F, Chang C-M, Hsu H-C, Chi C-H, et al. . An increased risk of reversible dementia may occur after zolpidem derivative use in the elderly population: a population-based case-control study. *Medicine (Baltimore).* 2015; 94 17: e809
106. Tom SE, Wickwire EM, Park Y, Albrecht JS. . Nonbenzodiazepine sedative hypnotics and risk of fall-related injury. *Sleep.* 2016; 39 5: 1009- 14.
107. Olfson M, King M, Schoenbaum M. . Benzodiazepine use in the United States. *JAMA Psychiatry.* 2015; 72 2: 136- 42.
108. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6007638/figure/i2168-9709-8-3-100-f01/?report=objectonly> (consulté en novembre 2020)
109. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/core/lw/2.0/html/tileshop_pmc/tileshop_pmc_inline.html?title=Click%20on%20image%20to%20zoom&p=PMC3&id=6007638_i2168-9709-8-3-100-f02.jpg (consulté en novembre 2020)
110. Martin P, Tamblyn R, Benedetti A, Ahmed S, Tannenbaum C. Effect of a Pharmacist-Led Educational Intervention on Inappropriate Medication Prescriptions in Older Adults: The D-PRESCRIBE Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Nov 13;320(18):1889-1898.
111. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Benedetti A, Tannenbaum C. A consumer-targeted, pharmacist-led, educational intervention to reduce inappropriate medication use in community older adults (D-PRESCRIBE trial): study protocol for a cluster randomized controlled trial. *Trials.* 2015;16:266.

112. Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. An educational intervention to reduce the use of potentially inappropriate medications among older adults (EMPOWER study): protocol for a cluster randomized trial. *Trials*. 2013;14:80.
113. Martin P, Tannenbaum C. A prototype for evidence-based pharmaceutical opinions to promote physician-pharmacist communication around deprescribing. *Can Pharm J (Ott)*. 2018;151(2):133-141.
file:///E:/pièces%20jointes/Communication%20medecin%20pharmacien.pdf
114. Canadian Pharmacists Association. A review of pharmacy services in Canada and the health and economic evidence. Ottawa, ON: Canadian Pharmacists Association; 2016.
115. Tamblyn R, Egualé T, Buckeridge DL, et al. . The effectiveness of a new generation of computerized drug alerts in reducing the risk of injury from drug side effects: a cluster randomized trial. *J Am Med Inform Assoc*. 2012;19(4):635-643.
116. Monane M, Matthias DM, Nagle BA, Kelly MA. Improving prescribing patterns for the elderly through an online drug utilization review intervention: a system linking the physician, pharmacist, and computer. *JAMA*. 1998;280(14):1249-1252.
117. Tannenbaum C, Tsuyuki RT. The expanding scope of pharmacists' practice: implications for physicians. *CMAJ*. 2013;185(14):1228-1232.
118. Canadian Foundation for Pharmacy Changing face of pharmacy. Fees and claims data for government-sponsored pharmacist services, by province (updated September 2017). Mississauga.https://www.cfpnet.ca/bank/document_en/118-2017-changing-face-of-pharmacy.pdf. 2017. Accessed September 11, 2018.
119. American Pharmacists Association *Billing Primer: A Pharmacist's Guide to Outpatient Fee-for-Service Billing* Washington, DC: American Pharmacists Association; 2018.
120. Rat C, Penhouet G, Gaultier A, et al. . Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices? *BMC Health Serv Res*. 2014;14(1):301.

121. Schnipper JL, Rothschild JM. Improving medication safety. *Lancet*. 2012;379(9823):1278-1280.
122. Paquin A.M. Zimmerman K. Rudolph J.L. Risk versus risk: a review of benzodiazepine reduction in older adults. *Expert Opin Drug Saf*. 2014; 13: 919-934.
123. Darker C.D. Sweeney B.P. Barry J.M. Farrell M.F. Donnelly-Swift E. Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 5: CD009652
124. http://www.wikiphyto.org/wiki/Passiflore_officinale (consulté en mars 2020)
125. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Aubépine> (consulté en mars 2020)
126. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Valériane> (consulté en mars 2020)
127. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Eschscholtzia> (consulté en mars 2020)
128. <http://www.wikiphyto.org/wiki/Mélicse> (consulté en mars 2020)
129. EUPHYTOSE-VIDAL
<https://www.vidal.fr/medicaments/gammes/euphytose-3521.html>
(consulté en janvier 2021)
130. Carrasco MC, Vallejo JR, Pardo-de-Santayana M, Peral D, Martín MA, Altimiras J. Interactions of Valeriana officinalis L. and Passiflora incarnata L. in a patient treated with lorazepam. *Phytother Res*. 2009 Dec;23(12):1795-6.
131. Michel Faucon. *Traité d'aromathérapie scientifique et médicale. Fondements et aide à la prescription*. 2015. 392p ; 451p ; 866-7p.
132. Docteur Patrick Vachette, Psychiatre Homéopathe. *Homéopathie en psychopathologie, une thérapeutique intégrative*. 2017. 10-11p ; 155-161p.

133. www.naturactive.fr Naturactive Dossier n° 25, 2-7-16-17 p.
134. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Oct;18(10):89.
135. Shorr RI, Robin DW. Rational use of benzodiazepines in the elderly. *Drugs Aging.* 1994 Jan;4(1):9-20.

TABLE DES FIGURES

<i>Figure 1</i> : Structure moléculaire d'une benzodiazépine	12
<i>Figure 2</i> : Substitutions possibles des benzodiazépines.....	13
<i>Figure 3</i> : Benzodiazépines et Récepteur GABA	15
<i>Figure 4</i> : Le cycle du sommeil et ses différents stades.....	22
<i>Figure 5</i> : Algorithme de diagnostic des troubles du sommeil chez les patients âgés	29
<i>Figure 6</i> : Choix d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans	31
<i>Figure 7</i> : Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient de plus de 65 ans. Démarche du médecin en ambulatoire	48
<i>Figure 8</i> : Echelle ECAB	49
<i>Figure 9</i> : Changements des comportements	64
<i>Figure 10</i> : Intervention d'éducation directe auprès des patients	84
<i>Figure 11</i> : Échantillon d'enquête de suivi par courrier électronique	85
<i>Figure 12</i> : Avis pharmaceutique concernant les benzodiazépines et apparentés	91
<i>Figure 13</i> : Paramètres étudiés concernant les patients sous apparentés aux benzodiazépines	114

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques des apparentés aux benzodiazépines	18
Tableau 2 : Caractéristiques de base des deux groupes de patients	62
Tableau 3 : Effet de l'outil pédagogique sur les connaissances	63
Tableau 4 : Exemple d'un protocole de réduction des benzodiazépines	99
Tableau 5 : Patients âgés sous zopiclone avec au moins une benzodiazépine associée.....	111
Tableau 6 : Patients âgés sous zolpidem avec au moins une benzodiazépine associée.....	113

LISTE DES ABREVIATIONS

AGS : American Geriatrics Society

BZD : Benzodiazépine

CHD : Conseils hygiéno-diététiques

DCL : Déficience cognitive légère

ECAB : Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines

EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

ELD : Equipe d'élaboration des lignes directrices

EMPOWER : Eliminating Medications Through Patient Ownership of End Results

ES : Efficacité du sommeil

F : Femme

FDA : Food and Drug Administration

GABA : Acide gamma amino-butyrique

GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

H : Homme

HAS : Haute Autorité de Santé

IRSN : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

IUGM : Institut Universitaire de Gériatrie de Montréal

MOCA : Montreal Cognitive Assessment : Test d'évaluation cognitive de Montréal

PA : Patient/personne/sujet âgé

PD : Pharmacodynamique

PK : Pharmacocinétique

SNC : Système nerveux central

SP : Santé Publique

t_{1/2} : Demi-vie d'élimination plasmatique

TCC : Thérapie cognitive et comportementale

TCC-I : Thérapie cognitivo-comportementale pour l'insomnie

TST : Temps de sommeil total moyen

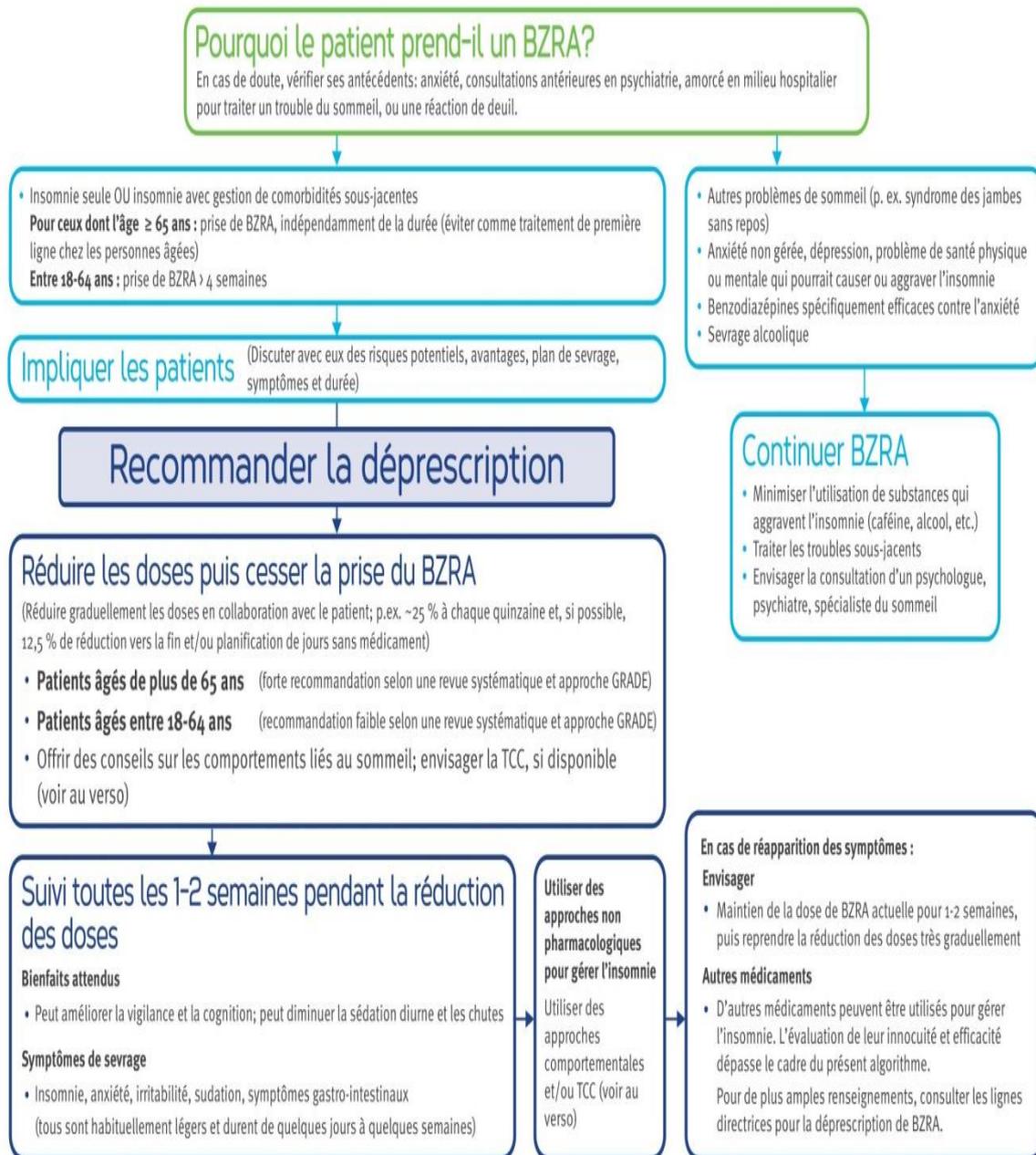
TTL : Temps total au lit

TABLE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : Algorithme de déprescription	153
ANNEXE 2 : Dépliant sur la déprescription	155
ANNEXE 3 : Brochure EMPOWER	157
ANNEXE 4 : Brochure sur le sommeil : Comment obtenir une bonne nuit de sommeil sans médicament	169

ANNEXE 1 : Algorithme de déprescription [102]

Août 2018



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.
 Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.
 Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.
 Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farrell B. Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Can Fam Physician 2018;64:339-51 (ang), e209-24 (Fr).





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

Disponibilité des BZRA

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

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

Effets secondaires des BZRA

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

Participation des patients et des soignants

Les patients doivent comprendre :

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

Réduction des doses

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

Approche non-pharmacologique

Soins primaires :

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

Soins institutionnels :

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

Utiliser la TCC

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

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

Est-ce que ça fonctionne?

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

Qui peut dispenser la TCC?

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

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

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

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.

Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

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



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE

Bruyère
RESEARCH INSTITUTE

open
ONTARIO PHARMACY
EVIDENCE NETWORK

ANNEXE 2 : Dépliant sur la déprescription [103]



deprescribing.org

La prise de benzodiazépine ou d'hypnotique de type Z contre l'insomnie est-elle toujours nécessaire?

Juin 2016

Que sont les benzodiazépines et les hypnotiques de type Z (BZRA)?

Les agonistes des récepteurs des benzodiazépines et les hypnotiques Z (souvent désignés par l'acronyme BZRA) sont une classe de médicaments utilisés pour traiter des problèmes tels que l'anxiété ou la difficulté à dormir.

Il en existe plusieurs types différents :

- Alprazolam (Xanax^{MD})
- Bromazépam (Lectopam[®])
- Chlordiazépoxide (Librax[®])
- Clonazépam (Rivotril[®])
- Clorzépate (Tranxene[®])
- Diazépam (Valium[®])
- Flurazépam (Dalmane[®])
- Lorazépam (Ativan^{MD})
- Nitrazépam (Mogadon[®])
- Oxazépam (Serax[®])
- Témazépam (Restoril^{MD})
- Triazolam (Halcion[®])
- Zopiclone (Imovane[®], Rhovane[®])
- Zolpidem (Sublinox^{MC})

Pourquoi réduire la dose ou cesser la prise de BZRA?

La prise de BZRA comme somnifère n'est généralement efficace que pendant une courte période (environ quatre semaines) d'utilisation quotidienne. Après quelques semaines, le cerveau s'accoutume à l'action du médicament, qui devient alors moins efficace qu'au début, mais peut toujours entraîner des effets indésirables.

Les BZRA peuvent causer une dépendance et être à l'origine de troubles de la mémoire et de fatigue le jour. Ils sont également associés à la démence et aux chutes (dont il résulte parfois des fractures). En vieillissant, le risque que ces effets se manifestent pourrait augmenter. D'ailleurs, de nombreux pays déconseillent le recours aux BZRA pour traiter les troubles du sommeil chez les personnes âgées.

Comme les BZRA perdent de leur efficacité après quelques semaines et peuvent avoir des effets indésirables, il est judicieux pour de nombreuses personnes, en particulier les aînés, d'essayer d'arrêter d'en prendre et de réapprendre à s'endormir naturellement.

Cesser de prendre des BZRA n'est pas pour tout le monde

Certains patients pourraient devoir continuer à prendre un BZRA pour une raison précise. Toutefois, la plupart n'en ont besoin que pendant une courte période de temps.

Les personnes pour lesquelles la prise de BZRA peut continuer d'être nécessaire incluent celles qui présentent les états suivants :

- Anxiété non maîtrisée, dépression, trouble physique ou mental susceptible de causer ou d'aggraver l'insomnie
- Anxiété traitée efficacement et spécifiquement par un BZRA
- Sevrage alcoolique

Comment réduire en toute sécurité la dose d'un BZRA

Les personnes âgées de 18 à 64 ans qui prennent un BZRA contre l'insomnie depuis plus de quatre semaines et les personnes de 65 ans et plus qui prennent un BZRA contre l'insomnie, peu importe depuis combien de temps, devraient parler à leur professionnels de la santé pour déterminer si cesser de le prendre est le bon choix pour elles.

Les médecins, les infirmières praticiennes et les pharmaciens peuvent contribuer à définir la meilleure approche pour réduire l'utilisation de BZRA. Ils peuvent offrir des conseils sur la réduction de la dose et le recours aux jours sans médicament, et préciser si une cessation complète est indiquée. Ils peuvent aussi suggérer des changements aux habitudes de vie pour aider à soulager l'insomnie.

Une réduction graduelle de la dose de BZRA atténue la gravité des symptômes de sevrage. Les personnes qui diminuent lentement leur dose cessent la prise de BZRA avec davantage de succès que celles qui arrêtent subitement la prise. Certaines personnes parviennent à réduire leur dose en quelques semaines; d'autres ont besoin de plusieurs mois.

Par le passé, le remplacement d'un BZRA à action rapide par une forme à action prolongée était recommandé, mais il n'a pas été prouvé que cette méthode est plus efficace que la réduction graduelle de la dose du médicament à action rapide.

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.

Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Farrell B, Pottie K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FI, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64. (ang), e253-65. (fr).



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE

Bruyère
RESEARCH INSTITUTE



openO
OPEN PHARMACY RESEARCH COLLABORATION



À quoi s'attendre après la réduction des doses de BZRA?

Certaines personnes ont du mal à s'endormir les premiers temps après la réduction de leur dose, mais bon nombre n'ont pas ce problème. En général, les premiers jours suivant la diminution ou l'arrêt de la prise du médicament sont les pires et le problème s'atténue après quelques semaines.

Certaines personnes ressentent d'autres symptômes du sevrage (p. ex. anxiété, irritabilité, transpiration), qui tendent à être marqués durant les premiers jours et à s'estomper après quelques semaines. En cas de symptôme inhabituel, le patient devrait consulter son professionnel de la santé.

Réduire ou cesser de prendre un BZRA peut améliorer la vigilance et les capacités de réflexion, ainsi que diminuer le risque de somnolence diurne et de chute.

Autres moyens de soulager l'insomnie

Pour une personne vivant dans la communauté :

- N'allez au lit seulement quand vous avez sommeil.
- N'utilisez le lit et la chambre à coucher que pour dormir (ou les moments d'intimité).
- Si, 20 ou 30 minutes après être allé ou retourné au lit, vous ne dormez toujours pas, sortez de la chambre à coucher.
- Utilisez un réveil matin pour vous réveiller à la même heure chaque jour.
- Ne faites pas de sieste.
- Évitez la caféine l'après-midi.
- Évitez l'exercice, la nicotine, l'alcool et les repas copieux deux heures avant de vous coucher.

Pour un patient hospitalisé ou en centre de soins de longue durée :

- Ouvrez les rideaux durant la journée pour l'exposer à la lumière.
- Maintenez les bruits d'alarme au minimum.
- Augmentez le degré d'activité pendant la journée.
- Réduisez le nombre de siestes (pas plus de 30 minutes et aucune sieste après 14 h).
- Offrez une boisson chaude sans caféine ou du lait chaud le soir.
- Limitez la nourriture, la caféine et le tabac à l'heure du coucher.
- Assurez-vous de son passage aux toilettes avant le coucher.
- Instaurez des heures de réveil et de coucher régulières.
- Évitez de le réveiller la nuit pour des soins.
- Essayez un massage du dos ou autre massage doux.

Que faire si l'insomnie persiste?

Discutez avec un professionnel de la santé du traitement des troubles sous jacents qui nuisent au sommeil. Évitez de prendre d'autres médicaments contre l'insomnie, car la plupart des sédatifs entraînent de la somnolence et augmentent le risque de chute. Informez vous sur la thérapie cognitive comportementale, une méthode pédagogique qui a fait ses preuves pour aider les patients à cesser de prendre des BZRA. Pour de plus amples renseignements, rendez vous au <http://sleepwellns.ca/>. Vous pouvez aussi discuter d'autres options pour gérer votre insomnie si elle empire une fois que vous aurez réduit ou cessé la prise de BZRA.

Stratégie personnalisée de réduction de la dose de BZRA :

Ce feuillet accompagne des lignes directrices et un algorithme de déprescription qui peuvent être utilisés par les médecins, les infirmières praticiennes ou les pharmaciens pour guider la déprescription.

Visitez
deprescribing.org/fr/
pour de plus amples renseignements

© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.



Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commercial-ShareAlike 4.0.

Contact : deprescribing@bruyere.org ou visiter le site deprescribing.org pour de plus amples renseignements.

Farrell B, Pottier K, Thompson W, Boghossian T, Pizzola L, Rashid FJ, et al. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Lignes directrices de pratique clinique fondées sur les données probantes. *Can Fam Physician* 2017;63:354-64. (ang), e253-65 (fr).



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE

Bruyère
RESEARCH INSTITUTE



OPEN
BRUYERE PHARMACY RESEARCH COLLABORATION



Photo: Dean812, flickr.com

Vous pourriez être à risque

Vous prenez un sédatif-hypnotique

- | | | |
|---|---|---|
| <input type="radio"/> Alprazolam (Xanax®) | <input type="radio"/> Diazépam (Valium®) | <input type="radio"/> Quazépam |
| <input type="radio"/> Bromazepam (Lectopam®) | <input type="radio"/> Estazolam | <input type="radio"/> Temazépam (Restoril®) |
| <input type="radio"/> Clorazépate | <input type="radio"/> Flurazépam | <input type="radio"/> Triazolam (Halcion®) |
| <input type="radio"/> Chlordiazépoxide-amitriptyline | <input type="radio"/> Loprazolam | <input type="radio"/> Eszopiclone (Lunesta®) |
| <input type="radio"/> Clidinium-chlordiazépoxide | <input type="radio"/> Lorazépam (Ativan®) | <input type="radio"/> Zaleplon (Sonata®) |
| <input type="radio"/> Clobazam | <input type="radio"/> Lormétazépam | <input type="radio"/> Zolpidem (Ambien®, Intermezzo®, Edluar®, Sublinox®, Zolpimist®) |
| <input type="radio"/> Clonazépam (Rivotril®, Klonopin®) | <input type="radio"/> Nitrazépam | <input type="radio"/> Zopiclone (Imovane®, Rhovane®) |
| | <input type="radio"/> Oxazépam (Serax®) | |



TESTEZ VOS CONNAISSANCES AU SUJET DE VOTRE MÉDICAMENT



2 Vous pourriez être à risque

Tous droits réservés © 2014 par Cara Tannenbaum et l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal. Licences de droits d'auteur disponibles sur demande.

QUIZ

Médicaments sédatifs-hypnotiques

- 1.** Ce médicament est un tranquillisant prescrit couramment qu'on peut prendre en toute sécurité pour une longue période de temps. **VRAI** **FAUX**
- 2.** La dose que je prends ne me cause aucun effet indésirable. **VRAI** **FAUX**
- 3.** Sans ce médicament, je ne pourrais pas dormir ou je me sentirais trop anxieux. **VRAI** **FAUX**
- 4.** Ce médicament est la meilleure option pour traiter mes symptômes. **VRAI** **FAUX**



RÉPONSES



4 Vous pourriez être à risque

1. FAUX

Même si les sédatifs-hypnotiques sont efficaces à court terme, des études ont démontré qu'ils ne sont pas le meilleur traitement à long terme pour l'anxiété et les troubles du sommeil. Ces médicaments ne font que masquer les symptômes sans régler le problème, tout en provoquant de nombreux effets secondaires. Poursuivez votre lecture pour en apprendre plus sur les stratégies pour améliorer vos habitudes de sommeil et réduire votre stress et votre anxiété.

2. FAUX

Même si vous ne prenez qu'une petite dose, un médicament sédatif-hypnotique peut causer des effets secondaires. Il peut nuire au fonctionnement de votre cerveau et ralentir vos réflexes.

3. VRAI

Votre corps a sans doute développé une dépendance physique à ce médicament. Si vous cessez de le prendre d'un seul coup, vous pourriez éprouver plus d'anxiété et des troubles du sommeil. Des millions de personnes ont réussi à graduellement cesser ce médicament et ont trouvé d'autres solutions à leurs problèmes.

4. FAUX

Les experts ne recommandent plus de prendre un sédatif-hypnotique pour traiter l'insomnie ou l'anxiété. Les gens qui prennent ce médicament sont:

- 5 fois plus à risque d'avoir des problèmes de mémoire et de concentration
- 4 fois plus à risque de se sentir fatigué pendant la journée
- 2 fois plus à risque de faire une chute et de subir une fracture (hanche, poignet)
- 2 fois plus à risque d'avoir un accident de voiture
- Plus à risque de développer des problèmes de pertes urinaires

Vous pourriez être à risque

5

Le saviez-vous ?



Votre sédatif-hypnotique peut engendrer une forte dépendance et causer de multiples effets secondaires. Sauf quelques exceptions, vous ne devriez pas prendre de sédatif-hypnotique.



Ce médicament persiste plus longtemps dans le corps en vieillissant. Il peut vous causer de la fatigue, de la somnolence, de la faiblesse et même causer des chutes ou des pertes d'équilibre.



Votre sédatif-hypnotique peut causer des fractures de la hanche, des problèmes de mémoire et des fuites urinaires. Il peut vous causer de la somnolence en journée. Vous pourriez vous endormir en conduisant votre voiture. Même si vous ne ressentez pas ces effets secondaires, planifiez une discussion avec votre pharmacien, votre médecin ou votre infirmière pour déterminer s'il existe des traitements plus sécuritaires.



Il existe d'autres solutions qui pourraient soulager votre anxiété ou votre insomnie sans avoir autant d'effets secondaires qui nuisent à votre qualité de vie.



L'arrêt soudain de médicaments sédatifs-hypnotiques peut entraîner des effets de sevrage désagréables. Pour éviter cela, la dose doit être réduite progressivement. Un exemple de programme de sevrage est fourni à la page 11.

Consultez votre pharmacien, votre infirmière ou votre médecin avant de cesser tout médicament.

Demandez-vous :

Prenez-vous un sédatif-hypnotique depuis longtemps ?

oui **non**

Vous sentez-vous fatigué et somnolent pendant la journée ?

oui **non**

Vous réveillez-vous le matin avec une sensation de lendemain de veille, même si vous n'avez pas bu ?

oui **non**

Vous arrive-t-il d'avoir des problèmes de mémoire ou d'équilibre ?

oui **non**

En vieillissant

De nombreux changements se produisent dans votre corps en vieillissant, incluant :

- La façon dont votre corps traite les médicaments change.
- Les reins et le foie fonctionnent moins bien.
- Les maladies que vous avez eues peuvent provoquer des changements.

C'est pourquoi les médicaments peuvent rester plus longtemps dans l'organisme, ce qui peut augmenter les effets secondaires.

Malheureusement, on parle peu de ces effets secondaires lorsqu'on vous prescrit des médicaments comme des sédatifs-hypnotiques. Nous vous recommandons d'en discuter avec votre pharmacien, votre infirmière ou votre médecin. D'autres traitements pourraient soulager votre anxiété ou améliorer votre sommeil avec moins d'effets secondaires et une meilleure qualité de vie.

Vous pourriez être à risque

7

D'autres moyens pour vous aider à dormir

- Se lever à la même heure chaque matin et se coucher à la même heure tous les soirs.
- Pratiquer des exercices de méditation ou de relaxation avant d'aller au lit.
- Faire de l'activité physique pendant la journée (ne pas vous exercer au cours des trois heures avant le coucher).
- Lire ou regarder la télévision sur une chaise ou sur votre canapé, plutôt que dans votre lit.
- Éviter de consommer des stimulants avant de dormir. La nicotine, l'alcool et la caféine sont des stimulants.
- Utilisez un journal du sommeil pour vous aider à comprendre ce qui perturbe votre sommeil. Votre médecin ou votre infirmière peut peut-être vous donner un journal de sommeil, ou vous pouvez en trouver un dans notre brochure **Comment obtenir une bonne nuit de sommeil sans médicament** :
www.criugm.qc.ca/fichier/pdf/Brochure_sommeil.pdf
- Consultez le site web Sleepwell (mysleepwell.ca ; disponible en anglais seulement) qui offre des stratégies pour améliorer le sommeil.



D'autres moyens de gérer le stress et l'anxiété

- Envisagez de parler à un thérapeute ou de vous joindre à un groupe de soutien. Il est prouvé que cela aide les gens à gérer les situations stressantes et ce qui les rend anxieux.
- Pratiquer des techniques de relaxation comme des étirements, du yoga, un massage, de la méditation ou du tai chi. Ces techniques peuvent vous aider à soulager le stress quotidien et à surmonter votre anxiété.
- Demander à votre médecin si d'autres médicaments avec moins d'effets secondaires sont disponibles pour réduire votre anxiété.



Vous pourriez être à risque

9



L'histoire de Madame Robinson

Elle prenait du lorazépam, un médicament comme celui que vous prenez

«J'ai 65 ans et je prenais du lorazépam depuis plus de 10 ans. Il y a quelques mois, je suis tombée en pleine nuit en allant à la toilette. J'ai été vraiment chanceuse – pas de fractures, que des bleus. J'ai lu que le lorazépam pouvait être la cause de chutes. Je ne savais pas si je pouvais me passer de ce médicament pour dormir, car j'avais encore de la difficulté à m'endormir ou je me réveillais parfois la nuit.

Mon médecin m'a dit qu'à mon âge, six heures de sommeil par nuit était probablement suffisant. J'ai donc décidé de réduire graduellement ma dose de lorazépam. J'en ai parlé avec mon pharmacien qui m'a proposé un programme de sevrage par étapes, comme sur la page suivante.

J'ai aussi adopté de nouvelles habitudes de sommeil. Je ne lis plus au lit et je ne fais plus d'exercices avant de me coucher. Je me lève tous les jours à la même heure, que j'aie une bonne nuit de sommeil ou non.

J'ai réussi à cesser de prendre le lorazépam. Je me rends compte que je n'ai pas vécu pleinement ces 10 dernières années. Cesser le lorazépam a levé un voile sur une vie que je vivais à moitié endormie. J'ai plus d'énergie et mon humeur est plus stable. Je suis plus alerte. Il m'arrive encore d'avoir de la difficulté à m'endormir, mais au moins je me lève le matin sans me sentir somnolente. Je suis fière de ma décision. Si je l'ai fait, vous le pouvez aussi!»

PROGRAMME DE SEVRAGE

Il est recommandé de suivre ce programme avec votre médecin ou votre pharmacien afin de sevrer votre sédatif-hypnotique.

SEMAINES	PLAN DE SEVRAGE							✓
	LUN	MAR	MER	JEU	VEN	SAM	DIM	
1 et 2								
3 et 4								
5 et 6								
7 et 8								
9 et 10								
11 et 12								
13 et 14								
15 et 16								
17 et 18								

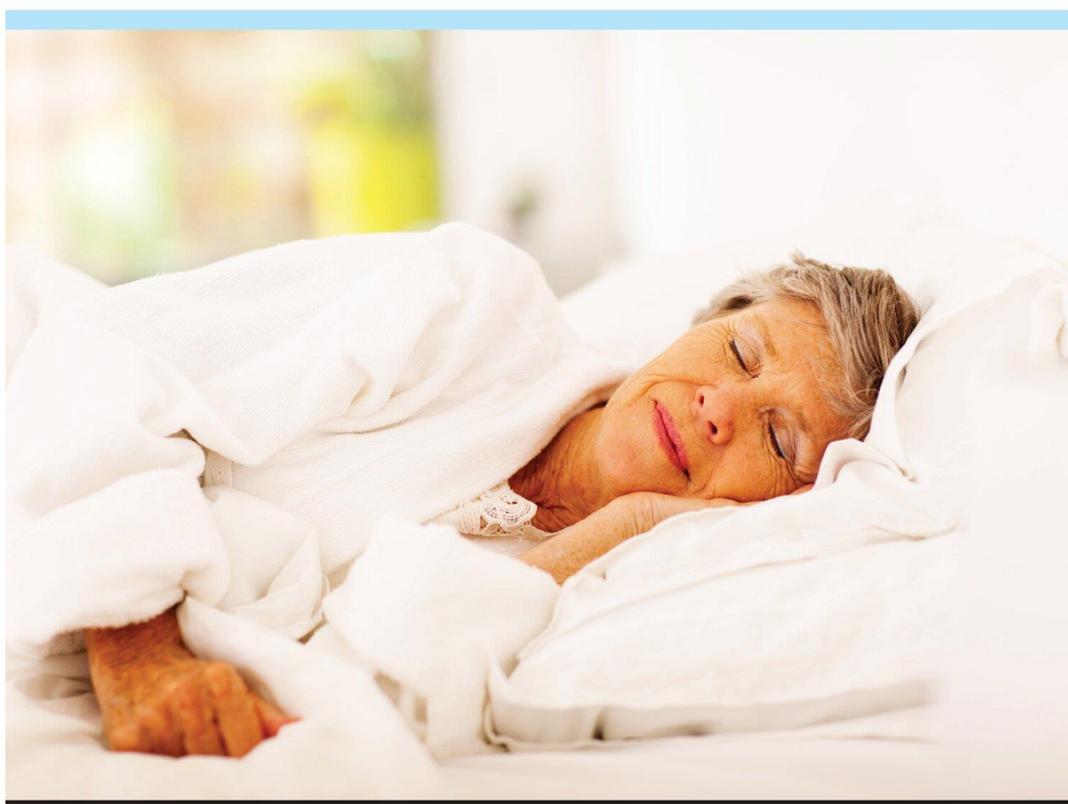
Légende

Pleine dose
 La moitié de la dose
 Le quart de la dose
 Aucune dose

Vous pourriez être à risque

11

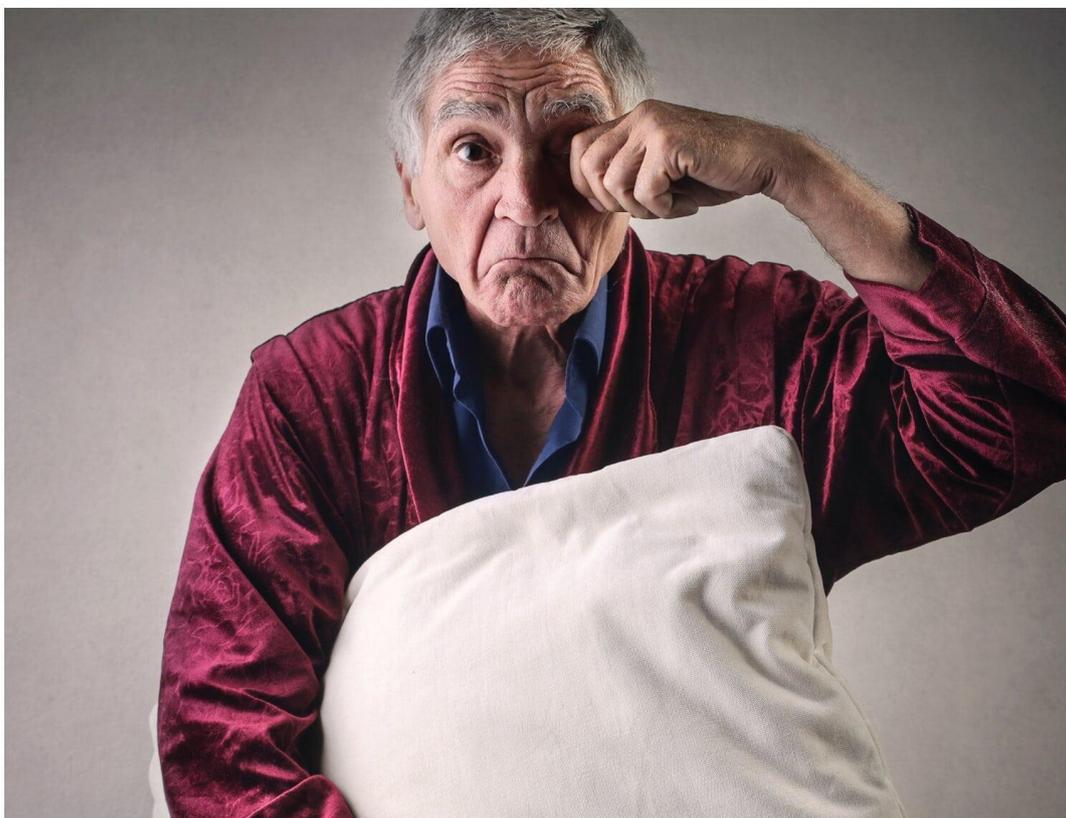
Comment obtenir une bonne nuit de sommeil sans médicament



INTRODUCTION

Cette brochure a été commanditée par la Chaire pharmaceutique Michel-Saucier en santé et vieillissement au Centre de recherche de l'Institut universitaire de gériatrie de Montréal, affilié à l'Université de Montréal. Elle a été élaborée avec permission à partir du livre de Charles M. Morin, Ph.D., *Vaincre les ennemis du sommeil*, publié en 2009 aux Éditions de l'Homme.

Plusieurs personnes désirent dormir sans interruption entre 10 et 12 heures par nuit. Rares sont ceux qui y parviennent. Cette brochure présente ce qui est réaliste et comment vous pouvez obtenir la meilleure nuit de sommeil pour vous en suivant 6 étapes simples.



6 ÉTAPES POUR UNE BONNE NUIT DE SOMMEIL

ÉTAPE 1 - Débuter un journal de sommeil

Familiarisez-vous avec votre profil initial de sommeil pour vous aider à cibler la meilleure stratégie à adopter pour améliorer votre sommeil.

ÉTAPE 2 - Développer de bonnes habitudes de sommeil

Avoir de bonnes habitudes de sommeil pourrait améliorer votre sommeil.

ÉTAPE 3 - Réfuter les mythes

Révissez les fausses croyances que vous pouvez avoir sur le sommeil.

ÉTAPE 4 - Gérer le stress quotidien

Plusieurs facteurs peuvent avoir un impact sur votre sommeil en vieillissant : problèmes médicaux et psychologiques, certains médicaments, changements dans le mode de vie (la retraite par exemple), changements biologiques, douleur.

ÉTAPE 5 - Bénéficier d'une bonne hygiène de sommeil

Évitez la consommation de caféine, de nicotine et d'alcool, et la pratique d'exercices avant le sommeil. Aménagez votre chambre à coucher pour favoriser le sommeil : tamiser la lumière, éliminer le bruit, réduire la température de la pièce.

ÉTAPE 6 - Briser l'habitude des médicaments pour dormir

Si vous prenez des médicaments pour dormir, suivez le programme de sevrage que nous vous proposons à la page 20 sous la supervision de votre médecin ou de votre pharmacien.

ÉTAPE 1 - Débuter un journal de sommeil

Le journal de sommeil mesure l'efficacité de votre sommeil. Voici un exemple d'un journal de sommeil.

Lundi	
1. Hier, j'ai fait une sieste de _____ à _____. (Indiquez toutes les siestes.)	13h50 à 14h30
2. Hier, j'ai pris ____ mg de médicament et/ou _____ mL d'alcool pour m'aider à dormir.	<i>Imovane</i> 3,75 mg
3. (a) Je me suis couché à _____ et (b) J'ai éteint les lumières à _____.	22h45 23h15
4. Après avoir éteint les lumières, je me suis endormi en _____ minutes.	60 minutes
5. Je me suis réveillé _____ fois pendant la nuit. (Indiquez le nombre de fois.)	3
6. J'étais réveillé pendant _____ minutes à chaque fois. (Indiquez le nombre de minutes que vous êtes resté réveillé à chaque fois.)	10, 5, 45
7. Ce matin, je me suis réveillé à _____. (Indiquez l'heure à laquelle vous vous êtes réveillé pour la dernière fois.)	6h20
8. Ce matin, je me suis levé à _____.	6h40
9. L'efficacité de mon sommeil est :	64 %
10. Lorsque je me suis levé, je me sentais : 1 = épuisé, 2 = fatigué, 3 = ni fatigué ni reposé, 4 = reposé, 5 = très reposé.	2
11. En général, ma nuit de sommeil a été : 1 = très agitée, 2 = agitée, 3 = ni agitée ni bonne, 4 = bonne, 5 = excellente.	3

4

En divisant votre temps total de sommeil par le temps total passé au lit, puis en multipliant par 100, vous obtiendrez votre ratio d'efficacité du sommeil.

$$\frac{\text{Temps total de sommeil}}{\text{Temps total passé au lit}} \times 100 = \text{Ratio d'efficacité du sommeil}$$

Si votre ratio est supérieur à 85%, ceci indique que vous dormez bien. Un ratio inférieur à 85% indique que vous devrez apporter des changements pour améliorer votre efficacité afin de vous réveiller reposé au matin. La première étape consiste à compléter un journal de sommeil. Voici comment le compléter, une ligne à la fois.

a) Instructions pour compléter un journal de sommeil



Ligne 1 - Siestes

Écrivez l'heure à laquelle vous débutez la sieste et l'heure de votre réveil, incluant les siestes qui ne sont pas intentionnelles (par exemple, vous vous endormez en regardant la télévision).



Ligne 2 - Aides pour dormir

Inscrivez tous les médicaments prescrits et ceux en vente libre que vous prenez ainsi que la quantité d'alcool que vous consommez pour vous aider à dormir.



Ligne 3 - Heure du coucher

Notez l'heure à laquelle vous vous êtes couché la nuit précédente. Par exemple, si vous vous couchez à 23h00, puis lisez 15 minutes avant d'éteindre les lumières à 23h15, vous devriez inscrire ces deux heures (23h00 et 23h15) dans la case.

**Ligne 4 - Temps d'endormissement**

Fournissez votre meilleure estimation du temps que vous avez pris pour vous endormir après avoir éteint les lumières.

**Ligne 5 - Nombre d'éveils**

Inscrivez le nombre de fois que vous vous êtes réveillé au cours de la nuit.

**Ligne 6 - Durée des périodes d'éveil**

Estimez combien de temps vous avez passé éveillé pendant chaque période d'éveil. Par exemple, si votre sommeil a été interrompu 3 fois, vous devriez avoir 3 chiffres différents (par exemple, 10 minutes, 1 heure, 30 minutes).

**Ligne 7 - Réveil du matin**

Notez l'heure à laquelle vous vous êtes réveillé la dernière fois le matin avant de vous lever.

**Ligne 8 - Heure du lever**

Notez l'heure à laquelle vous vous êtes levé pour la journée.

**Ligne 9 - Efficacité du sommeil**

Notez l'efficacité de votre sommeil (se référer à la page 7 pour savoir comment le calculer).

**Ligne 10 - État physique au lever**

Évaluez jusqu'à quel point vous vous sentez reposé le matin en utilisant une échelle de 1 à 5 points (où 1 indique épuisé et 5 indique très reposé).

**Ligne 11 - Qualité du sommeil**

Évaluez la qualité globale de votre sommeil en utilisant une échelle de 1 à 5 points (où 1 indique une nuit très agitée et 5 indique une excellente nuit).

b) Calculer l'efficacité de votre sommeil

Pour calculer l'efficacité de votre sommeil, vous devez diviser le temps total de sommeil par le temps passé au lit, puis multiplier par 100. Veillez à toujours utiliser le nombre de minutes. Pour chaque facteur, multipliez le nombre d'heures par 60 (minutes par heure) et ajoutez les minutes extra pour obtenir votre chiffre.

1. Temps total de sommeil

Calculez le temps passé à dormir. Le temps où vous étiez éveillé au milieu de la nuit doit être déduit de votre temps total de sommeil. Multipliez le nombre total d'heures par 60 (minutes par heure) et ajoutez les minutes extra pour obtenir votre nombre de minutes.

Exemple : Selon l'exemple présenté dans le journal de sommeil à la page 4, vous vous êtes endormi 1 heure après avoir éteint les lumières à 23h15 (lignes 3b et 4). Vous estimez vous être endormi vers 00h15. Vous vous êtes réveillé à 6h20 (ligne 7). Votre temps endormi serait de 6 heures et 5 minutes ou 365 minutes ((6 heures x 60 minutes) + 5 minutes = 365). Vous vous êtes réveillé 3 fois pour un total de 60 minutes (ligne 6) sans sortir du lit. Votre temps total de sommeil serait de 305 minutes (365 minutes - 60 minutes = 305).

Votre temps total de sommeil serait de 305 minutes.

2. Temps total passé au lit

Calculez le temps total passé au lit, endormi ou non, depuis l'heure à laquelle vous vous êtes couché jusqu'à l'heure où vous vous êtes levé. Multipliez le nombre total d'heures par 60 (minutes par heure) et ajoutez les minutes extra pour obtenir votre nombre en minutes.

Exemple : Selon l'exemple présenté dans le journal de sommeil à la page 4, vous vous êtes couché à 22h45 (ligne 3a) et vous vous êtes levé à 6h40 (ligne 8). Votre temps total passé au lit serait de 7 heures et 55 minutes ou 475 minutes ((7 heures x 60 minutes) + 55 minutes = 475).

Votre temps total passé au lit serait de 475 minutes.

3. L'efficacité de votre sommeil

Pour calculer le ratio d'efficacité de votre sommeil, divisez votre temps total de sommeil par votre temps total passé au lit, puis multipliez par 100.

$$\frac{\text{Temps total de sommeil}}{\text{Temps total passé au lit}} \times 100 = \text{Ratio d'efficacité du sommeil}$$

Exemple :

$$\frac{\text{Temps total de sommeil}}{\text{Temps total passé au lit}} = \frac{305 \text{ minutes}}{475 \text{ minutes}} \times 100 = 64 \%$$

** Notez que si vous vous levez pendant les 60 minutes où vous étiez réveillé au milieu de la nuit, ces 60 minutes devraient être déduites de votre temps total passé au lit. Ceci aura pour effet d'augmenter le ratio d'efficacité de votre sommeil.*

Complétez le journal de sommeil de la page suivante pour une semaine, à chaque matin après vous être réveillé. Inscrivez votre meilleure estimation. Il n'est pas nécessaire d'indiquer les heures exactes.



Journal de sommeil

Semaine du _____ au _____

	Dimanche	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi
1. Hier, j'ai fait une sieste de _____ à _____. (Indiquer toutes les siestes.)							
2. Hier, j'ai pris _____ mg de médicaments et/ou _____ mL d'alcool pour m'aider à dormir.							
3. (a) Je me suis couché à _____ et (b) J'ai éteint les lumières à _____.							
4. Après avoir éteint les lumières, je me suis endormi en _____ minutes.							
5. Je me suis réveillé _____ fois pendant la nuit. (Indiquer le nombre de fois)							
6. J'étais réveillé pendant _____ minutes à chaque fois. (Indiquer le nombre de minutes que vous êtes resté réveillé pour la dernière fois.)							
7. Ce matin, je me suis réveillé à _____. (Indiquer l'heure à laquelle vous vous êtes réveillé pour la dernière fois.)							
8. Ce matin, je me suis levé à _____.							
9. L'efficacité de mon sommeil est :							
10. Lorsque je me suis levé, je me sentais : 1 = épuisé, 2 = fatigué, 3 = ni agité ni reposé, 4 = reposé, 5 = très reposé.							
11. En général, ma nuit de sommeil a été : 1 = très agitée, 2 = agitée, 3 = ni agitée ni bonne, 4 = bonne, 5 = excellente.							

ÉTAPE 2 - Développer de bonnes habitudes de sommeil



1. Réservez une heure pour vous détendre avant l'heure du coucher.

L'endormissement est un processus graduel et une période de transition avant le coucher peut vous aider à cesser toute activité mentale.



2. Instaurez un rituel avant d'aller au lit.

Une fois que votre rituel avant d'aller au lit sera établi, il signalera à votre cerveau et à votre corps que l'heure du coucher approche et facilitera l'endormissement.



3. Allez au lit uniquement lorsque vous vous sentez somnolent.

Apprenez à reconnaître les signes qui suggèrent que le sommeil est imminent : bâillements, paupières lourdes, etc.



4. Si vous êtes incapable de dormir en moins de 20 minutes, sortez du lit et quittez la chambre à coucher.

Si vous n'arrivez pas à dormir, levez-vous, allez dans une autre pièce et faites une activité tranquille : lire, écouter de la musique, regarder un film ou toute autre activité non stimulante. Attendez que le sommeil soit imminent et retournez au lit.



5. Levez-vous toujours à la même heure le matin.

Se lever chaque jour à la même heure quelle que soit l'heure de votre coucher est favorable à l'obtention d'une bonne nuit de sommeil.



6. Vous ne devriez pas lire, utiliser des appareils ou regarder la télévision au lit.

Il est recommandé de réserver votre lit uniquement au sommeil.



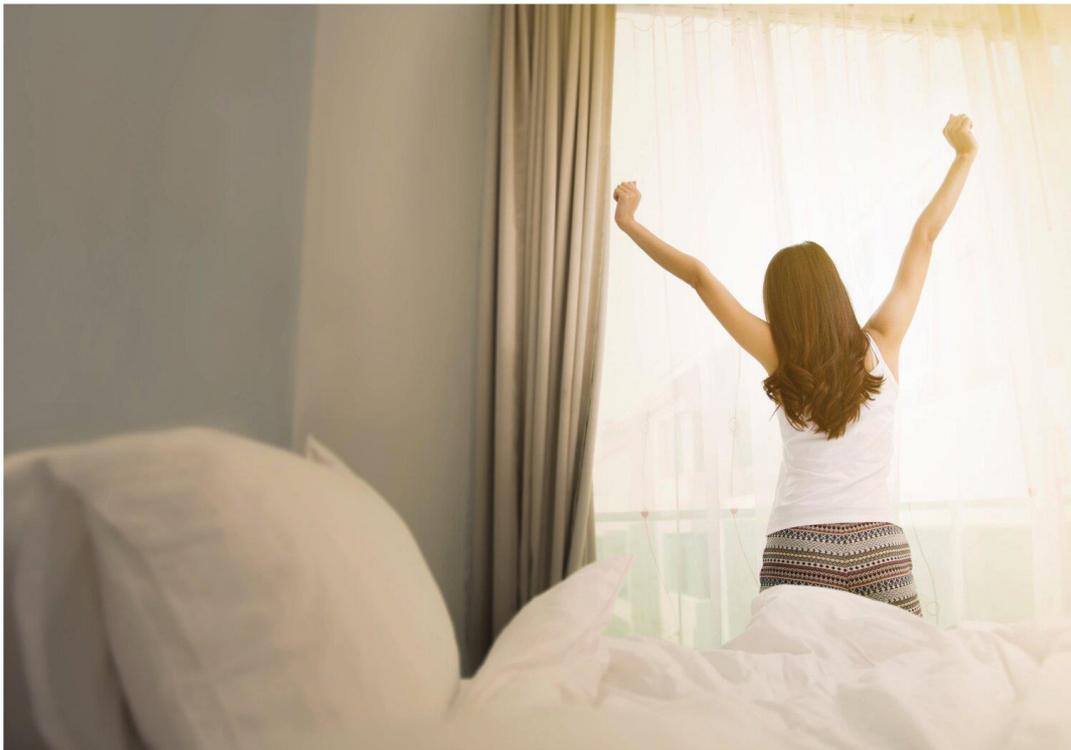
7. Évitez les siestes durant la journée.

Le temps passé à faire des siestes durant la journée est compté dans votre temps total de sommeil. Une sieste faite tard en après-midi ou en soirée affecte votre nuit de sommeil.



8. Le temps passé au lit devrait être équivalent au temps total de sommeil, le plus possible.

Le ratio d'efficacité de votre sommeil devrait être supérieur à 85 % pour la plupart des journées.



ÉTAPE 3 – Réfuter les mythes

1. En vieillissant, la plupart des aînés fonctionnent normalement avec 5 à 7 heures de sommeil par nuit.



VRAI. La plupart des aînés n'ont besoin que de 5 à 7 heures de sommeil par nuit. En vieillissant, les habitudes de sommeil changent : on passe moins de temps en phase de sommeil profond, on se réveille plus souvent la nuit et il est plus commun de faire des siestes. Ainsi, il est normal que les aînés se couchent plus tard et se réveillent plus tôt qu'à un plus jeune âge.

2. Les troubles du sommeil sont une réalité inévitable du vieillissement.



FAUX. Bien que le sommeil profond soit plus difficile à atteindre et que vous vous réveillez plus souvent en vieillissant, ce ne sont pas toutes les personnes âgées de 65 ans et plus qui souffrent de problèmes de sommeil. Tout comme votre capacité physique et votre niveau d'énergie diminuent en vieillissant, il en va de même pour votre habileté à dormir. Il est normal de vous réveiller une ou deux fois par nuit. Il n'y a pas de quoi vous inquiéter dans la mesure où vous avez 6 ½ heures de sommeil en moyenne par nuit et êtes capable de faire votre routine habituelle le jour suivant.

ÉTAPE 3 – Réfuter les mythes

3. Les cycles du sommeil ne changent pas en vieillissant.



FAUX. Les cycles du sommeil changent avec le temps. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la prévalence plus élevée de difficultés à dormir avec le vieillissement : problèmes médicaux et psychologiques, changements dans le mode de vie (la retraite par exemple), désynchronisation de l'horloge biologique, inconfort physique ou douleur chronique, effets secondaires de certains médicaments.

4. Un somnifère peut vous faire dormir comme lorsque vous étiez plus jeune.



FAUX. Aucun médicament ne peut vous faire dormir comme à l'âge de 20 ans. Même si les hypnotiques peuvent améliorer la continuité et la durée du sommeil, la qualité n'en est pas toujours améliorée. Les personnes âgées devraient être très prudentes lorsqu'elles utilisent des somnifères. Ces médicaments restent plus longtemps dans votre corps, affectent votre mémoire et votre équilibre et peuvent contribuer à l'apparition de la démence, même si vous en prenez seulement quelques fois par mois.

ÉTAPE 4 – Gérer le stress quotidien

Il existe plusieurs stratégies de gestion du stress. Certaines techniques aident à réduire votre réponse physique et mentale au stress. D'autres vous aident à modifier votre évaluation de la situation perçue comme stressante (pensées, croyances, attributions). Dans cette section, nous vous présentons des stratégies pour vous aider à composer avec le stress.

Pour profiter des bienfaits de toute technique de relaxation, vous devez la pratiquer régulièrement. Faites-en une priorité et répétez tous les jours pendant au moins deux semaines. Il est préférable de pratiquer d'abord durant la journée. Lorsque vous maîtriserez la technique de relaxation choisie, vous pourrez l'utiliser à l'heure du coucher ou si vous vous réveillez la nuit.

Des enregistrements de relaxation guidée, d'imagerie mentale et d'autohypnose sont disponibles sur le marché ou en téléchargeant une application de l'Internet. Vous pourriez les trouver utiles. Pour d'autres techniques pour gérer le stress ou pour en apprendre davantage sur celles que nous vous présentons ici, consultez l'ouvrage de Charles M. Morin, *Vaincre les ennemis du sommeil*, ou le site Internet Sleepwell Nova Scotia (sleepwellns.ca; disponible en anglais seulement), qui offre des thérapies cognitivo-comportementales en ligne pour améliorer le sommeil.



Photo : Meagan, flickr.com

La respiration profonde

La respiration profonde débute dans votre abdomen. Si vous placez une main sur votre abdomen et l'autre sur la poitrine, vous sentirez la différence entre respirer avec votre abdomen et respirer avec vos poumons.

Installez-vous confortablement sur le dos, placez une main sur votre abdomen et l'autre en haut de votre poitrine. Inspirez lentement et profondément par le nez. Essayez de laisser l'air s'infiltrer jusqu'au bas de vos poumons. Vous devriez sentir la main sur votre abdomen bouger doucement. Si la main placée sur votre poitrine bouge en premier, vous respirez encore trop superficiellement. Inspirez et expirez lentement. Pratiquez cette respiration pendant quelques minutes à la fois, à différents moments de la journée.

Utilisez cette respiration chaque fois que vous ressentez des tensions. Cela vous aidera à vous relaxer et à éliminer la tension musculaire. Cette respiration peut aussi vous aider à retrouver le sommeil après vous être réveillé la nuit.



15

La relaxation musculaire

Relaxer de manière progressive chaque groupe de muscles de votre corps à l'aide d'une série de mouvements de tension et de relaxation peut vous aider à atteindre la relaxation mentale.

- Mains, bras
- Front, cuir chevelu, yeux, nez
- Joues, bouche, lèvres, mâchoires, menton
- Cou et gorge
- Épaules, poitrine, haut du dos
- Abdomen et bas du dos
- Fesses
- Jambes et pieds

Installez-vous confortablement sur votre dos. Prenez quelques respirations profondes et laissez votre corps se détendre de plus en plus.

Commencez à tendre un groupe de muscles pendant 5 secondes avant de les relaxer pendant 20 secondes. Répétez cette séquence pour chaque groupe de muscles. Concentrez-vous sur la tension pendant 5 secondes avant de la relâcher et appréciez la sensation de détente dans vos muscles pendant 20 secondes. Compléter un côté de votre corps avant de recommencer avec l'autre côté du corps. Il est recommandé de débiter avec votre côté dominant (côté gauche si vous êtes gaucher). Vous devriez sentir le groupe de muscles plus lourd, comme s'il voulait s'enfoncer dans la surface sur laquelle vous êtes couché. Une fois que vous aurez terminé de tendre et de relaxer chaque groupe de muscles de votre corps, prenez un instant pour apprécier la sensation de relaxation dans votre corps. Comptez à rebours à partir de 3, puis ouvrez lentement les yeux. Lorsque vous maîtriserez cette technique de relaxation, vous pourrez omettre la mise sous tension et vous concentrer uniquement sur la relaxation.

Si vous souffrez d'arthrite ou si cette technique vous cause problème, il est préférable d'omettre la composante tension musculaire et de vous concentrer sur la relaxation de chaque groupe de muscles.

Modifier votre perception du stress

Une façon importante de gérer le stress dans votre vie consiste à changer votre perception d'une situation qui vous apparaît menaçante. Prenez d'abord conscience des pensées que vous entretenez à propos d'une situation et qui crée du stress. Si vous n'êtes pas habitué à porter attention à votre discours interne, il est possible que vous deviez procéder à rebours, c'est-à-dire identifier les sentiments négatifs ressentis et ensuite les pensées qui les ont provoqués. Notez les pensées que vous avez dans cette situation particulière. Vous pouvez vous demander : «Qu'est-ce que je me suis dit concernant cette situation? Qu'est-ce qui me revenait en tête? Comment puis-je briser ce cycle? »

L'Imagerie mentale (Relaxation et visualisation)

Cette méthode de réduction du stress utilise l'imagerie mentale pour atteindre un état de profonde relaxation mentale et physique. Vous pouvez écouter un scénario apaisant enregistré ou créer votre propre scénario et l'enregistrer pour le faire jouer à nouveau. Voici un exemple d'imagerie mentale.

Couchez-vous sur le dos. Installez-vous confortablement. Fermez les yeux et concentrez-vous sur votre respiration. Sentez votre corps se détendre. Imaginez-vous en train de marcher sur une plage de sable blanc. Au loin, vous pouvez voir la mer et le ciel se toucher à l'horizon. Vous percevez le bruit des vagues qui lèchent la plage. Le sable est chaud sous vos pieds. Vous vous sentez bien. Vous entendez les goélands. Vos pieds nus s'enfoncent doucement dans le sable. Vous sentez le sable s'infiltrer entre vos orteils. À chaque repli des vagues, vous sentez les tensions de votre corps s'en aller. Une sensation de bien-être vous envahit. Vous vous attardez à ce moment de détente. Reprenez maintenant contact avec le monde qui vous entoure. Percevez les bruits environnants. Ouvrez les yeux lentement. Vous savez que vous pouvez retourner à cet endroit fabuleux chaque fois que vous le désirez ou que vous en ressentez le besoin.

ÉTAPE 5 – Bénéficier d'une bonne hygiène du sommeil



La caféine est un stimulant et devrait être évitée au moins 4 à 6 heures avant le coucher.



La nicotine est un stimulant. Fumer à l'heure du coucher et lorsque vous vous réveillez la nuit peut nuire à votre sommeil.



L'alcool est un dépressif. Il peut vous aider à vous endormir, mais interrompt le sommeil plus tard dans la nuit.



Une légère collation peut vous aider à trouver le sommeil. Trop manger aura l'effet contraire, et causera des brûlements d'estomac.



L'exercice a pour effet d'approfondir le sommeil, particulièrement l'exercice aérobique. Cependant, l'exercice vigoureux dans les deux heures précédant le coucher aura un effet stimulant.



Gardez votre chambre à coucher ordonnée et propre. Votre matelas et votre oreiller devraient être confortables.



Maintenez une température confortable dans votre chambre.



Dormez dans une pièce sombre et tranquille.

ÉTAPE 6 - Briser l'habitude des médicaments pour dormir

Il n'existe actuellement aucun somnifère produisant un sommeil naturel. Vous ne pouvez pas acheter le sommeil, même avec le meilleur médicament du monde. Tôt ou tard il y aura des répercussions.

Si vous utilisez des somnifères régulièrement depuis plus de quelques semaines, votre corps a probablement développé une dépendance. Il est temps de briser cette habitude. La dépendance aux somnifères est souvent plus psychologique que physiologique. Les troubles du sommeil et leurs conséquences sont souvent perçus comme un état désagréable. Les somnifères éliminent rapidement cet état désagréable, ce qui renforce le comportement de prise de médicaments. Pour réduire le besoin de somnifères, certaines personnes en prennent uniquement au besoin. Or, même une consommation sporadique peut être dangereuse en augmentant le risque de chutes, de problèmes de mémoire et d'accidents de voiture le lendemain. Nous vous proposons à la page suivante un programme de sevrage que vous pouvez suivre avec l'assistance de votre médecin ou de votre pharmacien pour vous aider à cesser votre besoin de somnifères.

Même si vous avez hâte de dormir sans médicament, il ne faut pas procéder trop rapidement. La clé du succès repose sur l'aspect graduel du sevrage. De plus, l'importance des symptômes de sevrage peut être minimisée en suivant ce programme graduel.

Nous vous suggérons de commencer par maîtriser quelques méthodes de relaxation. Vous pourrez les utiliser si vous éprouvez des difficultés à dormir alors que vous suivez le programme de sevrage. Bonne chance!



Programme de sevrage

Nous vous recommandons de suivre le plan suivant avec l'assistance de votre médecin ou de votre pharmacien.

SEMAINES	PLAN DE SEVRAGE							✓
	LUN	MAR	MER	JEU	VEN	SAM	DIM	
1 et 2								
3 et 4								
5 et 6								
7 et 8								
9 et 10								
11 et 12								
13 et 14								
15 et 16								
17 et 18								

Légende			
	Pleine dose		La moitié de la dose
	Le quart de la dose		Aucune dose

SERMENT DE GALIEN

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

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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