



HAL
open science

Mésusage des benzodiazépines en France

Rodolphe Carval

► **To cite this version:**

Rodolphe Carval. Mésusage des benzodiazépines en France. Sciences pharmaceutiques. 2020. <dumas-03426454>

HAL Id: dumas-03426454

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03426454v1>

Submitted on 12 Nov 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.



HAL Authorization



THESE

Pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

MÉSUSAGE DES BENZODIAZÉPINES EN FRANCE

Présentée par
Rodolphe CARVAL

Soutenue publiquement le 07 décembre 2020
devant le jury composé de

Pr François SICHEL	Directeur UR ABTE EA4651/Département de toxicologie/ UFR Santé Caen, Faculté de pharmacie	Président du jury
Pr Mathilde LECHEVREL	Enseignant-chercheur/HDR/ Département de toxicologie/ UFR Santé Caen, Faculté de pharmacie	Examineur
Mme Marie-Hélène ROSSION	Pharmacienne titulaire/ La Rivière Saint-Sauveur	Examineur

Thèse dirigée par le Pr François SICHEL

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD
Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative
Madame Sarah CHEMTOB

Directrice administrative adjointe
Madame Emmanuelle BOURDON

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, Chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design
VOISIN-CHIRET Anne-Sophie	Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique – HDR	Biochimie, Toxicologie
BOUET Valentine – HDR	Physiologie, Pharmacologie
CAILLY Thomas – HDR	Chimie bio-inorganique, Chimie organique
DENOYELLE Christophe – HDR	Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie, Cancérologie
DHALLUIN Anne	Bactériologie, Virologie, Immunologie
ELDIN de PECOULAS Philippe – HDR	Parasitologie, Mycologie médicale
GROO Anne-Claire	Pharmacie galénique
KIEFFER Charline	Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) – HDR.....	Biologie clinique
LAPORTE-WOJCIK Catherine	Chimie bio-inorganique
LEBAILLY Pierre – HDR.....	Santé publique
LECHEVREL Mathilde – HDR.....	Toxicologie
LEGER Marianne	Physiologie, Pharmacologie
LEPAILLEUR Alban – HDR.....	Modélisation moléculaire
N'DIAYE Monique	Parasitologie, Mycologie médicale, Biochimie clinique
PAIZANIS Eleni	Physiologie, Pharmacologie
PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima	Chimie organique et thérapeutique
POTTIER Ivannah	Chimie et toxicologie analytiques
PREVOST Virginie – HDR.....	Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique du patient
QUINTIN Jérôme	Pharmacognosie
RIOULT Jean-Philippe	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
SINCE Marc	Chimie analytique
VILLEDIEU Marie – HDR.....	Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGÉ (PRAG)

PRICOT Sophie	Anglais
----------------------------	---------

PERSONNEL ASSOCIÉ À TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume	Pharmacie clinique
SEDILLO Patrick	Pharmacie officinale
RICHARD Estelle	Pharmacie officinale

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

JOURDAN Jean-Pierre

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Remerciements

Monsieur le professeur François Sichel, vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse et de m'avoir accompagné tout au long de ce travail. Je vous remercie pour la réactivité dont vous avez fait preuve pour chacune de mes requêtes ainsi que pour votre aide à chaque étape de la rédaction de cette thèse.

Madame la professeur Mathilde Lechevrel, vous me faites l'honneur de juger cette thèse. Je vous remercie pour les enseignements que vous m'avez apporté durant mes études. Veuillez trouver ici l'assurance de ma profonde gratitude.

Marie-Hélène, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour le temps que vous y avez accordé, en tant que titulaire je sais combien vous pouvez en manquer parfois. Merci de m'avoir donné ma chance pour mon premier poste de pharmacien assistant et merci pour l'accueil et la confiance que vous m'avez apporté dès les premiers jours à l'officine.

A Clémence, mon amour, depuis le lycée nous ne nous sommes jamais quittés et avons vécu ensemble dès le début de notre relation. J'ai toujours pu trouvé l'attention et le soutien dont j'avais besoin en toi. Tous les voyages, dîners, concerts et photos ont gravé de merveilleux souvenirs dans ma mémoire. Nous voilà désormais tous deux unis par le PACS, diplômés, bientôt installés et prêts à accomplir tous les projets que nous avons en tête. Cette thèse marque le tournant de notre nouvelle vie.

A mes parents, qui m'ont permis de poursuivre mes études avec l'autonomie que tout étudiant souhaite. Je sais ô combien cette aventure commencée il y a 10ans vous a demandé du temps et de l'énergie pour en arriver où vous en êtes désormais. Merci pour la confiance que vous avez eu envers moi malgré mes nombreux allers retours sur la côte pour essayer de dompter les vagues du Cotentin. Merci du fond du cœur pour votre soutien.

A ma sœur, qui je le pense a inspiré ma passion pour le domaine médical. Merci pour ton soutien et l'exemple que tu m'as montré. Je pense que je serai toujours impressionné par la volonté dont tu fais preuve sur tes performances physiques comme dans ton travail. J'ai hâte que l'on soit à nouveau réunis autour d'un bon repas.

A ma belle famille, phiphi, moutmout et juju, j'ai pu trouvé avec vous une seconde famille, vous m'avez accueilli comme un de vos enfants. Votre foyer est rapidement devenu le mien également compte tenu de l'accueil que j'ai pu y trouver. Je vous doit énormément et souhaite que partagerons d'aussi bons moments que jusqu'à maintenant.

A tous mes amis, la guyteam, les yamba boys, les copains de lycée etc.. J'ai parfois pu vous surprendre dans mes choix, surtout avec ce choix des études de pharmacie. Vous avez toujours su être là quand j'en avais besoin et avez toujours su faire en sorte que chaque moment passé ensemble soit dans la rigolade. A toutes les soirées, les journées de « ride » entière, j'ai hâte que l'on sorte de cette période difficile pour pouvoir reprogrammer autant de bons moments que l'on souhaite entre nous.

Sommaire

Table des illustrations.....	1
Liste des abréviations.....	2
Introduction.....	4
Partie 1 : Addiction, dépendance, abus de substance et mésusage.....	6
I. Histoire de l’addiction.....	6
II. La dépendance de nos jours.....	8
III. Mésusage du médicament.....	10
III.1. Mésusage.....	10
III.1.a) Définition.....	10
III.1.b) Prescription.....	10
III.1.c) Dispensation.....	11
IV. Trouble de l’usage d’une substance.....	12
IV.1. Abus de substance.....	12
IV.2. Organismes nationaux.....	13
Partie 2 : Populations à risque.....	15
I. L’anxiété.....	15
I.1. Généralités et physiopathologie.....	15
I.2. Clinique.....	16
I.3. Principales lignes de traitement.....	17
II. L’insomnie.....	19
II.1. Le cerveau du dormeur.....	19
II.2. Physiopathologie.....	22
II.3. Principales lignes de traitement.....	24
III. Les personnes âgées.....	25
III.1. Le vieillissement.....	25
III.2. La polymédication.....	25
III.3. Le risque de démence.....	26
III.4. Les chutes et leurs conséquences.....	27
Partie 3 : Les benzodiazépines et assimilés.....	28
I. Origine conceptuelle.....	28
II. Épidémiologie.....	29
III. Pharmacologie.....	31
III.1. Mécanisme d’action.....	31
III.2. Indications.....	33
III.3. Voies d’administration.....	33
III.4. Effets indésirables.....	34
III.5. Pharmacodynamie.....	35
III.6. Pharmacocinétique.....	36
III.7. Contre-indications.....	39
III.8. Syndrome de sevrage.....	39
III.9. Interactions médicamenteuses.....	39
IV. Spécialités sur le marché.....	40
IV.1. Benzodiazépines.....	40
IV.2. Assimilés.....	41
V. Evolution de la réglementation.....	42
VI. Mésusage des benzodiazépines.....	44
VI.1. Prescription.....	44
VI.2. Délivrance.....	45
VI.3. Surconsommation.....	46
VI.4. Alcool et benzodiazépines.....	47

Discussion.....47
BIBLIOGRAPHIE.....50
Annexes.....55
.....56

Table des illustrations

Figure n°1 : Les différents stades du sommeil et de l'éveil enregistrés chez un sujet par un EEG.....	25
Figure n°2 : Structure commune aux BZD.....	32
Figure n°3 : Consommation totale de BZD et apparentés de 2000 à 2015 (DDJ/habitant/j)...	34
Figure n°4 : Principaux effets indésirables graves rapportés pour chaque classe de BZD.....	35
Figure n°5: schéma du récepteur GABA-A.....	36
Figure n°6 : schéma du mode d'action du récepteur GABA-A.....	36
Figure n°7 : Consommation de clonazepam de 2000 à 2015 (DDJ/habitant/j).....	48
Figure n°8 :L'évolution des taux de détournement, enregistrés entre 2003 et 2008 par l'enquête OSIAP de 2008.....	49
Figure n°9 : Evolution du top 10 des médicaments cités dans l'enquête OSIAP depuis 2015.....	51

Liste des abréviations

AMM = Autorisation de mise sur le marché

AVP = Accident de la voie publique

BLTU = Benzodiazépin long term utilisation = utilisation de benzodiazépines sur le long terme

BZD = Benzodiazépine

CAARUD = Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

CIM-10 = 10ème révision de la classification internationale des maladies

CPAM = Caisse primaire d'assurance maladie

CSAPA = Centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie

CT = Communauté thérapeutique

CYP = Cytochromes P

DDJ = Dose définie journalière

DSM = Diagnostic Statistical manual of Mental disorders

EEG = Électroencéphalogramme

EIGs = Effets indésirables graves

EMG = Électromyogramme

EOG = Electro-oculogramme

EPP = Effet de premier passage hépatique

GABA = Acide gamma-aminobutyrique

INSEE = Institut national de la statistique et des études économiques

INSERM = Institut national de la santé et de la recherche médicale

INSV = Institut national du sommeil et de la vigilance

IRSNA = Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISI = Index de sévérité de l'insomnie

ISRS = Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

OICS = Organisation internationale de contrôle des stupéfiants

OMEDIT = Observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques

OMS = Organisation mondiale de la santé

OSIAP = Ordonnances suspectes indicatrices d'abus possible

PA = Personne âgée

REM = Rapid eye movement

RTU = Recommandation temporaire d'utilisation

SNC = Système nerveux central

TAG = Trouble anxieux généralisé

TCC = Thérapies comportementales et cognitives

Introduction

Au cours des années passées, les benzodiazépines (BZD) ont été le sujet de nombreuses études. Depuis leur arrivée sur le marché Français dans les années 1960, cette classe de médicaments a fait l'objet de nombreuses réévaluations concernant les conditions de prescription, de délivrance ou encore de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Par exemple, certaines ont vu leur commercialisation arrêtée, leurs indications ou posologies modifiées. La France est le deuxième plus gros consommateur en Europe derrière l'Espagne, et il ne se passe pas une journée sans qu'un pharmacien d'officine ne délivre des BZD à un patient. Une majeure partie de la population Française a dans son entourage, un proche, un ami, un parent qui a déjà consommé des BZD. Diverses indications sont attribuées à cette famille telles que anxiolytique, hypnotique, myorelaxante et anticonvulsivante. Or ces molécules sont également utilisées en association dans une grande variété de pathologies, elles ont donc une faible spécificité d'action. L'essentiel de la consommation en France se concentre sur le traitement de l'anxiété et de l'insomnie, qui sont des maladies psychiatriques multifactorielles nécessitant une prise en charge plus ou moins délicate selon le profil du patient. Les patients consommateurs de BZD peuvent être de tout âge, de jeunes adultes jusqu'aux personnes âgées. Les anxiolytiques seront plus souvent prescrits à la population jeune alors que les hypnotiques soulageront la diminution de sommeil physiologique des plus âgés. Les BZD obtiennent ces propriétés en agissant sur le système nerveux central (SNC) tout en faisant intervenir différents neurotransmetteurs selon leur chémotype. Elles sont bien évidemment, comme tout médicament, non exempt d'effets indésirables qu'il est impératif de déceler tant que possible en discutant avec les patients au comptoir de l'officine. Les effets indésirables les plus fréquents sont des affections du système nerveux, des troubles psychiatriques, des chutes, des accidents de la voie publique (avp) et elles seraient aussi une cause de démence chez les personnes âgées. La survenue ainsi que la gravité de ces effets néfastes sont forcément en corrélation étroite avec l'âge du patient, ses autres médicaments, ses antécédents et son environnement. C'est pour cela que les BZD doivent être prescrites avec une grande prudence et de manière individualisée. Or elles sont encore prescrites en nombre trop important et utilisées bien souvent sans tenir compte des recommandations légales. La demande provenant des patients ajoute un poids supplémentaire faisant basculer le nombre de prescriptions vers le haut. Les ordonnances étant majoritairement rédigées par un prescripteur unique, l'observance du traitement et l'état clinique du patient ne bénéficient donc pas d'une évaluation régulière. De plus, il n'est pas toujours évident de pouvoir anticiper

le pouvoir addictogène qu'aura une benzodiazépine sur un patient. L'addiction est majoritairement le point clé qui fait qu'une BZD sera mal utilisée ou détournée de son usage, une addiction qui peut être déjà présente chez certains ou se développer suite à une prescription chez d'autres. En effet, ces molécules induisent bien un syndrome de sevrage chez ceux qui en consomment, et l'accompagnement à l'arrêt de leurs utilisations est trop peu encadré. Au comptoir des officines, j'ai pu rencontrer un grand nombre de patients dont les connaissances sur ces médicaments et leurs effets indésirables étaient très limitées. Cette constatation m'a poussé à écrire ma thèse sur ce sujet. J'ai eu envie d'en savoir plus sur ces médicaments que l'on délivre quotidiennement et qui ont déjà pu faire parler d'eux dans le passé, mais également d'en savoir plus sur les patients consommateurs. Au cours de mon année hospitalo-universitaire, j'ai pu effectuer deux de mes trois stages à l'Établissement Public de Santé Mental de Caen. J'ai donc pu rencontrer un bon nombre de patients dépendants, de personnes âgées désorientées, de déprimés mais également des psychiatres les prenant en charge. Cela m'a permis de voir la place qu'occupe cette famille de médicaments et quelles précautions elles réclament.

Partie 1 : Addiction, dépendance, abus de substance et mésusage

I. Histoire de l'addiction

L'addiction est une pathologie cérébrale, qui se définit comme une dépendance à une substance active ou à une activité et un maintien du comportement malgré des conséquences néfastes. Il semblerait que le terme d'addiction provienne du latin « *ad-dicere* », littéralement « dire à » puisque les esclaves en ces temps ne portaient pas de nom, ils étaient « dits à » leur maître. On retrouve à la période des romains « l'addicté », qui était une personne débitrice « contrainte par corps » de rembourser son créancier, cette personne devenait donc une esclave de son créancier si le tribunal en avait décidé ainsi. On note donc que le terme d'addiction était déjà ancré à la notion de dépendance depuis bien des temps. C'est à partir du XX^e siècle avec les prémices de la psychanalyse que les premiers écrits sur les addictions sont rédigés. Des philosophes comme S. Freud ou encore O. Fenichel se sont intéressés au sujet. Ces philosophes ont permis d'initier les mouvements de réflexion sur les névroses, les dépendances de l'humain et l'addiction, qui furent par la suite approfondis par des philosophes, médecins et scientifiques. A cette époque, l'addiction était un terme employé aussi bien pour les addictions aux substances tels que l'alcool ou les opiacés mais également pour des troubles du comportement comme la kleptomanie par exemple. De nos jours, chaque addiction est catégorisée et possède une prise en charge spécifique. C'est au psychiatre Aviel Goodman que l'on doit les premières descriptions cliniques d'une addiction et il en écrit une définition :

« Addiction, employée de manière descriptive, désigne la répétition d'actes susceptibles de provoquer du plaisir mais marqués par la dépendance à un objet matériel ou à une situation recherchée et consommés avec avidité »[50]

Cela marque alors un grand tournant dans la compréhension de cette pathologie qu'est l'addiction. Puisqu'à partir de ce moment, les médecins ont pu s'appuyer sur de vrais critères établis pour diagnostiquer les patients.

Concernant la France, c'est dans les années 80 que le mot addiction commence à être utilisé grâce au psychiatre et alcoologue Jean Adès et ses collègues. D'abord utilisé pour regrouper les dépendances à l'alcool, le terme engloba également les addictions comportementales à la fin du XX^e siècle suite à l'influence de Mme Maestracci (présidente de la Mission Interministérielle contre la Drogue et la Toxicomanie). Depuis 2013, le diagnostic de l'addiction a été normé par des instances internationales de santé mentale dans un manuel nommé le Diagnostic Statistical manual of Mental disorders ou encore le DSM [1]. Il a été

défini qu'un sujet possède une addiction si il présente ou a présenté au cours des 12 derniers mois, au moins deux des onze critères suivants :

- Besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance ou de jouer (craving)
- Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu
- Augmentation de la tolérance au produit addictif
- Présence d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu
- Incapacité de remplir des obligations importantes
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique
- Problèmes personnels ou sociaux
- Désirs ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité
- Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques

Si 2 à 3 critères sont présents, l'addiction sera dite faible, pour 4 à 5 critères on parlera d'addiction modérée et pour 6 critères ou plus, l'addiction sera qualifiée de sévère.

De nos jours en France, l'addiction est perpétuellement associée à un état de dépendance à une substance ou un comportement, or il a été décrit qu'un patient dépendant passe par plusieurs phases préliminaires qui sont : l'usage, l'abus et pour finir la dépendance. En tant que professionnels de santé, nous pouvons agir pour nos patients à chaque étape de leur parcours vers la dépendance, et cela même quand celle-ci est déjà installée. La médecine moderne ne fait désormais plus de jugements sur le caractère licite ou illicite des substances consommées. Cette ouverture d'esprit a permis de se concentrer plutôt sur les facteurs sociaux, génétiques et psychologiques des patients plutôt que sur les substances qui engendraient leur comportement.

II. La dépendance de nos jours

La 10ème révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) définit le syndrome de dépendance comme : « un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquelles l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substance entraîne un désinvestissement progressif des autres activités » [2]. Nous avons vu précédemment les onze critères donnés par le DSM pour définir ce qu'est l'addiction. De nos jours, ce sont les deux systèmes de classifications prédominant pour distinguer les troubles mentaux d'un patient. Ces classifications possèdent leurs propres codes pour définir les maladies, mais concernant la dépendance, nous observons que les critères sélectionnés par le CIM-10 sont proches de ceux du DSM. Cependant, il existe des différences entre ces deux systèmes. Par exemple, la CIM-10 a décidé de tenir compte des 11 critères seulement si 3 d'entre eux étaient présent au même moment et cela plusieurs fois au cours d'une même année. Il en était de 2 pour le DSM. Dans les définitions, il faut distinguer la dépendance psychologique (ou psychique) de la dépendance physiologique (ou physique). La dépendance psychique renvoie à la consommation impérieuse d'une substance psychoactive tandis que la dépendance physique fait référence à la tolérance du sujet face à la substance ou au symptômes de sevrage qu'elle engendre si elle n'est pas consommée. La tolérance se définit comme le besoin de devoir augmenter la dose d'une substance psychoactive pour obtenir les mêmes effets qu'à la consommation précédente. L'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) a publié en 2014 un classement des substances les plus addictives. Il a été effectué en comparant le pouvoir addictif d'une substance par rapport à une autre. Le pouvoir addictif reflète le nombre de personnes dépendantes parmi les consommateurs d'une substance. Il en est ressorti ce classement [51]:

1. Tabac – 32 %
2. Héroïne – 23 %
3. Cocaïne – 17 %
4. Alcool – 15 %
5. Stimulants autres que cocaïne (amphétamine, MDMA..) - 11 %
6. Cannabis – 9 %
7. Médicaments psychotropes et analgésiques– 9 %
8. [...]

Nous pouvons remarquer que le tabac est en plus d'être une substance licite et mortelle, également celle qui a le pouvoir addictif le plus fort. Ensuite, le pouvoir addictif indiqué pour l'héroïne n'est pas une surprise. En effet, nous connaissons tous l'histoire de cette molécule utilisée autrefois comme antidouleur en substitut à la morphine et le nombre d'addictions qu'elle a causé dans la fin du XIXème siècle après la guerre de Sécession. Concernant notre étude, la place qu'occupe les BZD est loin derrière d'autres substances car elles ne sont pas les seules molécules impliquées parmi les 9 % que représentent les médicaments psychotropes. Bien que des médicaments comme les BZD peuvent être consommés en dehors de tout contexte médical, elles sont initialement prescrites par des médecins, contrairement aux substances illégales qui les précèdent dans ce classement. Cette condition mérite donc tout notre attention en tant que professionnel du médicament. En 2012, un groupe de 11 experts de l'INSERM a publié une procédure d'expertise collective concernant les consommations de médicaments psychotropes et le phénomène de pharmacodépendance [3]. Cette expertise fait la synthèse de 1100 publications internationales afin d'apporter un éclairage sur les recommandations destinées à l'amélioration des dispositifs réglementaires, de prévention et de soin existant en France. Il en ressort que parmi les médicaments psychotropes, les BZD sont les plus à risque pour développer une pharmacodépendance lorsque celles-ci font l'objet d'une consommation chronique et d'un abus. Bien que la prévalence de la dépendance en population générale ne peut être précisément évaluée, il semblerait que la prévalence de la pharmacodépendance aux médicaments psychotropes est plus élevée chez les patients suivis pour des troubles psychiatriques que dans la population générale.

III. Mésusage du médicament

III.1. Mésusage

III.1.a) Définition

Le mésusage est un usage non conforme aux termes de l'autorisation en vigueur ou d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques intentionnelles dans un but médical mais inapproprié [4].

Le mésusage des médicaments est une notion qui est associée à de multiples situations. Celles-ci s'étendent de l'utilisation inappropriée du médicament à l'usage détourné en passant par une multitude de nuances, et concernent aussi bien des produits de santé prescrits ou non, remboursés ou non remboursés. Il y a bien des manières de mésuser un médicament comme par exemple utiliser des antihistaminiques pour potentialiser l'effet d'autres drogues. Il en va de même pour des jeunes femmes qui utilisent des patchs ou des crèmes destinées au traitement hormonal substitutif (THS) de la ménopause pour faire croître leur poitrine ou encore le sirop à base de dextrométorphan (sirop contre la toux à base de codéine) mélangé à du soda pour « planer ». Concernant les BZD, le risque est de passer d'une utilisation curative à une utilisation « récréative » qui amènera ensuite le sujet vers la dépendance.

III.1.b) Prescription

Selon l'organisation internationale de contrôle des stupéfiants (OICS), le mésusage de médicaments sur prescriptions contenant des substances psychotropes augmente de plus en plus [4]. En 2012, dans le cadre de l'enquête de l'OSIAP (Ordonnances suspectes indicatrices d'abus possible), 32,6 % des ordonnances recueillies pour l'enquête étaient falsifiées. Attention, nous parlons bien ici d'ordonnances suspectes qui ont été reçues spécifiquement pour l'enquête. Tous les médicaments notés sur les ordonnances récoltées pour l'enquête ont sûrement fait preuve de mésusage auprès des consommateurs. En France, il existe un système permettant de limiter les falsifications et les contrefaçons, il s'agit des ordonnances sécurisées. Tout médicament appartenant à la liste des stupéfiants ne doit être délivré uniquement sur présentation de ce type d'ordonnance. Voici ce qui garantit leur authenticité :

- une pré-impression de couleur bleue permettant l'identification du prescripteur
- un papier possédant un grammage et un filigrane spécifiques
- un numéro d'identification du lot d'ordonnances, porté verticalement en bas à gauche dans la marge

- un double carré, dans le coin inférieur droit, destiné aux prescripteurs pour leur permettre d'indiquer le nombre de spécialités médicales prescrites.

Le prescripteur est tenu d'indiquer en toutes lettres : le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prises, le dosage, et les doses ou les concentrations de substances dans le cas de préparations. Enfin, il doit apposer sa signature immédiatement sous la dernière ligne de la prescription. Depuis 2017, le zolpidem (un hypnotique de la famille des BZD) doit être prescrit de cette manière par les médecins. Cette décision fut prise par l'ex-ministre Agnes Buzin afin de limiter la surconsommation de ce médicament.

Dans le rapport des Professeurs Begaud.B et Costagliola.D, nous pouvons découvrir les freins et les leviers de notre système de santé. Ces informations ont pour but de nous améliorer concernant le bon usage du médicament en France. Le mésusage des médicaments serait fortement favorisée par ce qu'ils nomment les « ordonnances inappropriées ». Une ordonnance serait inappropriée si elle ne respecte pas les 3 conditions ci dessous [5] :

- La prescription (ou l'utilisation) soit justifiée, tant dans l'absolu (un traitement par médicament est-il réellement nécessaire ?) qu'en comparatif (le recours à ce médicament est-il justifié ?)
- Les paramètres particuliers pouvant motiver une attention particulière ou une contre-indication (co-morbidités, particularités génétiques, état nutritionnel, autres traitements, etc.) doivent être pris en compte
- Les conditions de l'usage (dose, rythme, durée de traitement, surveillance, etc.) doivent être conformes aux recommandations ou, de manière argumentée, adaptées au contexte.

III.1.c) Dispensation

Selon le code de la santé publique, les principes fondamentaux d'une dispensation de médicaments sont les suivants [6] :

« Le pharmacien doit assurer dans son intégralité l'acte de dispensation du médicament, associant à sa délivrance :

- L'analyse pharmaceutique de l'ordonnance médicale si elle existe
- La préparation éventuelle des doses à administrer
- La mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicaments.

Il a un devoir particulier de conseil lorsqu'il est amené à délivrer un médicaments qui ne requiert pas une prescription médicale. Il doit, par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient. »

Ces conseils sont primordiaux pour véhiculer les informations du bon usage du médicament. Pour les ordonnances médicales sécurisées, le nom du pharmacien doit figurer sur l'ordonnance pour la délivrance de certaines molécules et au-delà d'un certains dosage (cf. arrêté du 1^{er} avril 2008 relatif à la liste de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif pris en application de l'article L162-4-2 du Code de la Santé Publique).

IV. Trouble de l'usage d'une substance

IV.1. Abus de substance

Pour l'organisation mondiale de la santé (OMS), l'abus d'une substance psychoactive est étroitement relié à un mode de consommation nocif pour la santé [7]. Il s'agit d'une utilisation excessive et volontaire, qu'elle soit permanente ou intermittente, ayant un impact négatif pour la santé physique ou psychique. La dénomination d'abus de substance psychoactive comme diagnostique par la CIM-10 remplace celui d'« abus de drogues chez une personne non dépendante » utilisé auparavant.

Selon la CIM-10, le diagnostic repose sur des preuves manifestes que l'utilisation d'une ou de plusieurs substances a entraîné des troubles psychologiques ou physiques. Ce mode de consommation donne souvent lieu à des critiques et a souvent des conséquences sociales négatives. La désapprobation par autrui ou par l'environnement culturel, et les conséquences sociales (par exemple une arrestation, la perte d'un emploi ou des difficultés conjugales) ne suffisent toutefois pas pour faire le diagnostic. De même, une intoxication aiguë ou une «gueule de bois» (pour l'alcool) ne sont pas en elles-mêmes «nocives pour la santé», selon la définition donnée ici. La définition apportée par la CIM-10 est plus appropriée à la population générale car les critères retenus ne tiennent pas compte de la présence d'un syndrome de dépendance, un trouble psychotique ou encore d'un autre trouble spécifique lié à l'utilisation d'une ou plusieurs substances psychoactives.

Les critères de diagnostics de la CIM-10 sont les suivants :

- Preuves manifestes que l'utilisation d'une substance psychoactive a entraîné (ou a contribué de façon significative) la survenue de troubles psychologiques ou physiques,

y compris une altération du jugement ou des troubles du comportement, pouvant être à l'origine d'une incapacité ou d'une altération des relations interpersonnelles

- La nature des conséquences nocives doit être clairement identifiée et précisée
- Utilisation continue de substances psychoactives pendant au moins un mois ou de façon répétée au cours des 12 derniers mois
- Le trouble ne répond pas aux critères d'un autre trouble mental ou d'un autre trouble du comportement, lié à la même substance pendant la même période (à l'exception d'une intoxication aiguë)

IV.2. Organismes nationaux

Les premières structures spécialisées dans l'addictologie ont vu le jour vers les années 70. Les établissements référents sont les centres de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie (CSAPA). En 2020, il existe 463 CSAPA en métropole et 20 sont présents en Outre-mer [8]. Toute personne peut y être accueillie gratuitement et de façon anonyme si elle présente un trouble lié à une conduite addictive. L'accompagnement commence dès l'entrée dans le centre avec une écoute de la demande et une réponse adaptée à la situation. Si besoin s'en suit une évaluation médicale, psychologique et sociale du patient et/ou de l'entourage aboutissant soit à une prise en charge complète du ou des sujets, soit une orientation vers une structure plus adaptée aux besoins (ville, psychiatrie, autre dispositif médico-social..). La prise en charge des patients assure la prescription de l'ensemble des traitements de substitution, la prise en charge psychologique avec un soutien adapté à la situation et une prise en charge sociale et/ou éducative visant pour le patient à obtenir son autonomie.

Les centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues (CAARUD) sont au nombre de 145 en métropole et 6 en Outre-mer [9]. Ils permettent aux usagers de substances psychoactives d'entrer dans une démarche de diminution de consommation et de soin. L'accueil est anonyme et gratuit et ne nécessite pas de conditions préalables d'entrée. Il y est proposé un soutien aux usagers dans l'accès aux soins, aux droits, au logement, à l'insertion ou la réinsertion professionnelle. Il est également possible d'y trouver du matériel de prévention des infections (matériel stérile de consommation de drogues, préservatifs). [10]

Les communautés thérapeutiques (CT) sont apparues vers 2007. Ceux sont des structures d'hébergement de long séjour visant une réinsertion sociale et des acquisitions de compétences personnelles en vue de développer l'autonomie en société des sujets dépendants.

L'abstinence de toute consommation de drogues dont le patient est dépendant est une des conditions d'admission dans les CT. L'objectif principal est d'occuper le temps de manière à ce que les résidents compensent l'énergie et l'investissement habituellement consacrés à des activités en lien avec la consommation de drogues.[11]

Partie 2 : Populations à risque

I. L'anxiété

I.1. Généralités et physiopathologie

En France, la prévalence de l'anxiété ou plutôt nommée troubles anxieux dans la population générale âgée de 18 à 65ans est d'environ 15 % sur une durée de 12 mois, alors qu'elle est de 21 % sur la vie entière [12]. Globalement, la fréquence est deux fois plus élevée chez la femme que chez l'homme. Les troubles anxieux sont caractérisés dans les classifications reconnues par six formes cliniques distinctes, qui sont :

- Troubles anxieux généralisés (TAG)
- Trouble panique avec ou sans agoraphobie
- Trouble anxiété sociale
- Phobie spécifique
- Trouble obsessionnel compulsif
- État de stress post-traumatique

Chaque trouble possède sa propre définition selon la classification du DSM ou de la CIM-10. Mais nous pouvons définir un trouble anxieux comme une peur persistante et intense, souvent à caractère irraisonnée et excessive, accompagnée parfois d'attaque de panique faisant suite à des situations particulières ou des souvenirs traumatisants. L'anxiété peut également être générée par l'attente ou l'appréhension d'un événement ou une activité. Chaque trouble cité ci-dessus possède ses spécificités concernant les moyens thérapeutiques développées (tant psychologiques que médicamenteux), les objectifs à atteindre, ainsi que le suivi du patient. Il n'existe pas d'examen biologique permettant de poser le diagnostic d'un trouble anxieux. Au niveau neurologique, ils semblerait que la sérotonine et le GABA (acide gamma-aminobutyrique) sont les deux neurotransmetteurs principalement impliqués [13]. C'est donc pour cela que ces circuits sont la cible des médicaments anxiolytiques. Depuis 2008, une journée scientifique nommée « *Neurobiological basis of Anxiety disorders* » (DEVANX) permet de faire le point sur l'état actuel des connaissances apportées par les études faites dans l'année. Toutes ces études sont effectuées sur des modèles animaux, et ont pour but d'observer les changements de comportements qui interviennent dans des situations de conflits émotionnels apportant soit de la curiosité ou de la peur. Les plus récentes recherches pharmacologiques se sont concentrées sur les récepteurs GABA_B, alors que les anxiolytiques connus comme les BZD se fixent sur le récepteur GABA_A, l'objectif étant de proposer des nouvelles cibles thérapeutiques. Pour la sérotonine, il a déjà été prouvé qu'un traitement

médicamenteux permettant d'augmenter le niveau de sérotonine réduit la clinique des pathologies comme les attaques de panique, d'anxiété ou de phobie. Or peu de données sont disponibles sur la cause initiale de ce manque de sérotonine causant ces troubles. L'équipe de Patricia Gaspar à Paris a créé des modèles de souris génétiquement modifié dans lesquels seule une partie des neurones sérotoninergiques centraux est atteinte. Chez ces souris, il a été observé que l'anxiété spontanée était diminuée, mais les situations générant de la peur étaient accrues. On en conclut que le défaut de sérotonine centrale pourrait conduire plus facilement à une réaction de panique pour des situations dites neutres. Selon les équipes du DEVANX, les outils génétiques à disposition vont permettre de rechercher la fonction d'une molécule (ou d'un assemblage moléculaire) dans un circuit donné et dans une fenêtre temporelle précise. Ce type d'approches permettra d'activer ou de rendre silencieux certains circuits neuronaux sélectionnés.

I.2. Clinique

Comme le bilan biologique n'apporte aucun élément pour diagnostiquer les troubles anxieux, des guides ont été établis par le DSM ou la CIM-10 pour les médecins actuels. L'interrogatoire complet recherche :

- les antécédents
- le type de troubles, la date de début, la notion de traumatisme éventuel dans les mois qui précèdent
- les signes d'accompagnement et les troubles associés (signes neurovégétatifs, syndrome du colon irritable, céphalées..)
- l'intensité et la fréquence des symptômes
- la présence de comorbidités en particulier de symptômes de dépression, de plusieurs troubles anxieux associés, de troubles bipolaire ou de comorbidités somatiques
- les traitements antérieurs (médicaments et psychothérapies), leur efficacité et tolérance
- le retentissement du troubles anxieux : conséquence sur la vie familiale, sociale et professionnelle, consommation de psychotropes, altération des fonctions cognitives, qualité de vie
- la demande du patient

Le médecin traitant est le plus souvent sollicité en premier. Si le patient lui permet d'accéder aux informations nécessaires à établir un diagnostic précis, une orientation vers un psychiatre peut être envisagé. Dans le cas contraire, le médecin généraliste peut parfois rester le seul

professionnel impliqué. Une fois le diagnostic posé, les médecins doivent rechercher des risques d'autoagressivité ou de suicide et évaluer si une hospitalisation s'avère être nécessaire. Comme vu plus haut, il existe six formes différentes de troubles anxieux pour chacune, des signes cliniques qui la caractérisent et une propre définition (**annexe 1**). Les troubles anxieux sont difficiles à mettre en évidence car ils doivent être présents durant plus de 6 mois [14]. Concernant l'âge des patients, il semblerait que les troubles anxieux constatés chez l'enfant ne se retrouvaient pas obligatoirement sous une forme identique chez l'adulte. Mais que leur présence augmentait notablement le risque de développer un trouble anxieux ou dépressif au cours de la vie. En plus de l'interrogatoire et l'examen clinique du patient, des examens complémentaires peuvent être effectués. Le but est d'éliminer toute éventualité d'une apparition de troubles anxieux causés par une pathologie organique (cardiaque, pulmonaire, endocrinienne, neurologique, digestive, hématologique, cancer, etc..). Ce type de trouble anxieux doit être systématiquement envisagé chez tout sujet présentant des symptômes anxieux non étiquetés. Un bilan thérapeutique sera aussi proposé au patient pour éliminer les contre-indications spécifiques de chaque classe médicamenteuse (bilan cardiologique avec électrocardiogramme, bilan urologique, ophtalmologique, neurologique pour les imipraminiques par exemple ou mesure de tension artérielle pour la venlafaxine etc..).

I.3. Principales lignes de traitement

L'objectif du traitement est de diminuer les symptômes, la morbidité et d'améliorer le fonctionnement psychologique et social du patient. Nous avons énoncé précédemment que le médecin traitant étaient les premiers professionnels impliqués et qu'ils pouvaient se trouver aux limites de leurs compétences pour prendre en charge ces patients. Cependant, il n'y pas que les psychiatres qui peuvent intervenir. Les psychologues, infirmier(ère)s, services sociaux et éducatifs, tous doivent agir en collaboration pour offrir le meilleur parcours de soins possible aux patients [13].

Les premiers pas de cette prise en charge commencent par les psychothérapies telles que les thérapies comportementales et cognitives (TCC). Ces thérapies brèves (quelques semaines à quelques mois) sont orientées vers la gestion des problèmes actuels et futurs, elles impliquent donc également l'entourage du patient. Les TCC portent sur l'analyse des émotions, pensées et comportements qui se renforcent face aux situations anxiogènes pour ensuite expérimenter de nouveaux comportements et compétences utiles afin de dépasser peu à peu les symptômes ressentis.

Il existe également la psychothérapie « self help » qui consiste à gérer l'anxiété par soi-même. Elle met l'accent sur l'information du patient et une exploration des moyens de changer par lui-même. Des ouvrages pratiques ont été conçus comme des guides vers une autothérapie, mais le patient est tout de même intégré à un programme de prise en charge encadré. Les ouvrages proposent des exercices concrets à effectuer comme la relaxation, le contrôle respiratoire, la gestion émotionnelle, l'affirmation de soi etc.. Le contact avec le thérapeute reste bien évidemment indispensable pour la formation initiale ainsi que pour l'évaluation au cours de la thérapie.

Pour les traitements médicamenteux, il faut différencier le traitement de fond qui sera représenté par les antidépresseurs et le traitement de la crise par les anxiolytiques.

Ce sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) qui sont recommandés en première intention pour tous les types de troubles anxieux (**annexe n°2**). Chez les ISRS, nous pouvons compter 6 molécules ayant l'AMM pour les troubles anxieux et pour les IRSNA, c'est la venlafaxine qui est utilisée (**annexe n°3**). Ces molécules peuvent induire en début de traitement une aggravation de l'anxiété, une agitation voir des idées suicidaires et peuvent entraîner des syndromes de sevrage comprenant vertiges, insomnies, et syndrome pseudo-grippal si elles sont arrêtées brutalement. Ce qui n'est absolument pas recommandé et marque l'importance d'un suivi régulier du prescripteur et une attention particulière des pharmaciens au moment de la dispensation. En 2ème intention, nous pouvons trouver les antidépresseurs tricycliques. Ils peuvent être aussi efficaces que ceux cités précédemment, mais sont associés à plus d'effets indésirables. Ils doivent donc être utilisés seulement après une réponse négative ou une mauvaise tolérance au traitement de première intention.

Les anxiolytiques de référence dans le traitement de l'anxiété aiguë sont les BZD, elles permettent un contrôle efficace de l'anxiété grâce à leur effet anxiolytique significatif et rapide. Il s'agit du traitement médicamenteux de première intention pour soigner les crises d'anxiété. Leurs nombreux effets indésirables telles que la dépendance physique et psychique font que les patients prenant ces molécules doivent être accompagnés par des professionnels compétents. La buspirone est la deuxième molécule utilisée si les BZD ne parviennent pas à diminuer les symptômes en cas de crises. Contrairement aux BZD, la buspirone n'entraîne pas de sédation ou de dépendance, mais peut cependant causer des vertiges. Il est également possible de voir de l'hydroxyzine (antagoniste des récepteurs H1) ou de la prégabaline (antiépileptique) prescrites pour les crises anxieuses, mais la première possède un effet sédatif très marqué.

L'association entre psychothérapie et traitements médicamenteux peut bien évidemment être nécessaire si les patients ne répondent pas à un seul traitement.

II. L'insomnie

II.1. Le cerveau du dormeur

A l'âge adulte, nous dormons en moyenne 7 à 8h par nuit contre 10h pour un adolescent ou encore 15-18h pour un nouveau né. Nous passons donc plus d'un quart de notre vie à dormir, c'est un phénomène physiologique nécessaire au bon fonctionnement de notre organisme ainsi qu'à notre cerveau. Le sommeil permet à nos muscles de récupérer en étant au repos et à notre cerveau de trier toutes les informations qu'il a reçu tout au long de la journée. Le manque de sommeil a des conséquences très délétères sur notre santé. Des nuits de moins de 6h augmentent le risque de diabète de type 2 de 28 % et multiplieraient par 4 le risque d'attraper un rhume par exemple [15].

C'est au début du XXème siècle que les premiers outils de mesure ont été créés pour analyser l'activité électrique de notre cerveau lorsque nous sommes en état de veille ou de sommeil.

Voici un historique des découvertes concernant la recherche sur le sommeil :

- 1929 : Découverte de l'électroencéphalogramme (EEG) par Berger
- 1395 : 1^{er} enregistrement de sommeil : découverte de l'hétérogénéité temporelle du sommeil
- 1937 : 1^{er} classification du sommeil (Loomis), ne repose que sur l'EEG
- 1953 : Découverte de la phase des mouvements oculaires rapides (ou REM pour Rapid eye Movement) par Aserinsky et Kleitman.
- 1957 : 2^{ème} classification du sommeil (Dement et Kleitman), repose sur l'EEG et l'électro-oculogramme (EOG)
- 1959 : Découverte de l'hypotonie au cours du sommeil profond (Louis Jouvet)
- 1968 : classification de Rechtschaffen et Kales → standardisation des techniques d'enregistrement (EEG, EOG, électromyogramme (EMG)) et d'analyse

De nos jours, le sommeil d'un patient peut être étudié par un examen qui s'appelle la polysomnographie. Cet examen a pour but d'obtenir un hypnogramme, ce qui va permettre de « mesurer le sommeil » et d'en étudier sa qualité. En réalité on enregistre plusieurs paramètres à l'aide d'électrodes placées au niveau du crâne et différentes parties du corps : l'activité électrique cérébrale à l'aide d'un EEG ; l'activité oculaire à l'aide d'un EOG; l'activité

musculaire cérébrale à l'aide d'un EMG. On se sert donc des résultats de l'EEG, de l'EOG et de l'EMG pour dresser l'hypnogramme d'un patient et identifier les différentes phases de sommeil. Il est également possible d'utiliser les techniques d'imagerie médicale (imagerie par résonance magnétique, scanner) pour étudier plus précisément les caractéristiques des phases de sommeil, tout en identifiant les structures cérébrales impliquées. Au cours d'une « nuit de sommeil », il y a une succession de 3 à 6 cycles qui s'enchaînent, chaque cycle comporte différents stades de sommeil. Un cycle dure entre 60 et 120 minutes, et à chaque stade de sommeil correspond des tracés spécifiques pour l'EEG, l'EOG et l'EMG.

Les différents stades sont :

- L'éveil

L'éveil est caractérisé à l'EEG soit par le rythme alpha (activité électrique de faible amplitude, d'une fréquence allant de 8 à 12Hz) soit par un rythme bêta (activité électrique de très faible amplitude, avec une fréquence haute de 12 à 25Hz). Le rythme bêta correspond à une onde rapide et de forte amplitude comme dans le cas d'une stimulation sensorielle ou lors d'un effort cérébral comme un calcul mathématique par exemple, c'est la veille attentive. Par exemple, lorsque nous nous relâchons et que nous sommes allongés les yeux fermés sur un divan ou sur un lit, on observe que l'amplitude des ondes ralentit et diminue, c'est le rythme alpha. Le rythme alpha est caractéristique d'un cerveau éveillé qui ne se livre à aucun effort, c'est la veille diffuse. Concernant l'EMG, il y a encore à ce moment une activité abondante sur les muscles axiaux, assurant le tonus postural de notre corps.

- L'endormissement

L'endormissement est une phase de transition où nous basculons vers le sommeil lent. Il s'agit d'un phénomène complexe sous la dépendance de multiples acteurs biologiques. L'adénosine par exemple, produite lors de l'éveil est capable d'inhiber progressivement le fonctionnement cérébral lorsqu'elle vient à s'accumuler. Il y a aussi la mélatonine, ou « hormone du sommeil », favorisant le déclenchement du sommeil. Elle est sécrétée par la glande pinéale dès que nous nous trouvons dans l'obscurité et sa synthèse est inhibée lorsque les cellules rétinienne reçoivent de la lumière. Tout comme la mélatonine, l'interleukine-1 ainsi que la prostaglandine D2 sont des substances qui favorisent progressivement la survenue du sommeil au cours de la journée. Tous ces processus homéostatiques accroissent le besoin du sommeil à mesure que la période de veille se prolonge.

- Le sommeil lent
 - sommeil lent léger

Peu à peu, le rythme alpha s'atténue pour laisser place au rythme delta (activité électrique à très grande amplitude avec une fréquence faible allant de 0,5 à 3Hz). A ce moment, les ondes des deux rythmes se superposent sur le tracé de l'EEG. L'activité diminue également de plus en plus sur l'EMG, le tonus musculaire se relâche.

- sommeil lent profond

Il ne reste plus que le rythme delta, plus on s'enfonce dans le sommeil profond, plus l'amplitude tend à diminuer comme l'onde d'une vague lorsque le vent tombe [16]. Le tonus musculaire n'est plus que partiellement présent. C'est durant cette phase que nos muscles et notre organisme se met au repos et réduit notre métabolisme pour permettre de préserver notre énergie. Il a été prouvé que les ondes sont d'autant plus intenses et élevées que la quantité ou la qualité du sommeil ont été mauvaises la nuit précédente.

- Le sommeil paradoxal

Un retour aux ondes de la veille (alpha) se fait remarquer et même aux ondes de la veille attentive (bêta). Et cela, sans qu'intervienne le moindre signe de réveil. Concernant l'EMG, le tonus musculaire est totalement aboli durant cette phase, en dehors de quelques mouvements des extrémités. Sur l'EOG, c'est à ce moment de la nuit que nous pouvons observer les REMS, notre globe oculaire s'agite derrière la paupière durant quelques secondes et cela sur toute la période du sommeil paradoxal. Les REMS s'accompagnent également d'une accélération du pouls et souvent, de tous les signes cardiaques de l'émotion. C'est ce qui a poussé le Dr Kleitman à obtenir la confirmation que c'est durant ce stade que les rêves sont les plus intenses [17].

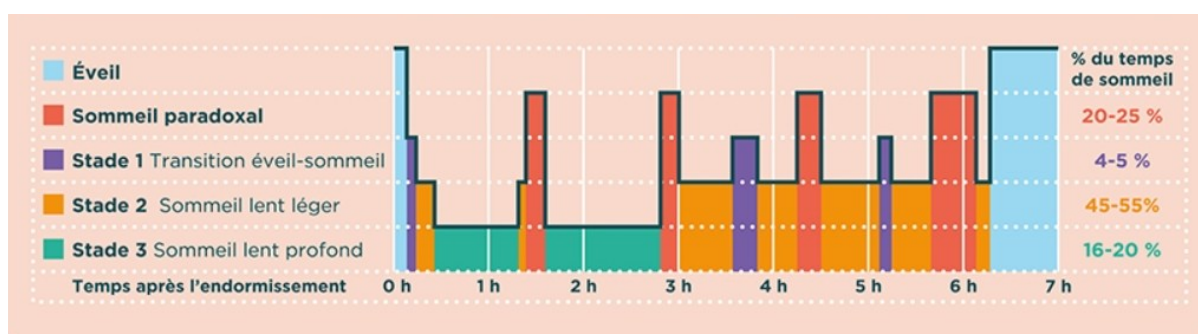


Figure n°1: Les différents stades du sommeil et de l'éveil enregistrés chez un sujet par un EEG [15]

Nous pouvons remarquer que le rythme diffère au cours d'une même nuit. Les premiers cycles sont essentiellement constitués de sommeil lent profond, alors que pour la fin de la nuit c'est le sommeil paradoxal qui est majoritaire. Dans la deuxième partie de la nuit, le sommeil lent léger augmente au détriment du sommeil lent profond.

II.2. Physiopathologie

L'insomnie est une pathologie associant une composante psychologique et une composante neurobiologique. Elle est caractérisée par une insuffisance quantitative ou qualitative de sommeil, alors que les conditions environnementales sont favorables au sommeil. Les signes cliniques qui représentent le plus souvent l'insomnie sont des difficultés d'endormissement, des éveils nocturnes et/ou un réveil trop précoce, avec la sensation de ne pas avoir récupéré suffisamment. A l'heure actuelle, les mécanismes physiopathologiques sont connus grâce aux études chez le rongeur et la drosophile. En France, l'insomnie concerne 15 à 20 % de la population dont 50 % d'entre eux par une forme sévère [18]. Sa fréquence serait supérieure chez les femmes et augmenterait avec l'âge. Les insomnies peuvent être ponctuelles, elles sont généralement liées à un évènement ou un comportement perturbant (stress, déprime, repas copieux, douleur, consommation d'excitant..). Ces insomnies transitoires durent le plus souvent une ou quelques nuits et finissent par s'estomper à la disparition du facteur déclenchant. En revanche, on parle d'insomnies chroniques lorsque celles-ci surviennent plus de trois fois par semaine et durent depuis au moins 3 mois. Les personnes souffrant d'anxiété ou de dépression auraient 7 à 10 fois plus de risque de souffrir d'insomnies chroniques que les autres. L'impact sur la vie quotidienne peut se révéler par de la fatigue, de la somnolence, de l'irritabilité ou des difficultés de concentration. La fatigue accumulée multiplie le risque d'accidents de la route par 8 et par 4,5 pour les accidents au travail. De plus, un manque de sommeil aggrave les symptômes des maladies chroniques telles que les douleurs, l'hypertension, la dépression etc..

Pour ce qui est du diagnostic, il est principalement basé sur les plaintes du patient et fait donc suite à un interrogatoire médical initial. Il peut ensuite être proposé au patient de tenir un agenda du sommeil (**annexe n°4**) durant 2 à 4 semaines pour mieux cerner les conditions de survenue, la fréquence et la sévérité des épisodes ainsi que les conséquences au niveau physique et social. Le site de l'Institut National du Sommeil et de la Vigilance (INSV) propose également un test de l'Index de Sévérité de l'Insomnie (ISI) qui est réalisable en ligne en moins de 5 minutes. l'ISI est une échelle qui permet d'évaluer la nature de l'insomnie, notre satisfaction générale par rapport à notre sommeil ainsi que notre anxiété agissant comme trouble du sommeil (**annexe n°5**).

Sur le plan moléculaire, aucun neurotransmetteur n'a été déclaré spécifiquement responsable de la physiopathologie de l'insomnie. Plusieurs études pointent les systèmes GABAergiques, sérotoninergiques ou du cortisol, mais aucun d'entre eux ne semblent précisément et isolément impliqué dans l'insomnie. L'insomnie est ce que l'on appelle une pathologie

multiforme et multifactorielle. Multiforme car les troubles du sommeil d'une personne dépressive seront différents d'une personne qui ne l'est pas, et il est donc crucial de comprendre les mécanismes liant ces deux pathologies et considérer cette insomnie comme une entité particulière. Multifactorielle parce qu'il existe de multiples gènes relatifs à la régulation de l'éveil ou de l'activité cérébrale par exemple qui peuvent perturber la régulation des mécanismes de veille et de sommeil. Mais il faut également prendre en compte les facteurs liés au stress, à une pathologie psychiatrique, une pathologie médicale, ou encore la consommation de substances psychoactives. Des comportements et habitudes de vie particulières peuvent également être la cause d'un mauvais sommeil. Il est justement recommandé de consulter les guides rédigés par les autorités de santé conseillant les comportements à adopter pour avoir une bonne 'hygiène' de sommeil. Il existe également des maladies exclusivement liées au sommeil et qui provoquent également des insomnies comme le syndrome des jambes sans repos ou les apnées du sommeil. Lorsque les insomnies sont dues à ces maladies, on parle de troubles du sommeil « organiques ». D'ailleurs, l'insomnie chronique peut être schématisé par la présence de 3 facteurs [19]:

- Un facteur prédisposant : facteur génétique, biologique ou psycho-social
- Un facteur précipitant : évènement familial, médical ou personnel
- Un facteur d'entretien : comportement inadapté ou croyances erronées sur le sommeil

La perturbation du rythme circadien pourrait également être déclencheur d'insomnies. Pour rappel, il s'agit de notre cycle jour/nuit qui est propre à chacun mais qui possède une rythmicité proche de 24h pour toute la population. Il est sous l'influence de plusieurs mécanismes endogènes tels que :

- la diminution de sécrétion de la mélanopsine par les cellules ganglionnaires de la rétine indique à notre cerveau que nous passons dans la période 'nuit'
- la glande pinéale qui sécrète la mélatonine en situation d'obscurité
- une quinzaine de gènes horloges (CLOCK, BMAL, Per, Cry..) qui ont une expression modulée selon l'information reçue par les cellules rétiniennes ou par le taux de mélatonine par exemple

Ce rythme circadien est un mécanisme complexe qui contrôle également le rythme de production de nombreuses hormones de l'organisme (cortisol, acétylcholine, hormone de croissance..), en plus d'organiser les moments de veille et de sommeil. Il peut être perturbé par les décalages horaires lors de voyage par exemple ou des irrégularités des cycles veille-sommeil.

Concernant la variation du sommeil au cours de notre vie, le sommeil lent est plus profond durant la croissance jusque l'âge de 20ans environ, et à mesure que l'on vieillit, celui-ci laisse place à un sommeil lent plus léger. De plus, la sécrétion de mélatonine est de moins en moins efficace en vieillissant. Les maladies d'Alzheimer et de Parkinson sont également connues pour perturber le rythme circadien des malades, 30 à 50 % d'entre eux souffrent de troubles du sommeil [19]. Ceci explique l'augmentation des troubles du sommeil avec l'avancée en âge.

II.3. Principales lignes de traitement

Pour les prescripteurs, il est important de distinguer les insomnies primaires des insomnies associées à une autre pathologie, dont elle peut constituer un signal d'alarme. Dans le deuxième cas, le traitement devra avant tout chercher à être étiologique, sans exclure de traiter l'insomnie existante. La première étape est de privilégier la prise en charge non médicamenteuse qui consiste à corriger toutes les mauvaises habitudes de vie affectant l'hygiène du sommeil et adopter un comportement enclin à favoriser l'endormissement. Selon l'HAS, il existe 6 règles élémentaires à respecter pour avoir une bonne hygiène du sommeil [20]:

- Dormir selon les besoins, mais pas plus ; éviter les siestes longues (>1h) ou trop tardives (après 16h)
- Adopter un horaire régulier de lever et de coucher. Pour les personnes âgées, retarder le coucher.
- Limiter le bruit, la lumière et une température excessive dans la chambre à coucher.
- Éviter la caféine, l'alcool et la nicotine.
- Pratiquer un exercice physique dans la journée, mais en général pas après 17h.
- Éviter les repas trop copieux le soir.

Ces règles peuvent suffire à corriger un trouble du sommeil mineur comme les insomnies transitoires. Au comptoir, les pharmaciens d'officine peuvent également conseiller des approches dites douces comme la relaxation, la phytothérapie ou encore la sophrologie par exemple. Ces solutions sont à mettre en place en complément des 'rituels' à instaurer pour favoriser un meilleur environnement à l'endormissement. En revanche si une prise en charge médicale est nécessaire, les TCC comme vu auparavant pour le traitement de l'anxiété doivent être privilégiées.

En 2015, une étude faite dans la région Midi-Pyrénées a observé durant 3 mois un groupe de 263 patients suivis par 55 médecins généralistes différents et un groupe de 354 clients provenant de 43 pharmacies différentes ayant des insomnies chroniques. Le but de cette étude était d'observer l'approche non pharmacologique des médecins généralistes et des pharmaciens d'officine pour ces individus. Pour commencer, 73,4 % des patients avaient déjà consommé des BZD. Durant ces 3 mois, 188 (69,1%) des prescriptions étaient des benzodiazepines, 26 (9,6%) étaient des antihistaminiques. Le résultat auprès des pharmacies montrait que les antihistaminiques étaient les médicaments les plus délivrés avec 149 dispensations (39,4%). Or seulement 33 patients (14,4%) et 2 clients (0,5%) ont bénéficié de recommandations non pharmacologiques telles que les TCC [21].

III. Les personnes âgées

III.1. Le vieillissement

Selon le corpus gériatrique, le vieillissement correspond à l'ensemble des processus physiologiques, indépendants du stress et des maladies, qui modifient la structure et les fonctions de l'organisme, débutant à l'âge adulte. Selon l'OMS, on devient une personne du 3ème âge à partir de 65ans et du 4ème âge à partir de 80ans. Le vieillissement réduit la capacité de l'organisme à s'adapter aux situations d'agression, il est variable d'un organe à l'autre ainsi que d'une fonction à une autre. Il s'accompagne d'une baisse des réserves fonctionnelles. Cette diminution expose les personnes âgées (PA) à un risque de survenue d'effets iatrogènes compte tenu des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge. La diminution des capacités hépatiques et rénales par exemple favorisent une accumulation des métabolites actifs des BZD et accroissent donc le risque de surdosage et d'effets indésirables.

III.2. La polymédication

Les PA de 65ans et plus représentaient 20 % de la population Française en 2019 selon l'institut national de la statistique et des études économiques (Insee). Cette proportion est en augmentation chaque année. En effet, l'espérance de vie en France a augmenté de 30ans en un siècle. L'augmentation de la durée de vie s'est accompagnée de une voir plusieurs maladies chroniques avec chacune un traitement médicamenteux associé. Cette accumulation augmente le risque d'accidents iatrogéniques. Le seuil du nombre de médicaments définissant la

polymédication n'est pas clairement défini par l'OMS. La majorité du temps, les seuils les plus utilisés sont de 5 médicaments ou plus [22]. En France, environ 7 médicaments ($6,9 \pm 3,3$) sont prescrits aux PA en moyenne, avec 54,9 % qui comptent plus de 10 spécialités différentes selon une étude dans les maisons de retraites en France [23]. Près de la moitié des prescriptions comprendrait au moins un médicament dont l'utilisation est inappropriée. Les benzodiazépines étaient prescrites pour 7,2 % des patients de cette étude, un chiffre trop élevé compte tenu des recommandations existantes.

III.3. Le risque de démence

Les BZD seraient connues pour amplifier les symptômes de la démence et augmenter leur vitesse d'apparition chez les sujets âgés. Une étude cas témoin chez 1796 patients âgés de plus de 66 ans s'est intéressée aux longues consommations de BZD et les troubles cognitifs non régressifs observés. De façon significative, il a été montré que les patients exposés aux BZD durant 5 à 10 ans ont développé des troubles de démences de type maladie d'Alzheimer [45]. Plusieurs études convergent vers ce résultat alors que d'autres ne témoignent d'aucun lien positif entre ces 2 variables. Pour expliquer cela, des scientifiques ont trouvé une 'limite méthodologique' discréditant quelque peu les études précédentes. Ils ont constaté que les premiers symptômes de démence peuvent générer de l'anxiété et donc la nécessité de prescrire une BZD. On se retrouve donc dans une situation où la prescription de BZD est une conséquence de la démence et non la cause de la maladie. Ce qui est un biais notable pour démontrer une association positive entre cette pathologie et ces molécules. Les études plus récentes s'efforcent donc de prendre en compte ce biais et de décrire plus précisément la relation entre ces 2 données [26]. Or une autre étude réalisée par l'équipe du professeur Bégaud affirme le lien entre la prise de BZD et les démences du sujet âgé. Cette étude a utilisé les données de la cohorte PAQUID qui vise à étudier le vieillissement cérébral normal et pathologique chez les plus de 65 ans depuis 1989. Dans cette étude, 1063 sujets non atteints de démence ont été analysés durant 15 années. On compte parmi eux 95 sujets qui ont initié un traitement par BZD. Il en ressort que le risque de développer une démence est augmenté d'environ 50 % chez les sujets exposés plusieurs années et que ces signes persistaient malgré la prise en compte de la dépression [46].

Pour résumer, la majorité des études publiées tendent à affirmer la possibilité d'un lien entre la consommation de BZD et le risque de démence chez les sujets âgés. Les principales hypothèses sont que les BZD peuvent être à l'origine d'une accélération de la survenue des

premiers symptômes de la maladie en limitant les capacités de réserve cognitive des sujets. Ou dans un autre cas, la prescription de BZD ne serait pas une cause, mais elle apparaîtrait plutôt comme un marqueur de vulnérabilité des patients [47].

III.4. Les chutes et leurs conséquences

En 2012, une étude a mis en relation la quantité de BZD consommées avec le nombre de chutes enregistrées dans 3 unités gériatriques d'hôpitaux universitaires sur une période de 20 mois [24]. Le lien entre ces deux variables a été significativement mis en évidence ($R=0,63$; $p<0,01$), or la consommation en BZD ne peut pas être considérée comme une variable prédictive car il existe bien d'autres facteurs pouvant entraîner la chute

Selon une revue de la littérature, le risque de chute chez les plus de 60 ans traités par BZD est supérieur à ceux qui ne le sont pas [25]. Ce risque est encore plus marqué chez les femmes, ainsi que dans la population ayant pris des BZD pendant une durée prolongée (>14 jours). Pour cette durée, le risque de fracture est augmenté quelle que soit la molécule utilisée y compris les BZD apparentés. Selon le rapport de l'ANSM, les chutes représentent 2,2 % des effets indésirables graves (EIGs). L'augmentation de la dose est également un facteur favorisant. Il a été montré que l'arrêt ou une baisse des doses prescrites diminuent le risque de chute chez les PA. Il a également été recommandé de diminuer de moitié la dose chez cette population par rapport à celle utilisée chez l'adulte [26].

Selon l'observatoire des médicaments, dispositifs médicaux et innovations thérapeutiques (OMEDIT), la prise de BZD augmente le risque de chute de 47 à 57 % chez une PA. Une fiche de bonnes pratiques concernant la iatrogénie et les chutes a d'ailleurs été rédigée et mise à jour en juin 2019 (**annexe 6**).

Les conséquences des chutes sont multiples, il y a le risque de blessures physiques (hématome, plaie, entorse, fracture..) mais également la possibilité d'un traumatisme psychologique. Suite à une chute, la PA prend conscience de ses limites physiques et peut avoir peur de chuter à nouveau. Une fracture peut également donner suite à un isolement et un déclin du mode de vie des sujets. Ceci peut amener à un manque de lien social et donc une réduction des activités et un repli sur soi même.

Partie 3 : Les benzodiazépines et assimilés

I. Origine conceptuelle

Léo Sternbach, chimiste Croate travaillant pour le Laboratoire Hoffmann La Roche (Nutley, USA) recherchait un nouveau tranquillisant concurrent du méprobamate (réfèrent du marché Français vers les années 1950).

Ses premières investigations portaient sur les benzoxadiazépines, il s'agit d'un système constitué d'un noyau benzénique (6 cotés) et d'un noyau oxadiazépine (7 cotés dont 2 azote et 1 oxygène) servant autrefois comme colorant. Une réaction avec des halogénures de benzoxadiazépines et des amines a permis d'obtenir des analogues structuraux puis la synthèse de la Chlorpromazine. A sa commercialisation, elle fut considérée seulement comme tranquillisant avant d'être reconnue comme antipsychotique. Il y eu ensuite 40 dérivés synthétisés et confiés au pharmacologue Lowell Randall, mais le fruit des recherches n'annonçait aucune activité. [52]

C'est en réexaminant les structures au cours de la réaction de substitution nucléophile qu'il découvrit que la synthèse n'était pas totale, il se formait également des oxydes de quinazoline durant cette réaction. Malgré cette avancée, il ne put en tirer quelque chose de valable et le projet fut abandonné pendant 18mois. Mais Léo Sternbach, en rangeant le laboratoire qui a vu une multitude de tentatives pour produire des analogues à la chlorpromazine redécouvre un dérivé non testé : RO5-0690

Pour ce dérivé méthylamino, une nouvelle surprise fut constatée au cours de la substitution nucléophile : l'association avec une amine primaire (CH_3NH_2). Cette dernière permet un réarrangement des oxydes de quinazoline en oxydes de benzodiazépines.

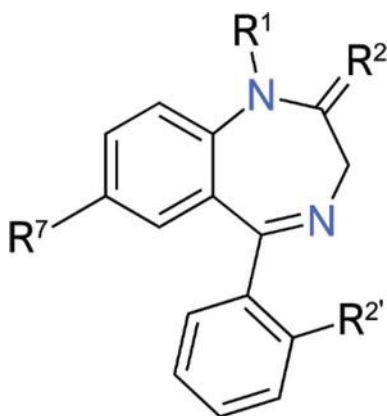


Figure n°2 : Structure commune aux BZD [53]

Les premiers essais sur l'Homme sont d'abord décevants sur le traitement des insomnies, mais une poursuite tardive cette fois à des doses 10 fois moins importantes a montré d'extraordinaires propriétés hypnotiques, anxiolytiques et myorelaxantes. L'une des molécules, le chlordiazépoxyde commercialisée en 1960 sous le nom de LIBRIUM®, fut nommée chef de file d'une nouvelle classe thérapeutique.

II. Épidémiologie

En janvier 2012, l'AFSSAPS a publié un rapport montrant l'évolution de la consommation de benzodiazépines durant 10 années en France. Malgré des chiffres en baisse depuis 2000, le bilan montrait que la France était encore le 2ème plus gros consommateur d'Europe. Sur le bilan de l'année 2009, un français sur cinq a bénéficié d'un remboursement pour une BZD et 134 millions de boîtes ont été vendues.

En janvier 2014, une actualisation de ce rapport montrait une reprise de la consommation entre 2010 et 2012, principalement des anxiolytiques et des hypnotiques. Or ces deux années furent marquées par une nette diminution de prescription du tétrazépam (myorelaxant retiré du marché le 8 juillet 2013) et du clonazépam (anti-convulsivant). En revanche, de 2012 à 2014, on note 14-15% des patients qui ont eu un premier épisode de consommation de BZD d'une durée non conforme aux recommandations (> 12 semaines).

En avril 2017, un nouvel état des lieux de la consommation en France a été rédigé, il poursuit le rapport publié en 2012 jusqu'à l'année 2015 incluse [26]. L'année 2015 fut marquée par une baisse de la consommation plus importante que les précédentes, ce fut même le niveau le plus bas observé depuis le début de cette étude. Depuis ces quinze années, les chiffres ne font que diminuer (hormis entre 2012-2014), mais les données de l'Assurance Maladie montrent qu'il y a encore trop de consommateurs de BZD en France. D'ailleurs, en 2015, notre pays était encore au 2ème rang Européen de la consommation de BZD, derrière l'Espagne.

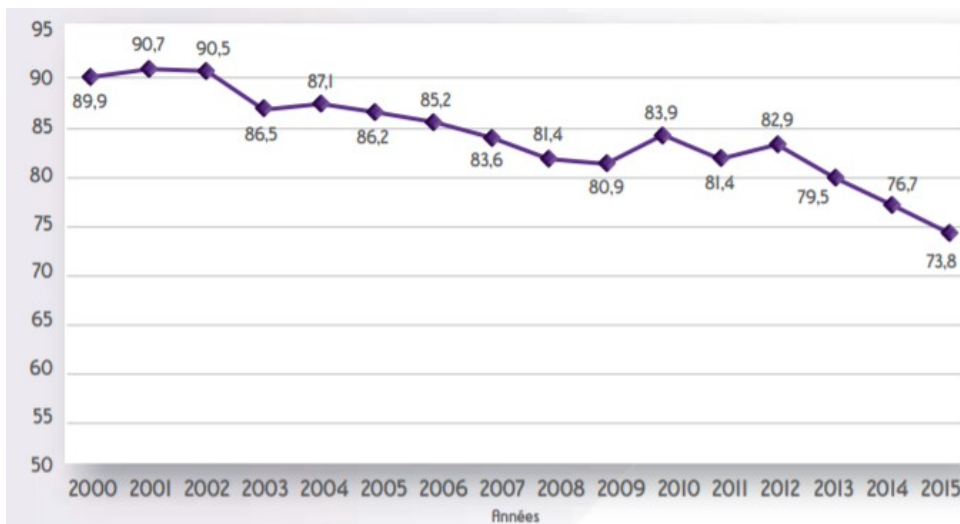


Figure n°3 : Consommation totale de BZD et apparentés de 2000 à 2015 (DDJ/habitant/j) [26]

Lors de cette année, 13,4% de la population a reçu un remboursement par la sécurité sociale pour une ou plusieurs boîtes de BZD, toutes indications comprises. Elles concernaient plus précisément les indications suivantes :

- 56,1 % à visée anxiolytique
- 43,5% à visée hypnotique
- 0,4% à visée anti-convulsivante (clonazépam)

L'initiation des traitements par BZD est effectuée dans 82% des cas par des médecins généralistes. Près de 40% des consommateurs de BZD ont au moins un psychotrope concomitant et le plus souvent un antidépresseur également (30%). Concernant les sexes, la prévalence d'utilisation est plus élevée chez les femmes (16,6%) que chez les hommes (9,7%) quel que soit l'âge. Cette prévalence augmente avec l'âge et atteint son maximum chez les femmes de 80 ans et plus (38,3%). L'âge médian des consommateurs est de 57 ans avec 65 % de femmes.

En 2015, 117 millions de boîtes de BZD furent vendues contre 131 millions en 2012. Les 3 années précédant la publication de ce rapport montrent que le nombre d'utilisateurs de ces substances a diminué de 5,7%. Cette baisse est plus marquée pour les hypnotiques (-12,8%) que pour les anxiolytiques (-3,8%). De plus, les consommations concomitantes de BZD hypnotiques et anxiolytiques ont également diminué, passant de 3,1% à 2,7%.

Voici le classement des BZD les plus utilisées lors de cette année :

- Alprazolam 3,8%
- Zolpidem 3,1%

- Bromazépam 2,7%

Le clonazépam est la molécule de référence comme BZD anticonvulsivante. Sa prévalence a baissé de 0,5% à 0,2% entre 2012 et 2015. Durant l'année 2015, l'initiation d'un traitement par clonazépam a concerné 36400 personnes.

On note une diminution de l'utilisation des BZD anxiolytiques à demi-vie longue au profit de celles à demi-vie courte (alprazolam et oxazépam).

Classement de la prévalence des effets indésirables :

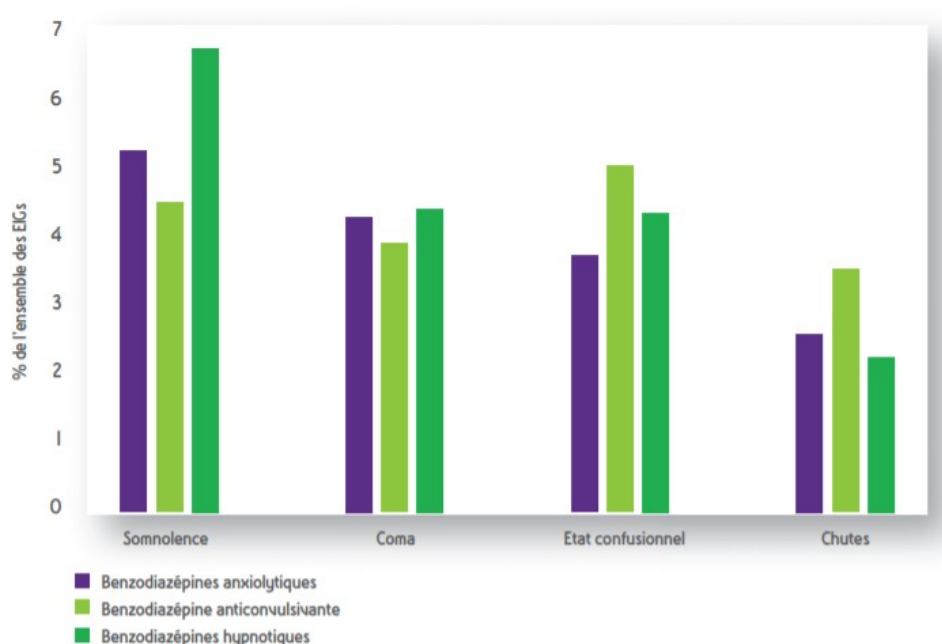


Figure n°4: Principaux effets indésirables graves rapportés pour chaque classe de BZD [26]

Parmi les effets indésirables relevés, la somnolence apparaît logiquement plus fréquemment avec les BZD hypnotiques. Les chutes, ainsi que les états confusionnels sont plus souvent observés lors de la prise de BZD anticonvulsivantes. On observe également que les chutes sont moins fréquentes que les comas parmi les EIGs. Or, il est important de garder en tête la définition d'un EIG et que toutes les chutes ne donnent pas suite à une hospitalisation.

III. Pharmacologie

III.1. Mécanisme d'action

Les benzodiazépines potentialisent la transmission gabaergique, elles se lient à un récepteur du GABA et plus précisément aux récepteurs GABA-A. Le GABA est un neurotransmetteur qui inhibe la transmission du message nerveux, son activation conduit donc un effet

dépresseur du SNC (en opposition avec le système glutamatergique qui est un système de neurotransmission excitateur du SNC. Les deux systèmes fonctionnent en équilibre). Il faut 2 molécules de GABA pour que le récepteur s'active. On peut retrouver ces récepteurs dans différentes régions du cerveau tel que le système limbique, le cortex, le tronc cérébral ainsi que dans les noyaux gris centraux. Le récepteur GABA-A est une protéine composée de 5 sous unités qui forment ce que l'on appelle un canal ionophore, situé au travers de la membrane neuronale du système gabaergique. Les BZD se fixent précisément sur la sous unité α du récepteur GABA-A.

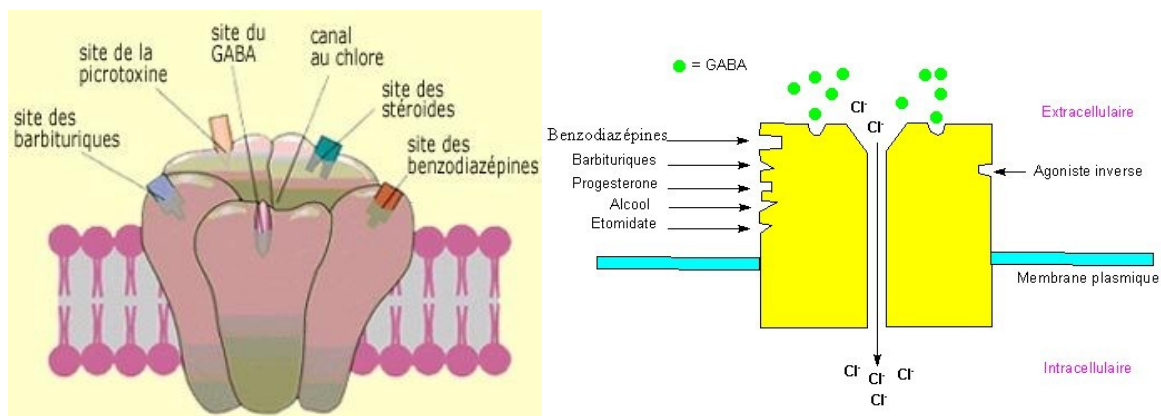


Figure n°5: schéma du récepteur GABA-A [54]

Figure n°6 : schéma du mode d'action du récepteur GABA-A [54]

L'ouverture de ce canal permet le passage des ions chlorures de part et d'autre de la membrane, entraînant une hyperpolarisation des cellules nerveuses et donc un blocage du potentiel d'action et de la transmission gabaergique. Ce canal peut s'ouvrir si l'une des 5 sous unités est activée. Nous avons vu précédemment que les BZD activent la sous unité α , mais il existe également : une sous unité pour le GABA lui même ; une pour les barbituriques ; une pour les stéroïdes ; une pour la picrotoxine. Plus précisément, on peut voir sur la figure 2 que les BZD agissent à distance du site du GABA, elles ne se fixent pas directement à sa place. On parle alors de modulateurs allostériques positifs. Quand les BZD viennent se fixer sur la sous unité α , elles expulsent les gabamodulines qui masquent le site du GABA. Les BZD permettent donc d'augmenter le nombre de récepteurs sensibles au GABA.

Pour résumer, voici les étapes du mécanisme d'action des BZD sur le récepteur GABA-A :

1. Les BZD entraînent une augmentation de l'affinité du GABA pour son récepteur
2. Augmentation de l'ouverture du canal Chlore
3. Hyperpolarisation des cellules gabaergiques
4. Diminution de l'excitabilité de ces cellules
5. Diminution de la transmission nerveuse

On considère que certains troubles comme l'anxiété, l'insomnie et les convulsions sont en lien avec une diminution de l'affinité du récepteur GABA pour son neuromédiateur, c'est-à-dire pour le GABA lui-même, d'où l'intérêt de restaurer la sensibilité du récepteur. Comme dans le cas des récepteurs aux opiacés où, suite à leur caractérisation, on avait découvert des opioïdes endogènes qui s'y fixent, on a identifié des molécules endogènes qui se fixent sur le récepteur GABA-A, exactement sur le même site que les BZD. Ces BZD endogènes ou endozépines, seraient produites surtout par les cellules gliales et seraient de nature peptidique. Les endozépines joueraient un rôle contre l'anxiété. Le *diazepam binding inhibitor* et ses fragments le triakontatétrapeptide et l'octadécaneuropeptide sont les principales endozépines aujourd'hui connues [39].

III.2. Indications

Les BZD sont indiquées dans le traitement des troubles psychiatriques et de l'addiction [26]:

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes
- Troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle ou d'insomnie transitoire
- Sédation rapide ou anesthésie
- Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique
- Antiépileptique

III.3. Voies d'administration

La voie orale est la plus fréquemment utilisée pour administrer des BZD, mais il ne s'agit pas de la seule voie disponible.

La voie intra-veineuse est disponible pour quelques spécialités comme le diazepam et le midazolam (uniquement en milieu hospitalier) par exemple. Elles ont pour indication une urgence thérapeutique nécessitant une action rapide, en effet cette voie permet d'obtenir 100 % de l'effet immédiatement. Cette voie est habituellement réservée pour le traitement des crises convulsives en anesthésie ou chez les patients en *delirium tremens*.

La voie intramusculaire est facile à utiliser, et agit plus rapidement que la voie orale. Elle est souvent privilégiée pour calmer rapidement l'agitation d'un patient maniaque ou psychotique manifestant des comportements violents.

Le diazepam est également disponible par voie rectale en cas de convulsions chez un nourrisson par exemple [27].

III.4. Effets indésirables

Les effets indésirables liés à l'utilisation des BZD sont en lien avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient. Certains effets indésirables sont communs à l'ensemble des BZD et molécules apparentées. Ces effets indésirables sont listés dans le schéma commun de résumé des caractéristiques du produit pour les BZD. Ces effets indésirables sont principalement de type neuropsychiatrique, il peut survenir [26]:

- Une amnésie antérograde, correspondant à une perte de la mémoire des faits récents. Cette amnésie peut survenir aux doses thérapeutiques et le risque augmente proportionnellement à la dose.
- Une altération des fonctions psychomotrices comme par exemple une dystonie ou un trouble de la coordination pouvant survenir dans les heures suivant la prise.
- Des troubles du comportement correspondant à un syndrome particulier qui associe, à des degrés divers :
 - Des troubles du comportement et de la mémoire
 - Une altération de l'état de conscience :
 - Aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, idées délirantes, hallucinations, état de confusion, symptômes de type psychotique, désinhibition avec impulsivité, euphorie, irritabilité, amnésie antérograde et suggestibilité.
 - Ce syndrome peut être accompagné d'un comportement inhabituel ou violent potentiellement dangereux pour autrui et pour soi-même. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement
- Une tolérance caractérisée par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines
- Une dépendance physique et psychique peut apparaître, et plus particulièrement en cas de consommation prolongée. Une pharmacodépendance peut également survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteurs de risque particuliers.
- Un phénomène de sevrage se manifestant dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement par une BZD, à posologie normale :

- Certains symptômes du sevrage sont fréquents et d'apparence banale telles que des insomnies, des céphalées, une anxiété importante, des myalgies, une tension musculaire et une irritabilité.
- D'autres symptômes sont plus rares : agitation voir épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires et convulsions.
- Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.
- Un phénomène de rebond, transitoire, démontré par une exacerbation du symptôme ayant conduit à la prescription d'une BZD ou apparentée. Il s'agit donc le plus souvent d'un rebond d'anxiété ou d'insomnie.

Les autres effets indésirables communs à l'ensemble des BZD sont :

- Des éruptions cutanées pouvant être prurigineuses.
- Des signes généraux telles qu'une hypotonie musculaire ou de l'asthénie
- Des troubles oculaires comme des diplopies ont également été rapportées.

On rappelle qu'il y a un risque d'accumulation chez des personnes âgées ou chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique. La présence des molécules dans l'organisme peut alors s'allonger considérablement et donner plus fréquemment suite à des effets indésirables.

III.5. Pharmacodynamie

Comme nous avons pu le voir dans les indications, les BZD possèdent un profil pharmacodynamique loin d'être sélectif. Ce profil est responsable des nombreux effets indésirables que l'on vient d'énumérer et dont l'intensité sera variable en fonction des sujets.

L'activité anxiolytique est réelle, efficace et puissante. Elle permet l'amélioration des manifestations psychiques comme les sensations de craintes irraisonnées, de tension ou d'état d'alerte et également des manifestations somatiques telle que l'hyperactivité neurovégétative par exemple. Cette action est rapide et procure une sensation très confortable et reproductible par le sujet anxieux.

L'activité sédatrice est à l'origine de la somnolence provoquée par les BZD et soutient leur action hypnotique. Contrairement à l'effet anxiolytique, la sédation engendrée est soumise à

à une tolérance rapide puisque l'effet ressenti s'atténue en quelques jours. L'effet sédatif des BZD est d'autant plus puissant que la demi-vie d'élimination de la molécule est courte.

L'action amnésiante n'est plus une caractéristique à douter mais elle a été mise en évidence plus tardivement. Cette propriété a été observée par des anesthésistes constatant que les patients ayant reçus des BZD ne gardaient aucun souvenir de leur jour d'opération. C'est d'ailleurs dans ce domaine que les BZD trouvent un intérêt clinique avec cette action en étant utilisées comme prémédication en anesthésie ou lors d'examen endoscopiques. L'amnésie causée ne concerne que certaines formes de mémoires. Il s'agit principalement de la mémoire épisodique, qui porte sur l'étape d'acquisition des informations. Ces altérations peuvent être accentuées chez le sujet âgé et en cas de sédation importante.

L'effet anticonvulsivant empêche ou augmente les seuils d'apparitions des convulsions cloniques (contractions rapides d'un ou plusieurs membres) et toniques (contractions et raidissements soudains de l'ensemble du corps) induites par des convulsivants chimiques comme la picrotoxine ou les fluoroquinolones par exemple. Paradoxalement, les BZD peuvent entraîner des crises convulsives en cas de sevrage trop rapide après une imprégnation chronique à forte dose.

L'action myorelaxante est permise grâce à leur capacité à diminuer le tonus des fibres striées, par une action centrale. A forte dose, elles entraînent une incoordination motrice (maladresse, voire syndrome cérébelleux ou ébriété) qui contre-indique la conduite automobile ou de machines. Les BZD sont également dites anti-spastiques. Elles diminuent le tonus pathologiquement élevé de la musculature squelettique comme par exemple dans la spasticité provoquée par la décérébration.

Un effet orexigène est également décrit avec les BZD, même s'il s'agit d'un effet documenté surtout chez l'animal [28].

Les BZD sont également connues pour avoir des effets déprimeurs respiratoires, effets peu marqués chez le sujet sain mais aux conséquences plus préjudiciables chez les patients insuffisants respiratoires (patients souffrant de bronchopneumopathie chronique obstructive par exemple).

III.6. Pharmacocinétique

La pharmacocinétique s'intéresse à ce que subit le médicament comme transformation depuis l'absorption de ce dernier jusqu'à son élimination. Il existe 4 étapes que l'on résume par l'acronyme ADME : Absorption, Distribution, Métabolisation et Élimination. La

pharmacocinétique permet de connaître la demi-vie d'un médicament, souvent notée : $t_{1/2}$. Cela correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique du médicament diminue de moitié dans l'organisme. Concernant les BZD, cette propriété conditionne le choix de l'indication pour laquelle une BZD ou une autre sera utilisée. Les BZD à demi-vie courte (de l'ordre de moins de 5 heures) seront employées comme hypnotiques alors que celles possédant une demi-vie intermédiaire à longue (entre 10 et 24h) seront utilisées comme anxiolytiques. Une fiche récapitulative nommée 'Mémobenzo' permet d'avoir les différentes molécules du marché (le Rohypnol n'en fait plus parti depuis 2012) classées par ordre croissant de $t_{1/2}$ (**annexe n°7**).

- Absorption

L'absorption sera différente selon la voie utilisée. La biodisponibilité d'un médicament étudie la quantité de principe actif qui atteint le compartiment central (la circulation sanguine) et la vitesse à laquelle celui-ci est atteint. Un médicament administré par voie intraveineuse a par définition une biodisponibilité de 100 %. La concentration plasmatique est maximale et instantanée, alors qu'une prise par voie orale fera augmenter la concentration plasmatique moins fortement et progressivement dans le temps. Plus la biodisponibilité est élevée, plus les effets thérapeutiques sont intenses et rapides mais plus les effets indésirables sont marqués. Presque toutes les BZD du marché sont administrées par voie orale, elles doivent donc être absorbées au niveau des muqueuses digestives et subir l'effet de premier passage hépatique (EPP). L'EPP permet d'activer certaines molécules qui deviennent efficaces seulement lorsqu'elles ont été métabolisées. Ces molécules sont appelées des 'pro-drug', leur effet thérapeutique ne peut donc s'effectuer qu'après une métabolisation par les enzymes hépatiques, c'est le cas du clorazépate par exemple [28].

- Distribution

Les BZD sont des molécules très lipophiles, elles peuvent donc passer les barrières cellulaires aisément pour se propager et s'accumuler dans tout l'organisme, c'est ce que l'on nomme le volume de distribution d'un médicament. Ce volume est donc élevé pour toutes les BZD, cela leur permet d'atteindre rapidement des organes tel que le cerveau, mais en contrepartie, elle s'accumule donc dans les tissus adipeux périphériques et sont longues à éliminer. Du fait de leur forte lipophilie, elles sont peu solubles dans le sang et doivent donc fortement se lier aux protéines plasmatiques comme l'albumine pour atteindre l'organe cible. Cette forte proportion de liaison à l'albumine est souvent la cause d'interactions avec beaucoup d'autres médicaments devant également se lier à ce type de protéine pour circuler. Or le volume de distribution et l'accumulation dans l'organisme sont tellement élevés pour les BZD que cela

compense la forte affinité aux protéines plasmatiques et diminue le risque d'interactions médicamenteuses. Cette accumulation périphérique conditionne la durée de l'effet de chaque BZD. Plus la liposolubilité sera élevée, plus la molécule sera rapidement dispersée et donc moins elle passera de temps à activer les récepteurs centraux. En revanche, répéter les administrations amène à une concentration plasmatique qui devient stable dans le temps tant que les prises de médicaments perdurent [27].

- Métabolisation

Cette étape a pour effet de rendre les BZD hydrosolubles afin de favoriser leur élimination dans les urines. Toutes les BZD sont fortement métabolisées par les enzymes hépatiques, en particulier les cytochromes P (CYP) 3A4/5 et 2C19. Mais une partie des médicaments est également excrétée dans la bile pour être éliminée avec les selles ou encore être réabsorbée dans la circulation pour subir un second passage hépatique afin d'être solubilisée d'avantage. Après métabolisation, certaines BZD peuvent donner suite à ce que l'on appelle des métabolites actifs. Ces métabolites sont des molécules intermédiaires qui ont encore un effet pharmacologique malgré le changement structural imposé par la métabolisation. C'est le cas pour le : Clobazam ; Diazépam ; Prazépam ; Nordazépam ; Clorazépate dipotassique. Ces BZD sont donc à éviter chez les sujets âgés car leur capacité à éliminer les médicaments est réduite, ce qui pourrait provoquer des surdosages en cas d'insuffisance hépatique et/ou rénale aiguë.

- Élimination

Comme vu précédemment, on caractérise la vitesse à laquelle l'organisme élimine un médicament par le $t_{1/2}$. La demi vie d'un médicament est calculée en fonction du volume de distribution de ce dernier et de la clairance d'élimination de l'organe. La clairance est le volume de plasma (fictif) totalement épuré d'une substance donnée par unité de temps. En moyenne, il faut compter 5 $t_{1/2}$ pour qu'un médicament soit totalement éliminé de l'organisme.

Concernant les BZD, les $t_{1/2}$ sont similaires d'un sous groupe à un autre. On peut différencier les BZD à durée d'action courte ($t_{1/2}$ inférieur à 5h), intermédiaire ($t_{1/2}$ compris entre 5-24h), ou longue ($t_{1/2}$ supérieur à 24h). Les métabolites actifs augmentent donc le temps d'élimination des substances, cet effet est souhaitable lorsqu'un effet soutenu est désiré pour traiter des pathologies comme l'anxiété chronique, les tics ou encore l'épilepsie. En revanche l'accumulation du médicament est moins souhaitable lorsque un effet ponctuel est recherché, comme pour traiter les insomnies par exemple [27].

III.7. Contre-indications

Selon les monographies, les BZD ne doivent jamais être utilisées en cas de :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique
- Myasthénie

III.8. Syndrome de sevrage

Toute prescription prolongée de BZD, de plus, à fortes doses expose en cas d'arrêt brutal (accidentel ou non) à un risque de syndrome de sevrage. Les symptômes généraux les plus fréquents sont : tremblements ; anxiété ; insomnie ; céphalée. Il existe des signes plus spécifiques pouvant apparaître comme la confusion et/ou des hallucinations. Plus rarement, il a été observé des convulsions, des incoordinations motrices et des comas. Tous ces signes peuvent se manifester lors de la réduction de posologie, et durer quelques jours après la dernière prise. En revanche, l'intensité des symptômes s'atténue progressivement dans le temps. Il existe des facteurs favorisant la survenue et la sévérité du syndrome de sevrage [29]:

- La rapidité de diminution de la posologie
- La consommation d'une posologie élevée de BZD
- La demi-vie courte d'élimination de la BZD
- L'existence d'une anxiété importante à l'arrêt
- L'existence d'un épisode dépressif caractérisé associé
- La surconsommation régulière d'alcool ou d'une autre substance psychoactive

III.9. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses sont rares avec les BZD [48], sauf en cas d'association de deux BZD qui entrent en concurrence au niveau de leurs sites cérébraux. Les BZD métabolisées par oxydation rentrent en compétition avec les médicaments qui, comme elles, sont métabolisés par les isoenzymes CYP 3A et CYP 2C19. Les médicaments inhibant l'action de ces isoenzymes peuvent diminuer la clairance de ces BZD, donc allonger leur t_{1/2}

et par conséquent leur concentration plasmatique, augmentant de ce fait les effets cliniques chez le patient âgé. Les inhibiteurs puissants du CYP 3A4/5 sont essentiellement des ISRS, des antifongiques tels que le kétoconazole et l'itraconazole, des antibiotiques du groupe des macrolides comme l'azithromycine, l'érythromycine et la clarithromycine [49]. Toutes les BZD ne sont pas affectées de la même manière par les ISRS. En effet, dans une étude chez les volontaires sains recevant de l'alprazolam ou du clonazépam en co-administration avec la fluoxétine ou un placebo, il a été montré que la fluoxétine prolongeait la demi-vie de l'alprazolam et réduisait sa clairance mais n'avait pas d'effet sur la demi-vie du clonazépam ou de sa clairance. La cimétidine inhibe la clairance des BZD métabolisées, tels que le diazépam, le chlordiazépoxyde ou le clorazépate mais pas celle des dérivés conjugués, tels que le lorazépam et l'oxazépam.

IV. Spécialités sur le marché

IV.1. Benzodiazépines

- Il existe 11 BZD classées parmi les anxiolytiques (notées par date croissante d'obtention d'AMM) :

Oxazépam – Seresta® / Gé - **1968**

Diazépam – Valium® / Gé - **1973**

Bromazépam – Lexomil® / Gé - **1974**

Clorazépate potassique – Tranxene® - **1974**

Clobazam – Urbanyl® - **1974**

Prazépam – Lysanxia® / Gé - **1975**

Lorazépam – Temesta® / Gé - **1977**

Ethyl loflazépate – Victan® - **1980**

Alprazolam – Xanax® / Gé - **1982**

Clotiazépam – Veratran® - **1982**

Nitrazépam – Nordaz® - **1984**

Clobazam - Liko zam® - **2016**

- 5 BZD classées parmi les hypnotiques (notées par date croissante d'obtention d'AMM) :

Nitrazépam – Mogadon® - **1965**

Estazolam – Nuctalon® - **1977**

Loprazolam – Havlane® - **1981**

Midazolam – Gé - **1986**

Lormétazépam – Noctamide® / Gé – **1987**

- 2 BZD classées parmi les antiépileptiques (notées par date croissante d'obtention d'AMM) :

Clonazépam – Rivotril® -**1973**

Midazolam – Buccolam® - **2011**

IV.2. Assimilés

- 2 classées parmi les hypnotiques :

Zopiclone – Imovane / Gé - **1984**

Zolpidem – Stilnox / Gé – **1987**

Nous pouvons donc compter 20 spécialités sur le marché Français (y compris les assimilés) pour 19 molécules. La grande majorité des molécules les plus vendues sont celles qui ont pu être commercialisé sous forme de médicaments génériques. En effet, pour beaucoup d'entre elles, les 20 ans de protection de brevet sont déjà passés. Bien évidemment, ceci a permis de diminuer le prix de revient des médicaments en question et donc le prix de vente. En 2015 le chiffre d'affaire dégagé par les BZD était de 118 millions d'euros, soit 0,6 % des ventes totales de médicaments en officine, alors que ces molécules représentent 3,8 % des boîtes vendues. Cet écart est en lien étroit avec la part importante de génériques vendues. Pour les anxiolytiques, 53 % d'entre eux étaient des génériques, tandis que nous avons 69,4 % des hypnotiques vendues sous forme de génériques en 2015 [26].

Les 10 molécules les plus vendues en 2015 (classées par ordre croissant de nombres de boîtes vendues) sont :

1. Zolpidem – 22 millions
2. Alprazolam – 21 millions
3. Zopiclone – 16 millions
4. Oxazépam – 14 millions
5. Prazépam – 16 millions
6. Bromazépam – 10 millions
7. Lorazépam – 8 millions

8. Lormétazépan – 7 millions
9. Prazépan – 5 millions
10. Diazépan – 4 millions

V. Evolution de la réglementation

Les enquêtes de pharmacovigilance permettent de recenser les effets indésirables qui se sont produits suite à la prise de médicaments. Ces études sont essentielles afin de réévaluer la balance bénéfique/risque accordée aux spécialités sur le marché. Suite aux informations recueillies, l'ANSM peut décider d'instaurer de nouvelles réglementations voir arrêter la commercialisation d'un médicament.

En 2005, des pictogrammes sont apparus sur les conditionnements externes des médicaments susceptibles d'altérer les capacités à conduire un véhicule.

En 2010, la durée maximale de prescription du clonazépan a été limitée à 12 semaines afin de diminuer l'abus de consommation. Puis en 2012, la prescription initiale a été réservée aux neurologues et/ou pédiatres. Un plan de gestion de risque a également été mis en place pour ce médicament, il s'agit d'appliquer des études de pharmacovigilance renforcées.

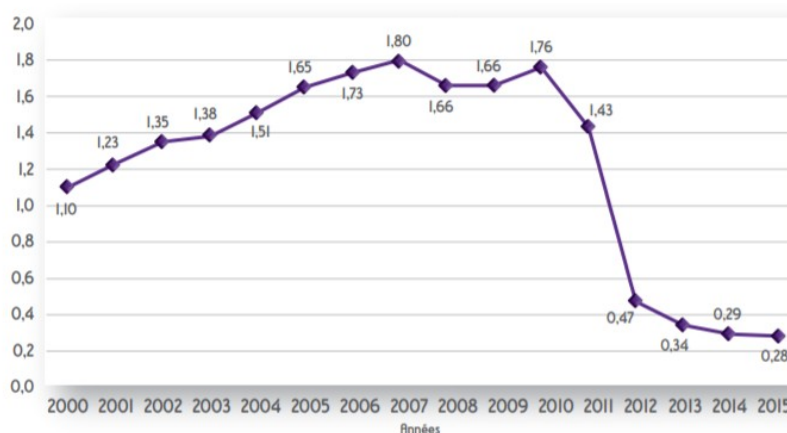


Figure n°7 : Consommation de clonazépan de 2000 à 2015 (DDJ/habitant/j) [26]

On observe sur ce graphique que les mesures choisies ont eu un impact conséquent. La consommation a diminué d'un facteur 3 en l'espace d'une année (entre 2010 et 2011). Les 2 restrictions mises en place ont été un succès pour limiter la consommation de clonazépan en France et donc de limiter également les détournements relevés.

En 2013, 2 BZD furent retirées du marché Français, le Myolastant® (tétrazépan) et le Rohypnol® (flunitrazépan).

Le 8 juillet 2013, le tetrazepam et toutes ses formes génériques furent retirées du marché de toute l'Union Européenne du fait d'une balance bénéfice/risque défavorable. Le remboursement n'était déjà plus possible à partir de 2011. Ce traitement par voie orale était indiqué pour soulager les contractures musculaires d'où son nom commercial, le Myolastant®. Les effets indésirables cutanés sont en cause pour cette spécialité, il y a eu sur 805 effets indésirables recensés, 305 hospitalisations et 11 décès [30].

Depuis le 30 avril 2013, les spécialités Rohypnol®, boîte de 100 comprimés (milieu hospitalier) et depuis le 30 septembre 2013 les boîtes de 30 comprimés (milieu officinal) ont été retirées du marché Français. Connue sous le nom de la 'drogue du viol', le flunitrazepam avait obtenu son AMM depuis le 24 décembre 1984 et avait pour indication le traitement des insomnies. Le mésusage de cette molécule depuis sa commercialisation avait déjà amené à des mesures de contrôle comme la limitation du conditionnement, l'adjonction d'un colorant en 1998 afin de limiter le risque de soumission chimique, et la restriction de la délivrance à 14 jours depuis 2001. Au cours des années 2000, l'enquête OSIAP a permis de mettre en évidence que le flunitrazepam était la molécule la plus retrouvée sur les falsifications d'ordonnance.

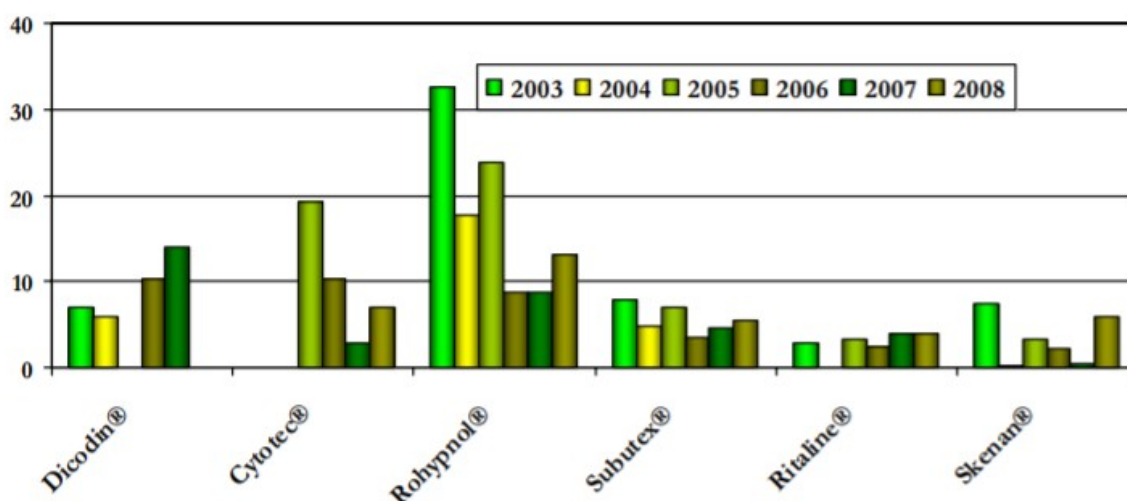


Figure n°8 :L'évolution des taux de détournement, enregistrés entre 2003 et 2008 par l'enquête OSIAP de 2008 [55]

Ce médicament était produit par le laboratoire Roche, ce dernier a accompagné l'arrêt de la commercialisation du flunitrazepam par un communiqué décrivant les bonnes recommandations pour proposer des alternatives thérapeutiques aux professionnels de santé (annexe 8).

Les recommandations générales à appliquer pour les prescripteurs lors de l'arrêt de commercialisation d'un médicament sont :

- Ne plus instaurer, ni renouveler de traitement par la spécialité en question.

- Informer les patients traités de la suspension ou suppression de l'AMM.
- Réexaminer le traitement de leurs patients lors de la prochaine visite afin d'arrêter le traitement en question et envisager une alternative thérapeutique.

Les pharmaciens sont invités à :

- Informer les patients traités de la suspension des AMM des médicaments concernés et de l'indisponibilité de ces spécialités à partir de la date prévue.
- Orienter les patients en cours de traitement vers leur médecin afin de l'arrêter et d'envisager une alternative thérapeutique appropriée.

En 2015, le ministère de la santé a décidé de passer le taux de remboursement des BZD de 65 % à 15 %. Malheureusement, cette mesure n'a pas eu d'impact ni sur le nombre de prescription, ni sur la durée d'utilisation des BZD [31].

En 2017, le Journal Officiel du 18 mars de l'ANSM a actualisé la liste des médicaments du système nerveux central nécessitant un pictogramme d'alerte en cas de conduite automobile. Les benzodiazépines sont passées du niveau 2 au niveau 3 d'incompatibilité avec la conduite automobile. Le 10 avril, les conditions de prescription du zolpidem ont été modifiées et soumises à la réglementation des médicaments stupéfiants incluant : prescription sur ordonnance sécurisée ; prescription en toutes lettres du nombre d'unités par prise, du nombre de prise et du dosage ; chevauchement interdit, sauf mention expresse portée sur l'ordonnance.

VI. Mésusage des benzodiazépines

VI.1. Prescription

Lors du sevrage alcoolique, les BZD peuvent être utilisées pour en limiter ses symptômes. Selon une étude de 2017 de l'université de Oxford, les BZD et autres substances psychoactives sont souvent prescrites en France [32]. Sur les 537 participants à cette étude, 45 % d'entre eux estimaient être dépendants des médicaments prescrits, dont des BZD. La prescription de médicaments était toujours supérieure pour les femmes que pour les hommes, et pour environ 30 % des sujets, les médicaments semblaient être prescrits pour des raisons de précaution.

Un an avant que la prescription initiale du clonazepam (Rivotril®) soit réservée aux neurologues et pédiatres, un guide destiné aux médecins fut rédigé par l'ANSM afin de diminuer l'utilisation de ce médicament hors AMM [33]. Comme nous l'avons vu, cette BZD possède une indication uniquement dans le traitement de l'épilepsie. Or, cette molécule fut de

trop nombreuses fois prescrite comme antalgique, anxiolytique ou encore contre les troubles du sommeil. L'argument principal était que le rapport bénéfice/risque dans les situations où le clonazepam fut prescrit n'était clairement pas établi. Ce guide recommandait donc d'arrêter au plus vite les traitements en cours chez les patients concernés et cela de manière progressive avec un accompagnement du sujet. De plus, les enquêtes montraient que les abus de cette substance et l'usage détourné étaient en croissance chez les toxicomanes, tout comme la falsification d'ordonnance.

VI.2. Délivrance

Chaque année, l'enquête OSIAP contribue à surveiller et évaluer le potentiel d'abus et de dépendance des médicaments grâce au recueil des ordonnances suspectes identifiées par les pharmaciens d'officine. Le dernier rapport datant de 2019 montre que 1950 ordonnances falsifiées furent collectées durant l'année 2018, rassemblant 278 substances et 395 spécialités différentes.



Figure n°9: Evolution du top 10 des médicaments cités dans l'enquête OSIAP depuis 2015 [56]

On note un tournant décisif durant l'année 2017, avec la nette diminution de falsification d'ordonnance contenant du zolpidem (première place en 2015 contre cinquième place en 2018) et l'augmentation des ordonnances contenant des antidouleurs comme la codéine, le tramadol et la prégabaline. Ces variations ont fait suite aux modifications de prescriptions des molécules citées. En effet, le zolpidem fut classé comme assimilé stupéfiant cette année là, ce

qui limite la possibilité de rédiger une ordonnance en règle (ordonnance sécurisée, écrite en toute lettre pour le nombre de prise, le dosage et la durée). Des médicaments à base de codéine auparavant vendus sans ordonnance sont passés sur liste 2, d'où l'augmentation observée. On note que l'alprazolam, le zopiclone et le bromazepam font également parties du top 10, les BZD représentent donc presque la moitié des médicaments relevés sur les ordonnances falsifiées en France durant l'année 2018.

VI.3. Surconsommation

L'intoxication aiguë aux BZD se caractérise par une sédation, des troubles de la vigilance, une ataxie, une dysarthrie, voir par un coma avec dépression respiratoire. Ces conséquences n'empêchent pourtant pas certains consommateurs de se trouver dans des états d'ébriété avec des BZD [34].

L'état d'ivresse est le plus souvent associé à l'alcool, or le détournement et l'abus avec les médicaments ne sont pas des cas rares. Les effets recherchés sont sensiblement les mêmes entre alcool et BZD et le résultat est similaire. La surconsommation de l'un ou l'autre, voir des deux en même temps amène également à des symptômes d'intoxication aiguë cités ci-dessus. Cependant les BZD n'entraînent pas d'effet de désinhibition et sont plus difficiles à doser dans le sang.

En cas d'intoxication aiguë aux BZD, il existe un antidote qui est le flumazenil, commercialisé en générique en France sous forme injectable à 0,1mg/mL. Cette substance permet une inhibition compétitive sur le récepteur GABA et permet donc en 1 à 2 min de neutraliser les effets des BZD et apparentés [35]. Le flumazenil serait également capable de diminuer les états de tolérance lors de sevrages aux BZD [39]

En 2019, un groupe de scientifiques a analysé les résultats de l'étude CONSTANCES sur la prévalence d'utilisation de BZD sur le long terme (BLTU) chez la population Française. Environ 10000 hommes et femmes bénéficiaires de la caisse primaire d'assurance maladie (CPAM) ont été suivis entre 2009 et 2015 grâce aux registres administratifs de remboursements de la sécurité sociale. Il semblerait que la prévalence de BLTU est plus importante chez les femmes (3,8%) que chez les hommes (2,8%). De plus, différents facteurs ont été croisés et voici les facteurs favorisant : l'âge; un niveau d'éducation bas ; ne pas avoir d'emploi ; des revenus annuels faibles ; être célibataire ; avoir des symptômes dépressifs.

En revanche cette étude tient uniquement compte des bénéficiaires de la CPAM, donc cela ne reflète pas exactement toute la population française. De plus, l'étude ne peut pas affirmer que

chaque remboursement effectué pour une benzodiazépine a donné suite à une consommation réelle [36].

Le centre hospitalier de Montpellier a introduit des équipes d'addictovigilance dans un service d'urgence pour étudier les cas d'abus et de dépendance aux substances psychoactives. Sur 240 molécules différentes identifiées au cours des 3 ans d'études, 80 d'entre elles étaient des médicaments et 20% d'entre eux étaient des BZD. Pour obtenir ces résultats, une sélection préalable a été réalisée, seulement 160 des urgences ont été introduites dans le programme sur les 1178 relevés par le centre d'addictovigilance. L'âge moyen des patients était de 33 ans et 77 % d'entre eux étaient des hommes. Malgré la courte durée de séjour des patients (63,1 % des cas ne restaient pas plus de 12h aux urgences), il a été montré que 69,4 % des cas étaient considérés comme graves [37].

VI.4. Alcool et benzodiazépines

Les BZD ont parmi leurs indications, la prévention des symptômes dus au sevrage alcoolique. Selon la SFA (Société Française d'Alcoologie), les alcoolodépendants sont des sujets à risques de dépendance aux BZD. L'association d'alcool avec des BZD augmente le risque d'apparition de graves troubles du comportement tels que la violence et des actes automatiques amnésiques. Si une dépendance aux 2 substances est présente, il est recommandé de commencer le sevrage alcoolique dans un premier temps et d'adapter la prescription de BZD sur celles à demi-vie longue [38].

L'alcool, comme les BZD, diminuent la vigilance lors de la conduite d'un véhicule. Les consommations concomitantes des deux produits augmentent considérablement le risque d'accidents. Or il a été montré que ce risque était potentialisé lors d'une consommation aiguë d'alcool avec des BZD, mais qu'il serait atténué dans le cas d'une alcoolisation chronique [40]. Dans le Nord-Pas de Calais, une étude s'est intéressée aux examens sanguins de 132 accidents mortels qui ont eu lieu sur les routes. La consommation de substances psychoactives a été détectée dans 10,6 % des cas. Parmi les drogues consommées, les BZD représentaient 50 % de celles prises par les hommes et 100 % pour les femmes. L'association avec de l'alcool était présente dans 8,3 % des accidents étudiés [41].

Discussion

La consommation de BZD ne cesse de diminuer depuis 2012, mais la France reste encore le deuxième pays qui en consomme le plus en Europe derrière l'Espagne [42].

De nombreuses mesures ont été mises en place pour limiter la consommation et le détournement d'usage de ces médicaments, mais malheureusement beaucoup d'entre elles n'ont pas eu l'impact désiré. Les médecins généralistes sont en première ligne pour faire face à la demande des patients, mais également pour contrôler la consommation de ces derniers. Un guide de bon usage des BZD a été rédigé afin de les aider, or le tableau clinique d'un patient ne laisse parfois pas le choix d'initier un traitement par BZD. Les profils de consommateurs sont extrêmement variés car l'environnement et le rythme de vie de notre époque est favorable au stress et à l'insomnie. Or parmi cette population, il existe de nombreuses vulnérabilités potentielles comme la consommation d'une autre substance addictive ou bien un trouble psychiatrique par exemple, qui augmentent le risque d'addiction aux BZD. L'usage d'une drogue est le premier pas menant à la dépendance, c'est pourquoi il faut limiter l'initiation de traitement par BZD. De par leur effet immédiat et rapide, l'abus de substance peut être facilement réalisable lorsque les symptômes de la pathologie en question sont très marqués. C'est à partir de là que la dépendance peut s'installer. L'arrivée du bilan de médication partagé en 2018 pourrait être une opportunité pour les pharmaciens d'officine de détecter une surconsommation de BZD chez les plus de 65 ans et ainsi en informer le prescripteur. En 2020, seulement 10 % des pharmacies pratiquent ces bilans en France [61], ils permettent pourtant de déterminer quels sont les besoins des patients, d'améliorer l'adhésion du patient à son traitement et développer les relations interdisciplinaires. Bien d'autres solutions peuvent être proposées telles que : des programmes d'éducation thérapeutique du patient ; améliorer l'accès à la psychothérapie ; proposer des entretiens motivationnels sur la toxicomanie et le sevrage ; intervenir auprès des PA en maison de retraite. En addictologie, ces outils sont majoritairement utilisés pour le sevrage tabagique. Or, que se soit pour l'ETP [60] ou les entretiens motivationnels [59], il y a trop peu d'études pour affirmer que ces méthodes permettent de diminuer significativement les consommations des patients dépendants. Cependant, elles permettent d'améliorer la relation patient-soignant, de renforcer le rôle actif du patient, voir même de devenir des patients experts destinés à aider d'autres patients dépendants. Si nous allons observer chez nos voisins autour du globe, 7,7 % des consommateurs anglais et américains admettent avoir une mauvaise utilisation des BZD

[43]. En Belgique, il a été montré qu'une intervention à distance auprès des médecins généralistes a permis d'améliorer significativement leurs capacités face à des consultations psychologiques ainsi que leur rigueur pour respecter les règles de bonnes pratiques de prescription des BZD [44]. L'Espagne a décidé de mettre en place un suivi sur l'efficacité de l'intervention des médecins généralistes pour l'initiation d'un traitement par BZD.

Les pratiques non conformes aux recommandations concernant les BZD sont donc un phénomène mondial. La prescription prolongée et/ou excessive met en danger les patients concernés et implique un coût pour la sécurité sociale lorsqu'il est nécessaire de prendre en charge des intoxications ou des cures de désintoxication. Par conséquent, le mésusage des BZD est un problème majeur de santé public. Une évolution favorable est possible en augmentant le taux de participations aux enquêtes de pharmacovigilance, ainsi qu'en modifiant le comportement des médecins généralistes et des patients.

BIBLIOGRAPHIE

1. Lowenstein W. (page consultée le 08/04/2020). Addiction, une petite histoire de définition(s), [en ligne]. disponible sur internet : <http://sos-addictions.org/les-addictions/addictions-une-petite-histoire-de-definitions>.
2. INSERM. (page consultée le 08/04/2020). Addiction, du plaisir à la dépendance, [en ligne]. disponible sur internet : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>.
3. Salle de presse | Inserm. (page consultée le 08/04/2020). Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances, [en ligne]. disponible sur internet : <https://presse.inserm.fr/medicaments-psychotropes-consommations-et-pharmacodependances/4814/>.
4. Ordre National des Pharmaciens. La lutte contre le mésusage du médicament. Les cahiers thématiques [en ligne]. 27 avril 2015, n°7 (page consultée le 09/04/2020) . disponible sur internet : <http://www.ordre.pharmacien.fr/Communications/Les-cahiers-thematiques/La-lutte-contre-le-mesusage-du-medicament>.
5. Bégaud B, Costagliola D. (page consultée le 09/04/2020). Rapport sur la surveillance et la promotion du bon usage du médicament, [en ligne]. disponible sur internet : <https://www.vie-publique.fr/rapport/33483-rapport-sur-la-surveillance-et-la-promotion-du-bon-usage-du-medicament-e>.
6. Article L5121-5 du Code de la santé publique
7. OMS. (page consultée le 09/04/2020). Utilisation nocive pour la santé, [en ligne].disponible sur internet : https://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition2/fr/.
8. Action Sociale. (page consultée le 09/04/2020). Tous les établissements de type Centre de soins, d'accompagnement et de prévention en addictologie [en ligne]. disponible sur internet : <https://annuaire.action-sociale.org/etablissemments/readaptation-sociale/centre-de-soins-accompagnement-prevention-addictologie-197.html>.
9. Action sociale. (page consultée le 09/04/2020). Tous les établissements de type Centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques des usagers de drogues. [en ligne]. disponible sur internet : <https://annuaire.action-sociale.org/etablissemments/readaptation-sociale/ctre-accueil-accomp-red-duc-risq-usag--drogues--c-a-a-r-u-d--178.html>.
10. Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (page consultée le 31/08/2020). Structures spécialisées en addictologie [en ligne]. disponible sur internet : <https://www.drogues.gouv.fr/etre-aide/ou-trouver-laide/structures-specialisees-addictologie>.
11. Langlois E. Évaluation des communautés thérapeutiques en France, rapports d'études OFDT, [en ligne] novembre 2013, (consultée le 02/09/2020), disponible sur internet: <https://www.ofdt.fr/publications/collections/rapports/rapports-d-etudes/rapports-detudes-ofdt-parus-en-2013/evaluation-des-communautes-therapeutiques-en-france-novembre-2013/>.

12. HAS. Guide médecin sur les troubles anxieux graves. Guide maladie chronique, ALD n°23 [en ligne] 15 janvier 2018 (consultée le 15/04/20). disponible sur internet : https://www.has-sante.fr/jcms/c_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves
13. Salle de presse | Inserm. (page consultée le 19/04/20) Les bases neurobiologiques de l'anxiété », 19 juin 2012 [en ligne]. disponible sur internet : <https://presse.inserm.fr/les-bases-neurobiologiques-de-lanxiete-3/1479/>.
14. Boulenger J-P, Piquet C, Corruble E, Hardy P. Trouble anxieux et de l'adaptation. ENC Reims, module transdisciplinaires, module 3, question n°41 [en ligne] (page consultée le 15/04/20). disponible sur internet : <https://polysencreims.free.fr/polys/CNUP/Item041%20Troubles%20anxieux%20et%20troubles%20de%20l%20adaptation.pdf>
15. Inserm - La science pour la santé (page consultée le 24/04/2020). Sommeil, 07 septembre 2017 [en ligne]. disponible sur internet : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/sommeil>.
16. Michel A, Moufang W, O.Stevens W, « Le mystère des rêves », 1st ed. Paris 8: Planète;1965. P.44-45.
17. Michel A, Moufang W, O.Stevens W, « Le mystère des rêves », 1st ed. Paris 8: Planète;1965. P.54
18. Inserm - La science pour la santé (page consultée le 26/04/2020). Insomnie, 01 septembre 2017 [en ligne]. disponible sur internet : <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie>.
19. INSV (page consultée le 01/05/2020). L'insomnie [en ligne]. disponible sur internet : <https://institut-sommeil-vigilance.org/linsomnie/>.
20. HAS. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Recommandations de bonnes pratiques [en ligne] 3 mai 2007 (page consultée le 03/05/2020) disponible sur internet : https://www.has-sante.fr/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale
21. Driot D, Ouhayoun S, Perinelli F, Grézy-Chabardès C, Birebent J, Bismuth M, Dupouy J. Non-Drug and Drug Alternatives to Benzodiazepines for Insomnia in Primary Care: Study among GPs and Pharmacies in a Southwest Region of France. *Therapie*. Oct 2019 ;74(5) :537-46.
22. Le Cossec C, Sermet C, Perronnin CM. Mesurer la polymédication chez les personnes âgées : impact de la méthode sur la prévalence et les classes thérapeutiques. 2015 ;8.
23. Herr M, Grondin H, Sanchez S, Armaingaud A, Blochet C, Vial A Denormandie P, Ankri J. Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications: A Cross-Sectional Analysis among 451 Nursing Homes in France. *European Journal of Clinical Pharmacology*. Mai 2017 ;73(5): 601-8.
24. Uhart M, Odouard E, Carlier C, Maire P, Ducher M, Bourguignon L. Relation entre consommation de benzodiazépines et chutes en gériatrie : étude multicentrique dans trois établissements gériatriques d'un CHU. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2012 ;70(1) :46-52
25. Leipzig R.M., Cumming R.G, Tinetti M.E. Drugs and Falls in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis: I. Psychotropic Drugs. *Journal of the American Geriatrics Society*. Janv 1999; 47(1):30-39

26. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [en ligne] Avril 2017. (page consultée le 16/04/2020). disponible sur internet : <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
27. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. Annales Médico-Psychologiques Revue Psychiatrique. 1 août 2008;166(7):585-94.
28. Collège National de Pharmacologie Médical. (page consultée le 15/04/2020). Benzodiazépines. 30 mai 2018 [en ligne]. disponible sur internet: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>.
29. Collège National Universitaire des Enseignants en Addictologie. (page consultée le 03/09/2020). Addiction aux médicaments psychotropes (benzodiazépines et apparentés) . Cours ECN. Numéro 75. [en ligne] disponible sur internet: <https://www.cunea.fr/cours/ndeg-75-addiction-aux-medicaments-psychotropes-benzodiazepines-et-apparentes>.
30. Janier M. Quoi de neuf en dermatologie clinique?. Annales Dermatologie Vénérologie. Nov 2013;140(3) :237-253.
31. Rat C, Penhouet G, Gaultier A. Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices?. BMC Health Services Research. 2014 jul 11;14:301.
32. Nalpas B, Perney P, INSERM Alcohol Working Group. Use of Psychoactive Medication in Short- and Long-term Abstainers from Alcohol. Alcohol. 2017;52(4):447-452.
33. Serrie E, Authier N, Azria R, Cibois-honorat I, Deguines C, Delile J-M , Dumarcet N, Lavergne. Clonazépam (RIVOTRIL®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil) Pourquoi et comment arrêter ?. Nov 2011. Commandité par l'AFSSAPS.
34. Menecier P, Texier MA, Las R, Ploton L. Peut-on parler d'ivresse benzodiazépinique ? A propos d'intoxications benzodiazépiniques aiguës, ni suicidaires ni mortifères. Encéphale. 2012;38(1):25-30
35. VIDAL. (page consultée le 02/09/20) Flumazenil. Fiche substances.6 janvier 2013. [en ligne]. disponible sur internet: <https://www.vidal.fr/substances/4136/flumazenil/>
36. Airagnes G, Lemogne C, Renuy A, Goldberg M, Hoertel N, Roquelaure Y, Limosin F, Zins M. Prevalence of Prescribed Benzodiazepine Long-Term Use in the French General Population According to Sociodemographic and Clinical Factors: Findings from the CONSTANCES Cohort. BMC Public Health. Dec 2019;19(1):566.
37. Serre A, Eiden C, Gourhant V, et al. Implication de l'addictovigilance dans un service d'urgence pour la détection et le recueil des cas d'abus et de dépendance : bilan de 3 ans d'expérience. Thérapie. 2018;73(6):501-509.
38. Société Française d'Alccologie. (page consultée le 04/09/20).Sevrage alcoolique chez un patient consommant des BZD. Référentiel de bonnes pratiques cliniques. 19 dec 2006. [en ligne]. disponible sur internet : http://www.sfalcoologie.asso.fr/download/Svg_BZD.pdf

39. Korpi ER, den Hollander B, Farooq U, et al. Mechanisms of Action and Persistent Neuroplasticity by Drugs of Abuse. *Pharmacological Reviews*. 2015;67(4):938.
40. Barrucand D. Benzodiazépines, alcool et effets sur la vigilance. *Encéphale*. 1983;9(4 Suppl 2):117-122.
41. Deveaux M, Marson JC, Goldstein P, Lhermitte M, Gosset D, Muller PH. Alcool et psychotropes dans les accidents mortels de la circulation (région Nord-Pas de Calais, France). *Acta Medicinæ Legalis et Socialis (Liege)*. 1990;40:61-70
42. Gentil G, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Combatting the misuse of benzodiazepines and related Z Drugs in French general practice : a clinical review. *British Journal of General Practice Open*. 2020;4(1)
43. Kapil V, Green JL, Le Lait C, Wood DM, Dargan PI. Misuse of benzodiazepines and Z-drugs in the UK. *The British Journal of Psychiatry*. 2014;205(5):407-408.
44. Creupelandt H, Anthierens S, Habraken H, et al. Teaching young Gps to cope with psychosocial consultations without prescribing : a durable impact of an e-module on determinants of benzodiazepines prescribing. *BioMedCentral Medical Education*. dec 2017;17(1):259.
45. La revue Prescrire. Benzodiazépines : démences chez les personnes âgées ?. *Prescrire*. Septembre 2016;36 (395): 668-670.
46. Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *British Medical Journal*. 2012 Sep 27;345
47. Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015:1-15.
48. Fossati C. Benzodiazepine interactions with other drugs. *Clinical Therapeutics* 1987;122:209-12.
49. Le Jeune C, Hugues FC. Les interactions médicamenteuses chez le sujet âgé. *Thérapie*. 1995;50:247-52
50. Pédinelli. Rouan & Bertagne. 1997 :68
51. Anthony JC et coll. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 1994;2: 244-268 - © Inserm/Koulikoff, Frédérique
52. Sternbach LH, The benzodiazepine story. *Journal of Medicinal Chemistry*. 1979;22 :1-7
53. Batlle E, Lizano E, Viñas M, Dolors Pujol M. 1,4-Benzodiazepines and New Derivatives: Description, Analysis, and Organic Synthesis, *Medicinal Chemistry*. IntechOpen. Nov 2018;1 [en ligne] disponible sur internet: <https://www.intechopen.com/books/medicinal-chemistry/1-4-benzodiazepines-and-new-derivatives-description-analysis-and-organic-synthesis>
54. Images disponibles sur internet: <https://lesbenzodiazepinesdanslorganisme.wordpress.com/author/mmnstpe/>
55. AFSSAPS. (page consulté le 21/07/20). Résultats enquête OSIAP 2008. 26 mars 2010. [en ligne] disponible sur internet : [https://www.ansem.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/3affa059c8f22842ad9e7b1e21f5ef14.pdf](https://www.ansm.sante.fr/var/ansem_site/storage/original/application/3affa059c8f22842ad9e7b1e21f5ef14.pdf)

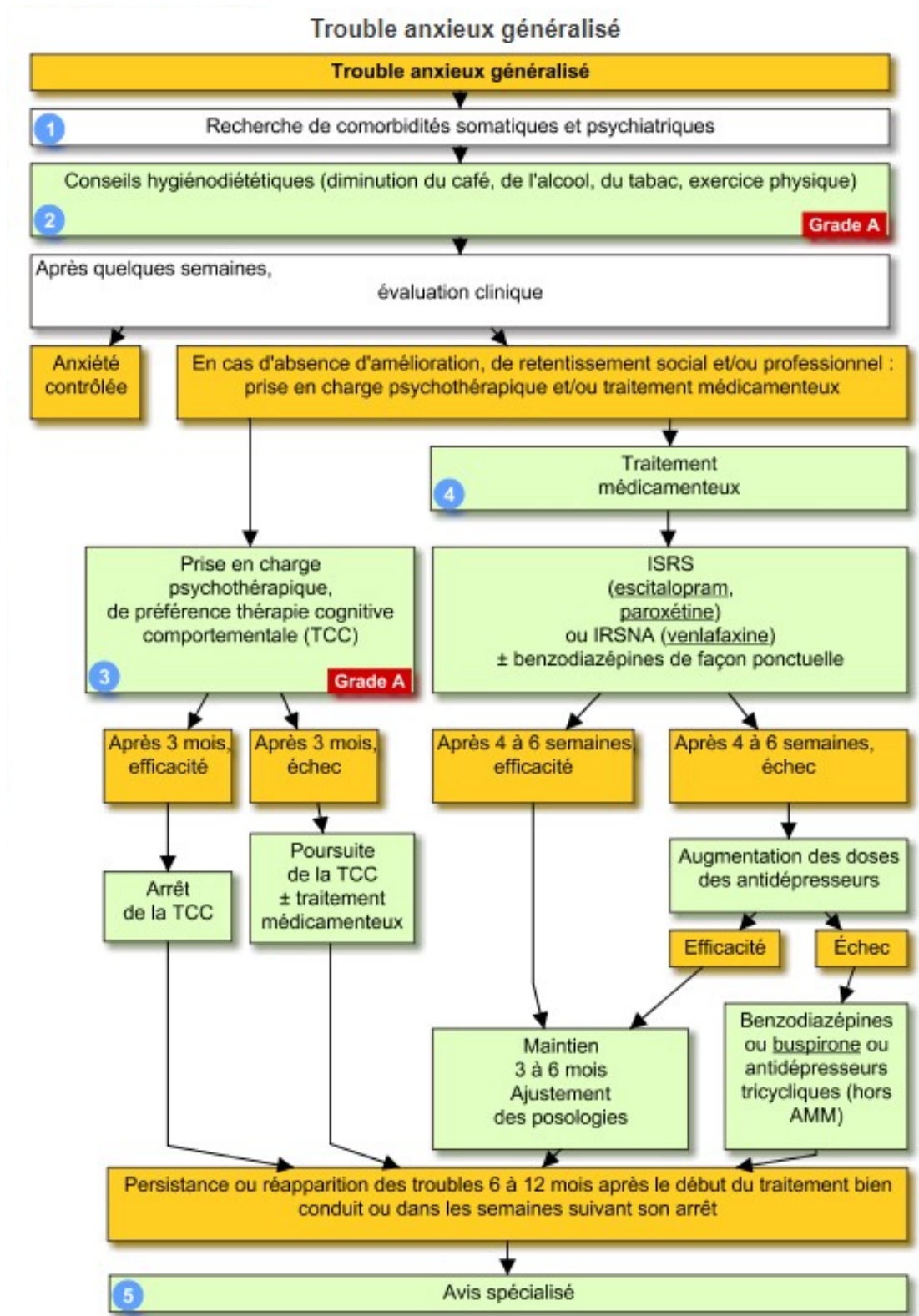
56. Lapeyre-Mestre M, Jouanjus E. (page consulté le 21/07/20). Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2018. [en ligne]. disponible sur internet:
http://www.addictovigilance.fr/IMG/pdf/plaquette_osiap_2018_finale.pdf
57. Vidal. (page consultée le 19/04/20). Vidal recos. Troubles anxieux généralisés. Prise en charge. 17 sept 2020. [en ligne]. disponible sur internet:
https://www.vidal.fr/recommandations/2546/trouble_anxieux_generalise/prise_en_charge/
58. OMEDIT Centre-Val de loire, Commission Gériatrie (page consultée le 21/07/20). Iatrogénie et chutes chez le sujet âgé. Fiches Bonnes pratiques et Bonnes utilisations [en ligne]. disponible sur internet : www.omedit-centre.fr
59. Lindson N, Thompson TP, Ferrey A, Lambert JD, Aveyard P. Motivational interviewing for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2019; (7): CD006936.
60. De la Tribonnière X, Jacquet J-M, Vidal J, Donnadiou Rigole H. Ce que l'éducation thérapeutique peut apporter à l'addictologie. Santé publique, sept2016 ;28(5)
61. Atoopharm. (page consultée le 18/10/20). Nouvelle impulsion pour le bilan de médication. 09 janv 2020 [en ligne]. disponible sur internet :
<https://www.atoopharm.fr/post/nouvelle-impulsion-pour-le-bilan-de-medication>

Annexes

Annexe n°1 : Rappel de la classification des troubles anxieux [14]

DSM IV	CIM 10
Trouble anxieux généralisé	
Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois et concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tels le travail ou les performances scolaires).	Anxiété généralisée et persistante qui ne survient pas exclusivement ni même de façon préférentielle dans une situation déterminée.
Trouble panique	
Elle associe les critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • attaques de panique récurrentes et inattendues ; • au moins une des attaques s'est accompagnée pendant un mois (ou plus) de l'un (ou plus) des symptômes suivants : <ul style="list-style-type: none"> ▸ crainte persistante d'avoir d'autres attaques de panique, ▸ préoccupations à propos des implications possibles de l'attaque ou bien de ses conséquences (par exemple perdre le contrôle, avoir une crise cardiaque, « devenir fou »), ▸ changement de comportement important en relation avec les attaques. 	Attaques récurrentes d'anxiété sévère (attaques de panique), ne survenant pas exclusivement dans une situation particulière ou dans des circonstances déterminées, et dont la survenue est, de ce fait, imprévisible.
Trouble anxieté sociale	
Peur persistante et intense d'une ou plusieurs situations sociales ou bien de situations de performance pendant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien peut être exposé à l'éventuelle observation attentive d'autrui. Le sujet craint d'agir (ou de montrer des symptômes anxieux) de façon embarrassante ou humiliante.	Crainte d'être dévisagé par d'autres personnes, entraînant un évitement des situations d'interaction sociale. Elle peut s'accompagner d'une perte de l'estime de soi et d'une peur d'être critiqué.
Phobie simple ou spécifique	
Peur persistante et intense de caractère irraisonné ou bien excessif, déclenchée par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou une situation spécifique (par exemple prendre l'avion, les hauteurs, les animaux, avoir une injection, voir du sang). Il existe de nombreuses phobies spécifiques dont certaines peuvent devenir très invalidantes selon le contexte familial, social ou professionnel : ascenseur, conduite automobile, animaux, transports, sang et blessures, piqûres, etc.	Phobies limitées à des situations très spécifiques comme la proximité de certains animaux, les endroits élevés, les orages, l'obscurité, les voyages en avion, les espaces clos, l'utilisation des toilettes publiques, la prise de certains aliments, les soins dentaires, le sang ou les blessures. Bien que limitée, la situation phobogène peut déclencher, quand le sujet y est exposé, un état de panique, comme dans l'agoraphobie ou la phobie sociale.

DSM IV	CIM 10
Trouble obsessionnel compulsif	
<p>Existence soit d'obsessions soit de compulsions :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● obsessions définies par : des pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées, et entraînent une anxiété ou une détresse importante. Le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, impulsions ou représentations ou pour neutraliser celles-ci par d'autres pensées ou actions ; ● compulsions définies par : des comportements répétitifs (par exemple laver ses mains, ordonner, vérifier) ou actes mentaux (par exemple prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible. 	<p>Trouble caractérisé essentiellement par des idées obsédantes ou des comportements compulsifs récurrents.</p> <p>Les pensées obsédantes sont des idées, des représentations ou des impulsions faisant intrusion dans la conscience du sujet de façon répétitive et stéréotypée.</p> <p>Les comportements et les rituels compulsifs sont des activités stéréotypées répétitives.</p>
État de stress post-traumatique	
<p>Le sujet a été exposé à un événement traumatique dans lequel les deux éléments suivants étaient présents :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● le sujet a vécu, a été témoin de, a été confronté à, un (des) événement(s) durant le(s)quel(s) des individus ont pu mourir ou être très gravement blessés, ont été menacés de mort ou de grave blessure, ou bien durant le(s)quel(s) son intégrité physique ou celle d'autrui a pu être menacée ; ● la réaction du sujet à l'événement s'est traduite par une peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur. <p>NB : chez l'enfant, un comportement désorganisé ou agité peut se substituer à ces manifestations.</p>	<p>Ce trouble constitue une réponse différée ou prolongée à une situation ou à un événement stressant (de courte ou de longue durée), exceptionnellement menaçant ou catastrophique et qui provoquerait des symptômes évidents de détresse chez la plupart des individus.</p>



Annexe n°3 : Antidépresseurs utilisés dans le traitement de l'anxiété [14]

Produit	AMM
ANTIDÉPRESSEURS	
Antidépresseurs non imipraminiques, non IMAO	
<i>Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine</i>	
Paroxétine	<ul style="list-style-type: none"> ● épisode dépressif majeur ● troubles obsessionnels compulsifs ● trouble panique, avec ou sans agoraphobie ● trouble anxiété sociale/phobie sociale ● trouble anxiété généralisée ● état de stress posttraumatique
Fluoxétine	<ul style="list-style-type: none"> ● épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ● troubles obsessionnels compulsifs ● boulimie : en complément d'une psychothérapie, etc.
Sertraline	<ul style="list-style-type: none"> ● épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ● troubles obsessionnels compulsifs ● prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire ● enfant de 6 à 17 ans : TOC
Fluvoxamine	<ul style="list-style-type: none"> ● épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ● troubles obsessionnels compulsifs (adulte, enfant de plus de 8 ans et adolescent)
Escitalopram	<ul style="list-style-type: none"> ● épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ● traitement du trouble d'anxiété généralisée ● traitement du trouble panique avec ou sans agoraphobie ● trouble anxiété sociale (phobie sociale)
Citalopram	<ul style="list-style-type: none"> ● épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ● prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie
<i>Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline</i>	
Venlafaxine	<ul style="list-style-type: none"> ● épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ● anxiété généralisée, évoluant depuis au moins 6 mois ● prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire ● trouble anxiété sociale (phobie sociale)
Antidépresseurs imipraminiques (tricycliques)	
Clomipramine	<ul style="list-style-type: none"> ● épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ● troubles obsessionnels compulsifs ● prévention des attaques de panique avec ou sans agoraphobie ● certains états dépressifs apparaissant lors de schizophrénie
Imipramine	<ul style="list-style-type: none"> ● épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ● douleurs neuropathiques de l'adulte
Amitriptyline	<ul style="list-style-type: none"> ● épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) ● algies rebelles

Annexe n°4: Agenda du sommeil proposé par l’HAS [20]

Agenda sommeil – éveil

Nom et prénom du patient : Nom du médecin : Dates : période du/../... au/../...

Jours	Hypnotique (cocher)															Qualité du sommeil	Qualité de l'éveil	Remarques
		19 h	21 h	23 h	1 h	3 h	5 h	7 h	9 h	11 h	13 h	15 h	17 h	19 h				
Lun																		
Mar																		
Mer																		
Jeu																		
Ven																		
Sam																		
Dim																		
Lun																		
Mar																		
Mer																		
Jeu																		
Ven																		
Sam																		
Dim																		
Lun																		
Mar																		
Mer																		
Jeu																		
Ven																		
Sam																		
Dim																		

Mode d'utilisation

- ↓ Heure d'extinction de la lumière
- //// Périodes de sommeil (griser)
- Périodes d'éveil nocturne (laisser en blanc)
- ↑ Heure du lever
- Fatigue
- ★ Envie de dormir
- Sieste involontaire
- Sieste volontaire
- Qualité du sommeil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : | 8 |
- Qualité de l'éveil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : | 5 |
- (état dans la journée : en forme ou non)
- Traitement : en cas de prise d'hypnotique, cocher la case : | x |

Consignes au patient :

- Remplir l'agenda :
 - chaque matin, en fonction des souvenirs de la nuit (inutile de regarder sa montre pendant la nuit, ce qui perturberait davantage le sommeil ; l'agenda n'est pas un outil de précision) ;
 - chaque soir, pour relater l'état du patient pendant la journée.
- Tenir l'agenda sur l'ensemble de la période d'observation, de façon à obtenir un aperçu des variations de sommeil au fil du temps.

Annexe n°5 : Test de l'ISI proposé par l'INVS [19]

Chaque question propose 5 réponses :

- Aucun(e)
- Légère
- Moyenne
- Très
- Extrêmement

1. Veuillez estimer la sévérité actuelle (dernier mois) de vos difficultés de sommeil :
 - a. Difficultés à s'endormir
 - b. Difficulté à rester endormi(e)
 - c. Problèmes de réveils trop tôt le matin
2. Jusqu'à quel point êtes-vous SATISFAIT·E/INSATISFAIT·E de votre sommeil actuel ?
3. Jusqu'à quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil PERTURBENT votre fonctionnement quotidien (*p. ex., fatigue, concentration, mémoire, humeur*) ?
4. À quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont APPARENTES pour les autres en termes de détérioration de la qualité de votre vie ?
5. Jusqu'à quel point êtes-vous INQUIET(ÈTE)/préoccupé·e à propos de vos difficultés de sommeil?

Les différents résultats possibles :

- Bravo, vous ne semblez pas souffrir d'insomnie (score entre 0-7). ce résultat ne correspond pas à votre ressenti ? Nous vous recommandons d'en discuter avec un médecin expert du sommeil. Rendez-vous sur notre page de référencement des centre afin de vous rapprocher d'un spécialiste.
- Vous souffrez peut être d'une insomnie clinique légère (score entre 8-14). Nous vous recommandons d'en discuter avec un médecin expert du sommeil. Rendez-vous sur notre page de référencement des centre afin de vous rapprocher d'un spécialiste.
- Vous souffrez peut être d'une insomnie clinique modérée (score entre 15-21). Nous vous recommandons d'en discuter avec un médecin expert du sommeil. Rendez-vous sur notre page de référencement des centre afin de vous rapprocher d'un spécialiste.

- Vous souffrez peut être d'une insomnie clinique sévère (score entre 22-28). Nous vous recommandons d'en discuter avec un médecin expert du sommeil. Rendez-vous sur notre page de référencement des centres afin de vous rapprocher d'un spécialiste.

Annexe n°6 : Fiche de bonnes pratiques sur la iatrogénie et les chutes chez le sujet âgé.
OMEDIT 2019 [58]

Conseils face à un sujet âgé, polymédiqué et chuteur

Le patient a-t-il chuté au cours des 12 derniers mois ? Oui Non
 Si oui, dans quel contexte le patient a-t-il chuté ? Le matin Le soir Autre
 Est-ce que le patient s'est relevé tout seul ? Oui Non

Chez le sujet âgé (> 65 ans), polymédiqué et chuteur, il est nécessaire d'évaluer la gravité de la chute ainsi que de réévaluer régulièrement la pertinence de son traitement dans son ensemble afin d'éviter les renouvellements inappropriés et les iatrogénies.

Le patient prend-il un (des) médicament(s) à risque de chutes ?		Liste des médicaments à risque de chutes	Conduite à tenir
Oui	Non		
		Diurétiques ⇒ Risque augmenté de 7%	<ul style="list-style-type: none"> Revoir la prescription si le patient prend plus d'un diurétique Vérifier si le patient prend le médicament au bon moment Surveiller régulièrement la pression artérielle, l'état d'hydratation, la natrémie, la kaliémie, la fonction rénale du patient
		Opioides analgésiques ⇒ Risque augmenté de 10%	<ul style="list-style-type: none"> Privilégier les molécules à élimination rapide Eviter les médicaments combinés Eviter l'association aux substances sédatives Evaluer régulièrement la douleur et s'assurer que les effets indésirables soient bien contrôlés
		Anti inflammatoires ⇒ Risque augmenté de 21%	<ul style="list-style-type: none"> Proscrire l'utilisation d'AINS Privilégier le paracétamol aux AINS Surveiller l'automédication du patient
		Anti hypertenseurs ⇒ Risque augmenté de 24%	<ul style="list-style-type: none"> Tester l'hypotension orthostatique du patient Rappeler les règles hygiéno-diététiques : activités physiques adaptées à la vie du patient, etc.
		Benzodiazépines, hypnotiques et apparentés ⇒ Risque augmenté de 47-57%	<p><i>S'interroger sur la pertinence du maintien de ces prescriptions : le patient souffre-t-il réellement d'insomnie ou est-ce lié à l'âge ? ; Les manifestations anxieuses du patient justifient elles un traitement médicamenteux ou est-ce que des méthodes naturelles suffisent ?</i></p> <ul style="list-style-type: none"> Revoir la prescription si le patient prend des substances à demi-vie longue et privilégier les molécules à demi-vie courte et intermédiaire et sans métabolite actif : Alprazolam, Clotiazepam, Lorazepam, Oxazepam Débuter le sevrage progressif si la prise d'hypnotique est supérieure à 3 mois : éviter l'utilisation de ces substances au long cours Les hypnotiques antihistaminiques sont à proscrire car ils peuvent entraîner des effets anticholinergiques Zolpidem et Zopiclone : utiliser à posologie réduite de moitié par rapport à la posologie de l'adulte jeune, immédiatement avant le coucher
		Antipsychotiques ⇒ Risque augmenté de 59%	<ul style="list-style-type: none"> Eviter les molécules ayant un effet anticholinergique (<i>neuroleptiques phénothiazines</i>) Privilégier les molécules non phénothiazines : Risperidone, olanzapine... Privilégier la dose efficace faible
		Antidépresseurs ⇒ Risque augmenté de 68%	<ul style="list-style-type: none"> Privilégier les ISRS : Paroxétine, Fluoxétine, Sertraline, Fluvoxamine, Citalopram, Escitalopram (ou les ISRNA en 2^{ème} intention : Venlafaxine, Duloxétine, Milnacipran) Eviter l'utilisation de ces substances au long cours Vérifier que la posologie soit toujours bien adaptée à la personne âgée Surveiller régulièrement la pression artérielle, l'apparition ou l'aggravation de troubles de l'équilibre, la natrémie

POINTS CLES

- Evaluer régulièrement l'observance, la pertinence des prescriptions et l'automédication du patient
- Privilégier les molécules à demi-vie courte
- Privilégier la plus faible dose efficace
- Privilégier les courtes durées d'utilisation
- Eviter l'association de 2 molécules de même classe pharmaceutique (notamment les psychotropes)
- Eviter l'association de plusieurs molécules à effet anticholinergique
- Lors de l'instauration d'un traitement débiter par de faibles doses et augmenter la posologie progressivement
- Si possible, diminuer ou arrêter une seule molécule à la fois, selon la priorité

Annexe n°7 : Mémobenzo, Fiche réalisée avec la contribution du Pr J. Doucet et du Pr S. Legrain, établie en accord avec la HAS

mémobenzo

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

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

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

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

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

Nom commercial	Molécule	Demi-vie ³ (heure)	Métabolite actif cliniquement pertinent
Classe des hypnotiques			
ROHYPNOL®	Flunitrazépam	16 à 35	oui
MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48	non
Classe des anxiolytiques			
LEXOMIL®	Bromazépam	20	non
URBANYL®	Clobazam	20	oui
VALIUM®	Diazépam	32 à 47	oui
VICTAN®	Ethyle loflazépate	77	non
LYSANXIA®	Prazépam	30 à 150	oui
NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150	oui
TRANXENE®	Clorazépate	30 à 150	oui
NOCTRAN® ⁴	dipotassique	30 à 150	oui

Juillet 2006 - SCDGM/Dieg 4

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

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

² Définition adoptée dans une étude conduite dans la cohorte des 3 cités (Nathalie Lechevallier-Michel et al :

European Journal of Clinical Pharmacology 2004).

³ Demi-vie mesurée chez l'adulte.

⁴ Association de Clorazépate dipotassique et de deux neuroleptiques.



- **Arrêt de commercialisation de ROHYPNOL® 1 mg, comprimé pelliculé sécable**
- **Informations importantes sur les modalités de sevrage**

Boulogne-Billancourt, avril 2013

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Nous souhaitons porter à votre connaissance que le laboratoire Roche a pris la décision d'arrêter la commercialisation de Rohypnol® à compter du 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier (Boîte de 100 comprimés, CIP : 34009 555 073 9 0) et à compter du 30 septembre 2013 pour le modèle public (Boîte de 7 comprimés, CIP 34009 348 460 7 6). Cet arrêt n'est pas lié à des problèmes de sécurité sanitaire.

En accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM), nous souhaitons porter à votre connaissance des informations importantes destinées à la prise en charge des patients afin de prévenir ou limiter un effet rebond ou un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement par Rohypnol®, benzodiazépine à demi-vie longue.

En conséquence nous vous remercions expressément de bien vouloir :

- ne plus instaurer de traitement par Rohypnol® et informer vos patients traités par Rohypnol® de l'arrêt de commercialisation de cette spécialité,
- organiser l'arrêt progressif du traitement par Rohypnol® pour les patients actuellement traités compte tenu de l'utilisation potentiellement chronique de cette spécialité chez un certain nombre de patients et de l'existence possible d'une pharmacodépendance.

Le délai avant la date d'arrêt de commercialisation du Rohypnol® vous permettra de réévaluer les besoins d'un traitement hypnotique, et de proposer, si nécessaire, la meilleure alternative thérapeutique.

En pratique, les modalités d'arrêt de Rohypnol® suivent les recommandations de la HAS sur l'arrêt des benzodiazépines¹ et celles de l'ANSM sur l'arrêt des hypnotiques², consultables sur internet :

- Prévoir une consultation dédiée au moment d'entreprendre l'arrêt du traitement afin de réévaluer le diagnostic d'insomnie et son retentissement sur l'état de veille et de rechercher les facteurs pronostiques permettant d'anticiper les difficultés et d'optimiser les modalités d'arrêt.
- Informer le patient sur les conséquences d'un arrêt trop rapide des benzodiazépines en raison du risque important de syndrome de sevrage, des symptômes pouvant survenir pendant l'arrêt du traitement et lui rappeler les règles d'hygiène du sommeil.

Un traitement par benzodiazépines instauré depuis plus de 30 jours ne devra pas être arrêté brutalement mais progressivement sur 4 à 10 semaines, voire plusieurs mois selon les difficultés de sevrage rencontrées, en réduisant par palier de demi-comprimé. La réduction de dose sera poursuivie ensuite de manière progressive, en respectant

.../...

¹ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age

² http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/991ba07542cf2721a4ce1f46e6217894.pdf

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

MÉSUSAGE DES BENZODIAZEPINES EN FRANCE

Résumé

Les benzodiazépines (BZD) sont des médicaments largement prescrits en France. En effet, la France est le deuxième plus gros consommateur d'Europe derrière l'Espagne. La prévalence d'utilisation est plus élevée chez les femmes et l'âge médian des utilisateurs est de 57 ans [26]. Les BZD sont utilisées dans le traitement contre l'anxiété, l'insomnie, les manifestations du sevrage alcoolique et l'épilepsie. L'initiation d'un traitement par BZD ne doit pas être un choix de première intention. D'autres possibilités comme la psychothérapie ou des mesures hygiéno-diététiques doivent être envisagées pour prendre en charge les patients souffrant d'anxiété et/ou d'insomnies. Ce type de patients constitue une population à risque de mésuser les BZD. Dans 82 % des cas, la prescription initiale est effectuée par un médecin généraliste, il est de leur devoir d'être vigilant quand à la nécessité d'introduire ce type de médicament chez un patient. Le mésusage des BZD se traduit le plus souvent par une surconsommation ou une consommation sur le long terme. De part leur effet dépresseur sur le cerveau, elles peuvent être responsables de somnolences, d'amnésies, d'altérations des fonctions psychomotrices et de dépendance psychique et/ou physique. Lorsqu'elles sont consommées par des personnes âgées, les BZD peuvent être à l'origine de chutes ayant des conséquences délétères sur l'autonomie et les contacts sociaux. Depuis 2012, la consommation de BZD diminue progressivement, mais elle est encore trop élevée si l'on compare aux autres pays européens. Or, les alternatives non médicamenteuses ne sont toujours pas assez exploitées malgré les nombreux bénéfices qu'elles présentent face aux BZD.

TITLE

MISUSE OF BENZODIAZEPINS IN FRANCE

Summary

In France, benzodiazepins (BZD) are highly prescribed. Indeed, France is the second biggest consumer in Europe, behind Spain. Women are the largest consumers of those medicines and the median age is 57 years old. BZD are used to treat anxiety, insomnia, symptoms of alcohol withdrawal and epilepsy. That is why, it is better to think about psychotherapy or lifestyle advices before considering BZD to cure patients who suffer from anxiety and/or insomnia. This group of patients risks to misuse BZD. In 82 % of cases, general practitioners prescribe the BZD, that is why they have to evaluate if the medicines are necessary for the patient. Most of the time, misuse of BZD are characterised by an overconsumption or a long term consumption. Because of depressant effect on brain, BZD are responsible for sleepiness, amnesia, alterations of psychomotor functions, psychological and/or physical dependences. When elderly are using BZD, they can fall which can lead to a decrease of self-sufficiency and social contacts. Since 2012, in France, BZD consumption is decreasing, but it is still higher than other European countries. However, non-drug therapies are not used enough while they have many advantages compare to BZD medication.

Mots-clés

Benzodiazepin / Misuse / France / Elderly / Dependence