

Connaissances et usages des patients traités par benzodiazépine : perspectives de prise en charge à l'officine

Yaniv Maman

▶ **To cite this version:**

Yaniv Maman. Connaissances et usages des patients traités par benzodiazépine : perspectives de prise en charge à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2021. dumas-03472702

HAL Id: dumas-03472702

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03472702

Submitted on 9 Dec 2021

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

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



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

Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 12 JUILLET 2021

PAR

MR YANIV MAMAN

Né le 08 Mars 1995 à MARSEILLE

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

CONNAISSANCES ET USAGES DES PATIENTS TRAITES PAR BENZODIAZEPINE : PERSPECTIVES DE PRISE EN CHARGE A L'OFFICINE

JURY :

Président : Pr Stéphane HONORE

Directeur de thèse : Dr Felicia FERRERA

Membres : Dr Nathalie SAAL

Remerciements

A ma directrice de thèse Dr Felicia Ferrera qui m'a accordé sa confiance en acceptant d'encadré la rédaction de cette thèse. Je vous remercie très sincèrement du temps que vous m'avez accordé pour me conseiller, partager vos connaissances et m'encourager. Sachez que je vous en suis extrêmement reconnaissant et vous souhaite de pouvoir guider de nombreux élèves, encore longtemps.

Au Pr Stéphane Honoré à qui j'exprime toute ma gratitude pour avoir eu la gentillesse d'accepter dès le début de présider cette thèse.

Au Dr Nathalie Saal, pour avoir accepté de participer à ce jury de thèse et qui m'a permis durant ces années de travail dans son officine, d'acquérir les compétences nécessaires pour être le pharmacien que je m'apprête à devenir aujourd'hui.

A mes parents, d'avoir été à mes côtés durant ces longues années d'études et d'avoir supporté les périodes de révisions, d'examens, de doutes, de stress et de travail. Pour tout ce que vous m'avez donné et enseigné, ces quelques mots ne suffiront pas à témoigner de l'immense gratitude que j'ai pour vous. Papa et maman merci.

A ma femme, qui m'a accompagné depuis le début et qui continue à le faire au quotidien.
Sache que ton soutien indéfectible et ton enthousiasme ont largement contribué à l'aboutissement de ce travail. Que tu puisses m'accompagner encore longtemps sur les projets de notre vie.

A mon frère Eytan et mes sœurs Levanah et Aviva. Votre soutien tout le long de ce parcours m'a été précieux. Je vous en remercie du fond du cœur.

A Sarah et Daniel, à nos moments de rigolades et longues journées de révisions. Je n'oublierai pas cette belle aventure avec vous.

A mon ami Didier qui a su me faire partager ses connaissances et ses compétences au quotidien. Un grand merci pour ton aide dans la rédaction de cette thèse et sa relecture.

A Sarah T. mon binôme durant ces longues années que je n'oublierai pas.

A mes beaux-parents, mes beaux-frères et belles sœurs, en espérant que vous puissiez nous accompagner encore longtemps dans tous nos projets.

A mon futur enfant, sache qu'il nous tarde que tu arrives dans notre vie. Nous t'aimons déjà.

A ma famille et mes amis qui me font l'honneur d'être présents à mes côtés aujourd'hui.

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

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

ADMINISTRATION :

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

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

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

ATER

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

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

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

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

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

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

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

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

MAITRES DE CONFERENCES

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

A.H.U.

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

ATER.

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

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

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

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

Table des matières

Introduction *11*

I. Généralités sur les benzodiazépines et molécules apparentées *12*

A. Structure chimique **12**
1) Classification chimique 12
2) Relation structure-activité 15

B. Mécanisme d'action **17**

C. Indications **20**
1) Anxiolytique 21
2) Hypnotique 22
3) Anticonvulsivante 24
4) Autres indications 25

D. Effets indésirables et précautions d'emploi **25**

E. Précautions d'emploi et contre-indications **27**

F. Modalités de prescription et législation **28**

G. Données épidémiologiques en France [28] **30**
1) Age et sexe 31
2) Classes de benzodiazépine 32
3) Initiation et durée d'utilisation 34
4) Benzodiazépines et COVID-19 [29] 35

II. Présentation et résultats de l'étude à l'officine *36*

A. Matériels et méthodes **36**
1) Critères d'inclusions et d'exclusions des patients 36
2) Déroulement de l'étude 37
3) Le questionnaire 37

B. Résultats **40**
1) Informations personnelles du patient 40
2) État général du patient 41
3) Concernant le traitement 43
4) Questionnaire ECAB 49
5) Fiche d'informations 49

III. Analyse des résultats et perspective de prise en charge en officine *50*

A. Analyse des résultats **50**

B. Limites de l'étude **53**

IV. Perspective d'amélioration : Guide d'accompagnement du patient traité par benzodiazépine, à l'officine *54*

V. Conclusion *55*

FIGURES ET TABLEAUX *56*

ABREVATIONS *57*

ANNEXES *58*

BIBLIOGRAPHIE *78*

Introduction

Dans les années 50, le pharmacologue Leo Sternbach synthétise par erreur la première Benzodiazépine (BZD), la chlordiazépoxide (Librium). Son programme de recherche s'étant révélé infructueux, cette molécule est laissée à l'abandon.
C'est en 1957, qu'avec l'un de ces élèves, il reprend l'étude de cette molécule pour laquelle il découvre des propriétés sédative, myorelaxante et anticonvulsivante.
Le Librium est lancé sur le marché en 1958 suivi par le Diazépam en 1963.
C'est tout de suite un immense succès, cette benzodiazépine devenant le médicament le plus prescrit aux États-Unis entre 1969 et 1982 [1].
De nombreuses autres molécules appartenant à cette classe médicamenteuse ont vu le jour quelques années plus tard comme le clorazépate (Tranxène), le lorazépam (Témesta), l'oxazépam (Seresta), ou encore le bromazépam (Lexomil).

Les benzodiazépines ont longtemps été considérées comme des « molécules miracles » notamment jusqu'aux années 80, ou la pharmacodépendance de ces molécules est mise en évidence [2].

Depuis 1991 en France, la durée maximale de prescription des BZD est passée à 12 semaines pour les anxiolytiques et à 4 semaines pour les hypnotiques et apparentés. La politique de santé publique tente de favoriser le bon usage de ces molécules qui, bien utilisées, restent indispensables dans l'arsenal thérapeutique [3].
Cependant, d'après un rapport de l'ANSM en 2015, le nombre de français consommant au moins une benzodiazépine reste encore trop élevé, en particulier chez les plus de 65 ans. Près de 13,4% de la population française a ainsi consommé en 2015 au moins une fois une benzodiazépine (anxiolytique principalement) [4].

C'est donc dans cette optique qu'il parait opportun de dresser un état des lieux des connaissances et des usages de nos patients sur ces médicaments. Ce travail a pour objectif premier de mettre en rapport le niveau de connaissance des patients évalué à l'officine, par rapport à l'usage ou mésusage de leur traitement. Il permettra ensuite d'explorer des pistes de progression afin d'améliorer la prise en charge de ces patients.

I. Généralités sur les benzodiazépines et molécules apparentées

A. Structure chimique

1) Classification chimique

Les BZD appartiennent à un groupe homogène présentant une structure de base analogue.

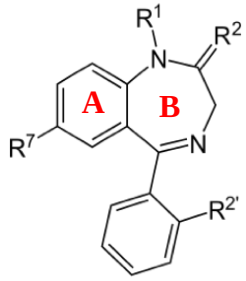


Figure 1 : Structure de base des benzodiazépines

Ils résultent d'un couplage entre un cycle Benzénique (A) et un hétérocycle Diazépine (B) à sept cotés. *(Figure 1).*
On distinguera les BZD bicycliques au suffixe « -azepam », des tricycliques au suffixe «-azolam » [5]

a. Benzodiazépines bicycliques

→ Les 5-phenyl-1,4-benzodiazépines 7-halogenées non substituées en 2'

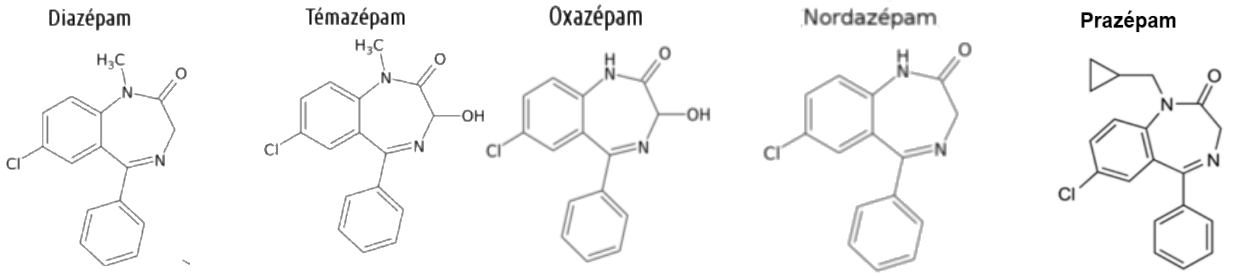


Figure 2 : Structure chimique des 5-phenyl-1,4-benzodiazépines 7-halogenées non substituées en 2' [6]

→ Les 5-phenyl-1,4-benzodiazépines 7-Halogenées substituées en 2'

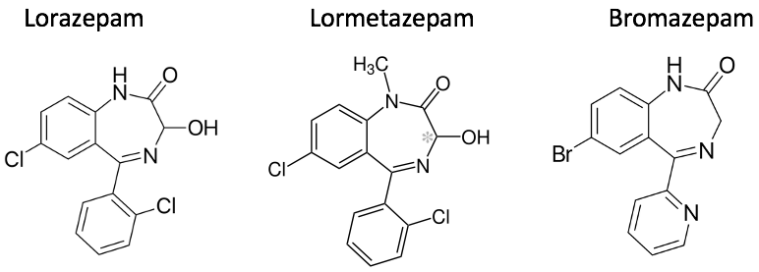


Figure 3 : Structure chimique des 5-phenyl-1,4-benzodiazépines 7-Halogenées substituées en 2'

→ Les 5-phenyl-1,4-benzodiazépines 7-nitrées

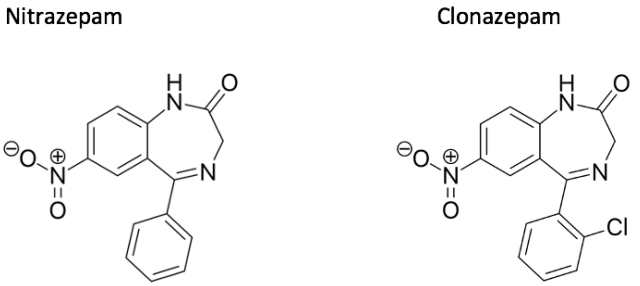


Figure 4 : Structure chimique des 5-phenyl-1,4-benzodiazépines 7-Nitrées

b. Benzodiazépines tricycliques

Fusion avec un 3e hétérocycle imidazolé ou triazolé

→ 3e cycle triazolé : triazolo-benzodiazepines



Figure 5 : Structure chimique des triazolo-benzodiazepines

→ 3e cycle imidazolé et imidazolone

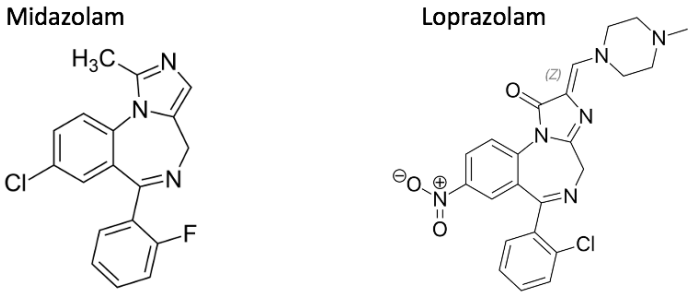


Figure 6 et 7 : Structure chimique des imidazolés et imidazolone

c. Autres benzodiazépines

→ Thiénodiazépines

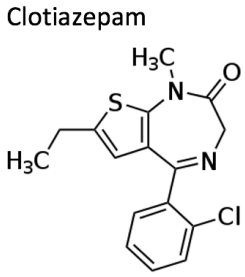


Figure 8 : Structure chimique des thiénodiazpines

→ 5-phenyl-1,5-benzodiazépine

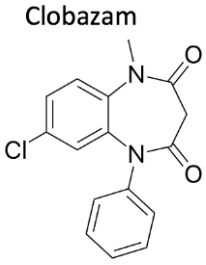


Figure 9 : Structure chimique des 5-phenyl-1,5-benzodiazépine

d. Apparentées aux benzodiazépines

→ **Zolpidem / Zopiclone / Etifoxine**

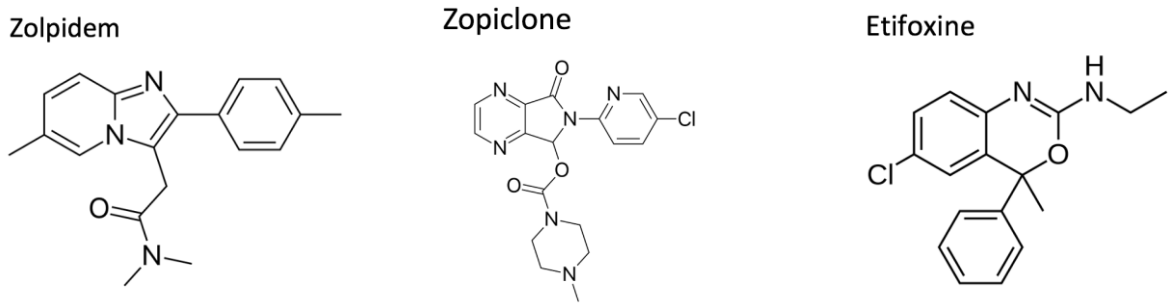


Figure 10 : Structure chimique des apparentés benzodiazépines

2) Relation structure-activité

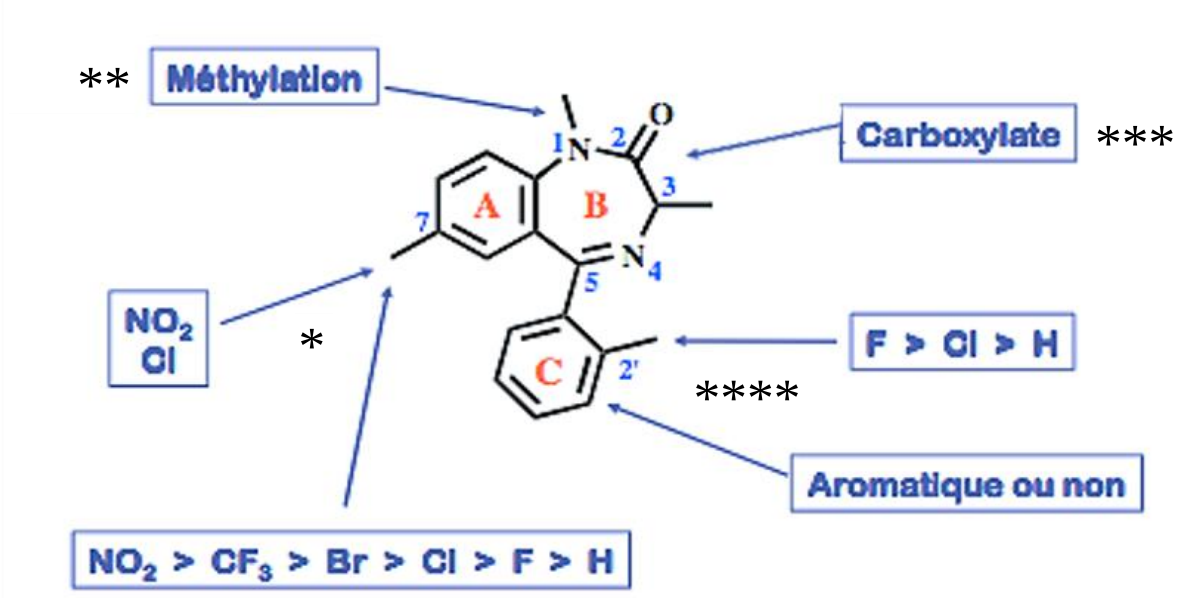


Figure 11 : Relation structure-activité des benzodiazépines [5]

***** Présence d'un groupement électroattracteur en position 7 nécessaire à cette activité anxiolytique et hypnotique.

La puissance d'action des composés est fonction de la nature de ces substituants en position 7. Toute autre substituant est défavorable à l'activité : NO2 > CF3 > Br > Cl > F > H
→ Les dérivés 7 halogénés et 7-chlorés sont donc moins « puissants » que les 7-nitrés.
Les 7 halogénés sont anxiolytiques alors que les 6 nitrés sont plutôt hypnotiques.

****** La substitution de l'azote par un groupement méthyl en 1 favorise l'activité.

******* De plus, la présence d'un carboxylate en 2 fait que l'on obtient de ces composés des pro-drogues qui vont conduire à des métabolites actifs après décarboxylation à ce niveau.

******** Il est important d'avoir un cycle aromatique pour que la molécule exerce des propriétés anxiolytiques et hypnotiques. Et dans tous les dérivés présentés, à l'exception du Bromazépam, on retrouve un noyau benzénique (aromatique) et une pyridine (aromatique) pour le bromazépam.

La substitution de ce noyau aromatique (notamment benzénique) par un halogène est favorable à la puissance d'action selon : F > Cl > H
→ De ce fait un dérivé fluoré en 2' sera plus puissant que le même dérivé chloré, lui-même plus puissant que le dérivé non substitué en position 2'.

Il existait un dérivé, le Tetrazepam (retiré du marché depuis 2013 [7]), qui possédait un noyau benzénique partiellement réduit à cyclo-hexène, avec seulement une double liaison. On obtenait alors une BZD avec des propriétés plutôt myorelaxantes.

B. Mécanisme d'action

Du fait de leur structure chimique de base commune, les benzodiazépines sont les ligands d'un site allostérique du récepteur GABAa. Le GABA (Acide Gamma Amino-Butyrique) est le neuromédiateur inhibiteur majoritaire du SNC [8].

Le récepteur GABAa est un récepteur ionotropique, canal ionique pour l'anion Cl^-.
Il est pentamérique (composé de 5 sous unités parmi les 8 types de sous-unités connus).
Certaines sous unités ont également des sous types (α(1-6), β(1-3), γ(1-3), δ, ε, ρ(1-3), μ et π) [9].

Les sous-types de récepteur GABAa doivent assembler 2 sous unités α et β ainsi qu'une sous-unité γ pour être sensibles aux BZD [10].

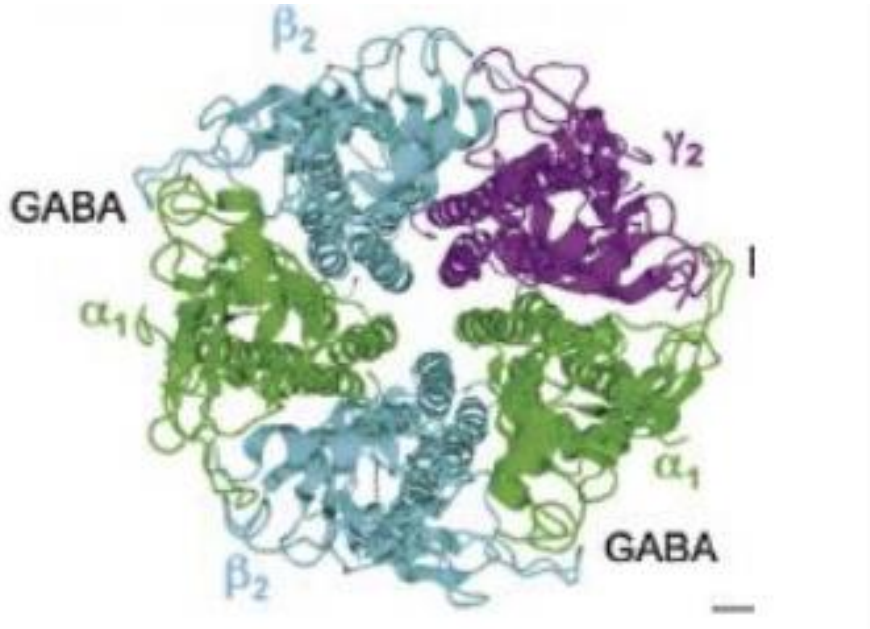


Figure 12 : Structure du récepteur GABAa [9]

Le neuromédiateur GABA se fixe à l'interface des sous-unités α et β alors que le BZD se fixera à l'interface des sous-unités α et γ

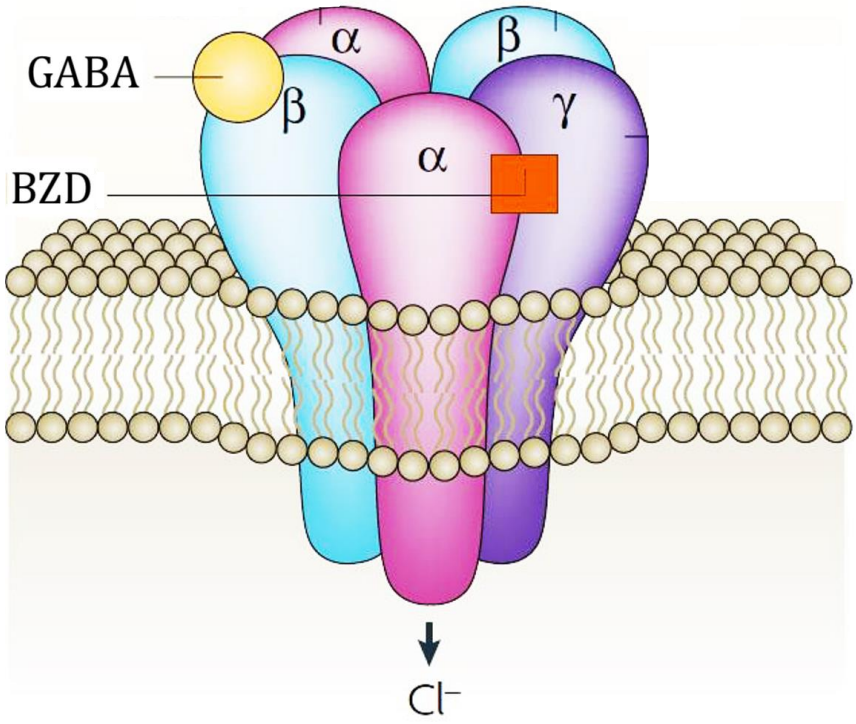


Figure 13 : Site de fixation du GABA et des BZD sur le récepteur GABAa [11].

Le GABA, en se fixant à l'interface des sous-unités α et β, modifie la conformation du récepteur et permet l'entrer de Cl^- dans la cellule ce qui induit son hyperpolarisation due à l'entrée de charges négatives (Cl-). Il en résulte une baisse de l'excitabilité du neurone post-synaptique [8].

Les BZD ayant leur propre site allostérique sur ce canal chlore, sont des composés dits modulateurs allostériques positifs (MAP) des récepteurs GABAa.
De ce fait, en se liant à ces récepteurs, en présence de GABA, elles augmentent l'affinité du GABA et permettent une ouverture du canal chlore plus fréquente que quand le GABA agit seul. Elles renforcent ainsi ses effets.

La coexistence entre GABA et BZD augmente encore l'hyperpolarisation de la cellule et permet d'obtenir donc une capacité d'excitabilité du neurone encore moins importante [9].

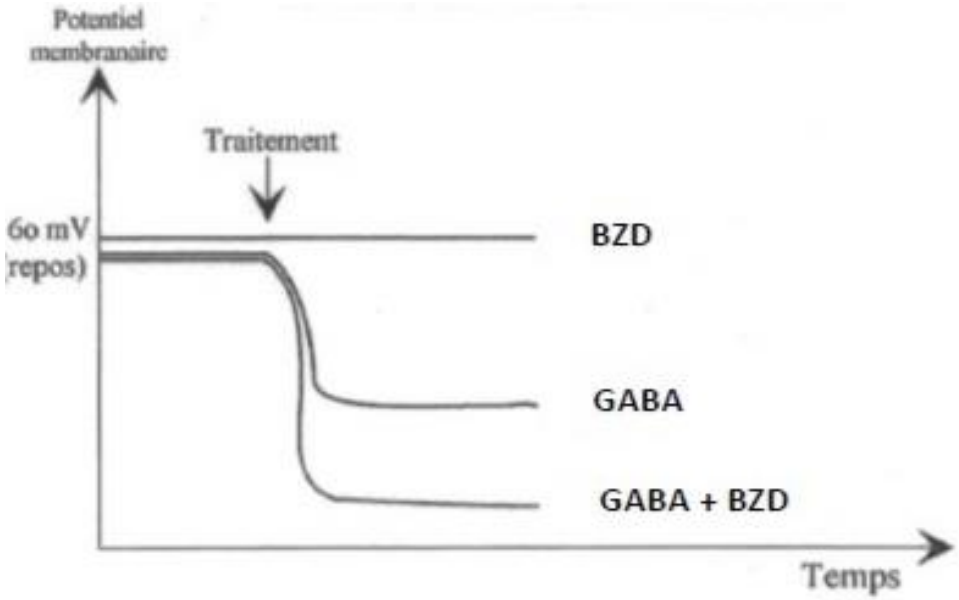
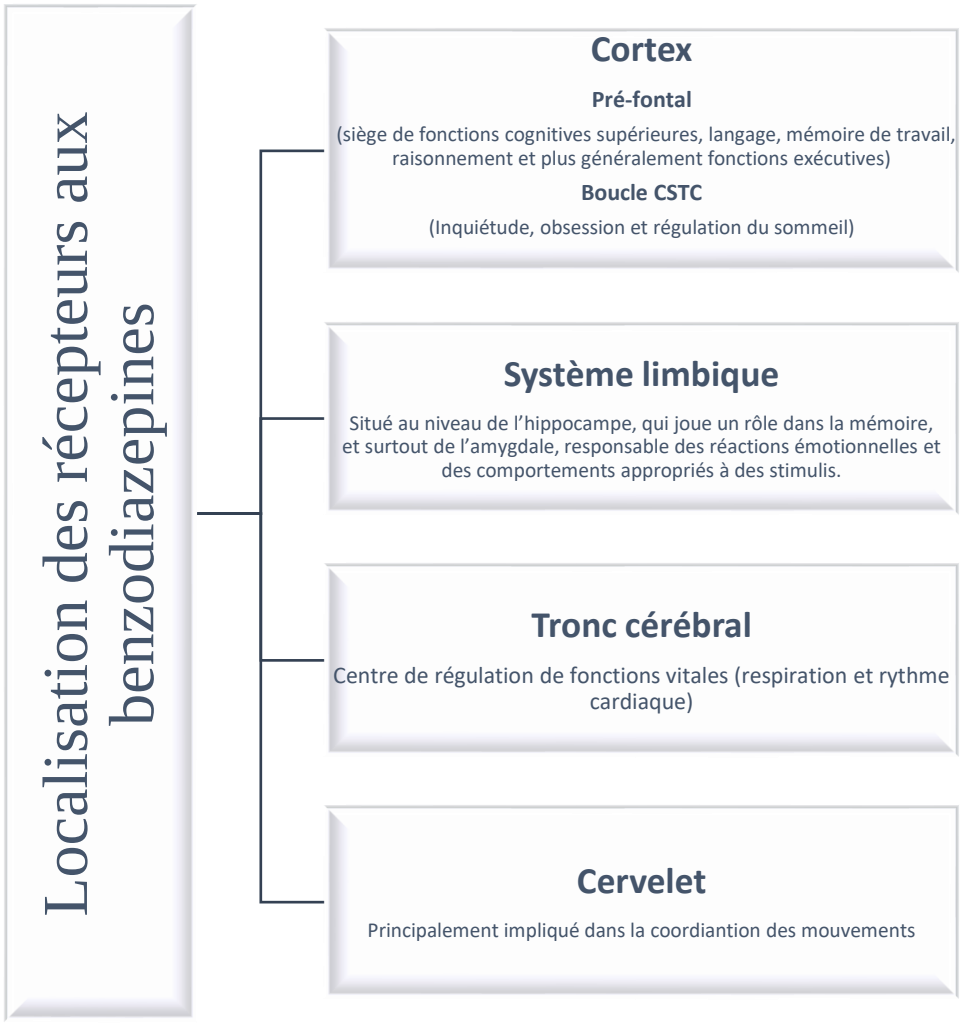


Figure 14 : Évolution du potentiel membranaire du neurone avec l'utilisation de BZD [9]

Contrairement aux barbituriques et à l'alcool qui peuvent activer directement la conductance au chlore en se fixant sur d'autres sites du récepteur GABAa, les BZD nécessitent la présence de GABA sur ses sites agonistes pour agir. Elles n'ont donc pas d'activité propre [2].



Mode d'action, indications et effets secondaires de cette classe médicamenteuse sont expliqués en grande partie par la localisation des récepteurs aux BZD [14] .

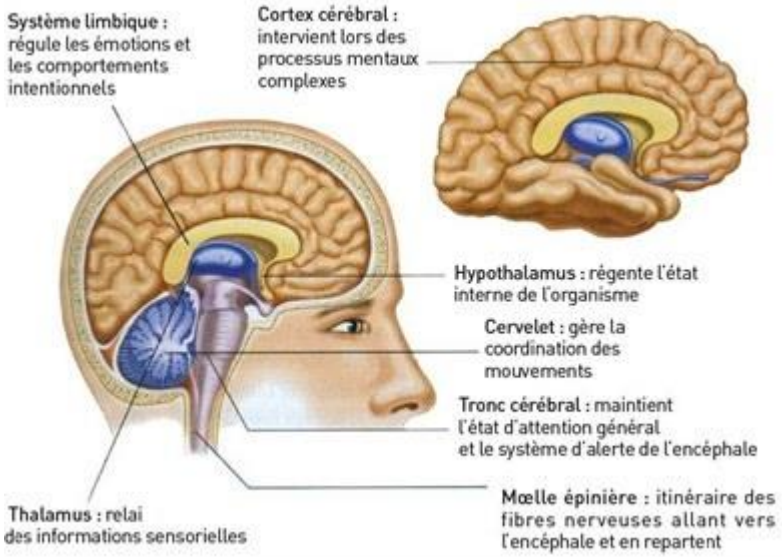


Figure 15 : Correspondance entre régions et actions essentielles du cerveau [15].

C. Indications

Les BZD facilitent la transmission Gabaergique et ont comme propriétés communes d'être anticonvulsivantes, anxiolytiques, myorelaxantes, sédatives et hypnotiques.
Ces différents effets seront plus ou moins marqués selon la molécule, orientant ainsi l'indication thérapeutique [16] .

Toutes les BZD possèdent ces propriétés à des degrés divers, la pharmaco-modulation peut atténuer certaines composantes (temps de ½ vie, liaison aux protéines plasmatiques, affinité préférentielle des récepteurs…) mais elles seront toutes potentiellement présentes. [9]

On distinguera donc les BZD à visée plutôt anxiolytique, hypnotique, antiépileptique ou myorelaxante.

1) Anxiolytique

L'indication « manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes » regroupe deux situations distinctes :

- Les manifestations anxieuses liées à un trouble anxieux (trouble anxieux généralisé, trouble panique [avec ou sans agoraphobie], trouble de l'anxiété sociale ou phobie sociale, trouble obsessionnel compulsif [TOC] état de stress post-traumatique) [17]

- Les manifestations anxieuses liées à un trouble de l'adaptation (ensemble de syndromes de réponse au stress qui se développent après un événement de vie difficile [18].

Ces benzodiazépines, administrées par voie orale, se distinguent principalement par leur demi-vie et la présence de métabolites actifs. En effet, la majorité d'entre elles ont une demi-vie longue et sont, en outre, transformées en métabolites actifs ayant aussi une demi-vie importante, ce qui explique leurs effets prolongés [19] .

Les BZD anxiolytiques sont également souvent prescrites en prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique, pour soulager les tremblements essentiels et les effets indésirables moteurs des antipsychotiques (akathisie), en cas d'insomnie d'endormissement (souvent liée à un état anxieux), en pré-médication des interventions chirurgicales.

Enfin, les BZD anxiolytiques peuvent être prescrites en association avec un traitement antidépresseur, en cas de dépression de type névrotique, dont la composante anxieuse est importante [16].

Onze benzodiazépines par voie orale sont prises en charge dans le « traitement des manifestations anxieuses sévères et / ou invalidantes ». (Certains de ces médicaments possèdent également d'autres indications non concernées par ce document).

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialité	Demi-vie
Clotiazépam	**VERATRAN**	4 h
Oxazépam	**SERESTA**	8 h
Alprazolam	**XANAX***	10 - 20 h
Lorazépam	**TEMESTA***	10 - 20 h
Bromazépam	**LEXOMIL***	20 h
Clobazam	**URBANYL**	20 h
Clorazépate dipotassique	**TRANXENE**	30 - 150 h
Nordazépam	**NORDAZ**	30 – 150 h
Prazépam	**LYSANXIA***	30 – 150 h
Diazépam	**VALIUM***	32 - 47 h
Loflazépate d'éthyle	**VICTAN**	77 h

* Spécialités génériquées

Figure 16 : Liste des Benzodiazépines indiquées dans la prise en charge des manifestations anxieuses sévères et / ou invalidantes [18].

2) Hypnotique

Les somnifères les plus prescrits aujourd'hui font partie de la famille des benzodiazépines et apparentés.

On classera une nouvelle fois, les BZD selon leur durée d'action [20] :

- Celles **à courte durée d'action** sont prescrites pour les insomnies de début de nuit ou contre les insomnies occasionnelles (durant deux ou trois jours, par exemple en cas de décalage horaire).

- Celles **à durée d'action moyenne** sont utiles en cas d'insomnies de milieu de nuit ou en cas d'insomnies à court terme (d'une durée d'une à trois semaines, souvent en lien avec des problèmes familiaux ou professionnels).

Ces causes sont ponctuelles et les conséquences sont en général réversibles lorsque l'élément déclencheur disparaît.
Il faudra en premier lieu traiter la cause de l'insomnie. Si le retentissement pour le patient est trop grand, un traitement hypnotique par BZD sur une courte durée est envisageable en complément [2].

- Enfin, les benzodiazépines **à durée d'action prolongée** sont utilisées pour les insomnies de fin de nuit ou chroniques.
Néanmoins, chaque personne possède une sensibilité particulière et la durée d'action d'un hypnotique peut varier d'un patient à l'autre [21].

De plus, si le problème d'insomnie persiste ou récidive, même après la disparition de la cause de l'insomnie (problèmes familiaux, stress…), et devient chronique, il n'y a en théorie plus d'indication à la prise de BZD (sauf en dernier recours), mais plutôt à une prise en charge personnalisée, selon une investigation étiologique et une approche cognitivo-comportementale [22]

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialité	Demi-vie
Lormétazepam	**NOCTAMIDE**	10h
Nitrazepam	**MOGADON**	16 – 36h
Loprazolam	**HAVLANE**	8h
Estazolam	**NUCTALON**	17h
Témazepam	**NORMISON**	5 – 8h
Zopiclone	**IMOVANE**	5
Zolpidem	**STILNOX**	2h30

Figure 17 : Liste des benzodiazépines indiquées dans la prise en charge des insomnies [23]

3) Anticonvulsivante

Certaines BZD sont utilisées en première intention dans la crise d'épilepsie et l'état de mal épileptique pour leur action rapide (mais pas au long cours car l'efficacité diminue après quelques mois).

Leur action est très rapide, moins de 4 minutes et durant 2 à 3h par voie intra-rectale ou IV et action en 30 à 60min et durant 6 à 12h par voie orale [16].

Les BZD avec un effet anticonvulsivant important (diazépam) ou prédominant (clonazepam) sont indiquées dans le traitement de toutes les formes d'épilepsie généralisée et partielle chez l'adulte et chez l'enfant, soit en monothérapie temporaire, soit en association à un autre traitement antiépileptique [17].

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Spécialité	Demi-vie
Clonazépam	**RIVOTRIL**	30 – 40h
Midazolam	**BUCCOLAM**	1,5 – 2,5h
Diazépam	**VALIUM**	32-47h
Clobazam	**URBANYL/LIKOZAM**	10-30h

Figure 18 : Liste des benzodiazépines principalement indiquées dans la prise en charge des crises convulsives

4) Autres indications

Les BZD possèdent d'autres indications, comme la prévention et le traitement des manifestations du sevrage alcoolique notamment du delirium tremens, ou encore dans la prévention des crises comitiales, lors des spasmes dues au tétanos.

Elles possèdent également des indications dans la prémédication à certaines explorations fonctionnelles, sédations vigiles, prémédication avant l'induction de l'anesthésie, induction de l'anesthésie, sédation anesthésique en association avec d'autres agents anesthésiques et analgésiques, ainsi que la sédation en unité de soins intensifs [16]

On notera que l'usage de BZD sous forme injectable (clorazepate, diazépam et clonazepam) est réservé aux situations d'urgence (délai d'action <5minutes après administration intra-rectale ou IV ou lorsque la voie orale est impossible). Cependant l'injection IV nécessite une surveillance en continu des paramètres vitaux et implique donc de disposer de moyen de réanimation.

Du fait de ses propriétés particulièrement myorelaxantes, le tetrazepam (Myolastan) était commercialisé en traitement d'appoint des contractures musculaires douloureuses d'origine rhumatologique. Son AMM française a été suspendue en Juillet 2013 pour des raisons de santé publique et notamment suite à la mise en évidence de graves effets secondaires cutanés qui apparaissaient fréquemment [7].

D. Effets indésirables et précautions d'emploi

Dans l'ensemble, les BZD sont des médicaments bien tolérés, surtout lorsqu'elles sont utilisées à bon escient (respect des posologies et des modalités de traitement). Les effets secondaires sont relativement rares (< 5 %). Les plus fréquents sont :

- Les réactions paradoxales (anxiété, agitation, irritabilité voire agressivité, confusion, hallucinations)

- Les El neuropsychiatriques (somnolence, ataxie, vertiges, amnésie transitoire, difficultés de concentration).

- L’amnésie antérograde fait également partie de ces EI avec l’altération des processus de mémorisation à long terme qui apparaît dans les heures qui suivent la prise. Cette amnésie est susceptible de survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose. Elle peut en principe survenir avec toutes les benzodiazépines, mais elle est plus fréquente à des doses élevées, avec des benzodiazépines à courte demi-vie et à forte lipophilicité (passage rapide au niveau de la barrière hémato-encéphalique), lors des premières prises et chez des sujets souffrant déjà de troubles mnésiques. L’amnésie antérograde est quasi systématique aux doses utilisées en anesthésiologie [24].

Les enfants et les personnes âgées sont particulièrement sensibles et présentent parfois des effets paradoxaux sous forme d’état d’excitation avec désinhibition et parfois avec confusion. Ces effets ne sont rencontrés que très rarement chez l’adulte.

- Parmi les autres effets indésirables et risques, peuvent être mentionnées les éruptions cutanées maculo-pulpeuse, les manifestations d’hypotonie, d’hypotension, d’hypersécrétion bronchique et de dépression respiratoire en cas de surdosage massif (clonazépam).

- On notera que tout traitement d'une durée supérieure à 1 mois et/ou à posologie élevée expose à un risque de tolérance et de pharmacodépendance physique et psychique avec syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement : anxiété rebond, insomnie, tremblements, crampes, céphalées, nausées, plus rarement convulsions, état confusionnel voire hallucinations et délires. Le processus de sevrage doit donc se faire sous suivi médical.

La survenue d’une dépendance semble favorisée par la durée du traitement, la dose, l'association de plusieurs BZD (anxiolytiques et/ou hypnotiques) et enfin des antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non, y compris alcoolique [17].

Tous ces effets indésirables sont également observables avec le Zopiclone et Zolpidem

E. Précautions d'emploi et contre-indications

→ Conducteurs et utilisateurs d'engins : médicament dépresseur du SNC, baisse de la vigilance, effet sédatif, sensations d'euphorie.
→ Hypersensibilité (rare)
→ Insuffisance respiratoire, apnées du sommeil (effet dépresseur respiratoire)
→ Myasthénie (effet myorelaxant)
→ Porphyrie
→ Grossesse et allaitement : Les BZD sont à éviter car elles passent la barrière placentaire et dans le lait maternel.
    - Au cours du premier trimestre, il existe un risque tératogène faible.
    - Au cours du troisième trimestre, il existe un risque d'effets indésirables (détresse respiratoire, hypotonie, hypothermie) chez le nouveau-né avec possibilité de retards de croissance et d'acquisition chez les enfants nés de mères ayant consommé des BZD durant la grossesse.
→ Contre-indication relative en cas de toxicomanie ou de comportement addictif (sauf dans le cas de l'aide au sevrage)
→ Personnes âgées : augmentation du risque de chutes responsables de fractures et de confusion.
→ Conduite à tenir : respecter les doses maximales recommandées, réduire les posologies en cas de risque de surdosage (patient âgé, insuffisance hépatique).

L'intoxication ou le surdosage se manifestent principalement par une dépression centrale avec somnolence, hyporéflexie, difficultés d'élocution, confusion mentale (cas bénins) pouvant aller jusqu'à une dépression respiratoire et un coma selon la quantité ingérée.

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de poly-intoxication (y compris avec l'alcool). Les intoxications sont traitées par le flumazénil (Anexatel, antagoniste compétitif d'affinité élevée pour les récepteurs aux BZD). Administré par voie intraveineuse, l'action est extrêmement rapide (< 1 minute) mais brève (demi-vie plasmatique, 30 minutes), d'où la nécessité de le réadministrer à plusieurs reprises pour maintenir l'antagonisme.
Le flumazénil est aussi indiqué en anesthésiologie, pour l'interruption d'une sédation ou d'une anesthésie générale induite et maintenue par une benzodiazépine [17].

→ Interactions à prendre en compte [17] :

- **Alcool** (boissons alcoolisées et médicaments contenant de l'alcool), médicaments dépresseurs du SNC. (Dérivés morphiniques et traitements de substitution, antipsychotiques, antidépresseurs, antihistaminiques H1, antihypertenseurs centraux...), cimétidine (potentialisation des effets sédatifs centraux → **associations déconseillées ou avec prudence.**
- **Morphiniques** (antitussifs et analgésiques), buprénorphine, barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale → **associations déconseillées.**
- **Phénytoïne** : variations des concentrations plasmatiques de phénytoïne (augmentation avec signes toxiques) → **association avec prudence.**
- **Buspirone** : risque de majoration des effets indésirables de la buspirone → **association avec prudence.**
- **Stiripentol** : inhibition du métabolisme hépatique du diazépam, d'où l'augmentation de ses concentrations plasmatiques, avec risque de surdosage → **association avec prudence,** surveillance clinique, dosage plasmatique de la BZD et adaptation éventuelle de Posologie.

F. Modalités de prescription et législation

Depuis 1991, la durée maximale de prescription est limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques. Cette restriction de la durée maximale de prescription a été un levier pour limiter les abus

Elle a été réduite de façon plus importante pour certains médicaments hypnotiques (par exemple, restriction des conditions de prescription et de délivrance du zolpidem par voie orale à compter d'avril 2017).

Pour certaines benzodiazépines particulièrement détournées notamment par les toxicomanes, la prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée est devenue obligatoire (clorazépate dipotassique et clonazépam). Par ailleurs, les indications de certaines benzodiazépines ont été restreintes.

Depuis 2012, la prescription initiale du clonazépam est également restreinte à certains prescripteurs (neurologue ou pédiatre) [25].

Le traitement doit être débuté par la dose minimale préconisée, qui sera augmentée si nécessaire jusqu'à la dose minimale efficace pour le patient sans toutefois dépasser la dose maximale.

Concernant les modalités d'arrêt du traitement, elles doivent être prévues et décidées avec le patient. Dès l'initiation du traitement, ce dernier doit être informé de la possibilité d'une diminution progressive de l'effet thérapeutique en cas d'administration durant plusieurs semaines (phénomène de tolérance), de la nécessité de décroissance progressive des doses (un syndrome de sevrage peut survenir en cas d'arrêt brutal) et de la possibilité d'une période de rebond qui peut être inconfortable.

Sauf exception, les BZD, qui ont pour indication l'anxiété, ne devraient pas être prescrites plus de 8 à 12 semaines, en y incluant le temps nécessaire à la diminution progressive des doses.

La durée recommandée pour les BZD hypnotiques n'est que de 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle, et de 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire.

On rappellera aux patients qu'il s'agit essentiellement de traitements symptomatiques, auxquels il convient d'associer une prise en charge spécifique du trouble sous-jacent (Psychothérapie, méthodes de relaxation, hygiène de vie...) [17].

Selon les recommandations, il n'y a pas lieu d'associer plusieurs BZD. Ces associations semblent d'ailleurs augmenter le risque de survenue de dépendance.

Les BZD anxiolytiques sont prescrites dans 50% des cas avec des médicaments antidépresseurs. La co-prescription se justifie au début du traitement de la dépression, chez les sujets avec anxiété et troubles du sommeil, en raison de l'action retardée des antidépresseurs.

Cependant, même si elles atténuent certains symptômes observés au cours des états dépressifs, elles n'ont pas d'action antidépressive et ne doivent pas être prescrites seules pour traiter un état dépressif. En effet elles laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance du risque suicidaire (notamment par intoxication médicamenteuse).

Chez les personnes âgées, la demi-vie des BZD peut s'allonger considérablement ; la posologie doit donc impérativement être réduite de 50 à 70 %.

Les BZD à demi-vie longue doivent être évitées, et on préfèrera des molécules à demi-vie courte (5 à 8 heures) ou intermédiaire (8 à 12 heures). La prescription initiale sera la plus brève possible et sera renouvelée après réévaluation [26].

L'effet sédatif, les troubles de la vigilance et/ou l'effet myorelaxant peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Une étude publiée fin 2012 a par ailleurs confirmé l'existence, dans la population française vivant à domicile, d'une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans [27].

La prescription chez l'enfant de moins de 15 ans et au cours de la grossesse doit rester exceptionnelle et d'une durée aussi brève que possible. Elle est à éviter en cas d'allaitement (passage dans le lait) et avec prudence chez les conducteurs de véhicule et les utilisateurs de machines (effet sédatif, baisse de la vigilance).

La dose sera systématiquement réduite de 50 à 70 % en cas d'antécédent de pharmacodépendance ou chez les patients souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique.

Les BZD sont contre-indiquées chez le sujet alcoolique ou toxicomane (majoration des effets sédatifs et du risque de dépression respiratoire) [17].

G. Données épidémiologiques en France [28]

Depuis 2000, la consommation de benzodiazépines a globalement diminué. Cette tendance à la baisse, momentanément interrompue entre 2010 et 2012, s'est poursuivie et s'est même accentuée en 2015.

En janvier 2012, l'Afssaps a publié un premier état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France et son évolution depuis 10 ans.

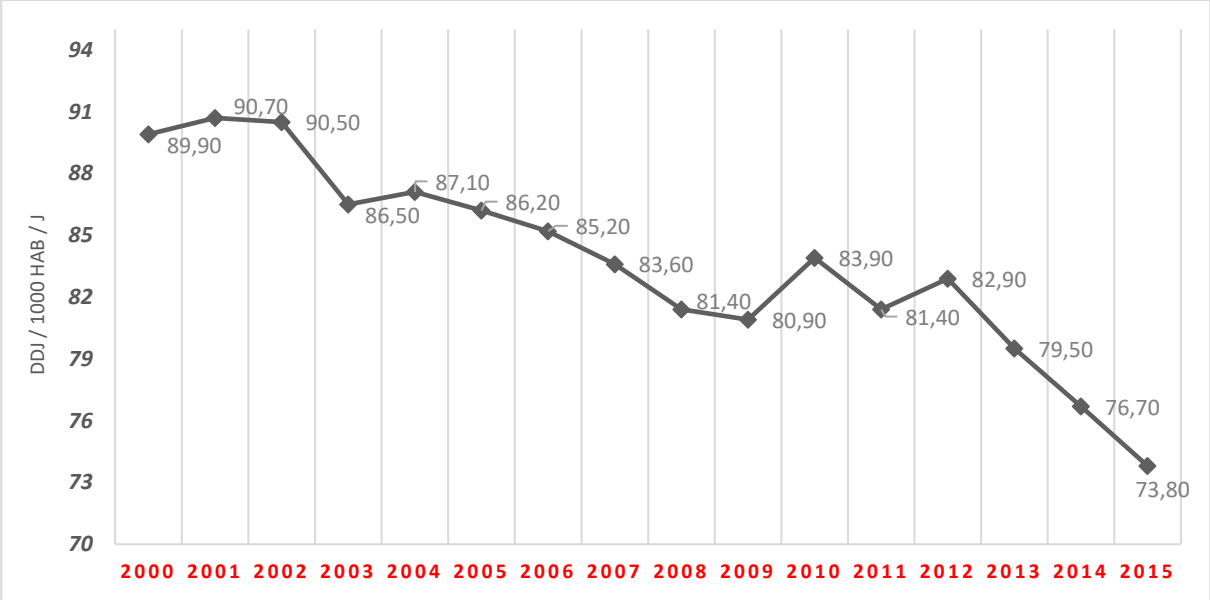


Figure 19 : Consommation totale de benzodiazépines de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j)

Dans ce rapport, malgré une tendance à la baisse depuis 2000, la consommation des benzodiazépines et molécules apparentées était élevée : 20% des français en consomment chaque année, avec une trop longue durée d'exposition chez un nombre élevé de patients.

En 2015, en France, 20 molécules sont commercialisées. En comparaison de 8 autres pays européens, la France se situe au 2ème rang de la consommation de benzodiazépines, derrière l'Espagne ; les états les moins consommateurs étant l'Allemagne et le Royaume-Uni.

A noter que la consommation européenne a diminué de 5,1 % entre 2012 et 2015, tandis qu'elle a baissé de 10 % en France.

1) Age et sexe

En 2014, ce sont les femmes qui consommaient le plus de benzodiazépines, avec un tiers des femmes de plus de 65 ans qui consommaient une benzodiazépine anxiolytique et 18 % une benzodiazépine hypnotique.

En 2015, la prévalence d'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques est plus élevée chez les femmes (16,6 %) que chez les hommes (9,7 %) quel que soit l'âge.

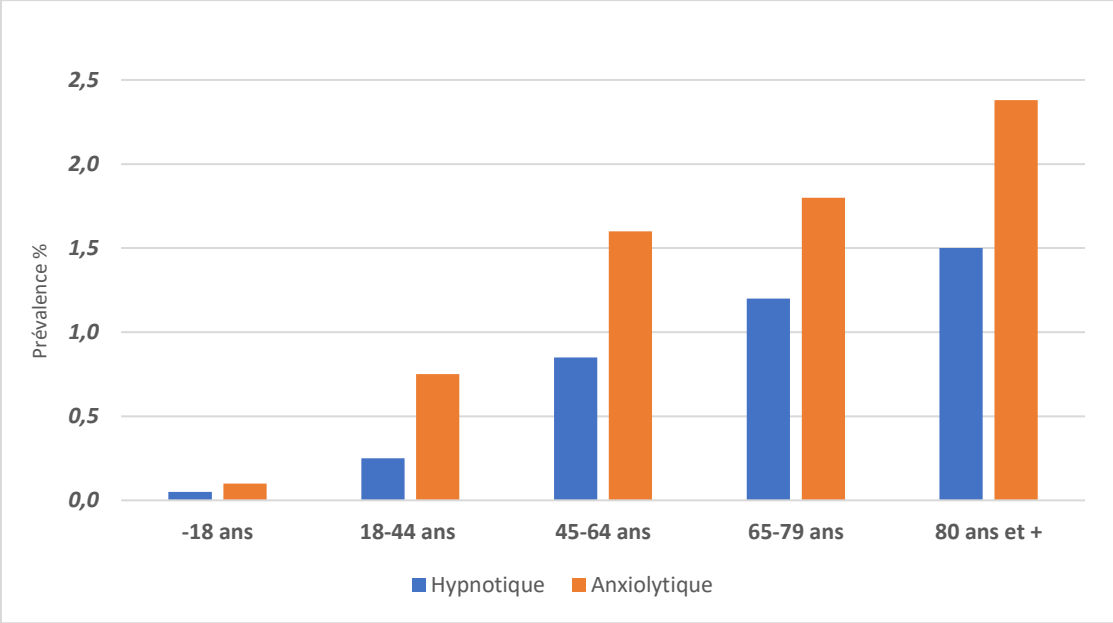


Figure 20 : Prévalence d'utilisation de benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique selon l'âge en France en 2015

Cette prévalence augmente avec l'âge et est maximale chez les femmes âgées de 80 ans et plus (38,3 %). Ainsi, 65 % des utilisateurs prévalents de benzodiazépines sont des femmes d'âge médian de 57 ans, dont 36 % de 65 ans ou plus. Les utilisateurs prévalents d'hypnotiques sont plus âgés, avec un âge médian de 60 ans.

Environ 40 % des consommateurs de benzodiazépines ont eu au moins un psychotrope concomitant et le plus fréquemment le psychotrope prescrit est un antidépresseur (30 %).

Les nouveaux utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques sont plus jeunes (âge médian de 49 ans et 22 % de sujets de 65 ans et plus, contre un âge médian de 57 ans et 36 % de sujets de 65 ans et plus parmi les utilisateurs prévalents). 28 % ont eu un antidépresseur associé.

2) Classes de benzodiazépine

En janvier 2014, le rapport montrait une reprise de la consommation entre 2010 et 2012 en raison de la progression de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques, et ce, malgré la baisse importante de la consommation du myorelaxant tétrazépam et de l'anticonvulsivant clonazépam.

L'alprazolam puis le zolpidem et le bromazépam étaient les benzodiazépines les plus consommées.

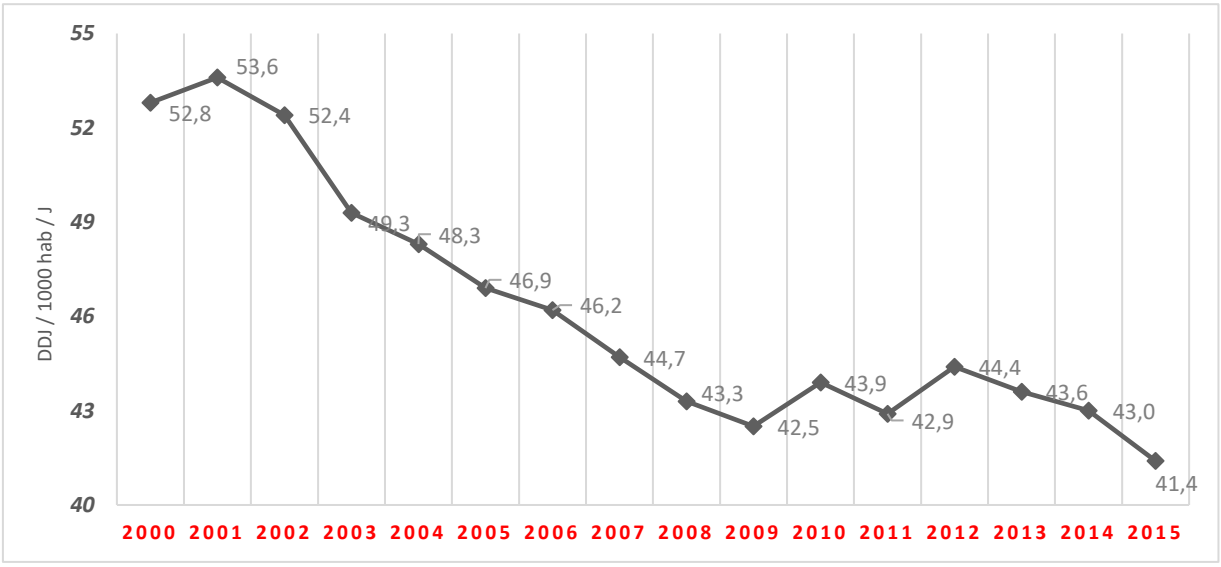


Figure 21 : Consommation de benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j)

Concernant la consommation française, les données de vente en ville indiquent que 64,6 millions de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques ont été vendues en 2015 (64,9 en 2010) et 46,1 millions de boîtes d'hypnotiques (48,2 en 2010).

Concernant le clonazépam, à la suite de la mise en place en 2011 et 2012 de mesures réglementaires plus strictes encadrant son accès, sa consommation a diminué de 5 millions de boîtes en 5 années (0,9 million en 2015 contre 5,9 millions en 2010, soit une diminution de plus de 84 %).

Toutefois, les données actualisées de consommation des benzodiazépines provenant de l'Assurance Maladie montrent que le nombre d'utilisateurs de benzodiazépines reste encore très élevé.

En 2015, environ 13,4 % de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine quelle que soit l'indication :

- 10,3 % une benzodiazépine anxiolytique,
- 5,6 % une benzodiazépine hypnotique
- 0,2 % une benzodiazépine à indication anticonvulsivante (clonazépam).

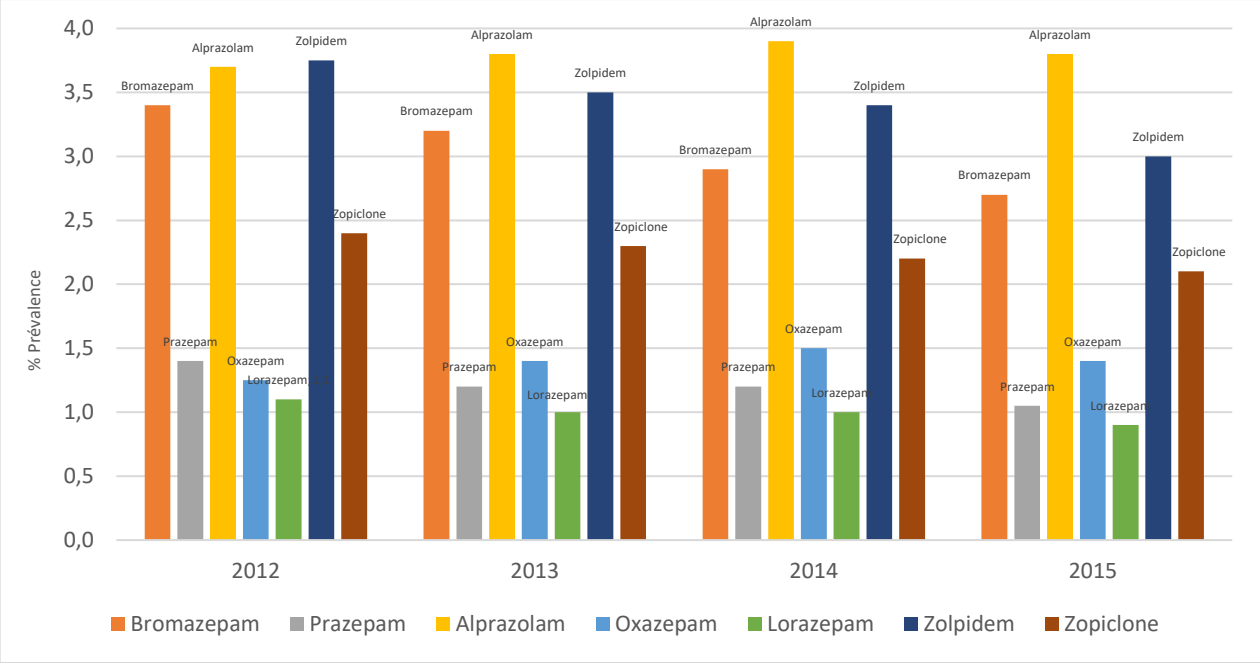


Figure 22 : Évolution de la prévalence des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques les plus fréquemment utilisées de 2012 à 2015

La proportion d'utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques est en baisse de 5,7 % en 2015 par rapport à 2012. Cette baisse est plus prononcée pour les hypnotiques (-12,8 %) que pour les anxiolytiques (-3,8 %).

La prévalence d'utilisation concomitante d'anxiolytiques et d'hypnotiques était également en diminution, passant de 3,1 % en 2012 à 2,7 % en 2015.

Les benzodiazépines anxiolytiques ou hypnotiques les plus utilisées sont l'alprazolam (3,8 %), suivi du zolpidem (3,1 %) et du bromazépam (2,7 %). On constate cependant une diminution de l'utilisation de zolpidem et de zopiclone, concordante avec la baisse de consommation des benzodiazépines hypnotiques au cours de la période.

Est également observée, une diminution de l'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue au profit d'anxiolytiques à demi-vie courte (alprazolam et oxazépam).

3) Initiation et durée d'utilisation

Dans le même temps, la proportion de français ayant débuté un traitement par benzodiazépines, quelle que soit l'indication, est de 5,4 %.
Ainsi, alors que la proportion de la population française ayant initié un traitement par benzodiazépine anxiolytique n'a pas évolué entre 2012 et 2015 (3,8 % correspondant à environ 2,3 millions de patients), une légère baisse d'initiation de benzodiazépines hypnotiques est observée (1,2 % de la population française en 2015, soit environ 744 000 patients, par rapport à 2012 avec 1,5 %).

Enfin, les durées de consommation étaient trop longues, allant jusqu'à plusieurs années, sans interruption de traitement pour certains patients.

Les traitements sont initiés par des médecins généralistes dans environ 82 % des cas. La durée du premier épisode de traitement est inférieure ou égale à 28 jours dans environ 76 % des cas et inférieure ou égale à 12 semaines dans 89 à 90 % des cas.

De 2012 à 2014, 14 à 15 % des nouveaux utilisateurs de benzodiazépines ont un premier épisode de traitement d'une durée non conforme aux recommandations, dont environ 2 % depuis plus d'un an.

4) Benzodiazépines et COVID-19 [29]

D'après l'étude EPI-PHAR jusqu'en Avril 2021, parmi les médicaments dont la consommation a augmenté, en fin de confinement et durant la période qui a suivi, figuraient des médicaments des troubles mentaux : les anxiolytiques et les hypnotiques.

La consommation d'antidépresseurs et d'antipsychotiques est restée proche du niveau attendu sur l'ensemble de la période, hormis un pic de délivrances transitoire observé en début de confinement.

Pour les anxiolytiques, après une augmentation de 18,6% des délivrances lors des 2 premières semaines de confinement on a observé une consommation au-dessus du niveau attendu de façon persistante depuis la fin Avril et jusqu'à la mi-Août 2020.
Au total, depuis la première semaine de confinement jusqu'à la première quinzaine de septembre 2020, c'est plus d'un million de délivrances sur ordonnance en pharmacie d'anxiolytiques qui est observé par rapport à l'attendu sur la même période.

Pour les hypnotiques, après une augmentation de plus de 11,8% des délivrances lors des 2 premières semaines de confinement on a observé une consommation au-dessus du niveau attendu de façon persistante depuis la fin Avril et jusqu'à la mi-Août 2020.

Au total, depuis la première semaine de confinement jusqu'à la première quinzaine de septembre 2020, plus de 478 000 délivrances sur ordonnance en pharmacie d'hypnotiques ont été observé par rapport à l'attendu sur la même période.

II. Présentation et résultats de l'étude à l'officine

Compte tenu des données épidémiologiques rapportées dans les chapitres précédents et des conséquences de la prise de BZD au long cours, j'ai souhaité réaliser une enquête au sein de l'officine dans laquelle j'exerce, afin d'avoir une meilleure connaissance des patients, de leur état de dépendance, de l'utilisation et de leur niveau de savoir sur ces médicaments.

Cette enquête permettrait de proposer à l'équipe officinale un guide d'accompagnement de ces patients à l'officine. Ce guide pourra être proposé via l'URPS-PACA pour des protocoles pluriprofessionnels.

A. Matériels et méthodes

1) Critères d'inclusions et d'exclusions des patients

L'étude menée à l'officine incluait divers critères d'inclusions et d'exclusions. Nous proposions l'étude aux patients après délivrance de leur ordonnance et des conseils associés. C'est seulement après quelques minutes de concertation, que nous décidions ou non de proposer au patient de participer à l'étude.

Dans un souci de pertinence et de compréhension, l'étude n'était pas proposée aux patients ne parlant pas ou ne sachant pas lire et écrire correctement le français.

Les patients atteints de maladies psychiatriques connues ou pour lesquels il existait un diagnostic posé de démence, de trouble neurologique ou cognitif ou suivis et traités au long cours pour un trouble bipolaire, un trouble psychotique ou ayant sur leur ordonnance un neuroleptique, étaient également exclus afin d'éviter tous biais de compréhension ou liés à l'utilisation d'autres traitements psychotropes.

Les patients venant pour une première délivrance de benzodiazépine(s) étaient exclus.
Ils devaient venir pour un renouvellement de leur(s) benzodiazépine(s) avec ou sans autre médicament sur l'ordonnance. Il n'y avait aucune sélection concernant l'âge ou le sexe des patients.
Enfin, dans un souci de praticité, les patients choisis devaient être déjà enregistrés et connus de la pharmacie.

2) Déroulement de l'étude

Cette étude a été mise en place dans l'officine dans laquelle j'exerce, officine de quartier située au 3 avenue Maréchal Foch dans le 4e arrondissement de Marseille.
Nous avons recruté nos patients directement au comptoir de l'officine du 04 Mars au 21 Mai 2021, lorsqu'ils venaient à l'officine pour la dispensation de leur(s) traitement(s) et selon des critères d'inclusion détaillés plus loin.

Nous avons établi un questionnaire anonyme qui reprenait les différents points d'étude présent dans le dossier épidémiologique de l'ANSM vu précédemment.
La mise en place de cette étude a pu être effectuée avec l'aide des pharmaciens de l'officine et se déroulait selon un protocole établi en amont.

Après dispensation des traitements, explications et conseils associés, il était proposé au patient choisi de remplir le document en répondant aux questions tout en précisant que ce questionnaire était strictement anonyme et qu'il n'influencerait en rien la prise en charge actuelle du patient dans notre officine.
La phrase d'« accroche » type était *« Je vois que vous prenez ce(s) médicament(s) depuis un certain temps et je voulais, si vous êtes d'accord, vous proposer de faire un bilan sur ce traitement en répondant à quelques questions afin de participer à notre étude »*

L'ensemble du questionnaire est à consulter en Annexe 1.

3) Le questionnaire

Nous avons donc réalisé un questionnaire anonyme, se basant sur les principaux points d'étude de l'ANSM vus précédemment, complété par plusieurs autres questions.

a. Informations générales du patient

Cette partie permettait de connaitre les données socio-démographiques du patient, le sexe et l'âge du patient, son mode de vie (vie seule ou pas) son statut (célibataire, marié(e), pacsé(e), veuf(ve), ou en concubinage), de savoir s'il gérait lui-même ses médicaments seul ou avec l'aide d'une autre personne.

Cette première partie permettait également de connaitre la profession et le niveau d'étude du patient (plus haut diplôme obtenu) et de savoir s'il avait déjà consulté un psychiatre, un neurologue ou aucun des deux.
Ce questionnaire étant anonyme, il était demandé au patient, dans un souci de saisi et de traitement des données, de ne renseigner exclusivement que ses initiales.

b. Caractéristiques médicales

La seconde partie, permettait de recueillir les principales caractéristiques médicales du patient avec plusieurs questions concernant l'état général du patient lui-même, puis des questions concernant son traitement ainsi que le questionnaire ECAB. Enfin, les deux dernières questions permettaient de savoir si le patient avait déjà reçu une fiche d'information sur son traitement et s'il souhaitait recevoir plus d'informations à ce sujet

État général du patient

Cette 1e sous partie est composée de 4 principales questions à choix multiples.
La première, permettait de savoir si le patient avait déjà présenté un des problèmes parmi l'anxiété, la dépression, la tentative de suicide, l'insomnie, l'épilepsie et la douleur chronique.
La 2e et 3e question permettaient de savoir si le patient présente ou présentait une dépendance a un produit (tabac, alcool, médicament, cannabis, cocaïne ou autre substance) ou à une activité (jeux, sport, travail, sexe ou autre activité).
Enfin il était demandé au patient le nombre de médicaments présents sur son (ses) ordonnance(s) au total (benzodiazépines inclues), sur une échelle allant de 1 à plus de 5.

Son traitement

Cette 2nde sous partie est composée de 12 questions. Le patient devait tout d'abord cocher la benzodiazépine qu'il consommait parmi une liste établie des 17 noms commerciaux et DCI. Il devait ensuite cocher si oui ou non il avait réussi à cocher sa(ses) benzodiazépine(s) sans regarder l'ordonnance ou la boite de médicament.
Il était par la suite demandé, dans 2 questions ouvertes, depuis combien de temps et pour quel(s) motif(s) ce(s) médicament(s) avaient été prescrit initialement et si ce motif était toujours valable.

Le patient devait répondre à la question de savoir s'il pensait que ce traitement traitait son (ses) problème(s), de citer au moins un effet indésirable de ce traitement, de savoir si pour le patient, ce traitement était temporaire ou à vie et s'il pouvait soulager ou guérir.

Ensuite, cinq questions permettaient de savoir si le patient avait déjà essayé d'arrêter ce traitement seul, s'il avait déjà pris une dose supérieure à ce qui était prescrit, s'il avait déjà oublié de prendre ce médicament, s'il avait déjà chuté ces derniers mois, et s'il avait remarqué une baisse de la qualité de son sommeil avec la prise de ce médicament.

Le patient devait ensuite noter la qualité de son sommeil sur une échelle allant de 1 à 10, et répondre aux questions de savoir si des thérapies non médicamenteuses avaient déjà été expérimentées (sophrologie, ostéopathie, acupuncture, hypnose, autre thérapie non médicamenteuse) et enfin de savoir s'il était intéressé pour se faire accompagner par son médecin ou pharmacien, afin de réduire sa consommation de médicaments.

Questionnaire ECAB

La troisième partie, inclue le questionnaire de l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB).
Cette échelle comporte des questions concernant certaines idées que le patient peut avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères qu'il prend.
Si une proposition correspond à ce que le patient pense vrai, il devait cocher la case « vrai », sinon il cochait la case « faux ». Il était indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse. Il en résultait une note allant de 0 à 10.
Un score ≥ 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

Fiche d'informations

La quatrième et dernière partie était composée de deux questions. La première était de savoir si le patient avait déjà reçu une fiche d'informations concernant ces traitements et si oui, il devait préciser de qui il l'avait reçu.
La seconde question permettait de savoir si le patient souhaitait recevoir plus d'informations sur ce traitement.

B. Résultats

L'étude nous a permis de recueillir une importante quantité d'informations sur un échantillon de 15 personnes composé de 6 hommes (40%) et de 9 femmes (60%). La moyenne d'âge est de 60,9 ans.

1) Informations personnelles du patient

Il apparait que pour plus de 6 patients interrogés consommateurs de benzodiazépine(s) sont célibataires (41%), 4 sont mariés (27%), 1 personne en concubinage (7%) et 1 veuf(ve) (7%). On notera également que 3 patients sur 15 n'ont pas répondu à cette question (20%).

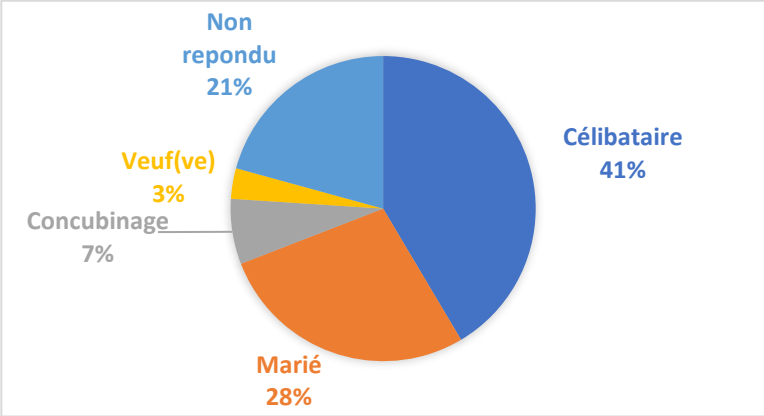


Figure 23 : Répartition selon le statut des patients

Sur notre échantillon, 9 patients ont répondu vivre seul et 14 sur 15 déclarent gérer leur prise de médicament seuls.

On retrouve également la répartition des patients selon leur niveau d'étude.

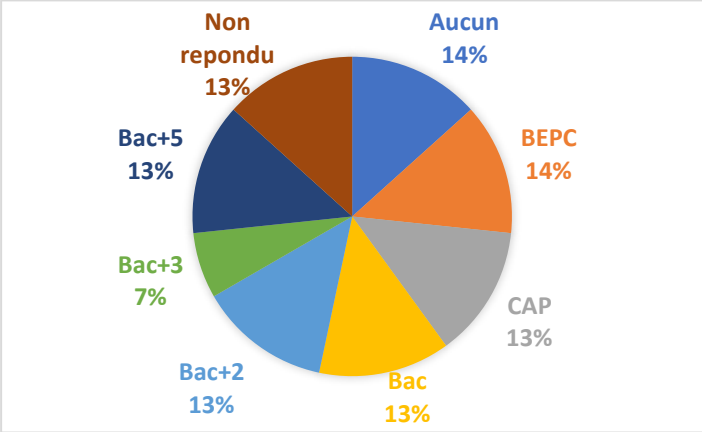


Figure 24 : Répartition selon le niveau d'étude des patients

13 patients sur 15 déclarent avoir déjà consulté un psychiatre (87%) et 4 déclarent avoir déjà consulté un neurologue (27%). Seul 1 patient déclare n'avoir consulté aucun de ces deux spécialistes.

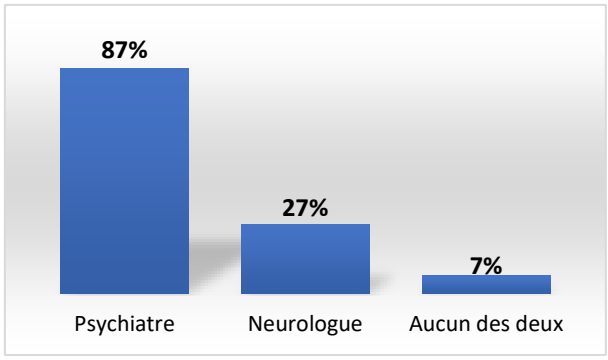


Figure 25 : Répartition des patients ayant déjà consulté un des spécialistes

2) État général du patient

Concernant l'état général des patients, 11 patients ont déjà présenté des problèmes d'anxiété (73%), 8 patients des problèmes d'insomnie et de dépression (53%), 7 de douleurs chroniques (47%), 2 de crises épileptiques (13%) et 1 patient a répondu avoir déjà tenté de se suicider (7%). Enfin 1 seule personne sur 15 interrogées indique n'avoir présenté aucun de ces problèmes (7%).

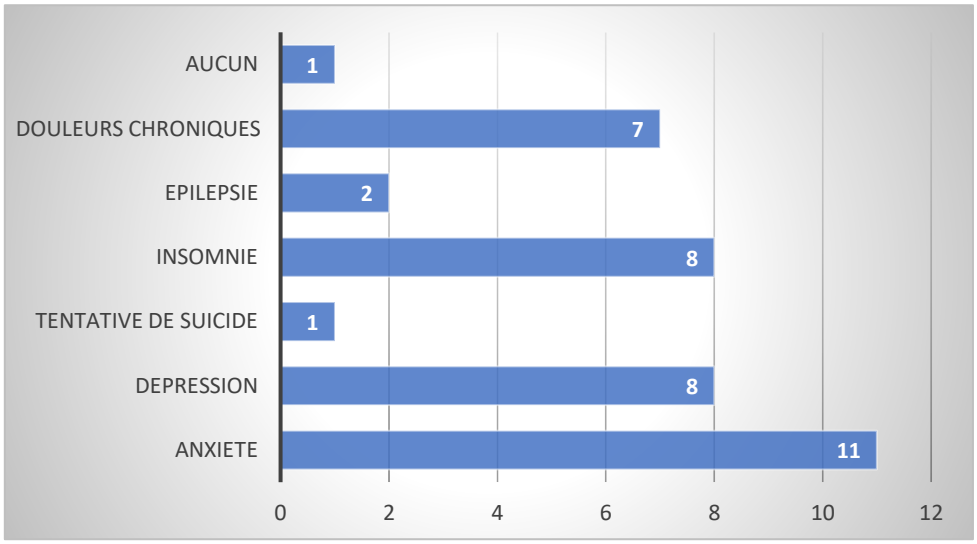


Figure 26 : Répartition des réponses de patients à la question « avez-vous déjà présenté les problèmes suivants ?»

Les deux prochaines questions permettent de connaitre les dépendances éventuelles des patients à un produit ou à une activité. Les résultats sont les suivants :

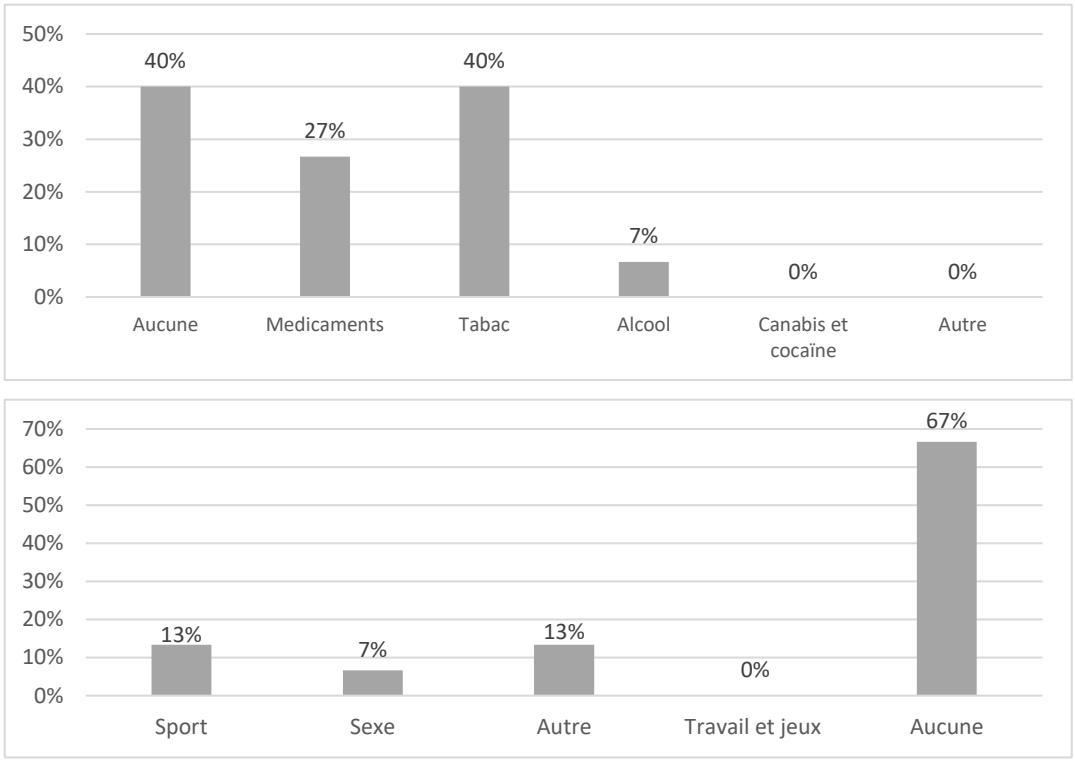


Figure 27 : Répartition des patients selon leur dépendance à un produit ou une activité

Enfin, à la question du nombre de médicaments présent sur leur(s) ordonnance(s), 2 patients ont déclaré avoir 2 médicaments et 3 médicaments (13%), 3 patients ont 4 médicaments (20%) et 6 patients ont déclarés avoir + de 5 médicaments sur leur(s) ordonnance(s) (40%).

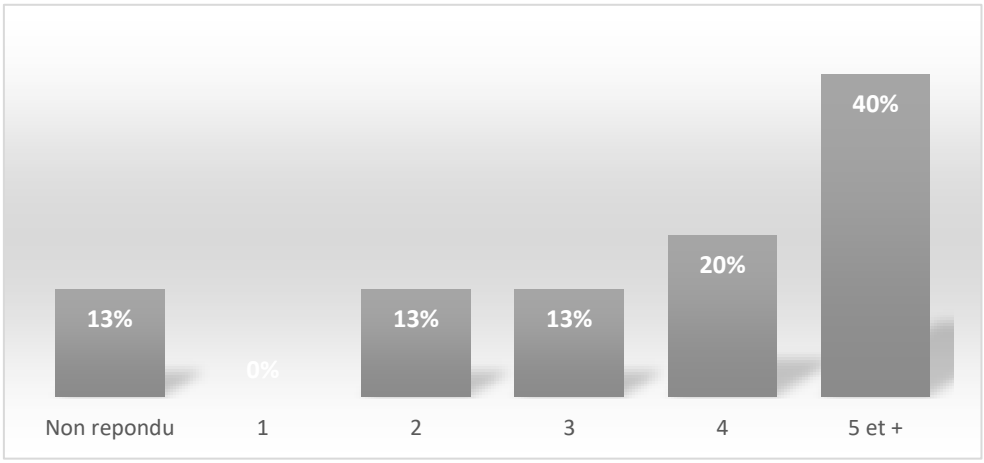


Figure 28 : Répartition des patients selon le nombre de médicament(s) présent(s) sur leur(s) ordonnance(s) en générale

3) Concernant le traitement

Il était demandé aux patients de cocher la molécule prise parmi une liste de benzodiazépines.

Les BZD les plus consommées dans notre échantillon sont pour 5 patients sur 15 le zolpidem et le bromazepam. Ensuite vient le lormétazepam pour 3 patients, suivie par le clobazam, le zopiclone et le prazépam avec 2 patients sur 15 qui indiquent consommer ces molécules.

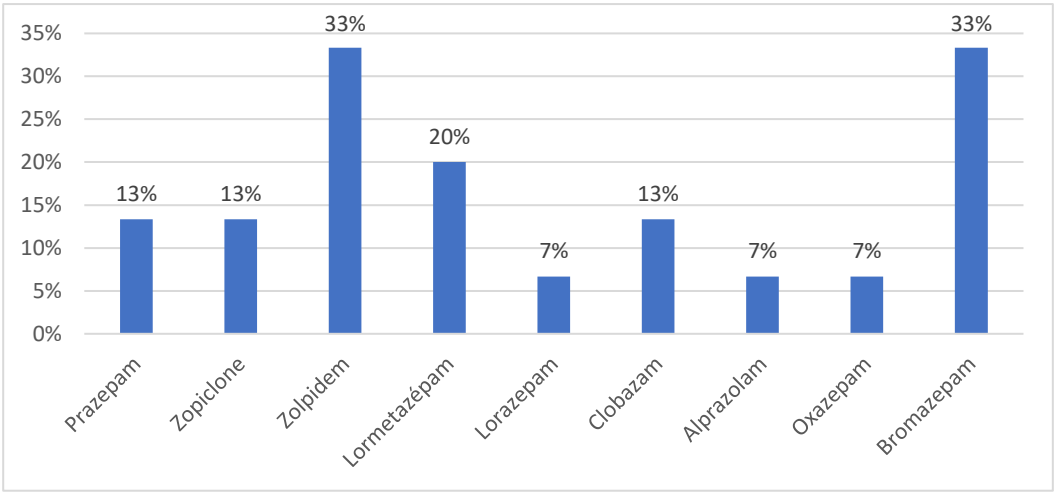


Figure 29 : Répartition des patients selon le type de benzodiazépines consommées

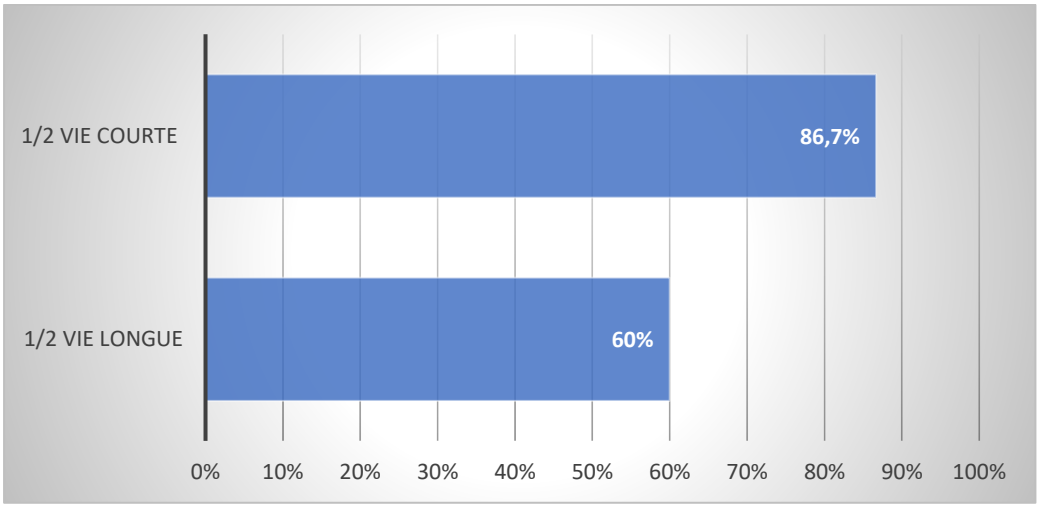
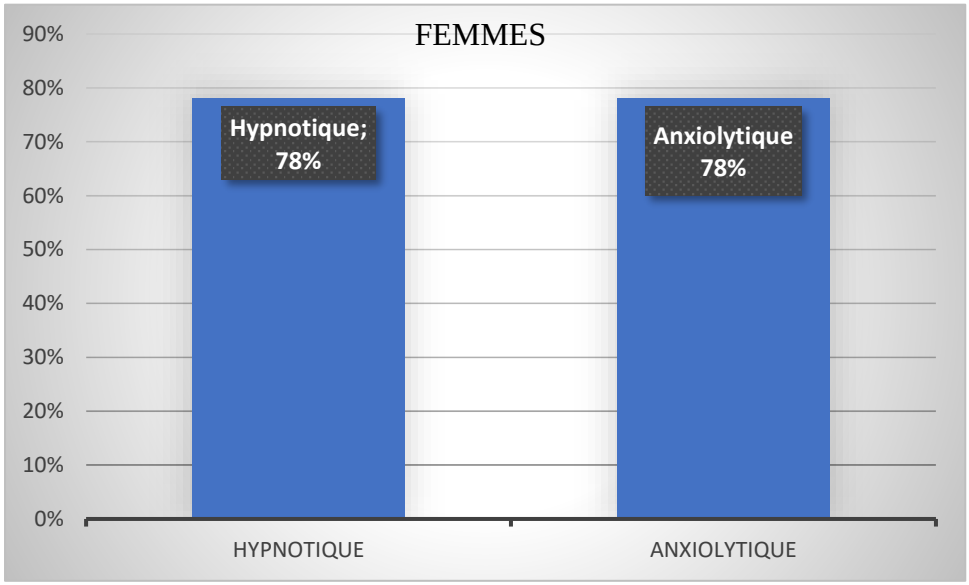


Figure 30 : Répartition des Benzodiazépines consommées selon leurs temps de ½ vie

14 des 15 patients (93%) sont parvenus à répondre à cette question sans devoir regarder la boite du médicament ou consulter leur ordonnance.

Concernant le sexe des patients, plus de 7 femmes sur 9 interrogées consomment au moins 1 anxiolytique (78%) mais également 7 femmes sur 9 qui consomment au moins un hypnotique (78%)



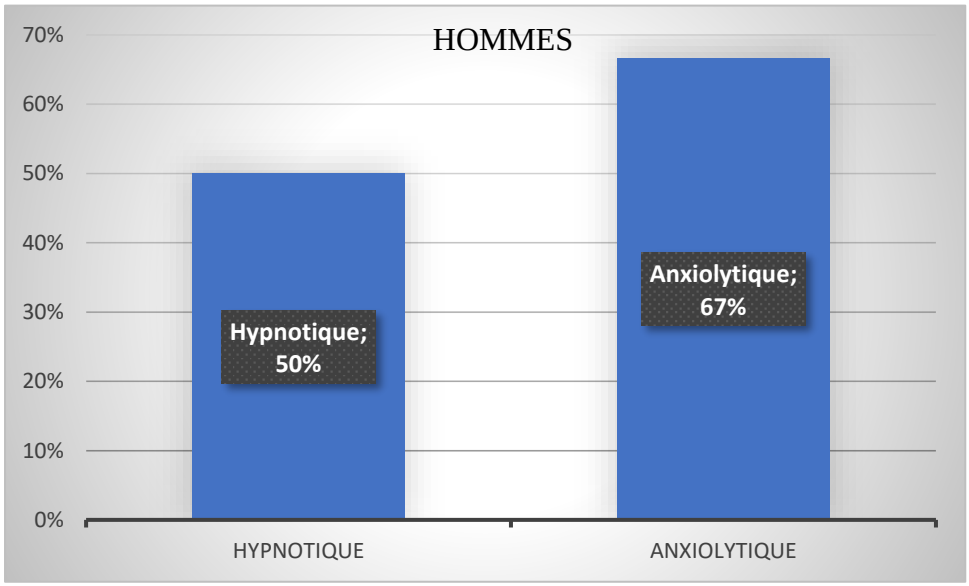


Figure 31 : Répartition des types de benzodiazépines consommés selon le sexe des patients interrogés

Ces médicaments sont consommés pour plus de 9 patients sur 15, depuis plus de 6 ans et depuis même plus de 18 ans pour près de 7 patients interrogés.

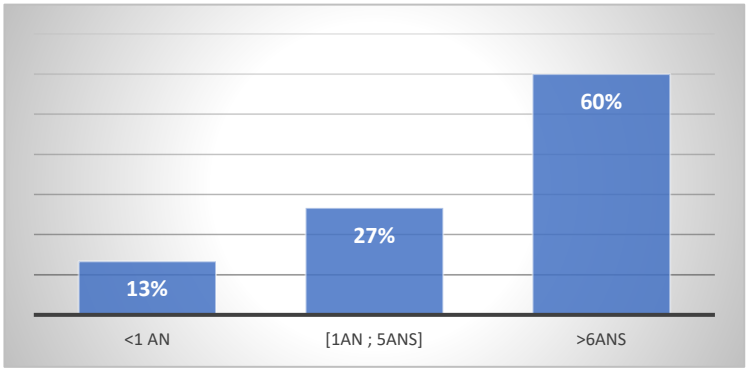


Figure 32 : Répartition des patients selon la durée de consommation de leur benzodiazépine

Le motif de prescription initial de ces molécules est dû, d'après les patients pour 5 d'entre eux à l'insomnie ou à l'anxiété, pour 4 patients à une dépression (27%), 3 à des douleurs chroniques (20%) et 1 à des crises épileptiques (7%).

1 patient sur 5 estime que cette prescription a été motivée par la perte d'un proche ou un burn-out.

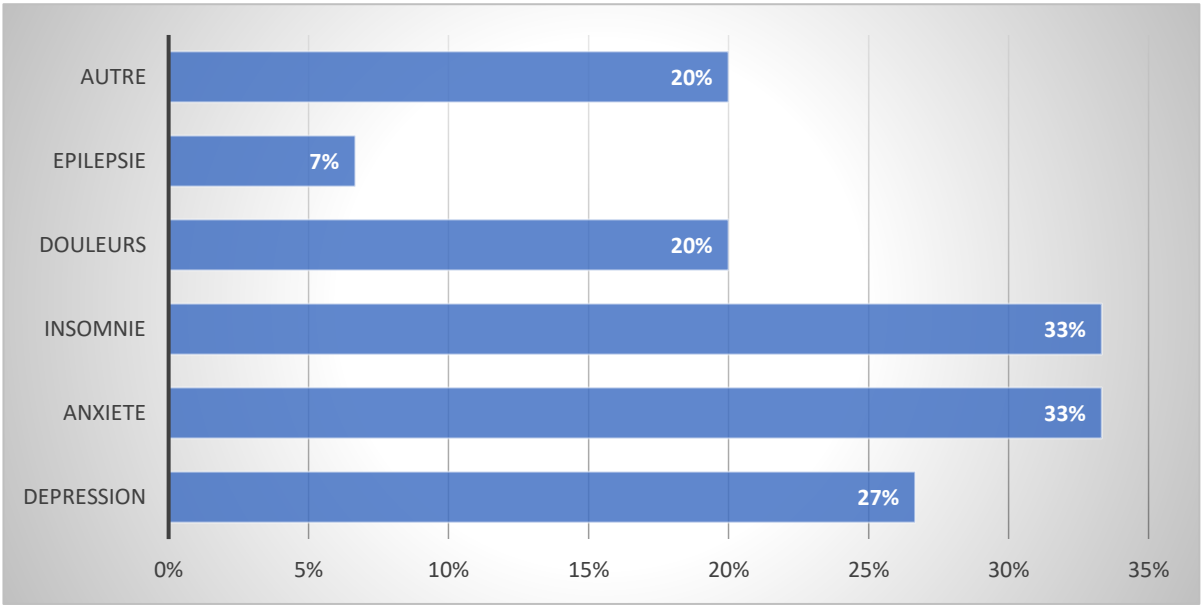


Figure 33 : Répartition des patients selon le motif de prescription initial de leur benzodiazépine

Pour 12 patients sur 15 interrogés, ce motif initial était toujours valable.

A la question de savoir si ce médicament traite ces problèmes, 14 ont répondu par l'affirmatif (93%).

Pour les patients interrogés, ce médicament :

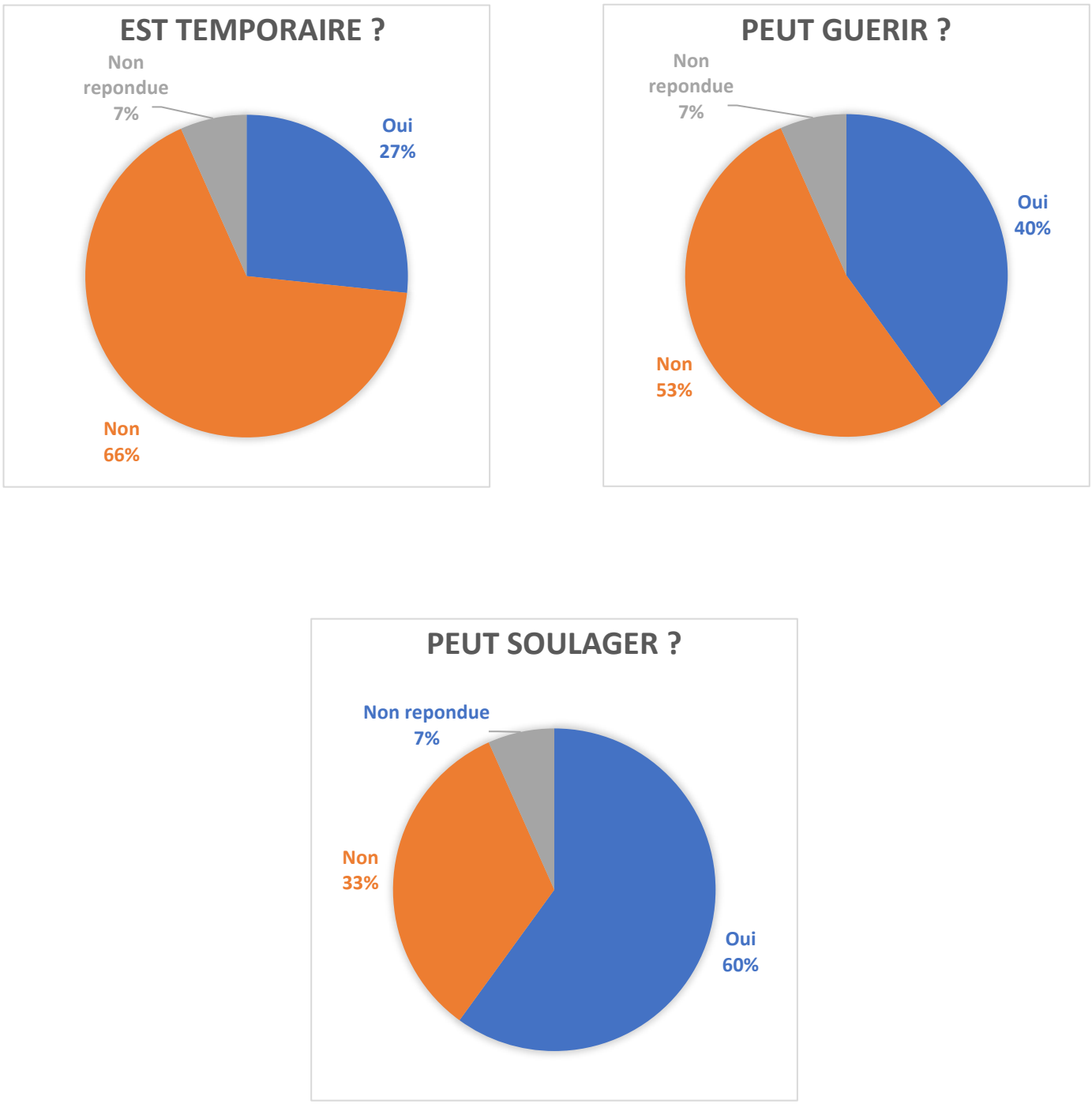


Figure 34 : Schéma de répartition des données selon les réponses des patients aux questions à choix multiples

A la question :

« Avez-vous déjà essayé d'arrêter ce médicament par vous-même ? », 6 ont répondu « oui » (40%), 9 ont répondu « non » (60%)

« Avez-vous déjà pris une dose supérieure à ce qui a été prescrit ? » 4 ont répondu « oui » (27 %), 10 ont répondu « non », 1 seule personne n'a pas répondu à cette question.

« Avez-vous déjà oublié de prendre ce traitement ? » 6 ont répondu « oui » (40%), 7 ont répondu « non » (47%), 2 personnes interrogées n'ont pas répondu.

« Avez-vous déjà chuté ces derniers mois ? » 5 personnes ont répondu « oui », 8 ont répondu « non » 53%, 2 n'ont pas répondu.

« Avez-vous déjà remarqué une baisse de la qualité de votre sommeil avec la prise de ce médicament ? » 2 ont répondu « oui » (13%), 12 ont répondu « non ». Seule 1 patient n'a pas répondu.

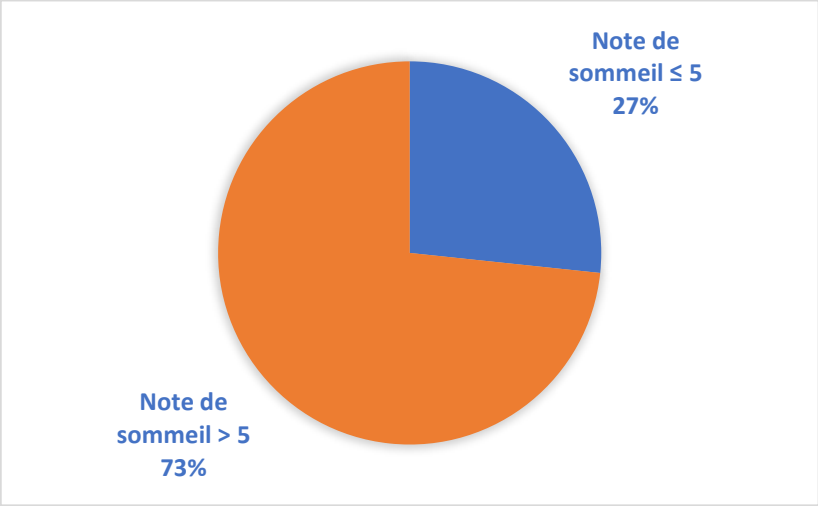


Figure 35 : Répartition des patients selon leur notation de la qualité du sommeil

11 patients notent la qualité de sommeil > 5/10 et 5 patients sur 15 pour des notes <5/10.
Plus d'un patient sur 2 a cité au moins un EI des benzodiazépines

A la question « avez-vous déjà expérimenté des thérapies non médicamenteuses ? », 9 patients ont répondu « non » et 6 ont déclaré avoir déjà consulté un de ces thérapeutes.

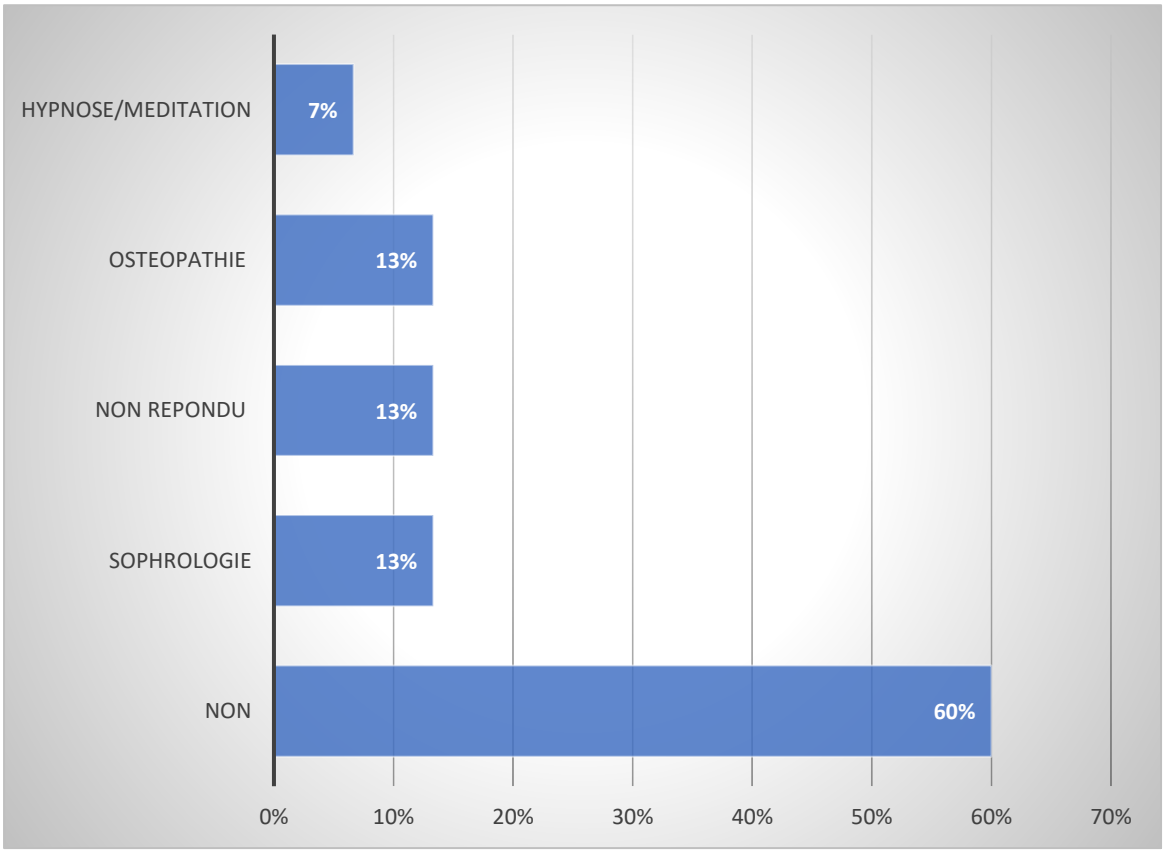


Figure 36 : Répartition des patients selon leur expérience de thérapies non médicamenteuses

Enfin, 6 des 15 personnes interrogées seraient potentiellement intéressées pour se faire accompagner par leur médecin ou pharmacien afin de réduire leur consommation de médicaments.

À noter que plus de la moitié des patients (8) a répondu ne pas être intéressée de recevoir plus d'information sur ce traitement.

4) Questionnaire ECAB

Concernant l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB), toutes les personnes interrogées ont répondu au questionnaire. 7 patients sur 15 apparaissent dépendants de ce traitement.

Pour rappel, une note supérieure ou égale à 6 révèle une dépendance importante aux benzodiazépines du patient.

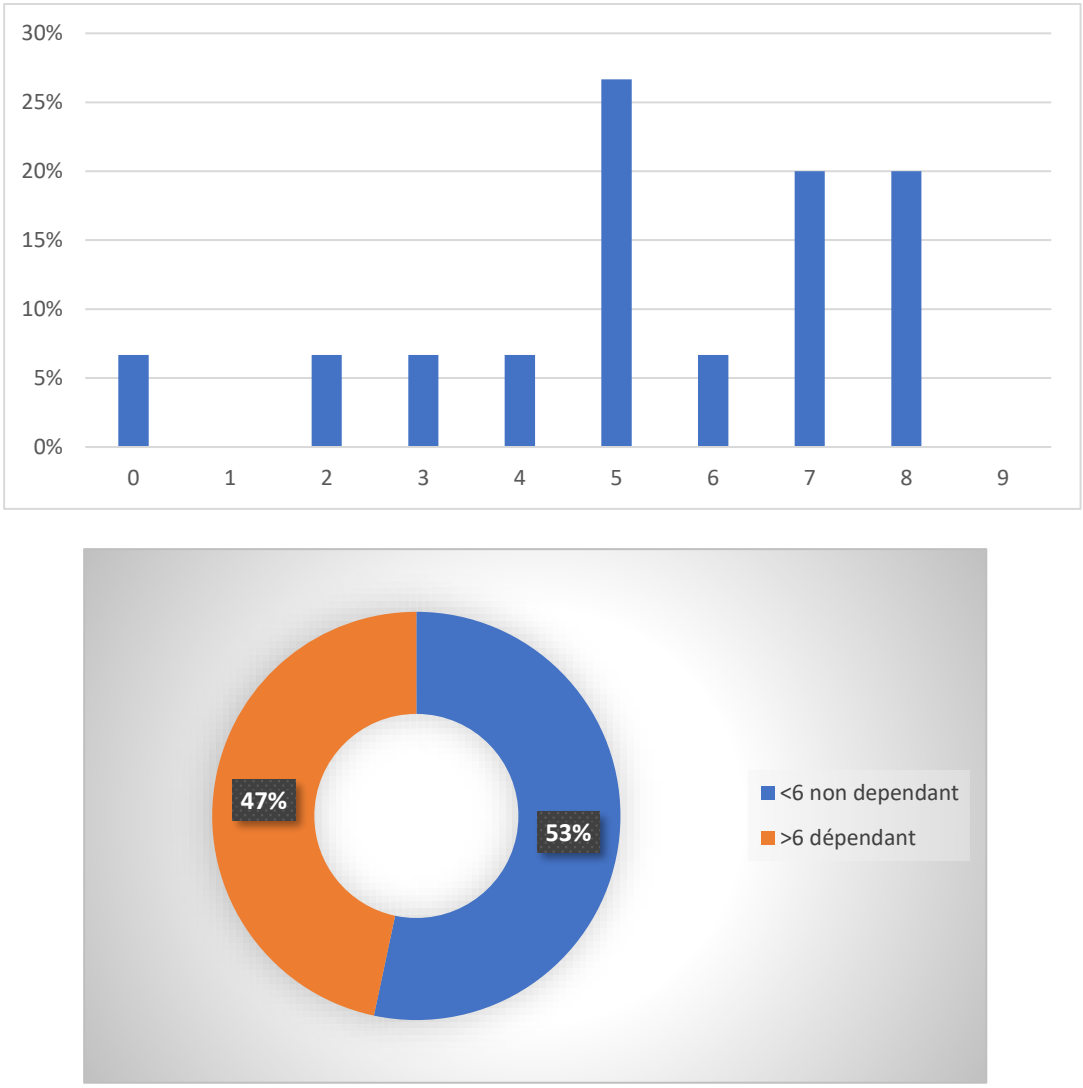


Figure 37 : Répartition des patients selon leur note au questionnaire ECAB

5) Fiche d'informations

Pour finir, seulement 2 patients ont déjà reçu une fiche d'informations concernant ce type de traitement, et 6 souhaiteraient recevoir plus d'informations sur ce traitement.

III. Analyse des résultats et perspective de prise en charge en officine

A. Analyse des résultats

Cette étude a décrit les connaissances et les comportements d'un échantillon de patients concernant leur traitement aux benzodiazépines dans notre officine.

Sur nos 15 patients interrogés, on notera que la quasi-totalité des patients connait son traitement et a réussi à citer son (ses) benzodiazépines sans avoir à consulter son ordonnance ou la boite du médicament (93%)

Néanmoins un peu plus d'une personne sur 2 parvient à citer au moins un EI et aucune n'a cité la dépendance. Ces chiffres peuvent mettre en avant un manque de sensibilisation des patients au risque de dépendance, visiblement sous-estimé voir méconnu des patients malheureusement concernés par cet effet (60% des patients interrogés prennent au moins une benzodiazépine depuis plus de 6 ans et 77% depuis plus d'un an).

On notera également que les personnes interrogées n'ayant pas réussi à citer au moins un EI sont celle qui consomment ces molécules depuis le plus longtemps. Ce manque d'information peut être un élément intéressant de perspective de prise en charge du patient.

On constate également que l'information donnée au patient actuellement, quelle qu'en soit l'origine semble insuffisante car seuls 13% des patients déclarent avoir reçu des informations concernant ces molécules.

A noter que très peu de patients souhaitent obtenir d'avantages d'informations concernant leur traitement (60%) et il serait intéressant d'explorer au cours d'un entretien quelles en sont les raisons. On peut peut-être penser que le patient a peur de la vérité, peur de devoir l'arrêter, un sentiment d'insouciance ou tout simplement un désintérêt pour le médicament. Néanmoins, retenons que près de 40% des personnes interrogées souhaitent recevoir ces informations.

Les différentes questions à choix multiples permettent de mettre en évidence de fausses croyances concernant les benzodiazépines. En effet, 66% des patients pensent que c'est un traitement à vie et 40% pensent qu'il peut les guérir.
On peut imaginer que ces patients n'ont pas reçu d'information nécessaire et n'ont pas à l'idée qu'il est possible et même nécessaire d'arrêter ce traitement. Enfin, il est aussi question de l'interprétation de ces questions de différentes manières pour le patient et qui entraine potentiellement un biais de confusion possible et non vérifiable.

L'association entre le niveau d'étude et la consommation de BZD ne semble pas être mise en avant ici. En effet, 33% des consommateurs de BZD ont un niveau d'étude supérieur à un bac + 2 ou équivalent, contre seulement 27% n'ayant pas obtenu le baccalauréat.
Cependant 75% des personnes diplômées d'un bac +2 et supérieur, parviennent à citer au moins un EI contre seulement 33% pour les personnes n'ayant pas le diplôme du bac.
Cela montre que l'association entre le niveau d'étude et la connaissance du traitement semble malgré tout, effective.

On peut également mettre en avant le fait que très peu de patients consultent d'autres thérapeutes ou ont recours à de thérapies non médicamenteuses (60%). Cela peut s'expliquer par le fait que ces consultations sont rarement prises en charge, mais également d'un manque d'intérêt et d'information sur le rôle que ces disciplines peuvent avoir sur la baisse de la dépendance aux benzodiazépines.

Sur les 15 patients de notre échantillon, presque la moitié d'entre eux obtient un score ECAB>6 soit 47% des patients potentiellement dépendant de leur traitement renforçant une nouvelle fois l'idée d'un manque d'information et de sensibilisation important sur le risque de dépendance vis-à-vis de cette classe médicamenteuse.

Les principaux problèmes rencontrés par nos patients et mis en avant dans cette étude sont l'anxiété (73%), l'insomnie (53%), la dépression (53%) et les douleurs chroniques (47%).
Ce sont potentiellement ces 4 axes majeurs sur lesquels la prise en charge devra s'appuyer pour faire baisser le nombre de consommateurs et la dépendance à ce traitement.

On peut constater que très peu de patients connaissent une dépendance à une activité particulière mais que 27% connaissent ou ont connu une dépendance aux médicaments.

Ce chiffre est inquiétant sachant que 40% de ces mêmes patients ont plus de 5 médicaments sur leur ordonnance habituelle. Il est donc important de coopérer avec les médecins prescripteurs sur la nécessité de réduire ou d'optimiser la prise en charge globale du patient compte tenu des chiffres de dépendance aux médicaments pour certaines personnes.

Les BZD les plus consommées dans notre étude sont le bromazépam (33%) et le zolpidem (33%) qui sont respectivement à visées anxiolytique à durée de demi-vie longue et hypnotique de demi-vie courte. Il semble étonnant, connaissant les modalités de prescription du zolpidem, qu'il fasse partie des plus prescrits. On peut expliquer cela par la moyenne d'âge (60ans) de notre échantillon et la volonté des prescripteurs d'éviter les BZD de ½ vie plus longue comme le montre également le rapport sur la consommation des benzodiazépines de l'ANSM de 2015.

Cependant dans 80% des cas, il apparaît que le bromazepam était consommé depuis + de 10 ans. Cela montre peut-être une réticence des patients à vouloir changer leur traitement pris initialement à visée anxiolytique depuis des années, avec la crainte que le nouveau soit moins efficace.

Le fait que 20% des patients interrogés estiment que cette prescription de BZD est motivée par un burn-out ou la perte d'un proche implique de devoir mieux accompagner et conseiller ces patients. En effet, il serait peut-être utile d'orienter ces patients vers des produits plus naturels, moins à risque de dépendance (phytothérapie…), sachant que malgré l'usage de BZD, le motif initial du traitement reste toujours valable.

Bien qu'une grande partie de consommateurs de BZD les utilise pour des problèmes d'insomnie, 27% des patients notent la qualité de sommeil comme < 5/10 et 13% remarquent même une baisse de la qualité de leur sommeil. Les BZD ne règlent pas tout et c'est sur ce point qu'il serait vraiment utile de travailler en collaboration avec le médecin traitant.

Enfin, il faut noter que 33% des personnes consommatrices interrogées dans cette étude indiquent avoir chuté au cours de ces derniers mois. Ce chiffre doit nous alerter.
En effet, d'après le Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine en 2014, la chute est la première cause de mortalité accidentelle chez le sujet âgé (environ 12 000 décès par an).

Selon l'Organisation Mondiale de Santé, plus de 425 000 chutes mortelles ont lieu chaque année, ce qui constitue la deuxième cause de décès par traumatisme involontaire, après les décès provoqués par des accidents de la route.
La loi de Santé Publique du 9 août 2004 avait dans son objectif 99 pour ambition d'améliorer les connaissances relatives aux circonstances et facteurs déterminants des chutes, notamment en institution, et de tenter entre 2004 et 2008 de réduire de 25 % le nombre de personnes de plus de 65 ans ayant fait une chute dans l'année : cette démarche politique traduisait la volonté de ne pas considérer la chute comme une fatalité et de sensibiliser les soignants à la prévention des traumatismes et à la promotion de la sécurité [30].
De ce fait, il est pressant d'agir pour éviter la survenue de chûtes entrainant des incapacités graves, des séquelles psychologiques, une altération de la qualité de vie, des coûts de prise en charge pour la société…

B. Limites de l'étude

La population dans cette étude est un échantillon assez restreint contrairement aux diverses études sur le sujet. Notre étude a été réalisé exclusivement dans la même officine de quartier, excluant possiblement certains autres profils.

Il est possible que certaines questions n'aient pas été comprises et interprétées de la même façon selon les patients.
De plus, le fait que certaines questions soient d'ordre très privées, aient pu conduire certains patients à ne pas être complètement honnêtes dans leurs réponses.
Certaines questions ont fait appel à une impression ou croyance du patient, perception compliquée à évaluer, propre à chacun, d'un patient à un autre.

Près de 50% des personnes interrogées n'ont pas répondu à toutes les questions, certaines par défaut de compréhension du questionnaire d'autre par manque de temps, par oubli ou même volontairement pour certaines.

Les informations enregistrées dans le logiciel d'aide à la dispensation de l'officine étant quand même assez limitées et celui-ci étant notre seule source d'informations sur le patient sélectionné, il y a pu avoir certains biais de sélection sur les patients choisis.

Enfin, bien que notre questionnaire soit le fruit d'un travail personnel, inspiré de certains travaux réalisés ultérieurement, nous n'avons pas utilisé de questionnaires validés officiellement hormis l'échelle ECAB et nos résultats sont donc à comparer avec prudence à la littérature.

IV. Perspective d'amélioration : Guide d'accompagnement du patient traité par benzodiazépine, à l'officine

Inspiré par nos résultats et par les études sur le sujet [31] , nous avons entrepris de réaliser un guide à destination des pharmaciens d'officine afin de parfaire la dispensation de ces molécules.

Ce guide, permettra de rappeler au pharmacien les principaux points à aborder avec son patient lors d'une dispensation de benzodiazépine [32] [27], [29], [32]–[46].

Dans une volonté de mieux informer les patients, il sera axé sur la gestion de l'anxiété, de l'insomnie [47], des différents moyens de prise en charge non médicamenteuse avec des alternatives en médecine douce, des conseils en phytothérapie et le rappel des principales mesures hygiéno-diététiques.

Ce guide est à retrouver en annexe 2.

V. Conclusion

L'objectif de notre étude était d'évaluer l'usage et la connaissance qu'ont les patients consommateurs de longue durée de benzodiazépines, afin d'en tirer des perspectives de prise en charge par le pharmacien d'officine.
Il est clair que la connaissance des patients concernant leur traitement par BZD est largement insuffisante et que les pharmaciens officinaux ont un rôle important à jouer en matière de prévention et d'information sur ces traitements mais également dans la détection des cas d'abus, de mésusages, ou de falsification d'ordonnance.

Les perspectives d'amélioration de la prise en charge de ces patients, notamment par le pharmacien d'officine ouvrent de nouvelles perspectives.
Cependant il sera nécessaire de lancer une vraie mission de santé publique en coopération étroite avec le médecin traitant, afin de mener à bien cet objectif.
En effet, seule la pluridisciplinarité permettra une prise en charge complète du patient à l'image des campagnes anti-tabac. La promotion des méthodes alternatives telles que l'acupuncture, l'ostéopathie, la sophrologie mais aussi le remboursement de professionnels paramédicaux et l'accès à d'autres produits plus naturels et moins à risque de dépendance doivent être les solutions prioritairement envisagées.

Enfin, il est important que l'information transmise soit adaptée voire personnalisée pour le patient, notamment en fonction de son niveau d'étude et donc de ses capacités de compréhension et de mémoire. La croyance du patient sur son traitement est un point essentiel permettant de guider le praticien sur le travail d'information restant à effectuer.

A l'avenir, il semble important de sensibiliser les patients dès la 1^{e} prescription aux risques liés à la prise de BZD mais également les prescripteurs sur une réévaluation plus régulière du motif de prescription initial.

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 : Structure de base des benzodiazépines
Figure 2 : Structure chimique des 5-phenyl-1,4-benzodiazépines 7-Halogenées non substituées en 2'
Figure 3 : Structure chimique des 5-phenyl-1,4-benzodiazépines 7-Halogenées substituées en 2'
Figure 4 : Structure chimique des 5-phenyl-1,4-benzodiazépines 7-Nitrées
Figure 5 : Structure chimique des triazolo-benzodiazepines
Figure 6 et 7 : Structure chimique des imidazolés et imidazolone
Figure 8 : Structure chimique des thiénodiazpines
Figure 9 : Structure chimique des 5-phenyl-1,5-benzodiazépine
Figure 10 : Structure chimique des apparentés benzodiazépines
Figure 11 : Relation structure activité des benzodiazépines
Figure 12 : Structure du récepteur GABAa
Figure 13 : Site de fixation du GABA et des BZD sur le récepteur GABAa
Figure 14 : Évolution du potentiel membranaire du neurone avec l'utilisation de BZD
Figure 15 : Correspondance entre régions et actions essentielles du cerveau
Figure 16 : Liste des Benzodiazépines indiquées dans la prise en charge des manifestations anxieuses sévères et / ou invalidantes
Figure 17 : Liste des Benzodiazépines indiquées dans la prise en charge des insomnies
Figure 18 : Liste des Benzodiazépines principalement indiquées dans la prise en charge des crises convulsives
Figure 19 : Consommation totale de benzodiazépines de 2000 à 2015
Figure 20 : Prévalence d'utilisation de benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique selon l'âge en France en 2015
Figure 21 : Consommation de benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2015
Figure 22 : Évolution de la prévalence des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques les plus fréquemment utilisées de 2012 à 2015
Figure 23 : Répartition selon le statut des patients
Figure 24 : Répartition selon le niveau d'étude des patients
Figure 25 : Répartition des patients ayant déjà consulté un des spécialistes

Figure 26 : Répartition des réponses de patients à la question « avez-vous déjà présenté les problèmes suivants ?»
Figure 27 : Répartition des patients selon leur dépendance à un produit ou une activité
Figure 28 : Répartition des patients selon le nombre de médicament(s) présent(s) sur leur(s) ordonnance(s) en générale
Figure 29 : Répartition des patients selon le type de benzodiazépines consommées
Figure 30 : Répartition des Benzodiazépines consommés selon leur temps de ½ vie
Figure 31 : Répartition des types de benzodiazépines consommés selon le sexe des patients interrogés
Figure 32 : Répartition des patients selon la durée de consommation de leur benzodiazépine
Figure 33 : Répartition des patients selon le motif de prescription initial de leur benzodiazépine
Figure 34 : Schéma de répartition des données selon les réponses aux patients aux questionnaire à choix multiples
Figure 35 : Répartition des patients selon leur notation de la qualité du sommeil
Figure 36 : Répartition des patients selon leur expérience de thérapies non médicamenteuses
Figure 37 : Répartition des patients selon leur note au questionnaire ECAB

ABREVATIONS

BZD = Benzodiazépine
TOC = Trouble Obsessionnel compulsif
CI = Contre-indication
EI = Effet indésirable
ECAB = Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines
DDJ = Dose Définie Journalière

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire connaissance et usage des patients traités par benzodiazépine

EVALUATION – USAGE DES BENZODIAZEPINES

Ce document est un questionnaire anonyme, utilisé comme support étude pour la rédaction d'une thèse d'exercice de Docteur en Pharmacie et dont le but est d'évaluer la connaissance et l'usage des patients traités par Benzodiazépine.

Il est demandé de répondre aux questions en toute honnêteté.

Merci par avance pour votre contribution.

I. INFORMATIONS GENERALES

Initiale nom : ☐

Initiale prénom : ☐

Age : **Sexe** : Homme / Femme

Vous êtes : ☐ Célibataire ☐ En concubinage ☐ Marié(e) ☐ Pacsé(e) ☐ Veuf (ve)

Vous vivez seul : ☐ Oui ☐ Non

Vous gérez vos médicaments seul : ☐ Oui ☐ Non, précisez :……

Indiquez votre profession (si aucune profession cochez ☐) :

Votre plus haut diplôme obtenu :

Vous avez déjà consulté : ☐ un psychiatre ☐ un neurologue ☐ aucun des deux

II. CARACTERISTIQUES MEDICALES

- **Concernant votre état Général**

A/ AVEZ-VOUS DÉJA PRÉSENTÉ LES PROBLÈMES SUIVANTS :

☐ Aucun ☐ Anxiété ☐ Dépression ☐ Tentative de suicide ☐ Insomnie ☐ Épilepsie ☐ Douleur chronique

B/ PRÉSENTEZ-VOUS, OU PENSEZ VOUS PRESENTER UNE DEPENDANCE A UN DES PRODUITS SUIVANT :

☐ Non ☐ Tabac ☐ Alcool ☐ Médicaments ☐ Cannabis ☐ Cocaïne ☐ Autre, précisez : ……

C/ PRÉSENTEZ-VOUS, OU PENSEZ-VOUS PRESENTER UNE DEPENDANCE A L'UNE DE CES ACTIVITES :

☐ Non ☐ Jeux ☐ Sport ☐ Travail ☐ Sexe ☐ Autre, précisez : ……

D/ CONCERNANT VOTRE TRAITEMENT EN GENERAL, COMBIEN DE MEDICAMENTS SE TROUVENT SUR VOTRE OU VOS ORDONNANCES AU TOTAL ?

☐ Je ne sais pas ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ + de 5, précisez : ……

Page 1/3

- **Concernant votre traitement**

  - VEUILLEZ COCHER LE/LES MEDICAMENT(S) QUE VOUS PRENEZ DANS LA LISTE SUIVANTE (Le nom entre parenthèse est le nom générique) :

☐ XANAX® (Alprazolam)
☐ STILNOX® (Zolpidem)
☐ TEMESTA® (Lorazépam)
☐ LEXOMIL® (Bromazepam)
☐ SERESTA® (Oxazépam)
☐ IMOVANE® (Zopiclone)
☐ LYSANXIA® (Prazépam)
☐ NOCTAMIDE® (Lormétazepam)
☐ VALIUM® (Diazépam)
☐ TRANXENE® (Clorazépate)
☐ URBANYL® (Clobazam)
☐ HAVLANE® (Loprazolam)
☐ VERATRAN® (Clotiazépam)
☐ VICTAN® (Loflazépate)
☐ MOGADON® (Nitrazepam)
☐ NORDAZ® (Nordazépam)
☐ NORMISON® (Témazépam)

  - AVEZ-VOUS PU REPONDRE A LA QUESTION PRÉCEDENTE SANS REGARDER VOTRE ORDONNANCE OU LA BOITE DU MEDICAMENT ? ☐ Oui ☐ Non
  - DEPUIS COMBIEN DE TEMPS PRENEZ-VOUS CE(S) MEDICAMENT(S) ?

    .....
  - POUR QUEL MOTIF CE(S) MEDICAMENT(S) A-T-IL ÉTÉ PRESCRIT INITIALEMENT ?

    .....
  - CE MOTIF EST-IL TOUJOURS VALABLE ? ☐ Oui ☐ Non
  - PENSEZ-VOUS QUE CE(S) MEDICAMENT(S) TRAITE VOS PROBLEMES ? ☐ Oui ☐ Non
  - POUVEZ VOUS CITER LES RISQUES OU EFFETS INDESIRABLES LIÉS A LA PRISE DE CE TYPE DE MEDICAMENT ? ☐ Non ☐ Oui, précisez au moins 1 effet : .....

    .....
  - POUR VOUS, CE MEDICAMENT :
    - Est temporaire ? ☐ Oui ☐ Non
    - Est un traitement à vie ? ☐ Oui ☐ Non
    - Peut vous soulager ? ☐ Oui ☐ Non
    - Peut vous guérir ? ☐ Oui ☐ Non
  - AVEZ-VOUS DEJA :

- Essayé d'arrêter ce traitement par vous-même ? ☐ Oui ☐ Non
- Pris une dose supérieure a ce qui a été prescrit ? ☐ Oui ☐ Non
- Oublié de prendre ce médicament ? ☐ Oui ☐ Non
- Chuté ces derniers mois ? ☐ Oui ☐ Non
- Remarqué une baisse de la qualité de votre sommeil avec la prise de ce médicament ☐ Oui ☐ Non

- NOTEZ LA QUALITE DE VOTRE SOMMEIL ENTRE 1 (mauvais) ET 10 (excellent) :
  1☐ 2☐ 3☐ 4☐ 5☐ 6☐ 7☐ 8☐ 9☐ 10☐

- AVEZ-VOUS DEJA EXPERIMENTÉ DES THERAPIES NON MEDICAMENTEUSES ?
  ☐ Non ☐ Sophrologie ☐ Ostéopathie ☐ Acupuncture ☐ Hypnose ☐ Autre, précisez :.....

- SERIEZ-VOUS INTERESSÉ POUR VOUS FAIRE ACCOMPAGNER PAR VOTRE MEDECIN OU PHARMACIEN AFIN DE REDUIRE VOTRE CONSOMMATION DE MEDICAMENT ?
  ☐ Oui ☐ Non

- **Questionnaire ECAB**

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.

*Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case **« vrai »** ; cochez la case **« faux »** dans le cas contraire.*

*Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse **« vrai »** ou **« faux »,** même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.*

RAPPEL - Nom du/des médicament(s) concernés :

	Vrai	Faux
Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	☐1	☐0
Ce médicament est pour moi comme une drogue	☐1	☐0
Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	☐1	☐0
J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	☐1	☐0
J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	☐1	☐0
J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	☐1	☐0
Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	☐1	☐0
Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	☐1	☐0
Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	☐1	☐0
Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	☐0	☐1

- **Pour finir…**

  - AVEZ-VOUS DEJA RECU UNE FICHE D'INFORMATION CONCERNANT CE(S) TRAITEMENT(S) ?
    ☐ Non ☐ Oui, précisez où vous l'avez reçu .....

  - AIMERIEZ VOUS RECEVOIR PLUS D'INFORMATION SUR CE TRAITEMENT ?
    ☐ Non ☐ Oui

-- MERCI DE REMPLIR ET DE REMETTRE LE PLUS RAPIDEMENT POSSIBLE CE FORMULAIRE A VOTRE PHARMACIEN --

Annexe 2 : Accompagnement du patient à l'officine

ACCOMPAGNEMENT DU PATIENT A L'OFFICINE



Les Benzodiazépines

1

Cher(e)s pharmacien(ne)s d'officine,

La crise du COVID-19 a impacté le moral des français. De nombreuses personnes se sont senties seules et démunies face à une situation d'anxiété, de stress ou d'insomnie durant cette période.

Le constat est clair : la consommation d'anxiolytiques et de somnifères est importante.

Vous dispensez une benzodiazépine à votre patient pour un renouvellement ou pour la première fois :

Accompagnez-le dans son parcours de soins et soyez à l'écoute. Ce guide vous permettra de parfaire votre dispensation, en prodiguant de nombreux conseils pratiques.

Le pharmacien reste encore le professionnel de santé de proximité le plus accessible et nos patients ne sont pas toujours informés des effets et des risques de ce type de médicament. Cette situation conduit aujourd'hui à un mésusage et une survenue importante de dépendance lié à ces molécules.

Ne soyons pas démunis !

Et si on essayait de faire réduire la consommation d'anxiolytiques et de somnifères ?

Alors ?

Cap ou pas cap ?

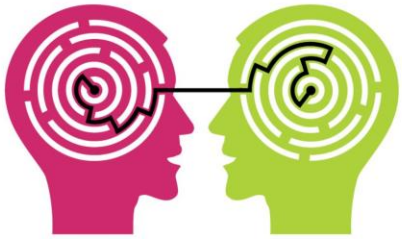
ETAPE 1

EXPLIQUER LA BENZODIAZEPINE A SON PATIENT

Les « Benzodiazépines », ce nom vous est-il familier ? Vous savez comment elles fonctionnent ? si oui, rien d'anormal, vous êtes pharmacien ou professionnel de santé. Mais pour la majorité de vos patients, ce nom ne signifie rien. Rien d'anormal la aussi. Vos patients ne sont pas des professionnels de santé, et ont donc une approche différente des médicaments.



3



Il est prouvé qu'il existe une relation entre l'observance, le bon usage et la compréhension d'un traitement [1].

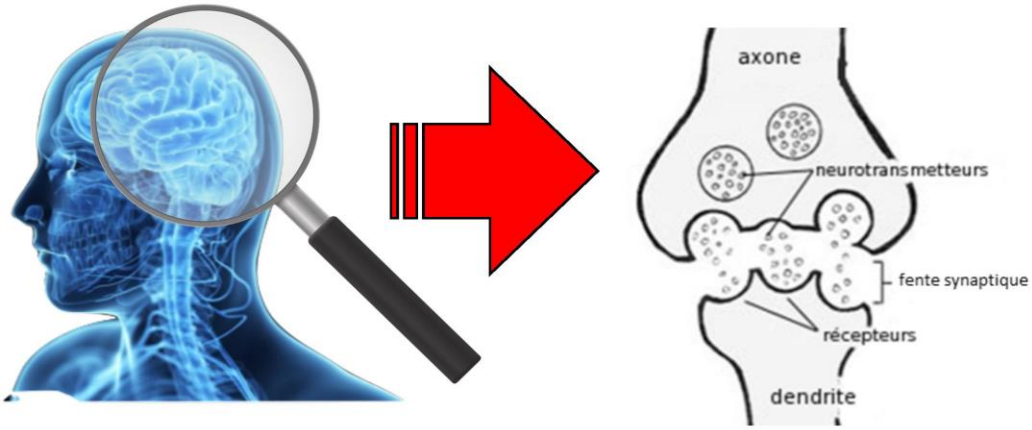
De ce fait il est important d'expliquer au patient le fonctionnement du médicament. Malheureusement, cette explication n'est pas toujours aisée pour le pharmacien face à un patient sans formation scientifique avancée.

- **Illustrez vos explications**

Vous pourrez expliquer à votre patient que :

« Les neurones communiquent entre eux dans un espace appelé synapse, grâce à des molécules, les neurotransmetteurs.

Il en existe de nombreuses variétés. Le sentiment d'angoisse est associé à une ***hyperactivité*** *des neurones impliqués dans les émotions »*



« Le rôle des anxiolytiques est donc de ralentir l'activité de ces neurones en jouant sur des neurotransmetteurs spécifiques. En l'occurrence, sur un neurotransmetteur appelé GABA, dont le rôle est de réguler l'activité des neurones.



En se fixant sur le récepteur du neurone, le GABA permet l'entrée de molécules qui ralentissent l'activité du neurone, un peu comme une clé qui ouvre une porte et permet l'entrée de molécules relaxantes.
*Les benzodiazépines vont "**booster**" ce système de régulation naturelle en rendant le récepteur plus perméable.*
Elles vont permettre à la « porte » de s'ouvrir plus grand pour laisser rentrer une quantité plus importante de molécules relaxantes. »

- **Quelques précisions**

Il est important d'expliquer à votre patient que prendre un médicament n'est pas une fatalité. Le principal étant d'en faire un usage conforme aux recommandations.
En effet, il existe pour ce type de molécule un risque de dépendance qui apparait très fréquemment et pour lequel les patients sont rarement prévenus correctement.
La page suivante vous permettra de rappeler ces effets à votre patient.

Si les benzodiazépines sont efficaces, leur consommation régulière ont de nombreux effets secondaires comme des troubles de la mémoire, de la concentration ou du sommeil et une dépendance qui peut s'installer très rapidement en quelques semaines.
Or, plus de la moitié des patients sous traitement, le sont depuis plus de deux ans !

1) ATTENTION : Il ne faut jamais les arrêter du jour au lendemain sans avis médical.

2) **Ces médicaments soignent seulement les symptômes mais n'en guérissent pas les causes d'insomnie ou d'anxiété.**
Ce ne sont pas des traitements à vie, mais des traitements ponctuels destinés à traiter des symptômes passagers.

3) **Il est important d'être informé que l'efficacité des benzodiazépines est limitée dans le temps et qu'une accoutumance peut s'installer en moins d'un mois de traitement !**

- Elles peuvent également donner des réactions paradoxales telles qu'un comportement agressif ou violent, de la confusion et des hallucinations.
- Elles diminuent la vigilance au volant et Il est d'ailleurs interdit de conduire sous l'influence de calmants ou de somnifères.

RAPPEL : La combinaison d'alcool et de benzodiazépines est à éviter absolument !



SON ANXIETE

Il est utile de résumer avec le patient le mécanisme d'apparition de l'anxiété et du stress. En effet ces signes sont naturellement une réponse de notre organisme à un danger ou une situation particulière.
Lorsque ces situations deviennent intenses et plus fréquentes on parle de troubles anxieux [2].

Selon la HAS, 15% des adultes de 18 à 65 ans présentent des troubles anxieux sévères sur une année donnée, et 21% en présenteront au cours de leur vie [3].

Il est donc important d'assurer une prise en charge complète et efficace qui diminue ces symptômes mais qui permet également d'accompagner ces patients.

○ Rappel des mesures hygiéno-diététiques

Le respect de rythmes réguliers de sommeil, d'une alimentation équilibrée, et d'une activité physique régulière et adaptée sont les principales mesures à rappeler à votre patient.

Certaines études relèvent par exemple, que la pratique d'activité physique régulière est associée à une importante réduction des états dépressifs et anxieux [4].



L'activité physique peut être considérée comme une aide thérapeutique aux approches psychothérapeutiques et pharmacologiques de la dépression et de l'anxiété. Elle semble constituer un type de traitement, qui semble être négligé jusqu'ici.

○ Prise en charge thérapeutique

Tout en rappelant au patient la nécessité d'un suivi régulier avec son médecin traitant ou psychiatre, il peut être opportun de proposer au patient en parallèle, une prise en charge par une médecine douce.

En effet, certaines études préconisent ces thérapies afin de réduire la consommation de benzodiazépines [5].

Certains patients peuvent être réfractaire à contacter ces thérapeutes du fait du tarif de la consultation, non remboursée par la sécurité sociale. Cependant, il est fréquent de constater aujourd'hui que de nombreuses mutuelles intègrent dans leur contrat, une prise en charge de ces consultations et il faut en informer nos patients.

○ Alternatives naturelles

La phytothérapie occupe une place primordiale dans la prise en charge de l'anxiété. Les vertus des plantes sont étudiées depuis des milliers d'années.



Nous présenterons ici les principales plantes que vous pourrez leur conseiller. Ces plantes sont le plus souvent présentes et associées dans plusieurs spécialités en pharmacie. La **valériane**, tout comme la **passiflore** ou la **mélisse** sont indiquées dans l'anxiété légère.

Cependant, les traitements à base de phytothérapie ne sont pas dénués de tout effets secondaires. En effet, les plantes utilisées pour réduire les effets de l'anxiété légère peuvent provoquer une baisse de la vigilance dans la journée et se révéler dangereuses pour les personnes conduisant un véhicule par exemple. Certaines peuvent interagir avec de nombreux médicaments en modifiant l'absorbance et augmenter les effets d'autres plantes (exemple de la valériane, substrat du cytochrome P450: inhibiteur faible du CYP3A4,2C9,2C19,2D6 [6]).

○ Outils de liaisons

L'échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression scale) est un instrument permettant de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Ce test est représenté par un questionnaire comportant 14 items côtés de 0 à 3. Il permet de dépister et d'évaluer les troubles anxieux et dépressifs.
Il sert de référence et doit être transmis au médecin traitant pour améliorer le suivi du patient [7].



DU SOMMEIL

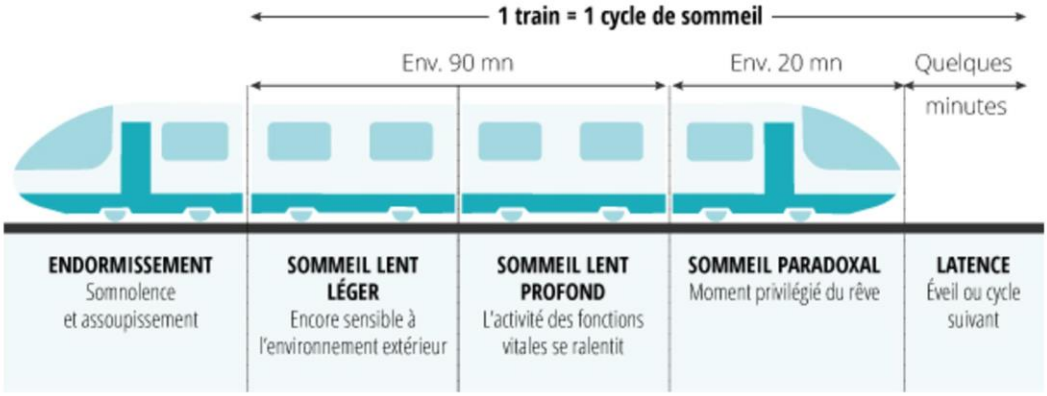
L'insomnie, ce trouble qui touche entre **15 et 20% des français** [8] est un problème majeur de notre société et une des principales cause de consommation de benzodiazépines.

L'insomnie correspond à une **insuffisance de sommeil en quantité ou qualité**, alors que les conditions environnementales sont favorables au sommeil [9].

Le manque de sommeil a un impact négatif à long terme sur l'état de santé du patient chez qui on constatera une dégradation de la qualité de vie, l'aggravation de maladies chroniques (HTA, Diabète…) mais également des sautes d'humeur, des difficultés de concentration…

- **Les cycles du sommeil**

Il est donc important de rappeler au patient le fonctionnement des cycles du sommeil et des rythmes réguliers. Vous trouverez un schéma principal pour vous guider dans ce résumé avec votre patient.



« Durant la première phase, dite de "sommeil lent léger " (un simple bruit peut vous réveiller), succède celle de "sommeil lent profond" rendant le cerveau insensible aux stimulus extérieurs, c'est la plus récupératrice d'un point de vue musculaire et cellulaire. La phase suivante nous plonge dans le "sommeil paradoxal", consacrée aux rêves et à la restructuration psychique. »

- **L'importance des règles hygiéno-diététiques**

L'insomnie est une pathologie pour laquelle le respect des mesures hygiéno-diététiques est primordiale. En effet, la stricte application de ces mesures, par exemple chez la femme enceinte dans le cas d'insomnies légères et sans comorbidités, peuvent suffire [10].

Voici donc une liste non exhaustive de quelques mesures, à rappeler à vos patients souffrant de cette pathologie :

- Vérifier l'environnement où vous dormez : température, lumière, literie…
- Se coucher quand on a vraiment envie de dormir sans lutter afin de ne pas rater le train du sommeil.
- Éviter les repas tardifs trop copieux, difficiles à digérer ainsi que la prise d'excitants, après 16h (thé, café…).
- Éviter une activité tardive qui retarde l'endormissement (activité physique, écran…) mais privilégier yoga et lecture.

Il peut être bénéfique de parler au patient de la mise en place d'un « rituel » de l'endormissement constant et régulier (habitude d'une prise de tisane, lecture d'un livre, une douche tiède…).

Ce rituel autour du sommeil peut permettre de retrouver progressivement un retour au sommeil normal.



- **Bien-être botanique**

Certaines plantes possèdent des propriétés inductrices de sommeil comme l'Eschscholtzia, la passiflore, l'aubépine ou encore la valériane.





On peut également citer : la ballote pour ses propriétés antispasmodiques, la mélisse, le tilleul ou l'avoine.





Du coté des huiles essentielles, on retrouvera la lavande vraie, la camomille noble ou encore l'essence de citron. Ces HE seront bien entendus à utiliser par voie orale, inhalée, en bain ou en massage sur le plexus solaire, le long de la colonne vertébrale ou la plante des pieds après préparation et dilution convenable [11].



o Et la mélatonine ?

La baisse de la consommation de benzodiazépine apparait comme un enjeu de santé publique et il semblerait que la mélatonine pourrait apporter une réponse partielle à l'insomnie, en évitant le recours aux benzodiazépines et apparentées. En effet, cette hormone secrétée naturellement par la glande pinéale participe au contrôle des rythmes circadiens et favorise le sommeil.

Il est important d'expliquer au patient que la baisse de la sécrétion de mélatonine par le corps après un certain âge est un processus physiologique, qui signe l'apparition d'insomnie.
Le rapport efficacité/tolérance de la mélatonine LP apparaît d'après l'ANSM favorable à court terme [12].

Il peut donc être bénéfique d'orienter le patient vers des spécialités à base de mélatonine aux doses adaptées, avec une forme galénique adaptée (par exemple spray de mélatonine pour les réveils nocturnes fréquents), associées éventuellement à des plantes aux propriétés inductrices de sommeil.

o Thérapies non médicamenteuses

L'approche médicamenteuse, qu'elle soit naturelle ou pas, ne constitue pas la seule réponse au problème de l'insomnie.
En effet, les interventions de thérapeutes de médecine douce permettraient d'obtenir des résultats et une amélioration de la qualité de sommeil pendant plus de 6 mois notamment chez la personne âgée [13].

- **Outils de liaison**

Pour l'insomnie comme pour l'anxiété, il existe des méthodes d'évaluation et de suivi de cette pathologie : l'agenda du sommeil.

Sur 3 semaines minimum de préférence, l'agenda du sommeil permet de relever nuit après nuit les informations liés au sommeil [14].

Le patient note au quotidien les évènements du coucher et de son sommeil (l'heure de coucher, le temps d'endormissement, les réveils nocturnes et le cas échéant, leurs fréquences, l'heure de réveil et de lever, l'état de veille et/ou de somnolence diurne, les siestes éventuelles…)[15]



Cet agenda sera communiqué et discuté avec le médecin traitant, afin d'améliorer la prise en charge et le suivi du patient.

NOS SOURCES

[1] Bernard-Leclerc, Juliette, Conort, Ornella, Bacq, Yannick, et Antier, Daniel, « Impact d'un programme d'éducation thérapeutique sur les connaissances, l'observance et la satisfaction des patients traités pour hépatite chronique virale C », *Educ Ther Patient/Ther Patient Educ*, vol. 3, nº 1, 2011

[2] « Troubles anxieux », *Inserm - La science pour la santé*. https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/troubles-anxieux

[3] Guide du médecin-troubles anxieux. https://.hassante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux. pdf

[4] M. G. De Matos, L. Calmeiro, et D. Da Fonseca, « Effet de l'activité physique sur l'anxiété et la dépression », *La Presse Médicale*, vol. 38, nº 5, mai 2009

[5] http://thesesante.ups-tlse.fr/1028/1/2015TOU31078.pdf

[6] https://www.afsos.org/wp-content/uploads/2019/10/Livret-ok_compressed.pdf

[7] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil__echelle_had.pdf

[8] C. Chan-Chee, V. Bayon, J. Bloch, F. Beck, J.-P. Giordanella, et D. Leger, « Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux », *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, vol. 59, nº 6, déc. 2011.

[9] « Insomnie », *Inserm - La science pour la santé*. https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie

[10] J. Taillez - Thèse

[11] https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2017/11/images-commission-therapies-complementaires-insomnies.pdf

[12] https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009 11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf

[13] S. Pallesen, I. H. Nordhus, et G. Kvale, « Nonpharmacological interventions for insomnia in older adults: a meta-analysis of treatment efficacy. », *Psychotherapy: theory, research, practice, training*, vol. 35, nº 4, p. 472, 1998.

[14] http://www.reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/2009/01/agenda_2p.pdf

[15] « L'agenda du sommeil : un outil pour de bonnes nuits | SommeilSanté ». http://sommeilsante-jprs.fr/blog/lagenda-du-sommeil-un-outil-pour-de-bonnes-nuits (consulté le juill. 05, 2021).

ICI,
NOUS AIDONS NOS PATIENTS



A ETRE MOINS DEPENDANTS DES MEDICAMENTS

17

BIBLIOGRAPHIE

[1] « Mort de Leo Sternbach (1908-2005), l'inventeur du Valium ».

[2] A. Duboy, « Surconsommation des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en France: perspectives d'amélioration de la prescription et du sevrage en médecine générale ».

[3] « Les politiques publiques pour favoriser le bon usage des benzodiazépines - Ministère des Solidarités ».

[4] http://ordre.pharmacien.fr

[5] Pr Rathelot, « Cours L3S2- Pharmacie ».

[6] M. Rolland, « Apport de la phytothérapie dans le sevrage aux benzodiazépines », Université de Nantes, 2015.

[7] « Suspension des autorisations de mise sur le marché du tétrazépam (Myolastan et ses génériques) - ANSM ». https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Suspension-des-autorisations-de-mise-sur-le-marche-du-tetrazepam-Myolastan-et-ses-generiques-Point-d-Information

[8] P. Petit, *Précis de pharmacologie médicale*. 2011.

[9] Dr Hache G., « Cours L3S2 - Pharmacie ». 2018.

[10] Bourin, *Les benzodiazépines : de la pharmacocinetique à la dépendance*.

[11] T. C. Jacob, S. J. Moss, et R. Jurd, « GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition », *Nat Rev Neurosci*, vol. 9, n° 5, mai 2008

[14] STAHL S, *Stahl S. Psychopharmacologie essentielle : bases neuroscientifiques et applications pratiques. Médecine sciences publications, 2010.*

[15] « Atlas du cerveau ». https://www.scienceshumaines.com/atlas-du-cerveau_fr_28021.html

[16] D. Vital Durand, C. Le Jeunne, et P. Dorosz, *Guide pratique des médicaments, 2020*.

[17] Etienne-Selloum, Nelly; *Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique*.

[18] « HAS - Benzodiazepines et anxiete ». https://www.has.sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche_bum_benzodiazepines_anxiete_cd_27062018.pdf

[19] « Benzodiazépines », *Pharmacorama*, sept. 04, 2016. https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-gabaergique-glutaminergique/benzodiazepines

[20] « Les médicaments de l'insomnie », *VIDAL*.

[21] https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/lettre-medecins-n18-memo-benzo.pdf

[22] J. Doucet et M. Kerkhofs, « Exploration du sommeil chez l'adulte et l'adolescent », *EMC - Psychiatrie*, vol. 1, n° 3, juill. 2004

[23] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf

[24] J.-M. Aubry, P. Berney, M. Besson, et L. Curtis, *Psychotropes d'usage courant: guide pratique*. 2017.

[25] « Rapport AFSSAPS Benzodiazépines ». http://www.apima.org/img_bronner/Afssaps_rapport_benzodiazepines.pdf

[26] « Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete

[27] S. B. D. Gage, « Benzodiazépines et risque de démence chez les sujets âgés », *European Psychiatry*, vol. 30, n° 8, 2015

[28] « Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France », *Rapport ANSM 2017*.

[29] A. Weill, J. Drouin, D. Desplas, F. Cuenot, R. Dray-Spira, et M. Zureik, « Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de la Covid-19–point de situation jusqu'au 25 avril 2021 », 2021.

[30] R. Gonthier, « Épidémiologie, morbidité, mortalité, coût pour la société et pour l'individu, principales causes de la chute », *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, vol. 198, n° 6, 2014

[31] A. Coqus, « Etat des lieux de l'information et de la dépendance des patients traites par benzodiazépines : étude sur une population de Seine-Maritime consultant en médecine générale », 2017.

[32] http://www.reseau-morphee.fr/wp-content/uploads/2009/01/agenda_2p.pdf

[33] « L'agenda du sommeil : un outil pour de bonnes nuits | SommeilSanté ». http://sommeilsante-jprs.fr/blog/lagenda-du-sommeil-un-outil-pour-de-bonnes-nuits

[34] S. Pallesen, I. H. Nordhus, et G. Kvale, « Nonpharmacological interventions for insomnia in older adults: a meta-analysis of treatment efficacy. », *Psychotherapy: theory, research, practice, training*, vol. 35, n° 4, 1998.

[35] D. S. Royant-Parola, « Traitement non médicamenteux de l'insomnie »

[36] https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf

[37] https://www.cregg.org/wordpress/wp-content/uploads/2017/11/images-commission-therapies-complementaires-insomnies.pdf

[38] J. Taillez - Thèse pharmacie

[39] C. Battu, « Prise en charge des troubles du sommeil pendant la grossesse », *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 54, nº 550, nov. 2015

[40] « Insomnie », *Inserm - La science pour la santé*. https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie

[41] C. Chan-Chee, V. Bayon, J. Bloch, F. Beck, J.-P. Giordanella, et D. Leger, « Épidémiologie de l'insomnie en France : état des lieux », *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*, vol. 59, nº 6, déc. 2011

[42] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/outil__echelle_had.pdf

[43] http://thesesante.ups-tlse.fr/1028/1/2015TOU31078.pdf

[44] M. G. De Matos, L. Calmeiro, et D. Da Fonseca, « Effet de l'activité physique sur l'anxiété et la dépression », *La Presse Médicale*, vol. 38, nº 5, mai 2009

[45] https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf

[46] Bernard-Leclerc, Juliette, Conort, Ornella, Bacq, Yannick, et Antier, Daniel, « Impact d\'éducation thérapeutique sur les connaissances, l'observance et la satisfaction des patients traités pour hépatite chronique virale C », *Educ Ther Patient/Ther Patient Educ*, vol. 3, nº 1, 2011

[47] Bien être et santé, « Guide pratique, gérer sommeil stress et anxiété ».

SERMENT DE GALIEN

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

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

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

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