



**HAL**  
open science

## Le sevrage des benzodiazépines : état des lieux en Seine-Maritime et rôle du pharmacien d'officine

Nolwenn Prigent

► **To cite this version:**

Nolwenn Prigent. Le sevrage des benzodiazépines : état des lieux en Seine-Maritime et rôle du pharmacien d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03978111

**HAL Id: dumas-03978111**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03978111>**

Submitted on 8 Feb 2023

**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.

UNIVERSITE DE ROUEN NORMANDIE

**UFR SANTE – Département PHARMACIE**

Année 2022

N°

**THESE**  
**pour le DIPLOME D’ETAT DE DOCTEUR EN**  
**PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2022

par

*Prigent Nolwenn*

Né(e) le 12 janvier 1996 au Havre

***Le sevrage des benzodiazépines : état des lieux en  
Seine-Maritime et rôle du pharmacien d’officine***

Président du jury : *Gargala, Gilles, Maître de Conférence des  
Universités, Praticien Hospitalier (HDR)*

Membres du jury : *Vaugeois, Jean-Marie, Professeur des  
Universités*

*Montaufray, Alexia, Docteur en pharmacie*

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2021 - 2022**

**U.F.R. SANTÉ DE ROUEN**

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Loïc FAVENNEC**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

**I - MEDECINE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mr Frédéric <b>ANSELME</b>	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle <b>APTER</b>	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle <b>AUQUIT AUCKBUR</b>	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc <b>BASTE</b>	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice <b>BAUER</b>	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya <b>BEKRI</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal <b>BENHAMOU</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jacques <b>BENICHOU</b>	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier <b>BOYER</b>	UFR	Immunologie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mme Sophie <b>CANDON</b>	HCN	Immunologie
Mr François <b>CARON</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe <b>CHASSAGNE</b>	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Florian <b>CLATOT</b>	CB	Cancérologie – Radiothérapie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Vincent <b>COMPERE</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas <b>CORNU</b>	HCN	Urologie
Mr Antoine <b>CUVELIER</b>	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas <b>DACHER</b>	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan <b>DARMONI</b>	HCN	Informatique médicale et techniques de communication

Mr Pierre <b>DECHELOTTE</b>	HCN	Nutrition
Mr Stéphane <b>DERREY</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric <b>DI FIORE</b>	CHB	Cancérologie
Mr Fabien <b>DOGUET</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Héliène <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mme Julie <b>GUEUDRY</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie

Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophthalmologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépto-gastro-entérologie
Mme Céline <b>SAVOYE–COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lillian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Réanimation médicale
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Anatomie -Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Elodie <b>ALESSANDRI-GRADT</b>	HCN	Virologie
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Damien <b>COSTA</b>	HCN	Parasitologie
Me Pierre <b>DECAZES</b>	CB	Médecine Nucléaire
M. Vianney <b>GILARD</b>	HCN	Neurochirurgie
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Sébastien <b>MIRANDA</b>	HCN	Médecine Vasculaire
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
M. Abdellah <b>TEBANI</b>	HCN	Biochimie et Biologie Moléculaire
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

**PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

## II - PHARMACIE

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme Margueritta <b>AL ZALLOUHA</b>	Toxicologie
Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mr Chervin <b>HASSEL</b>	Virologie
Mme Maryline <b>LECOINTRE</b>	Physiologie
Mme Hong <b>LU</b>	Biologie
Mme Marine <b>MALLETER</b>	Biologie Cellulaire

M. Jérémie <b>MARTINET</b> (MCU-PH)	Immunologie
M. Romy <b>RAZAKANDRAINIBÉ</b>	Parasitologie
Mme Tiphaine <b>ROGEZ-FLORENT</b>	Chimie analytique
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Malika <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mme Christine <b>THARASSE</b>	Chimie thérapeutique

**PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile <b>GUERARD-DETUNCQ</b>	Pharmacie officinale
Mme Caroline <b>BERTOUX</b>	Pharmacie officinale
M. Damien <b>SALAUZE</b>	Pharmacie industrielle

**PAU-PH**

M. Mikaël <b>DAOUPHARS</b>	Pharmacie
M. Pierre <b>BOHN</b>	Radiopharmacie

**PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde <b>GUERIN</b>	Anglais
----------------------------	---------

**ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

M. Eric <b>BARAT</b>	Pharmacie
M. Guillaume <b>FEUGRAY</b>	Biochimie Générale
M. Henri <b>GONDÉ</b>	Pharmacie
M. Paul <b>BILLOIR</b>	Hématologie
M. Romain <b>LEGUILLON</b>	Pharmacie
M. Thomas <b>DUFLOT</b>	Pharmacologie
Mme Alice <b>MOISAN</b>	Virologie

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

Mme Chaïma <b>EZZINE</b>	Pharmacologie
M. Abdelmounaim <b>MOUHAJIR</b>	Informatique Bio-Informatique
M. Olivier <b>PERRUCHON</b>	Pharmacognosie
M. Maxime <b>GRAND</b>	Bactériologie

**LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES**

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

### III – MEDECINE GENERALE

#### PROFESSEUR MEDECINE GENERALE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG) UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG) UFR Médecine générale

#### PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mr Pascal **BOULET** UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE** UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD** UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN** UFR Médecine générale

#### MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Julien **BOUDIER** UFR Médecine Générale

Mme Laëtitia **BOURDON** UFR Médecine Générale

Mme Elsa **FAGOT-GRIFFIN** UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **HAZARD** UFR Médecine Générale

## ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

### PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

### MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mr Jonathan <b>BRETON</b> (med)	Nutrition
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Anne-Sophie <b>PEZZINO</b>	Orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

### **DIRECTEUR ADMINISTRATIF : M. Jean-Sébastien VALET**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*

*SJ - Saint Julien Rouen*

**L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs.**

## SERMENT DE GALIEN

Je jure 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 ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

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

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



## Remerciements

À mes juges :

Mr Jean-Marie Vaugeois, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse.

Mme Alexia Montaufray, ma maître de stage pour avoir accepté de siéger dans ce jury et m'avoir transmis vos connaissances pendant mon stage de 6<sup>ème</sup> année.

Mr Gilles Gargala, de présider mon jury.

À mes parents, merci de m'avoir poussé pendant toute ma scolarité, de m'avoir soutenu dans les moments où c'était plus dur et d'avoir partagé avec moi les moments de réussite.

Maman, merci d'avoir supporté mon humeur pendant mes études notamment la PACES, Merci pour tes relectures de cette thèse.

Papa, merci pour les moments sportifs pour aérer mon esprit.

À mon frère et ma sœur, merci d'être là, je suis très fière de vous.

À mes grands-parents, les meilleurs qui soient.

À Apolline, ma meilleure amie qui me fait rire, me soutient depuis 20 ans. On a tout vécu ensemble, quand on habitait à deux numéros d'écart et aussi quand on vivait à 9000 km de distance. Une amitié comme ça on en a une dans une vie.

À Cyrielle, pour ces heures passées à réviser, ensuite à travailler sur nos thèses, à notre aventure incroyable à la Réunion, et à ce temps perdu à se plaindre de toutes sortes de choses parce que c'était plus divertissant que travailler.

À mes copains de pharma, merci pour nos folles années, une période dont on se souviendra toujours (à quelques exceptions près). À nos futures vacances, week-ends qui seront plus rares mais toujours aussi fous.

À mes copines du Havre, merci pour ces très nombreuses années de danse, ces bêtises, ces vendredis soirs à rigoler et regarder des programmes peu intelligents à la télé.

## Liste des abréviations

BZD : benzodiazépine

DDJ : dose journalière pour 1000 habitants

DP : dossier pharmaceutique

DSM-IV : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ECAB : échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines

GABA : acide gamma aminobutyrique

HAS : Haute Autorité de Santé

HPST : Hôpital, patients, santé territoire

IM : interaction médicamenteuse

IMAO : inhibiteur de la monoamine-oxydase

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

IRC : insuffisance rénale chronique

SNDS : Système National des Données de Santé

TAG : trouble anxieux généralisé

TCC : thérapie cognitivo-comportementale

TOC : troubles obsessionnels compulsifs

# Table des matières

REMERCIEMENTS .....	13
LISTE DES ABREVIATIONS .....	14
TABLE DES MATIERES .....	15
INTRODUCTION.....	18
<b>I. GENERALITES SUR LES BENZODIAZEPINES .....</b>	<b>20</b>
<b>I.1 STRUCTURE DES BENZODIAZEPINES .....</b>	<b>20</b>
<b>I.2 RELATION STRUCTURE-ACTIVITE .....</b>	<b>20</b>
<b>I.3 LE RECEPTEUR GABA (4) (7).....</b>	<b>21</b>
<i>I.3.1 Récepteur GABA-A.....</i>	<i>21</i>
<i>I.3.2 Récepteur GABA-B.....</i>	<i>22</i>
<i>I.3.3 Récepteur GABA-C.....</i>	<i>22</i>
<b>I.4 AFFINITE BZD VIS-A-VIS SOUS UNITE ALPHA DU RECEPTEUR GABA (6).....</b>	<b>22</b>
<b>I.5 INTERACTION DES BZD AVEC LE RECEPTEUR GABA .....</b>	<b>23</b>
<b>I.6 EFFETS PHARMACOLOGIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>I.7 METABOLISME DES BENZODIAZEPINES (5)(6)(14).....</b>	<b>26</b>
<i>I.7.1 Absorption .....</i>	<i>26</i>
<i>I.7.2 Distribution.....</i>	<i>26</i>
<i>I.7.3 Métabolisme.....</i>	<i>26</i>
<i>I.7.4 Élimination.....</i>	<i>27</i>
<b>I.8 DEMI-VIE .....</b>	<b>27</b>
<b>I.9 POSOLOGIES USUELLES .....</b>	<b>29</b>
<b>I.10 LES EFFETS INDESIRABLES (6)(14) .....</b>	<b>30</b>
<i>I.10.1 Sédation diurne/somnolence.....</i>	<i>30</i>
<i>I.10.2 Risque de chute .....</i>	<i>31</i>
<i>I.10.3 Addition des effets de l'alcool.....</i>	<i>31</i>
<i>I.10.4 Réactions paradoxales.....</i>	<i>32</i>
<i>I.10.5 Tolérance .....</i>	<i>32</i>
<i>I.10.6 Dépendance psychique et physique.....</i>	<i>32</i>
<i>I.10.7 Effet rebond à l'arrêt .....</i>	<i>33</i>
<i>I.10.8 Amnésie antérograde .....</i>	<i>33</i>
<i>I.10.9 Autres effets .....</i>	<i>33</i>
<b>I.11 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES (17) .....</b>	<b>33</b>
<b>I.12 CONTRE-INDICATIONS ABSOLUES .....</b>	<b>34</b>
<b>I.13 PRECAUTIONS D'EMPLOI .....</b>	<b>35</b>
<i>I.13.1 Les personnes âgées .....</i>	<i>35</i>
<i>I.13.2 Les femmes enceintes (23).....</i>	<i>35</i>
<i>I.13.3 Insuffisance hépatique (14) .....</i>	<i>36</i>
<i>I.13.4 Insuffisance rénale (24) .....</i>	<i>36</i>
<i>I.13.5 Utilisateur de machines.....</i>	<i>36</i>
<i>I.13.6 Toxicomanie, alcoolisme .....</i>	<i>36</i>
<i>I.13.7 Antécédent de dépendance .....</i>	<i>36</i>
<b>I.14 REGLES DE PRESCRIPTION (25) .....</b>	<b>37</b>
<b>I.15 REGLES DE DELIVRANCE (26).....</b>	<b>37</b>
<b>I.16 INDICATIONS BZD (8) (9) .....</b>	<b>38</b>
<i>I.16.1 Manifestations psychologiques et somatiques de l'anxiété .....</i>	<i>38</i>
<i>I.16.2 Insomnies occasionnelles ou transitoires (10) .....</i>	<i>39</i>
<i>I.16.3 Sevrage alcoolique et prévention du delirium tremens (11).....</i>	<i>40</i>
<i>I.16.4 Traitement de l'épilepsie (12).....</i>	<i>41</i>
<i>I.16.5 Anesthésie .....</i>	<i>41</i>
<b>II. ÉTAT DES LIEUX EN SEINE-MARITIME ET COMPARAISON.....</b>	<b>43</b>
<b>II.1 ÉTAT DES LIEUX DE LA CONSOMMATION EN FRANCE (27).....</b>	<b>43</b>

<b>II.2</b>	<b>ÉTAT DES LIEUX DANS UNE OFFICINE DE SEINE-MARITIME</b>	<b>44</b>
II.2.1	Objectifs	44
II.2.2	Matériels et méthode	44
II.2.3	Résultats	45
II.2.3.1	Sexe	45
II.2.3.2	Age	45
II.2.3.3	Profil des BZD	47
II.2.3.3.1	BZD anxiolytiques	48
II.2.3.3.2	BZD hypnotiques	48
II.2.3.3.3	BZD anticonvulsivantes	49
II.2.3.4	Profil des prescripteurs	50
II.2.3.4.1	Spécialités	50
II.2.3.4.2	BZD prescrites selon spécialité	51
II.2.3.5	Molécules prescrites	52
II.2.3.5.1	BZD prescrites selon le genre	53
II.2.3.5.2	BZD prescrites selon l'âge	54
II.2.3.6	Interruption du traitement	55
II.2.3.7	Co-prescription de BZD	55
II.2.3.8	Origine des bithérapies	56
II.2.3.8.1	Les bithérapies anxiolytiques-hypnotiques	57
II.2.3.8.2	Les bithérapies anxiolytiques-anxiolytiques	57
II.2.3.8.3	Bithérapie hypnotiques-anticonvulsivants	58
II.2.3.9	Les trithérapies	58
II.2.3.10	Les autres traitements co-prescrits	59
II.2.4	Discussion	59
II.2.4.1	Une différence de consommation selon le sexe	59
II.2.4.2	Les personnes âgées	60
II.2.4.3	Les médecins généralistes, grands prescripteurs	61
II.2.4.4	Les anxiolytiques prescrits en majorité	61
II.2.4.5	Une évolution des molécules prescrites	61
II.2.4.5.1	Changement réglementation zolpidem	62
II.2.4.6	Des prescriptions supérieures aux durées recommandées	63
II.2.4.7	Des co-prescriptions de BZD encore trop fréquentes	63
II.2.4.8	Les psychotropes associés sur une majorité des prescriptions	64
II.2.5	COVID-19, CONFINEMENT ET CONSOMMATION DE BZD	65
II.2.6	BIAIS DE L'ÉTUDE	66
<b>III.</b>	<b>LE RÔLE DU PHARMACIEN D'OFFICINE DANS LE SEVRAGE DES BZD</b>	<b>67</b>
III.1	LE SEVRAGE (43)	67
III.1.1	Syndrome de sevrage	67
III.1.2	Identifier une dépendance aux BZD	68
III.2	ÉVITER LE SYNDROME DE SEVRAGE (43)(46)	68
III.2.1	Prévention primaire	68
III.2.2	Protocole d'arrêt	69
III.3	LES RÔLES DU PHARMACIEN	72
III.3.1	Rôle à jouer lors d'une primo-prescription	72
III.3.2	Rôle à jouer lors d'un renouvellement	73
III.3.3	Rappel des règles hygiéno-diététiques (48)(49)(50)	73
III.3.4	Coordinateur de soins	74
III.3.5	Mise en place du sevrage à l'officine	75
III.4	METHODES ALTERNATIVES AUX BZD	76
III.4.1	Traitement non benzodiazépine	76
III.4.1.1	Anxiolytiques non BZD	76
III.4.1.1.1	La buspirone (51)	76
III.4.1.1.2	L'étifoxine (52)	76
III.4.1.2	Antidépresseurs	76
III.4.1.3	Mélatonine	77
III.4.2	Autres thérapeutiques	78
III.4.2.1	La phytothérapie	78
III.4.2.1.1	La Valériane (59)	78
III.4.2.1.2	L'Aubépine (60)(61)	78

III.4.2.1.3	La passiflore (62)(63) .....	79
III.4.2.1.4	Le pavot de Californie (64).....	79
<b>III.4.2.2</b>	<b>L'hypnose</b> .....	79
<b>III.4.2.3</b>	<b>La thérapie cognitivo-comportementale (66)(67)(68)</b> .....	80
<b>III.4.2.4</b>	<b>La méditation en pleine conscience (73)</b> .....	82
<b>III.4.2.5</b>	<b>L'aromathérapie (74)</b> .....	82
<b>CONCLUSION</b> .....		<b>83</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....		<b>85</b>
<b>ANNEXES</b> .....		<b>92</b>
<b>LISTE DES FIGURES</b> .....		<b>99</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX</b> .....		<b>100</b>
<b>LISTE DES GRAPHIQUES</b> .....		<b>101</b>

## Introduction

Bien avant les benzodiazépines, l'opium était obtenu à partir du latex du Pavot (*Papaver smoniferum*). Utilisé depuis l'Antiquité pour ses propriétés analgésiques, sédatives et hypnotiques, les premières traces de son utilisation remontent à 4000 ans. (1)

L'alcool a longtemps été utilisé comme tranquillisant du système nerveux. En effet depuis l'Antiquité l'usage d'alcool est préconisé comme anesthésique pendant les opérations. Des mélanges de vin et cannabis sont utilisés en Chine dans l'Antiquité. (2)

En 1864, Von Baeyer, chimiste allemand synthétise l'acide barbiturique, ne lui trouvant aucune activité cette molécule est abandonnée.

C'est en 1903 que deux chimistes allemands du laboratoire Bayer, se servent de l'acide barbiturique pour synthétiser un dérivé diéthyle de l'acide barbiturique qui s'avère calmer et endormir, ils le nomment le Veronal qui sera le premier somnifère commercialisé. Puis en 1912 le phenobarbital est commercialisé.

Leur utilisation comme hypnotiques et sédatifs a vite été stoppée en raison de leurs effets indésirables et du risque de dépendance. Ils ont été remplacés dans les années 70 par les benzodiazépines qui présentaient moins d'effets indésirables.

En 1960 sont publiées les revues de pharmacologie du chlordiazépoxyde (Librium), la première BZD. Leo Sternbach surnommé le père du Valium, travaille pour les laboratoires Hoffman-La Roche depuis 1954 sur des composés actifs en psychopharmacologie avec l'aide de Lowell Randal. Ils synthétisent tout d'abord le Ro 5-0690 qui est abandonné. Mais en 1957, la molécule est soumise à une évaluation pharmacologique qui lui trouve des propriétés tranquillisantes et sédatives, deux ans plus tard le brevet est déposé et le Librium est né.

Leo Sternbach poursuit ses recherches et en 1963, il synthétise le diazépam (Valium), mis sur le marché en 1964, c'est un succès planétaire. Entre 1969 et 1982, c'est le médicament le plus prescrit aux Etats-Unis.

Pendant les années qui suivent, d'autres molécules arrivent sur le marché telles que le nitrazépam (Mogadon) en 1964, le bromazépam (Lexomil) et l'oxazépam (Seresta) en 1966, le lorazépam (Temesta) en 1971, le nitrazépam (Rivotril) en 1974, le flunitrazépam (Rophynol) en 1976.

A cette époque 35 benzodiazépines sont commercialisées dans le monde. Elles ont une marge thérapeutique importante, présentent moins d'effets indésirables et agissent plus rapidement que les barbituriques, d'où un engouement planétaire. Ce n'est que plus tard que leurs effets indésirables seront mis en évidence et que leur mécanisme d'action sera élucidé.

Aujourd'hui, 20 benzodiazépines et apparentés sont commercialisées en France. Leurs propriétés anxiolytique, anticonvulsivante, hypnotique et myorelaxante sont toujours recherchées, cependant leurs effets indésirables désormais bien connus, sont nombreux et leur prescription trop fréquente a conduit à des abus. Désormais leur prescription est réglementée et des programmes de sevrage sont mis en place. (3)

# I. Généralités sur les benzodiazépines

## I.1 Structure des benzodiazépines

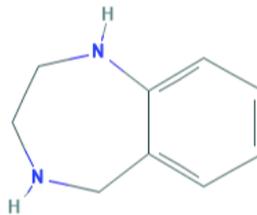


Figure 1: Structure commune des BZD

La structure commune à toutes les BZD est le noyau benzodiazépine. Il leur confère une homogénéité d'action.

Il se compose d'un cycle benzène et d'un hétérocycle à 7 atomes, dont 2 atomes d'azote.

On distingue 3 groupes de BZD selon leur modification structurale : (8)

- Les 1,4 benzodiazépines
- Les 1,5 benzodiazépines
- Les 2,3 benzodiazépines

## I.2 Relation structure-activité

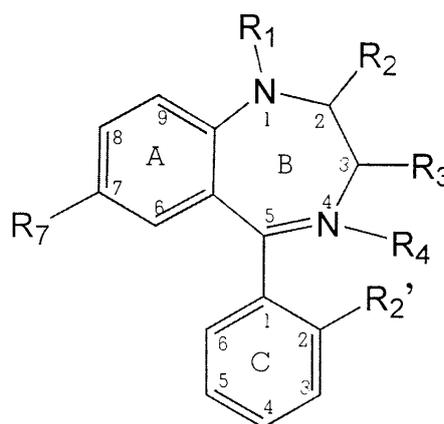


Figure 2: La structure des BZD (16)

C'est la structure de base des benzodiazépines, un cycle benzène (cycle A), deux atomes d'azote (cycle B), et un cycle azoté à 7 atomes.

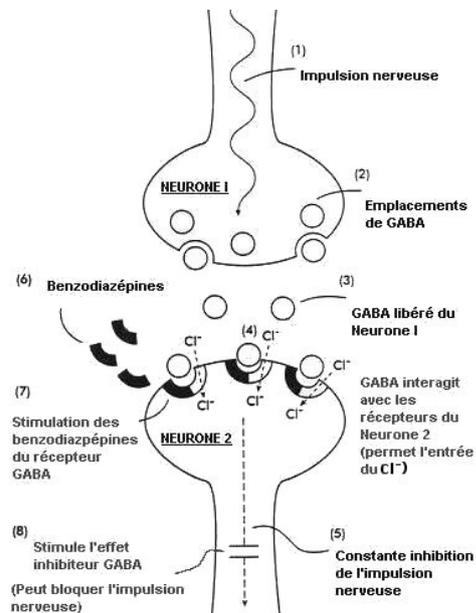
Différentes substitutions peuvent être effectuées, ce qui donne à chaque BZD une activité et une pharmacocinétique propre.

Plus le substituant est électronégatif et plus la molécule aura des effets hypnotiques.

On classe les substituants selon leur puissance :  $CF_3 > NO_2 > Br > Cl > OCH_3 > CH_3 > F > H$ . (17)

### 1.3 Le récepteur GABA (4) (7)

L'acide  $\gamma$  aminobutyrique ou GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il est synthétisé à partir du glutamate puis stocké dans les vésicules pré-synaptiques. Lorsqu'il est libéré dans la fente synaptique il se fixe sur les récepteurs GABA par l'intermédiaire desquels il exerce ses effets inhibiteurs :



(1,2) Impulsion nerveuse causant la libération du GABA des sites d'accumulation sur le neurone 1.

(3) GABA libéré dans les espaces entre les neurones.

(4) GABA réagit avec les récepteurs sur le neurone 2; la réaction permet aux ions chlorures ( $Cl^-$ ) de pénétrer le neurone.

(5) Cet effet déclenche des progrès avancés de l'impulsion nerveuse.

(6,7) Benzodiazépines réagissent avec le site déclencheur sur les récepteurs GABA.

(8) Cette action augmente les effets inhibiteurs du GABA; l'impulsion nerveuse constante peut être complètement bloquée

Figure 3: Mécanisme d'action du transmetteur GABA sur les cellules nerveuses du cerveau (5)

#### 1.3.1 Récepteur GABA-A

Ce récepteur est couplé à un canal chlore, c'est un récepteur ionotrope.

La fixation du GABA sur ce récepteur induit une entrée d'ions chlorure ( $Cl^-$ ) dans les neurones donc une entrée de charge négative, cela entraîne une hyperpolarisation membranaire qui inhibe l'activité neuronale.

### 1.3.2 Récepteur GABA-B

Le récepteur GABA-B est un récepteur métabotrope, couplé à une protéine G. Ils sont présents au niveau pré-synaptique et post-synaptique. Leur activation au niveau pré-synaptique modère la libération de GABA mais de façon plus lente que le récepteur GABA-A.

Ils sont utilisés pour éviter les syndromes de sevrage, notamment pour diminuer les tremblements. (15)

### 1.3.3 Récepteur GABA-C

Il est considéré comme une sous-classe des récepteurs GABA-A, il induit une entrée d'ions chlorure lorsqu'il est activé. Il est présent au niveau de la rétine, de l'hippocampe et de la moelle épinière.

Nous nous intéresserons particulièrement au récepteur GABA-A car il induit une réponse rapide et c'est lui qui présente le site de fixation des BZD.

## 1.4 Affinité BZD vis-à-vis sous unité alpha du récepteur GABA (6)

Le récepteur GABA-A est un hétéro-pentamère transmembranaire formé de 5 sous-unités : 2 sous-unités alpha, 2 sous-unités beta et 1 sous-unité gamma qui délimitent un canal perméable aux ions chlore. Ces 5 sous-unités présentent différents sous-types, 16 en tout, qui confèrent une grande hétérogénéité au récepteur.

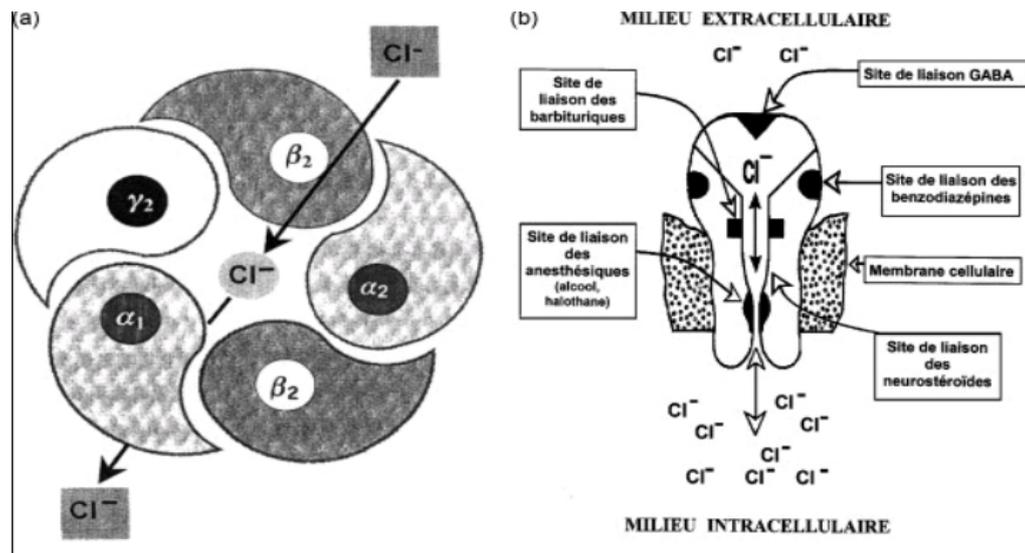


Figure 4 : Organisation du récepteur GABA (14)

La fixation de 2 molécules de GABA induit l'ouverture du canal, une entrée d'ions chlore, une hyperpolarisation cellulaire et donc inhibition de la neurotransmission.

En plus du site de fixation du GABA, ce récepteur comporte des sites de fixations pour les BZD, les barbituriques, et certains stéroïdes (progestérone, alcool...).

### 1.5 Interaction des BZD avec le récepteur GABA

Les BZD modifient allostériquement l'affinité du GABA pour son site de liaison et augmentent la fréquence d'ouverture des canaux chlore du récepteur GABA-A ce qui entraîne une entrée d'ions chlorure et une hyperpolarisation du neurone, qui de ce fait devient moins excitable. (7)

Deux molécules hypnotiques, le zolpidem et le zopiclone sont rapprochées des BZD, elles ne possèdent pas la même structure chimique mais possèdent un mécanisme d'action et des effets proches des BZD. Elles sont dites « apparentées aux benzodiazépines ».

Les effets cliniques des BZD sont propres à chaque isoforme de la sous-unité alpha.

En effet le récepteur BZ1 situé en grandes quantités dans le cortex, le thalamus et le cervelet, de par sa « composition » en sous unité alpha1, est responsable des effets sédatifs, de l'amnésie antérograde et des effets anticonvulsivants du diazépam. On sait que 60% des récepteurs au GABA contiennent la sous unité alpha1, ce qui explique que l'amnésie antérograde soit un effet indésirable commun aux BZD.

Le récepteur BZ2 retrouvé dans le système limbique, les motoneurones et la corne dorsale de la moelle épinière, contient l'isoforme alpha2.

Les effets anxiolytiques sont dus aux récepteurs situés dans le système limbique, quant aux effets myorelaxants ils sont régis par les sous-unités de récepteurs alpha2 situés dans la moelle épinière et les motoneurones.

Les différences d'effets entre les BZD s'expliquent car elles n'interagissent pas toutes avec le même type de récepteur et avec la même affinité. La localisation des récepteurs et les différents isoformes de la sous unité alpha expliquent les différents effets des BZD. (14)

## I.6 Effets pharmacologiques

Les effets sont communs à toutes les benzodiazépines (6)

- Anxiolytique : efficace dès la première prise, on a une amélioration des manifestations psychiques et somatiques de l'anxiété.
- Hypnotique/ sédatif : favorise l'endormissement et prolonge la durée du sommeil. Plus la demi-vie est courte, plus l'effet hypnotique est puissant. La tolérance est rapide et la sédation s'atténue en quelques jours.
- Anticonvulsivant : empêche ou augmente le seuil d'apparition des convulsions tonique ou clonique.
- Myorelaxant : diminution du tonus des fibres striées par action centrale sans venir perturber la transmission neuromusculaire.

- Amnésiant : effet remarqué par les anesthésistes, en effet les patients ayant reçus des BZD ne gardaient pas de souvenir du jour de leur opération. Cet effet est utilisé en prémédication en anesthésie ou lors d'examens endoscopiques.

Toutes les benzodiazépines présentent ces 5 effets, à des degrés différents en fonction de l'affinité de chacune d'elle pour les sous-unités alpha du récepteur GABA-A.

<b>Benzodiazépines anxiolytiques</b>	
Alprazolam	Xanax* cp 0,25mg et 0,50mg
Bromazepam	Lexomil* cp 6mg
Clobazam	Urbanyl* cp 10 à 20mg, gel 5mg
Clorazépate dipotassique	Tranxène* gel 5mg, 10mg, 20mg
Clotiazépam	Veratran* cp 5 mg et 10mg
Diazépam	Valium* cp 2mg, 5mg et 10mg Sol injectable 10mg/2ml Sol buvable à 1%
Loflazépate d'éthyl	Victan* cp 2mg
Lorazépam	Temesta* cp 1,5mg et 2mg
Lormétazépam	Noctamide* cp 1mg et 2mg
Nordazépam	Nordaz* cp 7,5mg et 15mg
Oxazépam	Seresta* cp 10mg et 50mg
Prazépam	Lysanxia* cp 10mg et 40mg Sol buvable

<b>Apparentés hypnotiques</b>	
Zopiclone	Imovane* cp 7,5mg
Zolpidem	Stilnox* cp 10mg

*Tableau 1: Les différentes BZD et apparentés*

## I.7 Métabolisme des benzodiazépines (5)(6)(14)

### I.7.1 Absorption

L'effet des benzodiazépines par voie orale apparaît la plupart du temps rapidement après la prise, dans les 30 minutes à deux heures. Une grande rapidité d'absorption permet un pic plasmatique élevé et donc des effets thérapeutiques rapides.

Dans leur forme orale, les BZD sont absorbées par le tractus gastro-intestinal. Leur caractère liposoluble et leur faible poids moléculaire leur permet de traverser l'épithélium intestinal vers les capillaires sanguins par diffusion passive.

Les formes liquides sont absorbées plus rapidement que les formes solides, car elles n'ont pas besoin d'être dissoutes par les sucs gastriques. Les comprimés seraient absorbés plus rapidement que les gélules.

### I.7.2 Distribution

Les benzodiazépines sont fortement liées aux protéines plasmatiques (70-99%). Elles passent la barrière hémato-encéphalique rapidement. Étant liposolubles, elles sont distribuées dans le cerveau puis dans les tissus adipeux périphériques. Plus la benzodiazépine est liposoluble, plus son action est rapide.

### I.7.3 Métabolisme

Le métabolisme permet de transformer les molécules liposolubles en hydrosolubles afin de pouvoir les éliminer hors de l'organisme par voie urinaire. Certaines BZD subissent une réaction de glucuroconjugaison.

Réactions de phase I : oxydation réalisée par le cytochrome P450 et le CYP3A4 au niveau hépatique

Réactions de phase II : conjugaison

La métabolisation des benzodiazépines se fait essentiellement au niveau hépatique par le CYP3A4.

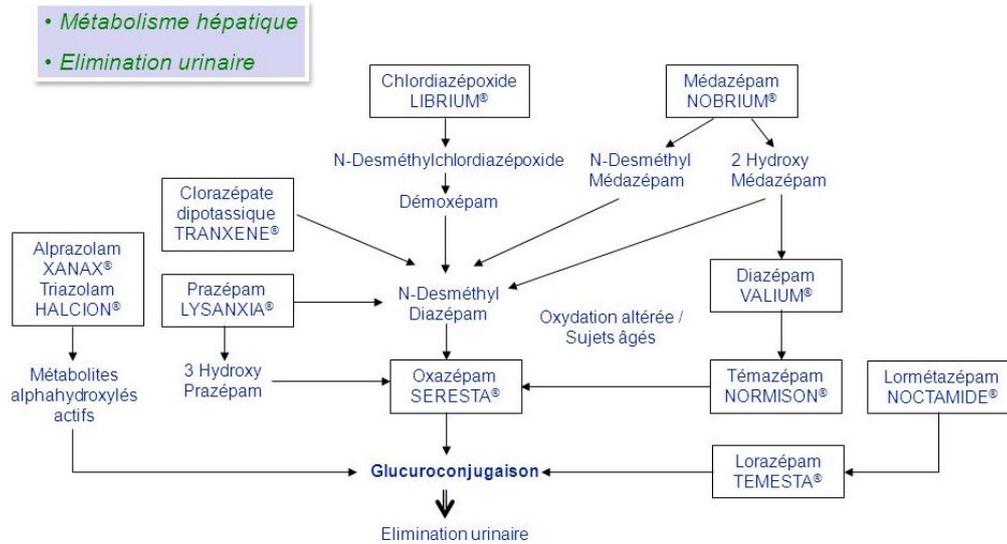


Figure 5: Métabolisation des BZD (18)

#### 1.7.4 Élimination

L'élimination se fait principalement par voie rénale.

Certaines BZD comme le Clonazepam, le Lorazepam ou le Nitrazepam sont en partie excrétées par la bile puis dans les fèces.

L'élimination nécessite 5 demi-vies, les BZD à courte demi-vies s'accumulent moins.

#### 1.8 Demi-vie

La demi-vie est la caractéristique la plus importante concernant le choix de la BZD. En fonction de l'effet recherché, on pourra choisir une benzodiazépine à longue durée d'action ce qui permet d'éviter les fluctuations de doses et donc des symptômes d'interdoses, par exemple pour le sevrage. Cependant les molécules à longue durée d'action vont facilement s'accumuler dans l'organisme et donc augmenter les effets indésirables surtout chez les personnes âgées.

Les molécules à courte durée d'action permettent de traiter des symptômes plus ponctuels comme par exemple l'insomnie initiale.

On les classes en 2 catégories :

<b>Demi-vie courte ou intermédiaire (&lt;20h)</b>	
DCI	Demi-vie
Zolpidem	2h30
Zopiclone	5h
Temazepam	5 à 8h
Loprazolam	8h
Lormetazepam	10h
Estazolam	17h
Clotiazepam	4h
Oxazepam	8h
Lorazepam	10 à 20h
Alprazolam	10 à 20h

<b>Demi-vie longue (&gt;20h)</b>	
DCI	Demi-vie
Flunitrazepam	16 à 35h
Nitrazepam	16 à 48h
Bromazepam	20h
Clobazam	20h
Diazepam	32 à 47h
Loflazepate d'ethyl	77h
Prazepam	30 à 150h
Nordazepam	30 à 150h
Clorazepate dipotassique	30 à 150h
Clonazepam	30 à 40h

*Tableau 2: Les BZD et leur durée d'action*

## I.9 Posologies usuelles

La posologie doit être adaptée à la réponse individuelle, on commencera toujours par la dose minimale efficace, mais on peut tout de même se baser sur les posologies usuelles journalières.

DCI	Nom de marque	Posologie usuelle journalière
Alprazolam	Xanax®	0,75mg à 1mg
Bromazepam	Lexomil®	6mg
Clobazam	Urbanyl®	5 à 30mg
Clonazepam	Rivotril®	0,05mg à 0,1mg/kg
Clorazepate dipotassique	Tranxene®	5 à 30mg
Clotiazepam	Veratran®	10 à 30mg
Diazepam	Valium®	5 à 20mg
Estazolam	Nuctalon®	2mg
Loflazepate d'ethyl	Victan®	1 à 3mg
Loprazolam	Havlane®	1mg
Lormetazepam	Noctamide®	1 à 2mg
Lorazepam	Temesta®	2 à 4mg
Nitrazepam	Mogadon®	5mg
Nordazepam	Nordaz®	7,5 à 15mg
Oxazepam	Seresta®	20 à 60mg
Prazepam	Lysanxia®	10 à 30mg
Zolpidem	Stilnox®	10mg
Zopiclone	Imovane®	7,5mg

Tableau 3: Récapitulatif des posologies usuelles journalières d'après le Vidal 2021

## I.10 Les effets indésirables (6)(14)

### I.10.1 Sédation diurne/somnolence

C'est l'effet indésirable majeur des BZD. Elle se manifeste souvent en début de traitement pour diminuer par la suite, voire disparaître.

Elle dépend de 3 facteurs :

- Le produit utilisé : les BZD à demi-vie courte s'accumulent moins dans l'organisme que les BZD à demi-vie longue ;
- La dose : l'effet est maximal lorsque que le pic plasmatique est atteint ;
- La sensibilité individuelle : dû en particulier à l'âge des patients, puisque chez les personnes âgées des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques augmentent la toxicité aux BZD.

Les pictogrammes présents sur le conditionnement des médicaments permettent d'avertir les patients du niveau de risque :

- Le niveau 1 indique un faible risque d'accident de la route qui dépend de la susceptibilité individuelle. La prise du médicament ne remet généralement pas en cause la conduite de véhicules mais il est nécessaire que les patients soient informés avant de prendre le volant ;
- Le niveau 2 indique des effets délétères individuels pour la conduite. La prise du médicament peut, dans certains cas, remettre en cause la conduite ;
- Le niveau 3 indique des effets du médicament qui rendent la conduite automobile dangereuse. La conduite de véhicules est formellement déconseillée.

C'est pour cela que l'on commencera toujours par la dose minimale efficace pour tester la sensibilité du sujet.

Elle est particulièrement à risque pour les utilisateurs de voiture/machine. Dans un premier temps, la conduite devrait être interrompue pour étudier la sensibilité du sujet.

Les BZD à demi-vie longues sont les plus à risque de somnolence dû à leurs effets résiduels diurnes. Cependant les BZD à demi-vie courte ou les hypnotiques augmentent le

risque d'accident de la route d'après une étude réalisée en 2008. Cette étude montre que les personnes âgées ainsi que les personnes plus jeunes ont un risque accru d'accident de la route en consommant des hypnotiques. (19)

#### I.10.2 Risque de chute

Les personnes âgées sont la population la plus à risque de chute, les blessures qu'elles engendrent telles que les traumatismes et les fractures entraînent souvent des hospitalisations puis une diminution de l'autonomie et une perte de confiance en soi.

Ceci est dû à l'action myorelaxante qui induit une hypotonie musculaire et donc des chutes.

Les chutes sont liées aussi à la sédation, en effet les personnes âgées qui se lèvent la nuit pour aller aux toilettes sont à risque de chute, lorsque la consommation de BZD se fait le soir.

Plusieurs études ont mis en évidence une augmentation du risque de chute chez les personnes âgées consommant des BZD ou des hypnotiques :

Une étude menée pendant 10 ans sur une cohorte communautaire française de personnes âgées, a étudié les cas de chutes avec blessure. Elle a mis en évidence que l'utilisation de BZD avec une corrélation à l'âge augmentait considérablement le risque de chute. Chaque année ce sont 20 000 chutes avec blessure qui sont imputables aux BZD chez les plus de 80 ans. (20)

#### I.10.3 Addition des effets de l'alcool

Les BZD potentialisent les effets d'ébriété des boissons alcoolisées en agissant sur le récepteur GABA-A. Associés, cela va augmenter le risque de surdosage du médicament en retardant son métabolisme. (21)

Les effets à long terme sont des dommages cardio-vasculaires, hépatiques, gastro-intestinaux, neurologiques et rénaux.

De plus, les personnes ayant des problèmes d'alcoolisme sont à risque d'abus de consommation de BZD, comme le montre une étude sur le mésusage des benzodiazépines chez les personnes ayant un trouble alcoolique. En effet près de 30% des patients de l'étude déclaraient avoir surconsommé des BZD. (22)

#### I.10.4 Réactions paradoxales

Un effet paradoxal est l'effet contraire de celui recherché par le traitement, c'est l'accentuation des symptômes qu'il vise à traiter.

Certains sujets, en particulier les sujets atteints de pathologies telles que les psychoses, les enfants ou les sujets âgés peuvent souffrir de réactions paradoxales avec une désinhibition, de l'irritabilité, de l'agressivité majorée avec une prise concomitante d'alcool, des hallucinations. Cela impose une prudence dans la délivrance des BZD aux personnalités à tendance agressive, instable et impulsive.

#### I.10.5 Tolérance

Cet effet est dû à la diminution de la liaison des BZD à leur récepteur. La dose à laquelle a été prescrite à l'origine la BZD ne suffit plus, et une dose plus élevée est nécessaire pour obtenir l'effet original. Cet effet peut conduire à une augmentation des doses sans avis médical.

#### I.10.6 Dépendance psychique et physique

C'est l'effet le plus important dû à la surconsommation de BZD. Même aux doses thérapeutiques le risque de dépendance existe. Le risque augmente avec la dose et la durée de traitement.

On distingue différents types de patients dépendants :

- Le patient dépendant suite à la prise de BZD à doses thérapeutiques pendant des mois ou des années. Le patient garde la BZD longtemps après que la cause pour laquelle elle a été prescrite initialement ait disparu.
- Le patient consommant des BZD à doses élevées, il augmente les doses de plus en plus en demandant des prescriptions à son médecin, lorsque la limite est atteinte il contacte un autre médecin pour avoir plusieurs prescriptions et ainsi constituer une réserve.
- Le patient consommant des BZD dans un but récréatif. Entre 30 et 90% des personnes consommant des drogues, consomment aussi des BZD. Elles permettent d'augmenter le « kick » (sensation d'euphorie) obtenu par les autres drogues.

### I.10.7 Effet rebond à l'arrêt

Cet effet est transitoire, il se traduit par un retour des symptômes pour lesquels la BZD avait été prescrite. Ils peuvent être exacerbés à l'arrêt du traitement.

Les symptômes de l'effet rebond sont : insomnie, anxiété, agitation, myalgie, tremblements, crampes abdominales, irritabilité, nervosité, vomissements, diarrhée, transpiration, accélération du rythme cardiaque.

### I.10.8 Amnésie antérograde

Dans les années 1960, les anesthésistes qui utilisaient les BZD en pré-opératoire pour calmer les patients, se sont rendus compte qu'elles avaient un effet amnésiant.

Les BZD touchent la mémoire à long terme qui permet de retenir des informations sur des années. Elle comporte les souvenirs intentionnels.

La mémoire à long terme comporte des sous-catégories dont la mémoire épisodique, c'est la mémoire des expériences personnelles, des événements vécus. Elle serait aussi altérée par les BZD.

La prise de BZD induit une amnésie antérograde c'est-à-dire que les sujets sont incapables de se souvenir des événements survenus après la prise du médicament.

### I.10.9 Autres effets

Cauchemars

Maux de tête

Nausée, constipation

Troubles dépressifs

## I.11 Interactions médicamenteuses (17)

Les interactions médicamenteuses avec les BZD sont dues à leur effet inhibiteur du système nerveux central, on parlera d'interactions pharmacodynamiques. Un médicament va soit potentialiser les effets d'un autre en agissant sur la même cible, ce sont les effets synergiques, soit avoir un effet antagoniste, les effets sont opposés.

Les BZD ne sont concernées que par les effets synergiques :

- Alcool : se lie aux récepteurs GABA-A ;
- Médicaments opioïdes (codéine, morphine) : effets sédatifs, majoration de dépression respiratoire ;
- Buprénorphine : augmentation du risque de dépression respiratoire ;
- Barbituriques : tel que le phénobarbital, lié au récepteur GABA-A par un site différent des BZD, cette association majore les risques de dépression respiratoire ;
- Antidépresseurs sédatifs ;
- Antihistaminiques H1 sédatifs ;
- Neuroleptiques : la clozapine, risque de collapsus avec arrêt respiratoire.

Elles peuvent être liées à un mécanisme pharmacocinétique, par modification du taux plasmatique du médicament, cela s'explique par des interactions avec les cytochromes ou modification de la fixation des BZD aux protéines plasmatiques. Pour plusieurs BZD les risques d'IM concernent les réactions d'oxydations réalisées par l'isoenzyme P-450 CYP3A4 :

- Macrolides : erythromycine et clarithromycine
- Antifongiques azolés : fluconazole, itraconazole, ketoconazole
- Rifampicine : diminution des effets de certaines BZD qui subissent une oxydation
- Inhibiteurs calciques : diltiazem, verapamil
- Inhibiteurs des protéases : ritonavir

### I.12 Contre-indications absolues

Les contres indications absolues aux BZD sont rares :

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ;
- Insuffisance respiratoire sévère (bronchite chronique importante, asthme décompensé) ;
- Le syndrome d'apnée du sommeil ;
- Insuffisance hépatique sévère ;
- La myasthénie, dont les BZD peuvent augmenter la symptomatologie.

## I.13 Précautions d'emploi

### I.13.1 Les personnes âgées

Du fait des modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Les organes responsables de la métabolisation et de l'élimination, le foie et le rein. On recommande de diminuer les posologies par rapport à l'adulte pour éviter les risques d'accumulation et de surdosage.

### I.13.2 Les femmes enceintes (23)

Aucun effet malformatif n'a été démontré chez les femmes exposées aux BZD au premier trimestre de grossesse. Cependant des diminutions des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque ont été observées pendant des prises au 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse, réversibles à l'arrêt du traitement.

Au niveau néonatal 2 types d'évènements peuvent se produire en cas d'utilisation des BZD jusqu'à l'accouchement :

- Signes d'imprégnation qui entraînent des troubles de la succion et donc une mauvaise prise de poids et des hypotonies axiales. Ils peuvent durer de 1 à 3 semaines selon la BZD utilisée et sa demi-vie d'action.
- Syndrome de sevrage néonatal, se manifestant par une hyperexcitabilité, une agitation, des trémulations néo-natales.

Pour l'aspect neurodéveloppemental, aucun lien entre exposition in utero à une BZD et des troubles du neurodéveloppement ne sont établis.

Chez les femmes enceintes encore plus que pour la population générale, la prescription de BZD doit se faire de manière prudente et d'autres stratégies non médicamenteuses doivent être proposées.

Si le traitement par BZD est choisi, il devra se faire sur la durée la plus courte possible et à la posologie minimum efficace.

Pour les troubles anxieux généralisés et les troubles paniques on peut utiliser un antidépresseur type paroxétine ou sertraline.

Si une BZD est indispensable au cours de la grossesse ou de l'allaitement on préférera l'oxazepam qui a une demi-vie d'élimination courte et une absence de métabolites actifs.

### I.13.3 Insuffisance hépatique (14)

Dans les cas de cirrhose du foie ou d'hépatite une réduction de la posologie est nécessaire. En effet, un changement dans le métabolisme hépatique modifie la vitesse d'élimination des médicaments, il y a donc un risque d'accumulation de la substance.

### I.13.4 Insuffisance rénale (24)

L'insuffisance rénale correspond à la destruction lente des reins.

On distingue

- L'insuffisance rénale aiguë : dysfonctionnement transitoire et réversible des reins qui peut être provoquée par une hémorragie, une infection générale, une intoxication médicamenteuse ou une obstruction des voies urinaires.
- L'insuffisance rénale chronique : induite par des pathologies telles que le diabète ou l'hypertension, se solde par la mort du patient si aucun traitement n'est mis en place.

Comme chez l'insuffisant hépatique une adaptation des posologies doit être réalisée, en particulier lors de prises répétées. La BZD va atteindre le plateau d'équilibre plus tard et à un niveau plus élevé, le risque d'accumulation est plus important chez ces sujets. La posologie peut être réduite de moitié.

### I.13.5 Utilisateur de machines

Les conducteurs de véhicules ou de machines doivent être prévenus du risque de somnolence, du phénomène de myorelaxation. Rappeler que cumuler les BZD avec une consommation d'alcool ou d'autres médicaments provoquant de la somnolence est contre-indiquée et que les effets se potentialisent.

### I.13.6 Toxicomanie, alcoolisme

Les effets se potentialisant, la prise d'alcool ou d'autres substances avec un effet dépresseur central est fortement déconseillée. (21)

### I.13.7 Antécédent de dépendance

#### I.14 Règles de prescription (25)

En premier lieu, l'évaluation de la situation du patient doit être effectuée. Il faut rechercher et traiter une éventuelle dépression ou un trouble psychiatrique pouvant être à l'origine de l'anxiété, rechercher une origine somatique (hyperthyroïdie, hyperparathyroïde, phéochromocytome, hypoglycémie), une origine toxique telle que la caféine, les stimulants, l'alcool ou les drogues)

La durée de prescription doit être la plus courte possible à la dose efficace la plus faible, les BZD perdent leur intérêt en cas de traitement prolongé :

- 12 semaines pour le traitement de l'anxiété en comprenant la période de sevrage.
- 4 semaines pour le traitement de l'insomnie en comprenant la période de sevrage.

Les associations de plusieurs BZD anxiolytiques et hypnotiques sont injustifiées d'un point de vue thérapeutique car elles entraînent une majoration des effets indésirables.

Le patient doit être informé dès l'instauration du traitement que sa durée devra être la plus brève possible. Il doit aussi être informé de la période de sevrage et des effets indésirables éventuels (sommolence, dépendance, risques avec la conduite automobile, risques de chute...)

Une réévaluation régulière de la nécessité du traitement doit être effectuée, si les troubles psychologiques persistent au-delà de quelques semaines, une prise en charge psychologique doit être mise en place.

Une décroissance posologique doit être effectuée à l'arrêt du traitement pour éviter les effets rebonds.

#### I.15 Règles de délivrance (26)

La première délivrance s'effectue sur la présentation d'une ordonnance datant de moins de 3 mois.

Pour les BZD qui ne sont pas soumises à la réglementation des assimilés stupéfiants, l'ordonnance peut être rédigée par tout prescripteur sur une ordonnance classique.

L'ordonnance doit comporter les informations concernant le prescripteur (nom, prénom, spécialité, adresse, numéro d'identification, signature), la date de rédaction de l'ordonnance, les informations concernant le patient (nom, prénom, sexe, âge, taille, poids), la dénomination du médicament prescrit, sa posologie et la durée de traitement, le dosage.

La durée de prescription pour les anxiolytiques est de 12 semaines et de 4 semaines pour les hypnotiques.

Le renouvellement exceptionnel d'une boîte supplémentaire est interdit.

Pour les médicaments assimilés aux stupéfiants, la prescription relève de règles plus strictes. L'ordonnance doit être sécurisée (papier blanc filigrané, mentions pré-imprimées en bleu, présence du double carré en micro-lettres).

Le prescripteur doit indiquer en toutes lettres le nombre d'unités thérapeutiques par prise, le nombre de prise et le dosage de la spécialité.

L'ordonnance peut être présentée dans les 3 mois suivant sa prescription. La durée de prescription est de 28 jours et le renouvellement est interdit (sauf exception : Clonazepam (Rivotril) dont la durée de prescription est de 12 semaines).

Les chevauchements sont interdits sauf mention expresse du prescripteur.

## I.16 Indications BZD (8) (9)

### I.16.1 Manifestations psychologiques et somatiques de l'anxiété

L'anxiété est une réaction naturelle, c'est une sensation désagréable liée à l'anticipation d'un problème ou danger. Elle est utile lorsqu'elle permet au sujet de prendre des précautions face au danger. Elle devient pathologique lorsqu'elle paralyse le sujet ou qu'elle apparaît sans que rien ne la justifie, ce sont les troubles anxieux.

Symptômes : oppressions thoraciques, gorge nouée, spasmes abdominaux, tachycardie, bouffées de chaleur, sensation d'étouffement, tremblements, mains moites, troubles gastro-intestinaux, maux de tête, maux de dos...

Différentes formes d'anxiété sont distinguées :

- L'anxiété généralisée : elle est diffuse, persistante et envahie tous les instants de la vie quotidienne.  
C'est le symptôme le plus courant qui touche entre 4 et 8% de la population avec une proportion de 2 femmes pour un homme.
- Les troubles phobiques : ils apparaissent dans des situations précises, de façon démesurée par rapport à la situation. Le sujet doit restreindre ses activités.
- Les troubles paniques/crise d'angoisse : l'anxiété apparaît sans signes annonciateurs sur une période très courte.
- Les troubles obsessionnels compulsifs : idées obsédantes, ou mise en place d'actions répétitives qui visent à soulager le sujet, mais le rituel adopté fini par prendre de plus en plus de place et gêne la vie sociale ou professionnelle du sujet.
- L'anxiété secondaire à d'autres pathologies : dépression, psychoses, usage et abus de substances, sevrage...

#### I.16.2 Insomnies occasionnelles ou transitoires (10)

L'insomnie est définie comme une difficulté d'endormissement (la plus fréquente), une mauvaise qualité de sommeil due à des réveils nocturnes ou tôt le matin. Elle peut aussi être totale.

L'insomnie est considérée de longue durée si elle arrive plus de 3 fois par semaine et dure plus de 3 semaines. Elle touche environ 20% de la population française et peut être due à plusieurs causes : stress/anxiété, dépression, apnée du sommeil, affections psychiatriques, deuil, conflits...

Les benzodiazépines hypnotiques sont utilisées pour traiter les différents types d'insomnies en fonction de leur durée d'action :

- Les molécules apparentées aux benzodiazépines à demi-vie courtes (zopiclone, zolpidem) sont prescrites pour les insomnies de début de nuit ou les insomnies occasionnelles (quelques jours).
- Les benzodiazépines à durée d'action moyenne sont utilisées pour les insomnies de milieu de nuit ou les insomnies transitoires, pendant une à trois semaines, en lien avec des problèmes familiaux ou professionnels.
- Les benzodiazépines à demi-vie longue sont indiquées pour les insomnies de fin de nuit ou les insomnies chroniques.

### I.16.3 Sevrage alcoolique et prévention du delirium tremens (11)

La dépendance alcoolique dans la population générale a une prévalence de 7 à 9%.

Avant la consommation chronique, le cerveau se trouve dans un état d'équilibre neurochimique. Lors de la consommation d'alcool, l'effet aigu entraîne un déséquilibre neurochimique. Des mécanismes homéostatiques se mettent en place pour rétablir un équilibre, ils sont responsables de la tolérance à une substance lors d'une consommation chronique. Les mêmes mécanismes doivent se réadapter lors d'un arrêt de consommation de la substance, ce qui entraîne un syndrome de sevrage.

#### Récepteur GABA et alcool

L'alcool exerce son effet par l'intermédiaire du récepteur GABA, il potentialise son effet inhibiteur en agissant sur le récepteur GABA-A.

En l'absence d'alcool sur le long terme, les récepteurs GABA-A réduisent le nombre de sous-unités alpha1 dans le but d'équilibrer les effets aigus de l'alcool et entraîner donc le syndrome de sevrage, tolérance et dépendance.

Le delirium tremens est la forme grave du sevrage alcoolique. Il se manifeste par une hyperactivité du système nerveux autonome, une désorientation, une confusion, un délire hallucinatoire, et la survenue de crises convulsives. 5% des patients évoluent vers le delirium tremens en l'absence de traitement.

Les benzodiazépines sont le traitement principal du sevrage alcoolique, en agissant sur les mêmes récepteurs que l'alcool elles permettent une diminution des symptômes de sevrage.

Les molécules utilisées sont le diazepam, l'oxazepam et le midazolam.

#### I.16.4 Traitement de l'épilepsie (12)

L'épilepsie est une maladie chronique due à une activité électrique excessive et désorganisée d'un groupe de neurones. L'activité électrique se propage aux zones voisines ou à l'ensemble du cerveau. Ceci entraîne la crise d'épilepsie.

Il existe différents types d'épilepsie selon la zone du cerveau touchée. L'épilepsie est dite partielle quand une partie du cerveau est touchée et généralisée lorsque tout le cerveau est touché.

Les symptômes sont une perte de connaissance entraînant une chute, des convulsions, une hypersalivation, une perte d'urine ou de selles, parfois des vomissements et un bref arrêt de la respiration.

Elle touche 450 000 personnes en France et elle apparaît plus fréquemment chez les enfants ou les personnes âgées.

Les molécules qui possèdent une indication dans l'épilepsie sont : le clobazam, le clonazepam, le diazepam et le midazolam.

#### I.16.5 Anesthésie

La molécule de choix pour l'anesthésie est le midazolam. Elle est utilisée en pré-médication, pour l'induction de l'anesthésie ou en tant qu'agent sédatif en association avec d'autres agents analgésiques/sédatifs. (13)

DCI	Anxiété	Epilepsie	Sevrage alcoolique	Delirium tremens	Insomnie
Alprazolam	+		+	+	
Bromazepam	+		+	+	
Clobazam	+	+	+	+	
Clorazepate dipotassique	+		+	+	
Clonazepam		+			
Clotiazepam	+	+	+	+	
Diazepam	+	+	+	+	
Estazolam					+
Loflazepate d'ethyl	+		+	+	
Loprazolam					+
Lormetazepam					+
Lorazepam	+		+	+	
Nitrazepam					+
Nordazepam	+		+	+	
Oxazepam	+		+	+	
Prazepam	+		+	+	
Zopiclone					+
Zolpidem					+

*Tableau 4: Récapitulatif des indications des différentes BZD d'après le Vidal 2021*

## II. État des lieux en Seine-Maritime et comparaison

### II.1 État des lieux de la consommation en France (27)

Selon le rapport de l'ANSM de 2015 sur l'état des lieux de la consommation de BZD, la France se situe à la deuxième place des plus gros consommateurs de BZD en Europe, derrière l'Espagne. Pour l'Allemagne et le Royaume-Uni, la consommation est 4 fois moins importante que la France.

Les données sont exprimées en DDJ (dose définie journalière pour 1000 habitants) c'est une posologie de référence pour un adulte de 70 kilos dans l'indication principale de la molécule. (28)

Entre 2012 et 2015 la consommation en France a diminué de 10%.

Si l'on dissocie les différentes classes de BZD, la situation européenne n'est pas la même. Pour le BZD anxiolytiques la consommation est proche de celle des BZD dans leur ensemble. Mais quand l'on s'intéresse aux BZD hypnotiques on constate que ce sont la Suède et la Norvège qui en consomment le plus, alors que la France se trouve en 3<sup>ème</sup> position.

En 2015, les BZD anxiolytiques représentaient 56,1% des BZD vendues. La part des hypnotiques était de 43,5% tandis que la part des anti-épileptiques restait très faible, pour 0,4% des ventes.

En 2015, 13,4% de la population française a consommé au moins une BZD. Malgré une baisse significative de la consommation de benzodiazépines, le nombre d'utilisateurs reste élevé. Le problème réside surtout dans la population âgée (36% des sujets avaient plus de 65 ans) laquelle est plus sensible aux effets indésirables.

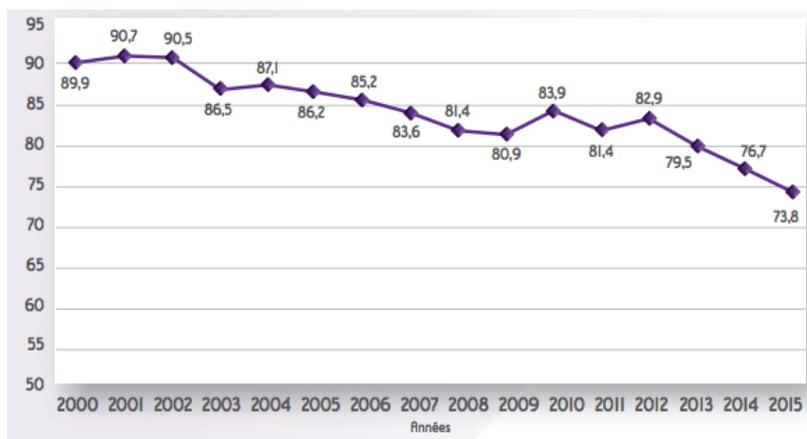


Figure 6: Consommation totale de BZD et apparentés de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j)

## II.2 État des lieux dans une officine de Seine-Maritime

### II.2.1 Objectifs

L'étude a pour objectif de comparer les données récupérées dans une officine de Seine-Maritime en 2021 aux données nationales et à une étude réalisée en 2017 en Haute-Savoie dans le cadre d'une thèse.

Les données récupérées concernent les habitudes de consommation de BZD des patients, les profils des prescripteurs, les traitements co-prescrits.

### II.2.2 Matériels et méthode

L'étude réalisée est une étude de cohorte rétrospective d'une officine de centre-ville en 2021. Les données ont été récupérées via le logiciel Smart RX et traitées sur Excel.

La méthode réalisée pour la thèse « : Le rôle du pharmacien d'officine dans le bon usage et le sevrage des benzodiazépines : étude réalisée en Savoie » par Mme Lanore a été reprise. (30)

Les données ont été récupérées via une fiche de renseignement inspirée de celle de Mme Lanore (voir annexe n°1) elle a permis de récolter des informations sur :

- L'âge et le genre
- La molécule utilisée et son indication
- Le prescripteur
- La durée du traitement
- Les traitements associés

Dans un second temps les patients ont été divisés en catégories d'âge : 0-17 ans, 18-34 ans, 35-49 ans, 50-64 ans, 65-79 ans et 80 ans et plus.

Une séparation entre les plus de 65 ans et les moins de 65 ans a été effectuée.

Les critères d'inclusion étaient un historique suffisamment grand pour supposer que le patient venait chaque mois chercher son traitement, la présence d'au moins une benzodiazépine dans l'historique de la pharmacie.

Les traitements co-prescrits qui ont été étudiés sont ceux qui pouvaient engendrer des IM médicamenteuses ou potentialiser les effets indésirables des BZD.

L'étude ayant été réalisée de façon rétrospective, le dossier pharmaceutique n'a pas pu être consulté pour vérifier les traitements qui auraient éventuellement été pris dans d'autres pharmacies.

### II.2.3 Résultats

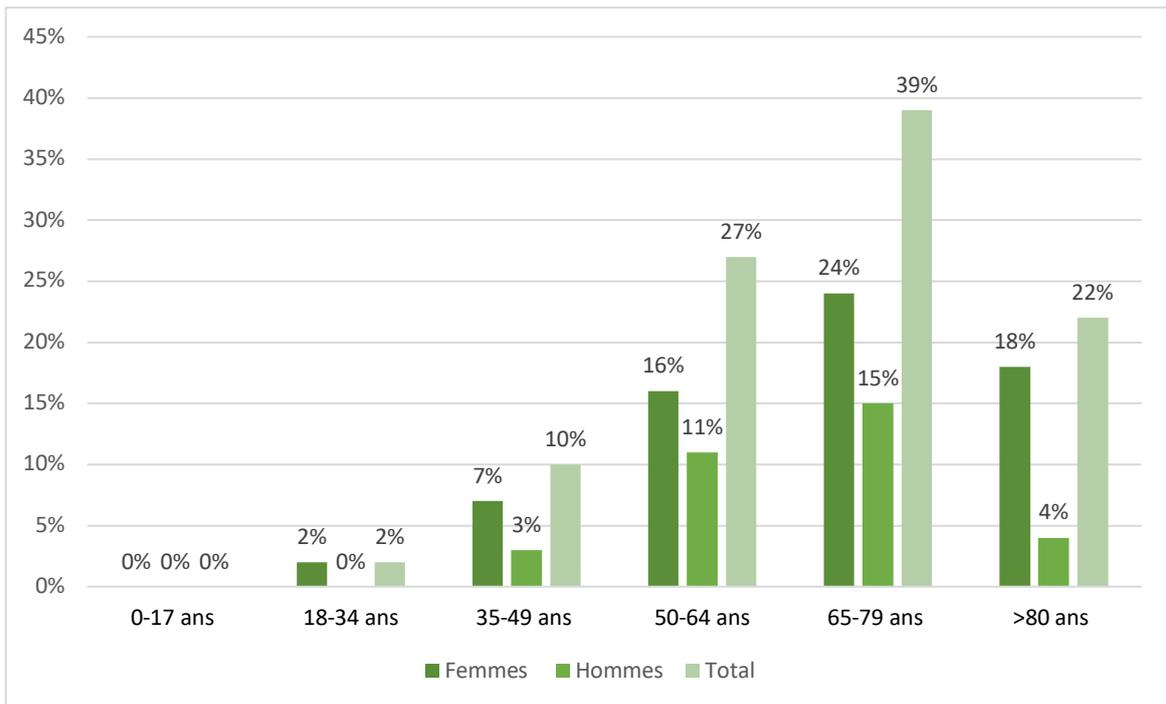
#### II.2.3.1 Sexe

On dénombre 177 femmes pour 87 hommes soit 67% et 33% de la population de l'étude.

#### II.2.3.2 Age

Les âges des patients de l'étude vont de 20 ans à 97 ans.

L'âge médian des patients est de 68 ans. Avec un âge médian pour les femmes de 69 ans et de 66 ans pour les hommes.

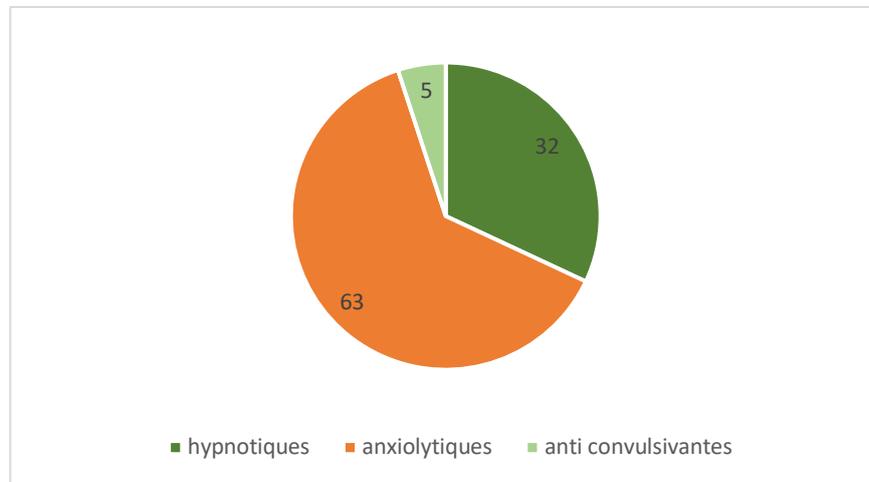


*Graphique 1: Consommation de BZD selon l'âge*

La consommation de BZD augmente avec l'âge, les classes d'âge 0-17 ans (0%) et 18-34 ans (2%) sont très peu consommatrices. La consommation commence à s'intensifier chez les 35-49 ans avec 10%.

Ici on peut remarquer que la consommation de BZD est plus élevée dans la classe d'âge 65-79 ans (39%), les 50-64 ans viennent ensuite (27%) suivis des plus de 80 ans avec 22%.

### II.2.3.3 Profil des BZD



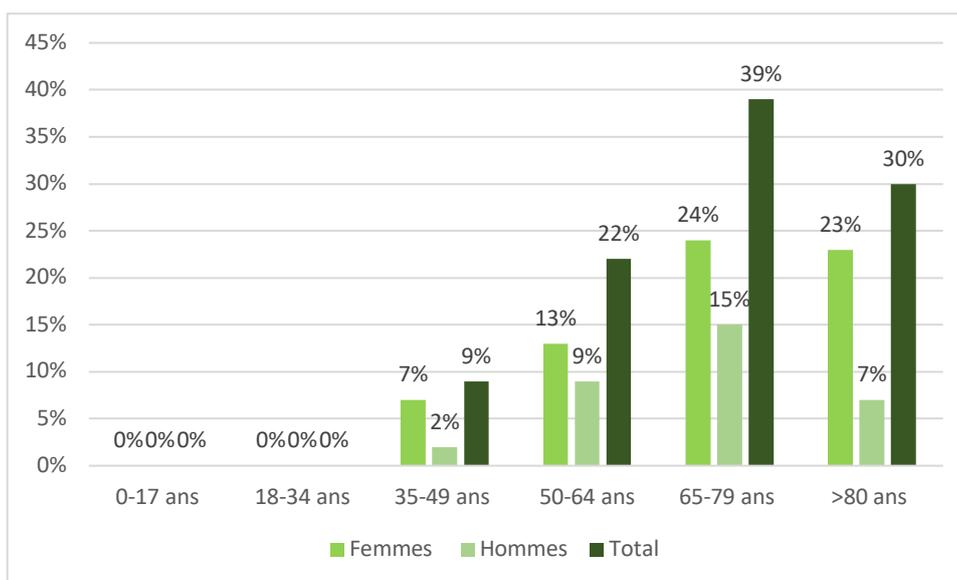
Graphique 2: Proportion en % des BZD prescrite selon l'indication

Les BZD anxiolytiques représentent 63% des prescriptions, suivies par les BZD hypnotiques pour 32%. Les BZD anticonvulsivantes ne représentent que 5% des prescriptions.

### II.2.3.3.1 BZD anxiolytiques

Pour les BZD anxiolytiques l'âge médian des patients est de 72 ans. L'intervalle va de 35 à 97 ans.

Chez les hommes la médiane est de 69 ans avec un intervalle allant de 42 à 93 ans. La médiane des femmes est de 75 ans et l'intervalle va de 35 à 97 ans.



Graphique 3: Consommation de BZD anxiolytiques selon l'âge et le genre

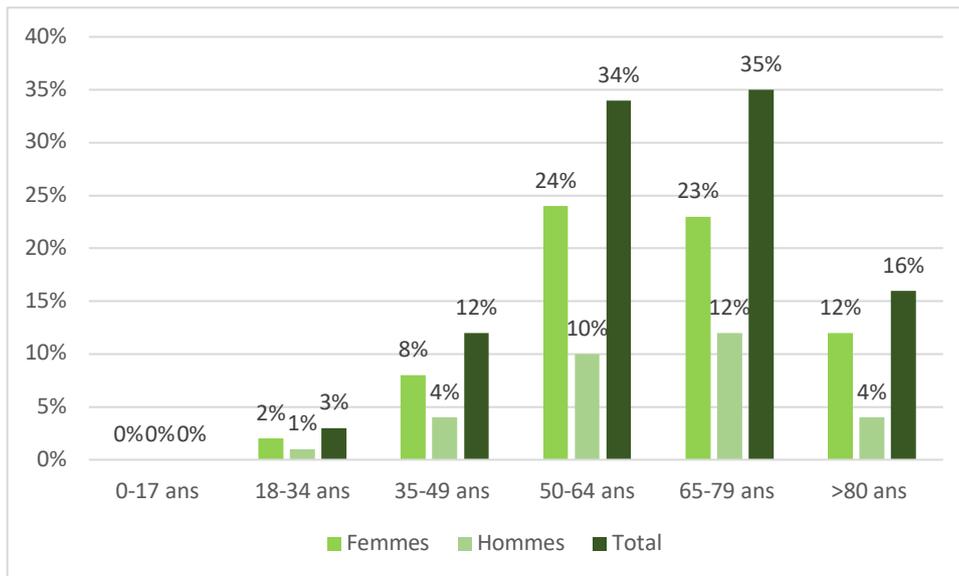
Dans le cas des BZD anxiolytiques, les 65-79 ans sont les plus consommateurs (39%), viennent ensuite les plus de 80 ans (30%), suivis des 50-64 ans (22%).

Chez les 35-49 ans on retrouve 9% de consommateurs. Les 0-17 ans et les 18-34 ans ne consomment pas de BZD anxiolytiques.

### II.2.3.3.2 BZD hypnotiques

L'âge médian des patients pour les BZD hypnotiques est de 64,5 ans avec un intervalle allant de 24 à 97 ans. La médiane des femmes étant de 65 ans avec un intervalle de 24 à 97 ans. Pour les hommes la médiane est de 64,5 ans avec un intervalle de 25 à 97 ans.

On remarque pour les hypnotiques des médianes inférieures à celles des anxiolytiques.



Graphique 4: Consommation de BZD hypnotiques selon l'âge et le genre

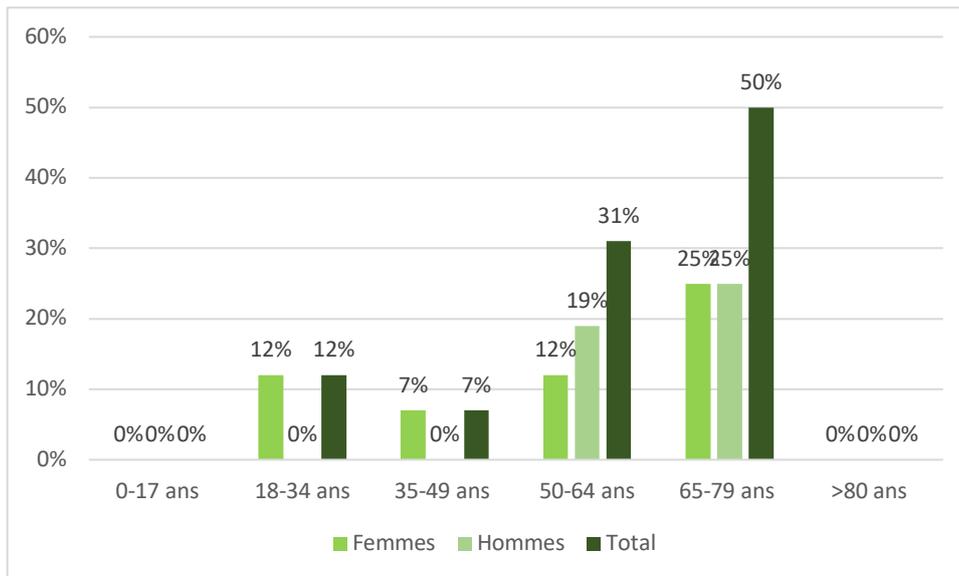
Dans le cas des BZD hypnotiques les classes d'âges 50-64 ans et 65-79 ans sont les plus consommatrices avec respectivement 34% et 35%. Les prescriptions d'hypnotiques diminuent chez les plus de 80 ans avec 16%.

Dans la classe d'âge des 18-34 ans on retrouve 3% de consommateurs et dans celle des 35-49 ans il y a 12% de consommateurs.

#### II.2.3.3.3 BZD anticonvulsivantes

Dans le cas des BZD anticonvulsivantes la médiane est de 65 ans avec un intervalle allant de 20 à 75 ans.

Les femmes ont une médiane de 63 ans (intervalle de 20 à 70 ans) tandis que les hommes de 74 ans (intervalle de 50 à 75 ans).



Graphique 5: Consommation de BZD anticonvulsivantes selon l'âge et le genre

Pour les BZD anticonvulsivantes on retrouve une majorité de prescriptions chez les 65-79 ans (50%), suivi par les 50-64 ans (31%). Chez les 18-34 ans on retrouve cette fois une consommation non négligeable (12%) et dans la classe d'âge 34-49 ans il y avait 7% de prescriptions.

#### II.2.3.4 Profil des prescripteurs

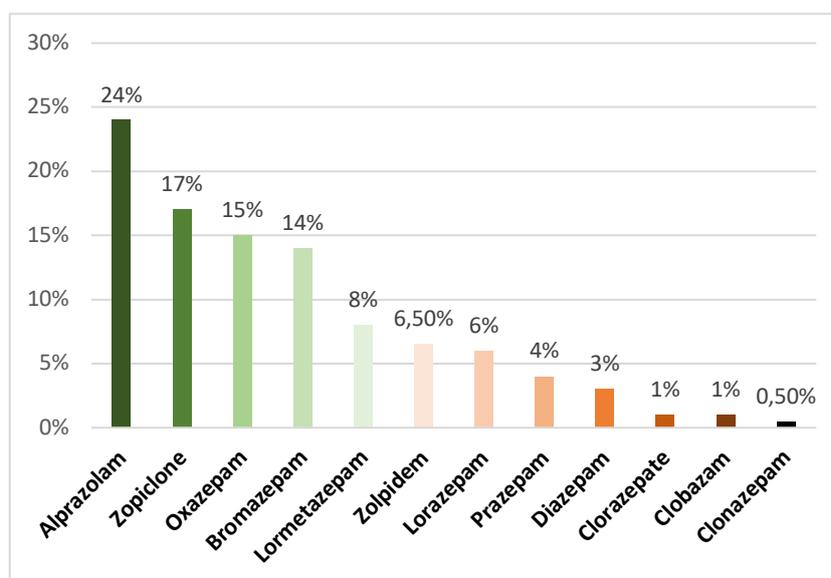
##### II.2.3.4.1 Spécialités

Les médecins généralistes sont majoritairement prescripteurs, en effet ils sont à l'origine de 78% des ordonnances contre 22% pour les spécialistes.



et 8% des prescriptions, cependant on remarque qu'ils prescrivent plus de molécules anticonvulsivantes (1,5%) que les généralistes. Les neurologues prescrivent une partie des molécules anticonvulsivantes (0,5%).

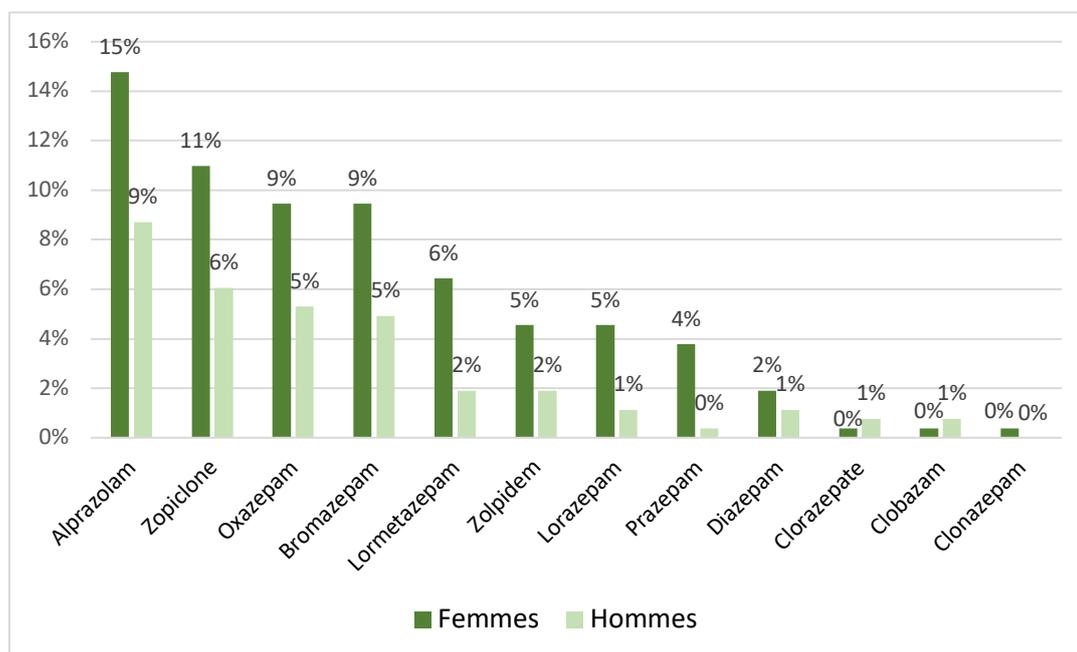
### II.2.3.5 Molécules prescrites



Graphique 8: Les différentes molécules prescrites

Les principales molécules prescrites sont l'alprazolam (24%) et le zopiclone (17%). L'oxazepam (15%) et le bromazepam (14%) sont à peu près équivalents en terme de prescription. Quant au zolpidem, dans ce cas il se trouve en 6<sup>ème</sup> position.

### II.2.3.5.1 BZD prescrites selon le genre

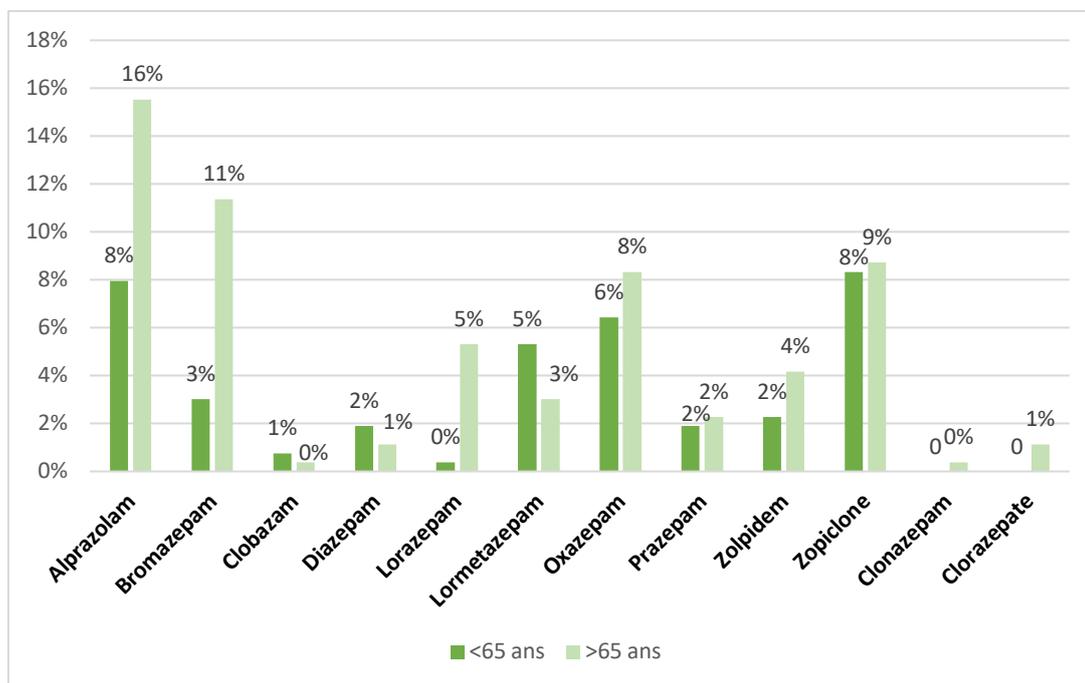


Graphique 9: Consommation des différentes BZD selon le genre

On remarque que la quasi-totalité des molécules sont utilisées en majorité chez les femmes. La consommation d'alprazolam, de zopiclone, de zolpidem et de diazepam chez les femmes est près du double de celle des hommes. Pour le lorazepam, la consommation des femmes est 5 fois supérieure à celle des hommes.

Il n'y a que pour le clorazepate et le clobazam que la consommation des hommes est plus importante que celle des femmes.

### II.2.3.5.2 BZD prescrites selon l'âge



Graphique 10: Les différentes BZD prescrites selon l'âge

Selon l'âge, on remarque que les molécules utilisées sont différentes, pour les plus de 65 ans les molécules les plus utilisées étaient l'alprazolam (16%), suivi par le bromazepam (11%), le zopiclone (9%) et l'oxazepam (8%).

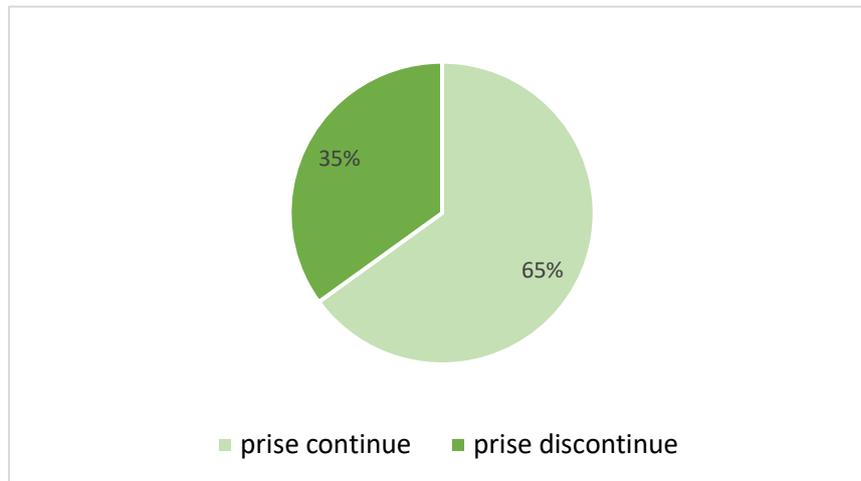
Pour les moins de 65 ans les molécules utilisées préférentiellement sont l'alprazolam (8%), le zopiclone (9%), l'oxazepam (6%) et le lormetazepam (5%).

Les 3 molécules les moins prescrites au plus de 65 ans sont le clobazam (0%), le diazepam (1%) et le lormetazepam (3%).

Le zolpidem est prescrit deux fois plus aux personnes âgées (4%) qu'aux moins de 65 ans (2%).

Concernant le clonazepam et le clorazepate, ils ont été prescrits uniquement au plus de 65 ans.

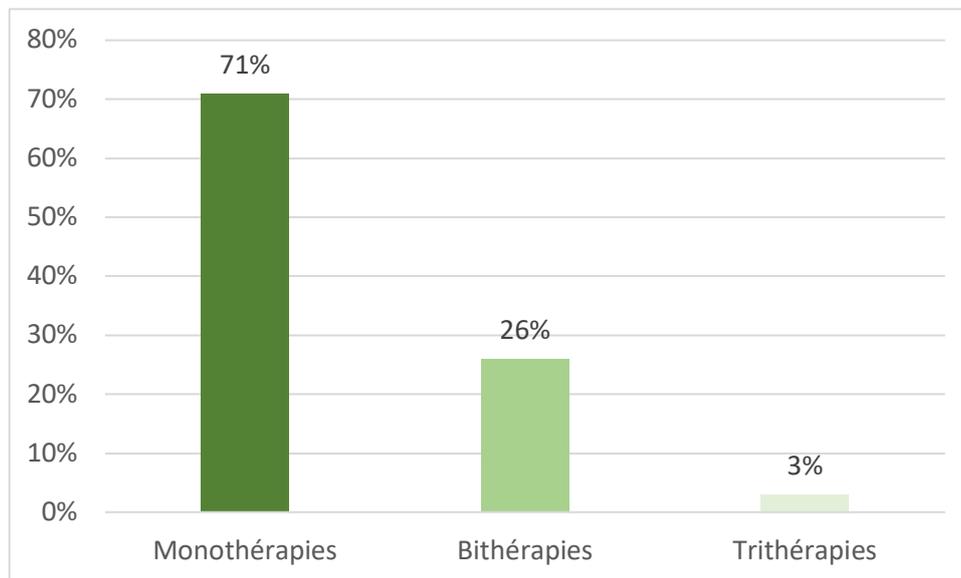
### II.2.3.6 Interruption du traitement



Graphique 11: Proportion des traitements pris en continu ou en discontinu

La prise en continue est définie par moins de 64 jours entre deux délivrances d'anxiolytiques et 42 jours entre deux délivrances d'hypnotiques. Ici seulement 35% des traitements anxiolytiques et hypnotiques ont été pris en discontinu.

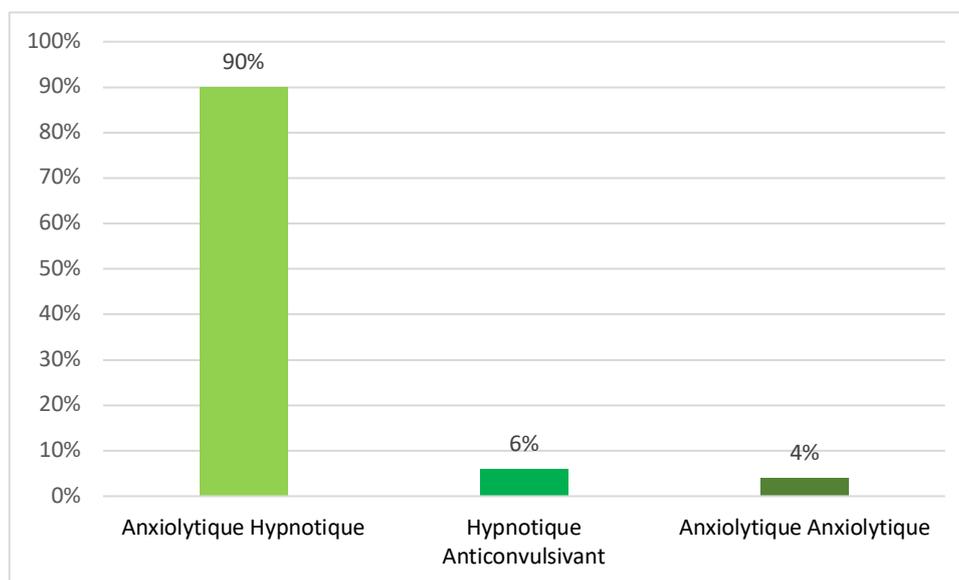
### II.2.3.7 Co-prescription de BZD



Graphique 12: Pourcentage des BZD utilisée en monothérapie, bithérapie ou trithérapie

71% des BZD sont prescrites en monothérapies, les BZD utilisées en bithérapies concernent 26% des ordonnances et les trithérapies sont beaucoup plus rares, seulement 3%.

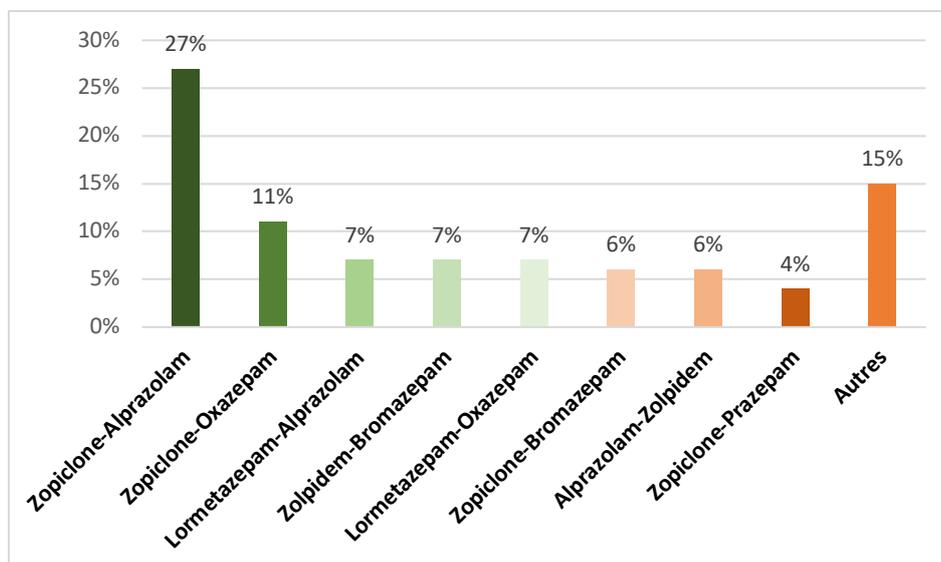
### II.2.3.8 Origine des bithérapies



Graphique 13: Les BZD associées en bithérapie

Dans ce cas les BZD anxiolytiques et les hypnotiques sont associés majoritairement (90%), les hypnotiques et les anticonvulsivants sont associés sur 6% des ordonnances et les associations anxiolytiques-anxiolytiques sont prescrites pour seulement 4% des ordonnances.

### II.2.3.8.1 Les bithérapies anxiolytiques-hypnotiques

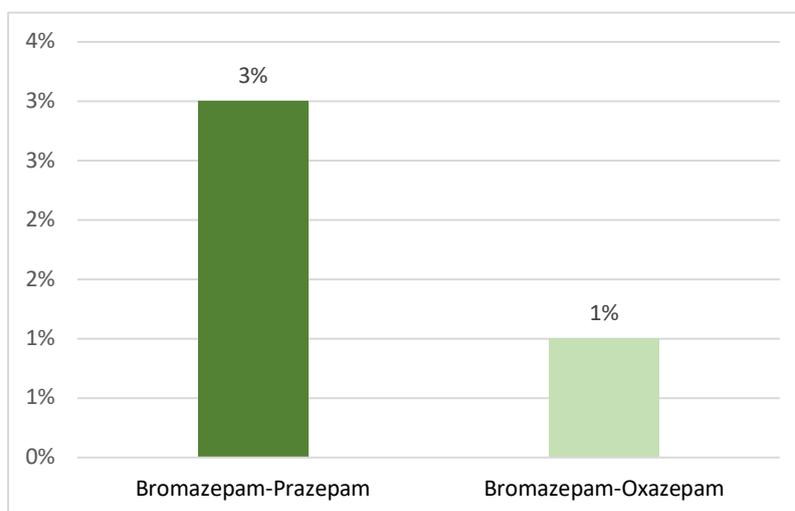


Graphique 14: Les molécules associées en bithérapies anxiolytiques-hypnotiques

La grande majorité des prescriptions anxiolytiques-hypnotiques est représentée par l'association zopiclone-alprazolam (27%), elle est suivie par l'association zopiclone-oxazepam (11%).

La colonne autre se compose des associations bromazepam-lormetazepam, lorazepam-zopiclone, prazepam-lormetazepam, zolpidem-oxazepam et lormetazepam-lorazepam.

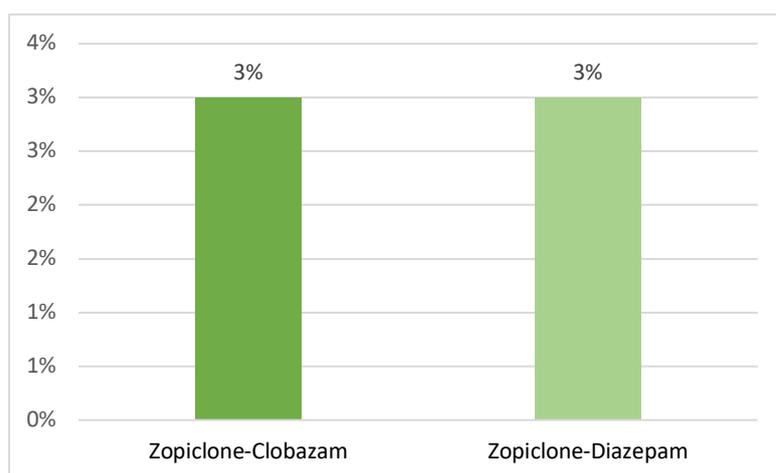
### II.2.3.8.2 Les bithérapies anxiolytiques-anxiolytiques



Graphique 15: Les molécules associées en bithérapies anxiolytiques-anxiolytiques

Les prescriptions anxiolytiques-anxiolytiques sont composées des associations bromazepam-prazepam pour 3% et bromazepam-oxazepam pour 1%.

#### II.2.3.8.3 Bithérapie hypnotiques-anticonvulsivants



Graphique 16: Les molécules associées en bithérapies anxiolytiques-anticonvulsivants

Dans le cas des prescriptions hypnotiques-anticonvulsivants, les deux associations retrouvées sont zopiclone-clobazam et zopiclone-diazepam avec chacune un taux de 3%.

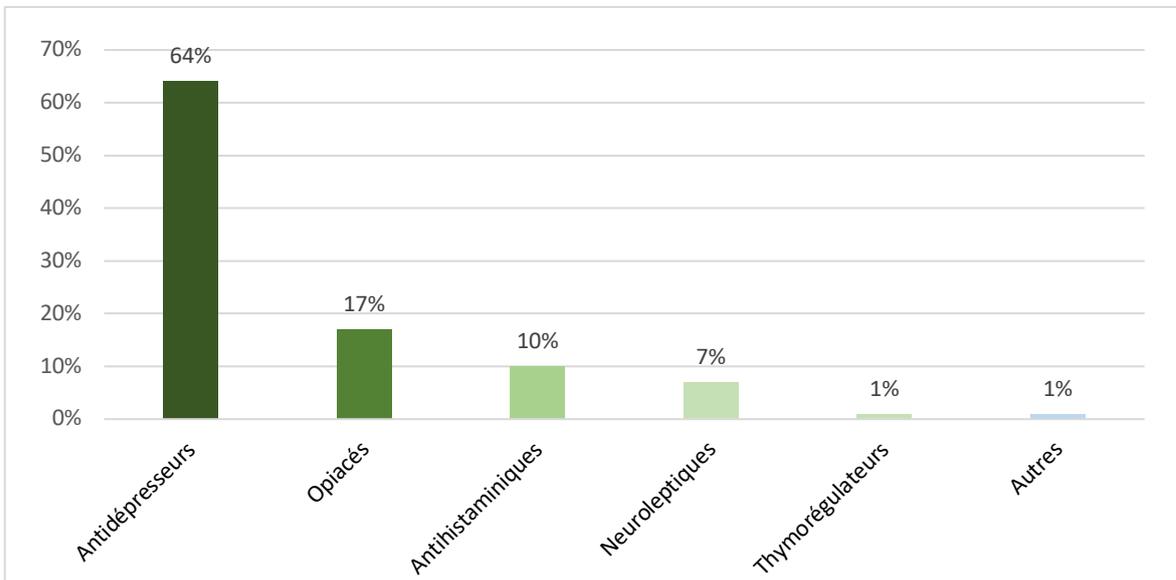
#### II.2.3.9 Les trithérapies

Ici 8 patients consomment simultanément 3 BZD.

Pour 5 d'entre eux, on retrouve au moins un hypnotique. Un patient sur les 5 consomme deux BZD hypnotiques en simultané.

Chez les 8 patients on trouve de l'alprazolam.

### II.2.3.10 Les autres traitements co-prescrits



Graphique 17: Les traitements co-prescrits aux BZD

Les traitements co-prescrits avec les BZD sont représentés par les antidépresseurs pour 64% des prescriptions. Les opiacés arrivent bien après, sur 17% des prescriptions. Viennent ensuite les antihistaminiques et les neuroleptiques pour respectivement 10% et 7% des ordonnances. Les thymorégulateurs sont prescrits sur 1% des ordonnances. La colonne autres (1%) comporte le subutex et le fentanyl.

## II.2.4 Discussion

### II.2.4.1 Une différence de consommation selon le sexe

Dans cette étude on observe une consommation deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes, 67% contre 33%. Au niveau national on retrouve 65% de consommatrices.

L'âge médian dans cette étude était de 66 ans contre 57 ans au niveau national et 56 ans en Savoie.

Cette différence peut s'expliquer par le fait que très peu de jeunes ont été sélectionnés pour cette étude, leur historique thérapeutique ne permettait pas de vérifier s'ils étaient

des patients réguliers de la pharmacie. Les patients plus jeunes sont moins susceptibles de venir tous les mois chercher leurs traitements dans la même pharmacie que les patients plus âgés qui pour beaucoup sont fidèles à une même pharmacie.

Des études montrent que les femmes d'une part, exprimaient plus facilement leurs difficultés à dormir et leur souffrance psychologique que les hommes. Elles sont d'autre part, soumises à plus de pression de par leur rôle sociétal. Elles doivent performer dans le milieu professionnel comme dans le milieu domestique. Toutes ces tâches empiètent sur leur temps de sommeil. De plus si le sommeil est perturbé cela engendre un stress dans la réalisation de ces tâches, reprendre le contrôle de leur sommeil peut passer par la consommation de benzodiazépines.

Les femmes plus âgées quant à elles sont soumises à des changements hormonaux comme la ménopause, ce qui peut expliquer une modification du sommeil. (29)

#### *II.2.4.2 Les personnes âgées*

Dans cette étude, la consommation de BZD augmente avec l'âge. La classe d'âge qui consomme le plus de BZD sont les 65-79 ans et viennent ensuite les plus de 80 ans. Ces résultats sont en accord avec les données nationales, cependant les plus de 80 ans ici représentent 22% des consommateurs pour 14% au national.

En Haute-Savoie la classe d'âge majoritaire était les 50-64 ans, suivie par les 65-79 ans et les plus de 80 ans.

Ceci peut s'expliquer par le fait que les personnes de plus de 80 ans sont institutionnalisées. En effet en France en 2015, l'âge moyen d'entrée en institution était de 85 ans et 35% avait plus de 90 ans. (31)

Cependant dans cette officine de centre-ville les personnes âgées étaient peut-être moins susceptibles d'être institutionnalisées, du fait de la proximité avec les commerces, les établissements de soins. La plupart vivant en appartement n'ayant donc pas de problème avec un escalier ou un jardin à entretenir. Les immeubles comportent pour la plupart un ascenseur. Cela peut être une explication de la plus grande proportion de personne âgées sous traitement anxiolytique ou hypnotique.

#### *II.2.4.3 Les médecins généralistes, grands prescripteurs*

On retrouve dans cette étude une majorité des prescriptions émanant des médecins généralistes. En effet, ils effectuent 78% des prescriptions de BZD. Au niveau national les médecins généralistes effectuent 82% des prescriptions. Ceci peut s'expliquer par une plus grande facilité d'accès au médecin généraliste plutôt qu'aux spécialistes.

Les psychiatres sont les deuxièmes prescripteurs de BZD et prescrivent davantage de BZD anticonvulsivantes.

#### *II.2.4.4 Les anxiolytiques prescrits en majorité*

Si l'on regarde les proportions des différentes classes de molécules on constate que ce sont toujours les anxiolytiques qui sont prescrits majoritairement, les résultats trouvés ici sont assez similaires à ceux retrouvés en Haute-Savoie en 2017 et au niveau national, cependant les molécules prescrites ont un peu évolué probablement grâce aux nouvelles réglementations et à l'éducation des professionnels de santé.

#### *II.2.4.5 Une évolution des molécules prescrites*

La molécule prescrite en majorité est l'alprazolam pour 24% des prescriptions, suivie par le zopiclone pour 17%. L'oxazepam arrive en 3<sup>ème</sup> place avec 15%.

En 2015 au niveau national, on retrouve une majorité de prescriptions de zolpidem, suivi par l'alprazolam et ensuite le zopiclone.

En 2017 en Haute-Savoie le zolpidem est retrouvé en deuxième position après l'alprazolam et suivi du zopiclone.

Le zolpidem désormais prescrit sur ordonnance sécurisée avec une durée maximale de prescription d'un mois, aurait permis une diminution de prescription, ce qui pourrait expliquer que dans cette étude il arrive en 6<sup>ème</sup> position des molécules les plus prescrites et non pas en première comme c'était le cas en 2015.

Si on s'intéresse aux classes d'âges, en 2015 l'alprazolam était la molécule la plus utilisée chez les moins de 65 ans. Dans cette étude c'est le zopiclone qui se trouve en 1<sup>ère</sup> place.

Tandis que pour les plus de 65 ans la molécule la plus utilisée était le zolpidem, dans ce cas c'est l'alprazolam.

Le bromazepam, molécule à longue demi-vie d'action est la deuxième molécule la plus prescrite chez les moins de 65 ans. Au niveau national, sa prévalence était de 6% tandis qu'ici elle est de 11%. Les molécules à demi-vie longues sont déconseillées dans cette population au vu des troubles cognitifs, risques de chute qu'elles peuvent engendrer. (32)

#### *II.2.4.5.1 Changement réglementation zolpidem*

Depuis avril 2017, le zolpidem a subi un changement de réglementation. L'objectif de cette étude est de montrer si le changement de réglementation a permis de limiter sa consommation. (33)

L'étude montre que sur 235 pharmacies d'officine dans le département du Rhône, la dispensation de zolpidem a diminué de 41,8%, cela représente 4800 boîtes vendues en moins par mois. Tandis que les dispensations de zopiclone aux dosages de 3,75 et 7,5 ont augmenté de 18,4% et 16,4%, donc 200 et 1250 boites en plus par mois.

L'étude montre bien que le changement de réglementation a eu un impact sur la dispensation de zolpidem, mais il y a eu un report sur la dispensation de zopiclone.

Une étude réalisée en 2019, (34) montre que les mesures concernant la prescription de zolpidem ont permis une diminution de la prescription de zolpidem entre janvier 2015 et avril 2018.

Malgré un report sur d'autres BZD hypnotiques telles que le zopiclone, lormetazepam et d'anti-histaminiques sédatifs tel que l'alimémazine, cela ne compense pas la décroissance du zolpidem.

Le changement de réglementation a permis de diminuer les prescriptions de zolpidem d'un tiers par rapport à la normale, sans compensation par les prescriptions d'autres molécules (ici zopiclone, lormetazepam, alimemazine).

#### *II.2.4.6 Des prescriptions supérieures aux durées recommandées*

Dans la majorité des cas, les durées de prescriptions étaient bien supérieures aux durées recommandées (12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques). Pour une grande partie des patients, les BZD étaient prises de façon chronique, depuis plusieurs années. Cela peut être expliqué par le fait que la majorité des patients étaient âgés de plus de 65 ans.

Au niveau national, il a été retrouvé que 86% des nouveaux usagers avaient des prescriptions conformes aux recommandations.

Il reste donc 14% des nouveaux utilisateurs ayant une durée d'utilisation trop élevée. (32)

Dans une étude de 2015 réalisée dans le cadre d'une thèse (34), des médecins généralistes ont été interrogés sur leur attitude face à la prescription de BZD.

Pour certains médecins de cette étude, le problème de la chronicité de ces traitements était basé sur une sur-prescription de leurs prédécesseurs à une époque où les effets indésirables n'étaient pas aussi bien connus qu'aujourd'hui.

La majorité des médecins interrogés était consciente des effets indésirables dus à la prise au long cours de ces traitements cependant ils étaient confrontés à des difficultés telles que le manque de temps, la priorisation d'autres problèmes du patient, l'insistance du patient au renouvellement de la BZD, le manque de motivation des patients. Certains médecins évoquaient une lassitude face à ces patients qui venaient en consultation seulement pour avoir leur traitement.

#### *II.2.4.7 Des co-prescriptions de BZD encore trop fréquentes*

Dans cette étude, les BZD sont utilisées en majorité en monothérapie pour 71% des patients.

26% des patients consommaient 2 BZD en simultanée, en majorité l'association BZD anxiolytique et BZD hypnotique.

En Haute-Savoie on retrouve des résultats similaires avec 78% de monothérapies 21% de bithérapies et 1% de trithérapies.

Les données nationales nous disent qu'un utilisateur sur cinq est exposé à l'association anxiolytique-hypnotique.

Les associations BZD anxiolytique-anxiolytique ou anxiolytique-hypnotique ne sont pas justifiées et augmentent le risque d'effets indésirables or ce sont les associations les plus fréquentes dans cette étude.

Ces associations peuvent être expliquées par l'effet de tolérance, n'ayant plus l'effet escompté, le patient est tenté d'augmenter les doses de son traitement dans un premier temps et de demander une BZD supplémentaire à son médecin.

#### *II.2.4.8 Les psychotropes associés sur une majorité des prescriptions*

Dans cette étude, on trouve des psychotropes sur 64% des prescriptions. Parmi celles-ci, les antidépresseurs représentent 64% des traitements co-prescrits.

Les BZD sont fréquemment prescrites de façon concomitante à un traitement antidépresseur. Cependant, l'efficacité de cette association n'a pas été démontrée par rapport à la prescription de l'antidépresseur seul.

Pour d'autres, les BZD prescrites au début du traitement antidépresseur permettraient une meilleure adhésion au traitement en traitant les symptômes en attendant que l'antidépresseur fasse son effet.

De plus, une étude (36) a cherché à trouver un effet antagoniste des BZD par rapport à l'antidépresseur.

La transmission serotoninergique est diminuée par les BZD.

Plusieurs études ont mis en évidence que les médecins associaient un psychotrope à un antidépresseur et que dans la majorité des cas il s'agissait de BZD. (37)

Or les antidépresseurs à eux seuls seraient suffisants pour régler les problèmes de l'anxiété et de l'insomnie liés aux épisodes dépressifs.

Les opiacés se retrouvent sur 17% des prescriptions. Des études réalisées au Canada et aux États-Unis cherchant à identifier les co-usages de benzodiazépines et d'opioïdes ont montré que les prescriptions d'opioïdes avaient augmenté depuis les années 90. Les BZD

étaient fréquemment associées aux opiacés malgré l'augmentation des effets indésirables.

En effet au Canada, 40% des patients ayant une prescription d'opioïdes avaient une ordonnance pour des BZD. (38)

Aux États-Unis, les prescriptions concomitantes de BZD et d'opioïdes sont passées de 0,39% en 1999-2000 à 1,36% en 2013-2014. Il a été mis en évidence que parmi les utilisateurs d'opioïdes à forte dose, ceux à qui on prescrivait des BZD en simultanée étaient 10 fois plus à risque de mourir d'une overdose. (39)(40)

Aucune étude n'utilisant des données françaises n'a pu être trouvée.

Pour 10% des co-prescriptions on retrouve des antihistaminiques. Au niveau national on retrouvait en 2015, 4% d'anxiolytiques non benzodiazépines tel que l'hydroxyzine.

Les résultats trouvés ici peuvent être expliqués par la réglementation du zolpidem qui a changé depuis 2015, puisque des reports sur les antihistaminiques ont été réalisés. (34)

Une étude de mars 2015 a cherché à montrer le risque de démence lié à l'utilisation d'anticholinergiques. Elle a étudié les antidépresseurs tricycliques, les antihistaminiques de 1<sup>ère</sup> génération et les antimuscariniques vésicaux. Elle a étudié l'exposition cumulée des anticholinergiques sur 10 ans chez des personnes de 65 ans et plus et a montré qu'elle était à l'origine de démences ou de maladies d'Alzheimer pour 23,2% des patients de l'étude. (41)

## II.2.5 Covid-19, confinement et consommation de BZD

L'épi-phare (épidémiologie des produits de santé) réalise un suivi de la consommation des médicaments retrouvés en officine de ville à partir du Système National des Données de Santé (SNDS). Un suivi a été effectué durant la période allant de mars 2020 à avril 2021, en pleine épidémie de COVID-19 et de confinements.

Au niveau des traitements anxiolytiques, antidépresseurs et hypnotiques, il a été remarqué une forte augmentation des délivrances, et notamment des hausses d'instaurations de traitement par rapport à celles attendues (de 15 à 26%).

Plus particulièrement il y a eu +3,4 millions de délivrances d'anxiolytiques effectuées par rapport à celles attendues. (42)

## II.2.6 Biais de l'étude

Cette étude, tout comme celle de Haute-Savoie, présente des biais liés entre autres à l'aspect rétrospectif. La carte vitale n'a pas pu être lue pour vérifier la présence d'autres traitements potentiellement délivrés dans une autre pharmacie.

Les BZD ayant les mêmes caractéristiques, le classement de certaines dans les catégories, anxiolytiques, hypnotiques ou anticonvulsivantes a été réalisé par déduction au vu des autres traitements présents sur l'ordonnance et dans l'historique thérapeutique de la pharmacie.

La consommation réelle des patients n'a pas pu être vérifiée.

Certains patients présentant un traitement ponctuel de BZD ont pu être exclus par manque d'historique thérapeutique.

Il était très difficile de vérifier la date de début de traitement pour une grande partie des patients ayant un historique seulement sur deux ans. C'est pour cela que ce paramètre n'a pas été étudié.

La comparaison avec une officine de Haute-Savoie n'était pas la plus pertinente, il aurait fallu avoir des données dans une officine de Normandie car la consommation de médicaments est différente selon les régions de France. (75)

### III. Le rôle du pharmacien d'officine dans le sevrage des BZD

#### III.1 Le sevrage (43)

Définition du sevrage : c'est un processus de diminution des doses et/ou d'arrêt total d'un médicament inapproprié en collaboration avec le patient, il est réalisé de façon progressive pour éviter un syndrome de sevrage.

##### III.1.1 Syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage se définit par l'apparition de nouveaux signes d'anxiété à l'arrêt ou lors de la diminution des doses, il s'atténue progressivement.

Il est souvent accompagné de l'effet rebond qui est la réapparition des signes pour lesquels le traitement a été instauré, de façon plus intense.

A ces deux symptômes peut s'ajouter la rechute, c'est la réapparition des symptômes présents avant le début du traitement, souvent ce sont l'anxiété et l'insomnie.

Pour éviter l'apparition de ces symptômes, une décroissance progressive des doses est nécessaire lors de l'arrêt du traitement par BZD.

Les facteurs de risque à l'apparition d'un syndrome de sevrage sont multiples, ils sont liés au patient, à la BZD utilisée, à la vitesse de décroissance. Plusieurs facteurs de risque ont été mis en évidence:

- Rapidité de la décroissance posologique
- Une posologie élevée
- Une BZD à demi-vie courte
- Une anxiété liée à l'arrêt
- Une dépression associée
- Une consommation concomitante régulière d'alcool ou d'autres substances psychoactives

### III.1.2 Identifier une dépendance aux BZD

Le diagnostic de dépendance aux BZD peut se faire avec l'aide des critères du DSM-IV (Critères d'abus et de dépendance selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie). (44)

Il peut se faire par l'intermédiaire de l'échelle ECAB, (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines) publiée par l'HAS, c'est un questionnaire auquel le sujet répond par vrai ou faux, voir ci-dessous). On calcule le nombre de points obtenus aux items, si le score est supérieur ou égal à 6, on peut considérer que le sujet est dépendant aux BZD. (45)

	<b>Vrai</b>	<b>Faux</b>
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Figure 7: Échelle ECAB de l'HAS

## III.2 Éviter le syndrome de sevrage (43)(46)

### III.2.1 Prévention primaire

L'instauration d'un traitement par BZD ne doit se faire qu'en cas de nécessité absolue. Au moment de l'instauration d'un traitement par BZD, le médecin généraliste doit informer le patient des risques lors d'une utilisation prolongée et lui expliquer les modalités d'arrêt.

Lors d'un renouvellement du traitement, la mise en œuvre d'un arrêt doit être évoquée.

Toutes les prescriptions suivantes doivent être réévaluées.

Pour les patients qui consomment régulièrement des BZD depuis plus de 30 jours, une stratégie d'arrêt doit être impérativement proposée.

### III.2.2 Protocole d'arrêt

Un protocole d'arrêt est proposé si le patient est demandeur ou si son implication et sa motivation sont jugées suffisantes. D'après l'HAS, un patient est apte à stopper sa consommation si :

- Il souhaite arrêter et il est motivé
- Le support social est adéquat (soutien par les proches)
- Il n'a aucun antécédent de complication à l'arrêt d'un traitement
- Des consultations fréquentes avec le médecin sont possibles

L'arrêt se fait de façon progressive et peut durer de quelques semaines à plusieurs mois en fonction de la posologie et de la durée de la consommation.

Certains patients ne sont pas éligibles au sevrage, notamment les sujets dépendants à l'alcool ou à certaines drogues.

Les patients âgés fragiles consommant des BZD depuis plusieurs années à faible posologie, ne sont pas concernés car cela pourrait entraîner une décompensation de leur état.

Les patients ayant des troubles psychiatriques ou des troubles de la personnalité sont aussi concernés.

Si ces patients souhaitent stopper leur traitement par benzodiazépines ils devront suivre un programme spécifique, avec un suivi psychologique.

Les patients épileptiques traités par BZD ne sont pas concernés.

Plusieurs étapes sont nécessaires à l'arrêt des benzodiazépines :

#### **Étape 1** : Encourager l'arrêt

Cette étape peut être réalisée par le médecin généraliste ou le pharmacien. Elle consiste à informer le patient des risques encourus lors d'une utilisation prolongée. Elle peut se faire à l'oral ou par la délivrance de fiche informative qui sera personnalisée pour avoir

plus d'impact. Si cette étape est réalisée à la pharmacie, le pharmacien doit orienter le patient chez son médecin traitant pour définir les modalités de ce sevrage.

Les médecins peuvent s'aider d'autres outils pour le choix d'une BZD adaptée au patient, en fonction de son âge et du problème à traiter. Des fiches mémo ont été réalisées telles que « mémo benzo » (Annexe 4) qui rappelle les demi-vies des différentes BZD. Pour la déprescription, ils ont aussi à leur disposition une fiche venant de [deprescribing.org](http://deprescribing.org) (annexe 5) qui fait un résumé des règles hygiénodiététiques, des effets secondaires, etc...

## **Étape 2** : Consultation d'arrêt

C'est au cours de cette consultation que le patient sera informé de la prise en charge qui va lui être proposée. Le médecin doit alors aborder plusieurs thèmes tels que :

- Rappeler les risques de la consommation de BZD au long cours, en fonction de l'âge et de l'activité du patient
- Informer des bénéfices de l'arrêt total ou d'une simple réduction de posologie qui est considérée comme favorable lors d'un traitement chronique
- Appuyer sur le fait que le sevrage doit se faire de façon progressive sur plusieurs semaines pour éviter le syndrome de sevrage, et apprendre au patient à reconnaître les symptômes du syndrome de sevrage
- Évaluer le degré de dépendance du patient à son traitement avec l'échelle ECAB par exemple
- Informer sur les alternatives non médicamenteuses et proposer un suivi psychologique

Habituellement la durée nécessaire au sevrage est de 4 à 10 semaines, la dose est en générale réduite de 25% la première semaine. La durée peut être rallongée dans le cas d'une posologie initiale élevée ou la réduction la première semaine peut être plus modeste. Si le patient se plaint de signes inhabituels, il est conseillé de revenir au palier antérieur et d'effectuer une décroissance plus lente. C'est pour cela que les paliers doivent être réévalués de façon régulière par le médecin traitant. (47)

Une fois que le patient sera arrivé à la plus petite dose quotidienne possible, il pourra ne pas prendre son traitement tous les jours (1 jour sur 2, puis 1 jour sur 3 par exemple).

Le patient pourra remplir un calendrier de suivi de l'arrêt avec un relevé des symptômes inhabituels et un agenda de sommeil-éveil, cela permet de le rendre acteur de son sevrage. (Annexe 2)

Le patient peut choisir un protocole pluriprofessionnel en associant le médecin traitant, le prescripteur, le pharmacien, l'infirmière, son entourage...

Des séances de thérapies cognitivo-comportementales peuvent être associées aussi longtemps que nécessaire. Cependant, n'étant pas remboursées par la sécurité sociale, elles posent un problème d'accessibilité pour certains patients.

### **Étape 3** : Le suivi pendant l'arrêt

Des consultations de suivi pendant l'arrêt sont primordiales elles permettent :

- De vérifier l'adhésion du patient, de lui permettre de poser des questions ;
- D'identifier les potentiels signes d'un syndrome de sevrage, l'apparition de nouveaux symptômes ;
- D'adapter les posologies, revenir au palier antérieur si nécessaire et de rallonger la durée des paliers ;
- D'évaluer l'adhésion en demandant par exemple au patient de ramener les comprimés non utilisés ;
- De rechercher une augmentation de la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances psychoactives.

Lors de ces consultations de suivi, le praticien pourra se servir des documents remis au patient à la première consultation pour évaluer les différents points vus au-dessus.

Le calendrier d'arrêt permet d'avoir un objectif par semaine, : le patient inscrit les doses qu'il prend quotidiennement, la dose optimale et la dose réellement prise si ce n'est pas la même. Le patient peut noter ses remarques et observations, les signes inhabituels constatés.

L'agenda veille-sommeil sur lequel le patient indique ses horaires de coucher et de réveil, la qualité de son sommeil (de 1 à 10) et s'il a nécessité une prise d'hypnotiques. Le

calendrier doit être rempli le plus fréquemment possible pour avoir un bon aperçu des variations au fil du temps.

#### **Étape 4** : Le suivi après l'arrêt

On recommande une consultation dans les 3 à 7 jours après la dernière prise, cela permet de vérifier une éventuelle apparition de symptômes inhabituels et d'informer le patient sur l'effet rebond.

Pour limiter le risque de reprise, on conseille au patient de ramener les boîtes restantes à son pharmacien.

Pendant les 6 premiers mois qui suivent l'arrêt, période la plus à risque de rechute, un suivi régulier avec le médecin est préconisé.

### III.3 Les rôles du pharmacien

#### III.3.1 Rôle à jouer lors d'une primo-prescription

La primo-prescription de BZD est la plus à risque, il est primordial que le pharmacien fasse une analyse détaillée de la prescription :

- L'ordonnance est-elle valide ?
- Pour quelle indication le traitement est-il prescrit ?
- La durée de traitement et la posologie sont-elles conformes aux recommandations ?
- Le patient est-il au courant des effets indésirables ?
- Y a-t-il une interaction avec le reste du traitement du patient ?

Il doit ensuite apporter les informations complémentaires à celles du médecin pour que le patient comprenne de quel type de traitement il s'agit. En effet les BZD soulagent les symptômes de l'anxiété ou de l'insomnie mais ne soignent pas la cause. Il est recommandé de prendre le médicament quand le patient en ressent la nécessité et non de manière systématique.

Les moments de prise du traitement doivent être revus, notamment pour les hypnotiques qui doivent être pris 15 à 20 minutes avant le coucher, et ne doivent pas être pris trop

tard dans la nuit sous peine de subir les effets le lendemain (pouvant engendrer des accidents de la voie publique).

Une information sur les effets indésirables potentiels doit être effectuée à chaque primo-prescription, en fonction du mode de vie du patient et de ses traitements habituels (en ayant vérifié l'absence de contre-indication ou d'interaction médicamenteuse)

### III.3.2 Rôle à jouer lors d'un renouvellement

Face à un renouvellement le pharmacien doit systématiquement consulter le DP ou l'historique thérapeutique, cela permet de vérifier à quelle date a eu lieu la dernière délivrance, s'il y a eu une modification de posologie ou l'ajout d'une nouvelle molécule.

Le patient doit à chaque renouvellement être interrogé sur l'efficacité de la molécule, les éventuels effets indésirables qu'il a identifiés. Si les effets indésirables tels que la somnolence diurne persistent, il doit être orienté vers son médecin pour une adaptation de traitement.

Le pharmacien se doit de rappeler le risque de pharmacodépendance même aux dosages thérapeutiques à chaque renouvellement, et rappeler qu'une stratégie d'arrêt doit être proposée par le médecin.

### III.3.3 Rappel des règles hygiéno-diététiques (48)(49)(50)

Les règles hygiéno-diététiques doivent être rappelées par le pharmacien lors de la délivrance du traitement pour la première fois. Elles sont pour la plupart communes pour l'anxiété et l'insomnie :

- En ce qui concerne l'alimentation, la consommation d'excitants tels que le café, le thé, l'alcool et la cigarette doit être évitée. Les boissons énergisantes doivent être stoppées après 14h ;
- Le coucher doit se faire à des horaires réguliers, il faut effectuer des activités calmes avant le coucher telles que la lecture ou la relaxation, et éviter les stimulations physiques ou intellectuelles ;
- Les écrans qui entraînent une stimulation au niveau de la rétine et envoient un signal de jour au cerveau ce qui retarde l'endormissement, il est recommandé de les éteindre au moins une à deux heures avant le coucher

- Avoir une activité physique dans la journée est recommandée pour diminuer l'anxiété et favoriser un meilleur sommeil, cependant elle ne doit pas être pratiquée moins de 3 à 4 heures avant le coucher ;
- Dédier la chambre au sommeil : température entre 18 et 20 degrés, silence, obscurité, lit dissocié des autres activités non dédiées au sommeil ;
- Diner légèrement pour permettre une digestion facilitée ;
- Effectuer des exercices de respiration pour se détendre, la respiration abdominale permet de réduire les tensions liées à l'angoisse ;
- Se consacrer du temps pour soi et ses proches.

### III.3.4 Coordinateur de soins

Le sevrage des BZD doit être réalisé en accord et par le médecin, cependant le pharmacien peut intervenir à plusieurs moments de ce sevrage de par sa proximité avec la patientèle. En effet, le pharmacien est le professionnel de santé le plus accessible. Lors des renouvellements de traitement, il peut plus facilement détecter une mauvaise tolérance, une iatrogénie ou un syndrome de sevrage lors de la décroissance posologique. De plus, avec l'intensification de la désertification médicale, les médecins sont de moins en moins disponibles, les prises de rendez-vous sont plus compliquées, l'attente est plus longue et le temps consacré à la consultation réduit.

Sachant qu'un sevrage demande plusieurs consultations dans le mois et ce sur plusieurs mois, et un temps de consultation conséquent ; les médecins ne peuvent pas toujours proposer cette stratégie d'arrêt.

C'est à ce moment que le pharmacien d'officine intervient, la loi HPST confère au pharmacien de nouvelles missions et c'est dans ce cadre que celui-ci peut intervenir dans un protocole de sevrage en coordination avec le médecin.

De par son rôle d'expert du médicament, il est en capacité de prendre part au sevrage et d'assurer un suivi à l'officine en complément du médecin traitant.

Il est à même de détecter une éventuelle surconsommation de BZD grâce notamment au dossier pharmaceutique et à l'historique thérapeutique qui lui permettent d'avoir une vision d'ensemble de tous les traitements pris par le patient. Une surconsommation peut

être visible si la fréquence à laquelle le patient vient chercher ses médicaments est trop rapprochée, si les ordonnances de BZD émanent de différents prescripteurs (nomadisme médical).

### III.3.5 Mise en place du sevrage à l'officine

Une étude québécoise EMPOWER menée par Cara Tannebaum en 2014, (50) sur le sevrage des benzodiazépines chez les personnes de plus de 65 ans, met en avant le rôle du pharmacien d'officine dans la sélection des patients éligibles au sevrage et l'éducation thérapeutique à l'officine.

Le but de cette étude était d'évaluer la mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique concernant l'arrêt des benzodiazépines.

Les patients ciblés par les pharmaciens d'officine étaient les personnes de plus de 65 ans avec une consommation chronique de BZD. Les pharmaciens devaient informer sur les effets des BZD et recruter les patients éligibles à un programme de sevrage.

L'étude a été réalisée sur 303 patients sur une durée de 6 mois.

Les résultats observés sont :

- 62% des patients ont discuté de l'arrêt de leur traitement avec le médecin ou le pharmacien ;
- Parmi les patients (n=71) ayant reçu une éducation thérapeutique, 58% ont réduit leur dosage de médicament ;
- Sur les 71 patients ayant tenté un sevrage, 38 ont réussi à arrêter leur traitement au bout de 6 mois, et 10 ont réussi à diminuer les dosages.

L'étude prouve que donner accès aux patients à des informations claires et adaptées peut leur permettre de remettre en cause la nécessité de leur traitement. Elle montre aussi que les pharmaciens d'officine ont leur rôle à jouer dans la déprescription et le suivi des patients.

### III.4 Méthodes alternatives aux BZD

#### III.4.1 Traitement non benzodiazépine

##### *III.4.1.1 Anxiolytiques non BZD*

###### III.4.1.1.1 La buspirone (51)

La buspirone est une molécule dont le mécanisme n'est pas totalement élucidé à l'heure actuelle, elle agirait comme agoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> présynaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> postsynaptiques.

Elle a l'avantage de posséder une activité anxiolytique dénuée d'effet sédatif, myorelaxant et anticonvulsivant.

Elle ne présente pas de phénomène de dépendance, elle est utilisée dans les cas d'anxiété généralisée, cependant son délai d'action est d'environ 4 semaines.

###### III.4.1.1.2 L'étéfoxine (52)

L'étéfoxine appartient à la classe chimique des benzoxazines, elle se lie au récepteur GABA-A par l'intermédiaire des sous unités bêta 2 ou bêta 3, son site de liaison est différent de celui des BZD.

Elle est indiquée pour les manifestations psychosomatiques de l'anxiété.

A la différence des BZD, les études précliniques n'ont pas mis en évidence de risque de pharmacodépendance.

##### *III.4.1.2 Antidépresseurs*

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sont le traitement de première intention dans le trouble anxieux généralisé (escitalopram, paroxétine) évoluant depuis au moins 6 mois.

L'escitalopram (53) est le premier choix de par sa puissance et sa sélectivité pour la recapture de la sérotonine. Il est efficace dans les 4 troubles anxieux principaux : TAG, trouble anxieté sociale, TOC, trouble panique à des doses de 10 à 20mg/j.

Un inhibiteur sélectif de la sérotonine et de la noradrénaline, la venlafaxine (54) est aussi utilisé en première intention, dans les TAG, la phobie sociale ou le trouble panique. On débute par la dose de 37,5mg les 7 premiers jours pour éviter une réactivation anxieuse.

Les antidépresseurs tricycliques (imipramine, clomipramine) peuvent être utilisés mais en raison de leurs nombreux effets indésirables, ils ne sont pas recommandés en première intention.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase peuvent être utilisés dans le trouble panique seulement en cas d'échec des autres traitements en raison de leur risque d'interactions médicamenteuses.

Les antidépresseurs peuvent donc être utilisés dans l'anxiété, seulement leur action n'est pas immédiate, il faut plusieurs semaines pour que l'effet se manifeste, pendant la période de latence les BZD peuvent être utilisées. (55)

#### *III.4.1.3 Mélatonine*

La mélatonine est une hormone sécrétée par la glande pinéale en réponse à une baisse de la luminosité, elle participe au contrôle du rythme circadien éveil-sommeil. Son pic de sécrétion se trouve entre 2 heures et 4 heures du matin.

De nombreux produits sont disponibles en pharmacie en vente libre à condition qu'ils comportent moins de 2mg de mélatonine. La mélatonine est disponible sous deux formes : à libération prolongée ou directe.

Très peu d'études sont disponibles pour évaluer l'efficacité de la mélatonine dans les troubles du sommeil. Elle diminuerait effectivement le temps d'endormissement mais ne serait pas efficace pour augmenter la durée et la qualité du sommeil d'après plusieurs études, dont une étude publiée en décembre 2010, (56). Cette dernière montre qu'une supplémentation en mélatonine par rapport à un placebo avancerait l'apparition de la mélanine endogène d'1h18 et qu'elle réduirait le temps d'endormissement de 23,27 minutes. Elle aurait donc un effet sur le trouble de la phase de sommeil retardé cependant le temps de sommeil total n'aurait pas été impacté.

Une autre étude canadienne de 2012 (57) réalisée dans le but de traiter les insomnies chez les enfants montre des résultats similaires : diminution de la latence de sommeil dans le groupe traité par rapport au groupe placebo, les réveils nocturnes ont diminué et le temps de sommeil a augmenté.

Cependant dans 6% des cas, la mélatonine a d'abord amélioré le sommeil mais les problèmes sont réapparus entre 3 et 12 mois.

Elle permettrait également d'éviter les effets du décalage horaire d'après une revue de la littérature de 2014 (58) et présenterait peu d'effets indésirables à court terme.

La mélatonine n'entraîne pas d'accoutumance, elle doit être prise le soir 1 heure avant le coucher.

### III.4.2 Autres thérapeutiques

#### III.4.2.1 *La phytothérapie*

##### III.4.2.1.1 La Valériane (59)

La valériane (*Valeriana officinalis*, Valérianacée), possède des propriétés anxiolytiques et sédatives.

Posologie pour traiter l'anxiété légère : 400 à 600 mg d'extrait sec 3 fois par jour.

Posologie pour traiter les troubles du sommeil : 400 à 600mg d'extrait sec 30 minutes à une heure avant le coucher.

Chez les enfants de moins de 12 ans et les femmes enceintes son utilisation est déconseillée en raison de données insuffisantes.

Du fait de son effet graduel, l'utilisation doit être continue sur 2 à 4 semaines.

##### III.4.2.1.2 L'Aubépine (60)(61)

L'aubépine (*Crataegus laevigata*), peut être utilisée pour améliorer le sommeil, les symptômes du stress et les palpitations cardiaques liées à la nervosité.

Son utilisation repose sur son usage dans la médecine traditionnelle.

Posologie : 1 à 2g d'extrait sec dans 150ml d'eau bouillante, 4 fois par jour.

Son usage est déconseillé chez les enfants de moins de 12 ans et les femmes enceintes en raison de données insuffisantes.

Pour que les effets de l'aubépine soient ressentis, 6 semaines de traitement sont nécessaires.

#### III.4.2.1.3 La passiflore (62)(63)

La passiflore (*Passiflora incarnata*, Passifloraceae), est indiquée pour améliorer le sommeil et utilisée pour les symptômes de stress léger chez l'adulte de plus de 12 ans.

Posologie : 1 à 2g d'extrait sec dans 150ml d'eau bouillante, 4 fois par jour et 30 minutes avant le coucher en cas de troubles du sommeil.

Les essais cliniques n'ont pas démontré de preuve suffisante, son utilisation repose sur son « usage traditionnel ».

Elle ne présente pas de contre-indication, cependant en raison de données insuffisantes elle doit être utilisée avec précaution chez l'enfant de moins de 12 ans et la femme enceinte.

#### III.4.2.1.4 Le pavot de Californie (64)

Le pavot de Californie (*Eschscholtzia californiac*, Passifloraceae), plus précisément les parties aériennes de l'*Eschscholtzia* sont utilisées pour diminuer le stress et favoriser l'endormissement dans son usage traditionnel chez l'adulte de plus de 18 ans.

### III.4.2.2 *L'hypnose*

Le principe de l'hypnose est de provoquer une indifférence à l'extérieur et une hyper suggestibilité induites par la parole du praticien.

Le rapport de l'Inserm de 2015, (65) analyse une vingtaine de revues de la littérature et d'études cliniques ayant pour but l'évaluation de l'efficacité de l'hypnose, pour laquelle les études semblent montrer de bons résultats dans la prise en charge des troubles du sommeil.

Le problème de ce type d'études reste que les résultats observés par les patients sont difficilement traductibles numériquement avec les outils cliniques utilisés habituellement dans les études.

En France l'hypnose n'a pas de cadre légal précis et les consultations ne sont pas remboursées par la sécurité sociale.

Certaines mutuelles proposent des forfaits qui couvrent environ 3 à 4 consultations par an.

### *III.4.2.3 La thérapie cognitivo-comportementale (66)(67)(68)*

Recommandées en première intention dans l'insomnie et l'anxiété, les thérapies cognitivo-comportementales sont un ensemble de techniques qui viennent traiter les comportements inadaptés et les croyances et leurs représentations des patients sur leur trouble. Elles ont pour but de donner des ressources aux patients face à leurs troubles et ainsi de devenir autonomes. (69)

Elles sont utilisées dans divers problèmes tels que : l'anxiété, l'insomnie, la dépression, les psychoses, les stress post-traumatiques, les TOC, les addictions, les troubles alimentaires...

Les thérapies sont réalisées en général par un médecin, un psychiatre, un psychologue.

Lors de la première séance, le patient décrit le problème à son thérapeute et ils se mettent d'accord sur des objectifs à atteindre par étapes. Plusieurs séances sont nécessaires, des exercices à effectuer entre les séances sont mis en place. Les objectifs sont réévalués en cours de thérapie et sont ajustés en fonction des progrès effectués.

Les techniques utilisées sont la sophrologie, l'hypnose, la modification des perceptions du patient sur le problème, une confrontation à la situation problématique etc...

Plusieurs études ont évalué l'efficacité des TCC dans les troubles anxieux et ont trouvé une diminution des signes de l'anxiété.

Plusieurs études ont étudié l'efficacité des TCC comme complément au sevrage des BZD. Il semblerait qu'effectuer une décroissance posologique en même temps qu'une prise en charge psychologique aurait des résultats concluants concernant les patients avec des problèmes de sommeil. (47)

Aujourd'hui les limites permettant une plus grande utilisation des thérapies cognitivo-comportementales sont les connaissances des patients quant à ses techniques, en effet beaucoup pensent que les médicaments sont la seule option.

Certaines personnes n'osent pas s'engager dans ce processus par manque de temps.

Des patients interrogés ont déclaré ne pas avoir suffisamment de motivation pour commencer une thérapie qui change leurs habitudes et qui demande un travail sur soi-même. Prendre un comprimé reste une solution de facilité. (70)

Une autre limite reste celle du coût de ces séances qui ne sont pas prises en charge par la sécurité sociale.

Les connaissances des médecins sur ces techniques peuvent aussi être une limite dans la prise en charge des patients. Les médecins doivent être formés de manière plus approfondie pour pouvoir convaincre leurs patients d'avoir recours à ces méthodes.

En Australie, 137 médecins généralistes ont reçu une formation concernant les traitements alternatifs aux médicaments pour traiter l'insomnie. Cela a permis une diminution de la prescription de BZD dans le cas d'un premier diagnostic d'insomnie. (71)

Les différentes étapes de la thérapie cognitivo-comportementale (72)

Une fois le diagnostic d'insomnie primaire posé, le médecin et le patient vont travailler ensemble. Plusieurs étapes sont retrouvées :

- La restriction de sommeil, qui consiste à limiter le temps passé au lit par rapport au nombre d'heures de sommeil. L'objectif étant de diminuer légèrement le temps de sommeil du patient pour qu'il ressente une somnolence au moment du coucher.
- Le contrôle par le stimulus va modifier les comportements relatifs au rituel du coucher qui en réaction à l'insomnie ont pu devenir source d'angoisse, pour en apporter des nouveaux.
- La thérapie cognitive a pour but d'identifier les mauvaises croyances et attitudes du patient face au sommeil et tenter de les modifier.
- L'éducation sur une bonne hygiène du sommeil : le patient doit changer ses habitudes au quotidien et essayer de les maintenir sur le long terme.

#### *III.4.2.4 La méditation en pleine conscience (73)*

Le principe de la méditation en pleine conscience est une attention particulière portée au moment présent, sans jugement. Elle aurait des effets sur les pensées ruminatives, la réactivité émotionnelle et en cela améliorerait le sommeil.

D'après une étude de 2018, la méditation en pleine conscience aurait des effets modérés à faibles sur les troubles du sommeil et ce sur le long terme par rapport à un effet placebo. Cependant elle n'aurait pas d'effet significatif par rapport à un traitement médicamenteux tel que les somnifères.

#### *III.4.2.5 L'aromathérapie (74)*

Les patients sont de plus en plus à la recherche de solutions naturelles pour traiter les problèmes, de par leur forte concentration en principe actif les huiles essentielles peuvent être intéressantes notamment dans l'insomnie et l'anxiété.

Les huiles essentielles sont disponibles dans de nombreux commerces ou sur internet, cependant elles présentent des contre-indications et des précautions d'emploi. C'est pour cela que l'officine reste le lieu privilégié pour le conseil et l'utilisation en toute sécurité de ces produits à condition que l'équipe officinale soit formée.

Les huiles essentielles intéressantes pour traiter l'insomnie sont les huiles de lavande vraie, d'agrumes (mandarine, orange douce...), de petit grain bigaradier, de camomille noble, de marjolaine des jardins...

La voie d'utilisation est aussi importante et dans le cas de l'insomnie les voies préconisées sont :

- Les diffusions : 15 minutes avant le coucher, à ne pas laisser toute la nuit. Les diffusions sont déconseillées chez les personnes asthmatiques, les femmes enceintes et les enfants.
- La voie cutanée : au moment du coucher, masser le plexus solaire avec des huiles essentielles diluées dans une huile végétale.
- Les bains : les huiles seront diluées dans un dispersant tels qu'une huile végétale ou un savon neutre et ne seront pas rincées après la sortie du bain pour une meilleure efficacité.

## Conclusion

Les benzodiazépines restent une classe de médicaments problématique, elles sont toujours très largement prescrites et renouvelées de façon automatique. Si l'on se base sur le compte rendu de l'ANSM de 2015 et sur la thèse réalisée en Haute-Savoie on remarque des différences de consommation. Les nouvelles réglementations notamment sur les conditions de prescriptions du zolpidem ont permis une diminution de leur consommation avec tout de même un report sur d'autres molécules tels que le zopiclone ou les anti-H1.

Les molécules utilisées chez les personnes âgées ont elles aussi évolué, puisqu'il s'agit moins souvent de BZD à longue demi-vie d'action.

Des efforts ont été menés concernant l'éducation des médecins et des patients sur les effets indésirables de ces molécules. Il y a une prise de conscience générale qui s'opère, et cela peut se voir sur les nouvelles prescriptions qui respectent les règles. Pour les plus anciens patients consommateurs de BZD un sevrage est très compliqué à effectuer et les prescriptions sont souvent renouvelées automatiquement. Pour ces patients là, il est très compliqué pour les médecins de proposer un sevrage de par la dépendance qui s'est installée. Le principe du sevrage repose essentiellement sur la motivation du patient or pour ces patients, il est très difficile de trouver une raison d'arrêter s'ils ne ressentent pas les effets indésirables.

Malgré une baisse générale de la consommation des BZD sur plusieurs années, on a pu remarquer récemment avec la pandémie de Covid-19 une recrudescence des ventes de BZD. Il serait judicieux d'étudier si ces nouvelles prescriptions vont être reconduites ou si elles étaient ponctuelles.

Le pharmacien a donc un rôle primordial lors des renouvellements mais particulièrement au niveau de la première délivrance, il doit rappeler les règles de prise, les effets indésirables potentiels et demander si une décroissance progressive a été réfléchié avec le médecin.

En tant qu'acteur de santé de première ligne, il est un élément essentiel dans l'éducation des patients. Il peut rappeler les règles hygiéno-diététiques, proposer des solutions alternatives telles que la phytothérapie, l'aromathérapie, les produits en vente libre à base de mélatonine, orienter les patients vers la thérapie cognitivo-comportementale ou la méditation en pleine conscience avec des professionnels qualifiés.

Le pharmacien est donc un acteur de santé essentiel et doit reprendre sa place dans la prise en charge globale des patients, en mettant plus d'outils à sa disposition une meilleure prise en charge des patients traités par BZD pourrait être effectuée. Des formations pourraient être réalisées au sein de l'équipe officinale pour sensibiliser au mauvais usage de ces traitements et des prospectus informatifs regroupant les effets bénéfiques de l'arrêt de ses traitements et des règles hygiéno-diététiques pourraient être distribués aux patients lors d'une première délivrance de BZD ou après discussion avec un patient hésitant.

## Bibliographie

1. Une Histoire Stupéfiante - Partie 1 : l'opium dans l'Antiquité [Internet]. Atelier@ntalgiques. 2017 [cité 23 août 2021]. Disponible sur: <https://www.atelierantalgie.com/blog/2017/03/16/une-histoire-stupefiante-partie-1-lopium-dans-lantiquite/>
2. Anesthésie: contre la douleur, se laisser endormir. Le Temps [Internet]. 14 août 2018 [cité 1 sept 2021]; Disponible sur: <https://www.letemps.ch/sciences/anesthesie-contre-douleur-se-laisser-endormir>
3. Lefebvre T. Mort de Leo Sternbach (1908-2005), l'inventeur du Valium. Rev Hist Pharm. 2005;93(348):584-6.
4. Acide gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur [Internet]. Pharmacorama. 2016 [cité 3 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.pharmacorama.com/pharmacologie/mediateurs/medicaments-impact-gabaergique-glutamnergique/acide-gamma-amino-butyrique-gaba-inhibiteur/>
5. benzo.org.uk : Les Benzodiazépines: Comment agissent-elles et comment s'en sevrer? Ashton, 2002 [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm>
6. Beaulieu P. Généralités sur les benzodiazépines. :8.
7. Bacon E, Viennot F. Le système complexe des récepteurs GABA-benzodiazépine. médecine/sciences. 1990;6(8):770.
8. 90fede4a-b535-44b0-baae-c0a760092ac8.pdf [Internet]. [cité 3 févr 2021]. Disponible sur: <https://pepitem-depot.univ-lille2.fr/nuxeo/site/esupversions/90fede4a-b535-44b0-baae-c0a760092ac8>
9. D'Aide M. & ANXIÉTÉ STRESS TROUBLES DU SOMMEIL. :92.
10. Les médicaments de l'insomnie [Internet]. VIDAL. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/insomnie/medicaments.html>
11. Littleton J. Neurochemical Mechanisms Underlying Alcohol Withdrawal. Alcohol Health Res World. 1998;22(1):13-24.
12. Epilepsie - symptômes, causes, traitements et prévention [Internet]. VIDAL. [cité 6 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/systeme-nerveux/epilepsie.html>
13. Résumé des caractéristiques du produit - MIDAZOLAM ACCORD 5 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://base-donnees->

publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68529120&typedoc=R

14. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. août 2008;166(7):585-94.
15. 9a\_p2\_ue3\_cours\_5\_les\_récepteurs\_dopaminergiques\_et\_gaba\_ronéo.pdf [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: [https://l2bichat2016-2017.weebly.com/uploads/9/1/0/9/91095670/9a\\_p2\\_ue3\\_cours\\_5\\_les\\_r%C3%A9cepteurs\\_dopaminergiques\\_et\\_gaba\\_ron%C3%A9o.pdf](https://l2bichat2016-2017.weebly.com/uploads/9/1/0/9/91095670/9a_p2_ue3_cours_5_les_r%C3%A9cepteurs_dopaminergiques_et_gaba_ron%C3%A9o.pdf)
16. The structure of benzodiazepines. [Internet]. ResearchGate. [cité 12 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.researchgate.net/figure/The-structure-of-benzodiazepines\\_fig1\\_12920548](https://www.researchgate.net/figure/The-structure-of-benzodiazepines_fig1_12920548)
17. Bensakhria A. Toxicité des Benzodiazépines » Analytical Toxicology [Internet]. Analytical Toxicology. 2014 [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-des-benzodiazepines/>
18. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez la personne âgée Le 7 Mars 2011 Observatoire des Médicaments, des Dispositifs Médicaux et de l'Innovation. - ppt video online télécharger [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/1321639/>
19. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 8 sept 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1389945707004248?token=647B462517C54DB27976CE08956BCA9D251568455A14BC2B1CBCD6662A296A4BFAC1B36DD44AC5682A1AC10FABCA6E16&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210908114921>
20. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourier-Réglat A. Benzodiazepines and Injurious Falls in Community Dwelling Elders. *Drugs Aging*. 1 janv 2008;25(1):61-70.
21. Tanaka E. Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002;40(1):69-75.
22. Hirschtritt ME, Palzes VA, Kline-Simon AH, Kroenke K, Campbell CI, Sterling SA. Benzodiazepine and Unhealthy Alcohol Use Among Adult Outpatients. *Am J Manag Care*. 1 déc 2019;25(12):e358-65.
23. La pneumopathie lipidique, un accident iatrogène grave aux laxatifs lubrifiants | Lecteur amélioré Elsevier [Internet]. [cité 9 sept 2022]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S163740882200075X?token=2587B8E19D3965>

[D7659EC7A454AEED8660BF0ECCBEA2A70630AD057AF4A674F0327CAE042447F0F4801E  
E75374AFE009&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220909134749](https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renal/)

24. Insuffisance rénale · Inserm, La science pour la santé [Internet]. Inserm. [cité 9 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/insuffisance-renal/>
25. Meddispar - Conditions de prescription [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-prescription#nav-buttons>
26. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 21 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-hypnotiques-ou-anxiolytiques/Conditions-de-delivrance#nav-buttons>
27. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. :60.
28. DDJ pour 1.000 habitants [Internet]. [cité 10 sept 2022]. Disponible sur: <https://success.openhealth.fr/fr/articles/3675667-ddj-pour-1-000-habitants>
29. Hislop J, Arber S. Understanding women's sleep management: beyond medicalization-healthicization? *Sociology of Health & Illness*. 2003;25(7):815-37.
30. LANORE\_THESEPHIE.pdf.
31. Infographie : L'hébergement des personnes âgées en établissement - Les chiffres clés | Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques [Internet]. [cité 20 août 2022].
32. Bénard-Larivière A, Pariente A. Usages et mésusages des benzodiazépines en population en France. *La Presse Médicale*. 1 oct 2018;47(10):878-81.
33. Masson E. Impact de la nouvelle réglementation du zolpidem – enquête dans la circonscription départementale du Rhône [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/1264161/alertePM>
34. Bourdon C. Nouvelle réglementation de la prescription du Zolpidem (Stilnox®): causes et impacts. 2019;50.
35. Attitudes des médecins généralistes face aux prescriptions chroniques de benzodiazépines : étude qualitative par entretiens semi-dirigés auprès de 13 médecins généralistes. :147.
36. Martin P. L'association antidépresseur et anxiolytique aujourd'hui: bilan et prospective: Coadministration benzodiazepine and antidepressant drugs: the state of art. *L'Encéphale*. 1 oct 2006;32(5, Part 1):753-66.

37. Olfson M, Fireman B, Weissman MM, Leon AC, Sheehan DV, Kathol RG, et al. Mental Disorders and Disability Among Patients in a Primary Care Group Practice. *American Journal of Psychiatry*. 1997;154(12):1734.
38. Sharma V, Weir D, Samanani S, Simpson SH, Gilani F, Jess E, et al. Characterisation of concurrent use of prescription opioids and benzodiazepine/Z-drugs in Alberta, Canada: a population-based study. *BMJ Open*. 6 sept 2019;9(9):e030858.
39. Hirschtritt ME, Delucchi KL, Olfson M. Outpatient, combined use of opioid and benzodiazepine medications in the United States, 1993–2014. *Prev Med Rep*. 21 déc 2017;9:49-54.
40. Vozoris NT. Benzodiazepine and opioid co-usage in the US population, 1999-2014: an exploratory analysis. *Sleep*. 1 avr 2019;42(4):zsy264.
41. Gray SL, Anderson ML, Dublin S, Hanlon JT, Hubbard R, Walker R, et al. Cumulative Use of Strong Anticholinergics and Incident Dementia: A Prospective Cohort Study. *JAMA Internal Medicine*. 1 mars 2015;175(3):401-7.
42. Actualité - Usage des médicaments de ville en France durant l'épidémie de Covid-19 : point de situation jusqu'au 25 avril 2021 - ANSM [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/usage-des-medicaments-de-ville-en-france-durant-lepidemie-de-covid-19-point-de-situation-jusquau-25-avril-2021>
43. Santé M des S et de la, Santé M des S et de la. Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 27 sept 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante>
44. annexe\_criteres\_dsm-iv\_abus\_dependance\_sevrage.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe\\_criteres\\_dsm-iv\\_abus\\_dependance\\_sevrage.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_dsm-iv_abus_dependance_sevrage.pdf)
45. arret\_des\_bzd\_-\_echelle\_ecab.pdf [Internet]. [cité 30 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/arret\\_des\\_bzd\\_-\\_echelle\\_ecab.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/arret_des_bzd_-_echelle_ecab.pdf)
46. Felt C. Les benzodiazépines chez la personne âgée. Les méthodes de sevrage et les alternatives, leur évolution depuis 20 ans. 2015;164.
47. Naccache F, Vorspan F. Stratégies de sevrage de benzodiazépines en ambulatoire. *Revue de la littérature*. *La Presse Médicale*. 1 oct 2018;47(10):899-912.
48. 10 recommandations de nos médecins du sommeil pour bien dormir ! [Internet]. INSV Institut National du Sommeil et de la Vigilance. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur:

<https://institut-sommeil-vigilance.org/10-recommandations-de-nos-medecins-du-sommeil-pour-bien-dormir/>

49. D'Aide M. & ANXIÉTÉ STRESS TROUBLES DU SOMMEIL. :92.
50. La déprescription des benzodiazépines chez la personne âgée | Toxicologie clinique [Internet]. INSPQ. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.inspq.qc.ca/toxicologie-clinique/la-deprescription-des-benzodiazepines-chez-la-personne-agee>
51. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219869.htm>
52. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0251463.htm>
53. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0261965.htm>
54. Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0232099.htm>
55. Utilité des antidépresseurs dans les troubles anxieux [Internet]. Revue Medicale Suisse. [cité 5 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2006/revue-medicale-suisse-76/utilite-des-antidepresseurs-dans-les-troubles-anxieux>
56. van Geijlswijk IM, Korzilius HPLM, Smits MG. The Use of Exogenous Melatonin in Delayed Sleep Phase Disorder: A Meta-analysis. *Sleep*. 1 déc 2010;33(12):1605-14.
57. Cummings C. La mélatonine pour traiter les troubles du sommeil chez les enfants et les adolescents. *Paediatr Child Health*. 2012;17(6):334-6.
58. Costello RB, Lentino CV, Boyd CC, O'Connell ML, Crawford CC, Sprengel ML, et al. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature. *Nutr J*. 7 nov 2014;13:106.
59. European Union herbal monograph on Valeriana officinalis L., radix. :9.
60. Aubépine - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/aubepine-crataegus-laevigata.html>
61. hawthorn-leaf-flower-summary-public\_fr.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/hawthorn-leaf-flower-summary-public\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/hawthorn-leaf-flower-summary-public_fr.pdf)

62. Anonymous. Passiflorae herba [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 19 oct 2021]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/herbal/passiflorae-herba>
63. Passiflore - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/passiflore-passiflora-incarnata.html>
64. passion-flower-summary-public\_fr.pdf [Internet]. [cité 11 oct 2021]. Disponible sur: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/passion-flower-summary-public\\_fr.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-summary/passion-flower-summary-public_fr.pdf)
65. Gueguen J, Barry C, Hassler C, Falissard B. Evaluation de l'efficacité de la pratique de l'hypnose. :213.
66. Kaczurkin AN, Foa EB. Cognitive-behavioral therapy for anxiety disorders: an update on the empirical evidence. Dialogues Clin Neurosci. sept 2015;17(3):337-46.
67. Hans E, Hiller W. A meta-analysis of nonrandomized effectiveness studies on outpatient cognitive behavioral therapy for adult anxiety disorders. Clinical Psychology Review. 1 déc 2013;33(8):954-64.
68. Hofmann SG, Smits JAJ. COGNITIVE-BEHAVIORAL THERAPY FOR ADULT ANXIETY DISORDERS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED PLACEBO-CONTROLLED TRIALS. J Clin Psychiatry. avr 2008;69(4):621-32.
69. Thérapie cognitivo-comportementale : définition - Ooreka [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: <https://psychotherapie.ooreka.fr/astuce/voir/590671/therapie-cognitivo-comportementale>
70. Koffel E, Bramoweth AD, Ulmer CS. Increasing access to and utilization of cognitive behavioral therapy for insomnia (CBT-I): a narrative review. J Gen Intern Med. juin 2018;33(6):955-62.
71. Yeo GT, de Burgh SP, Letton T, Shaw J, Donnelly N, Swinburn ME, et al. Educational visiting and hypnotic prescribing in general practice. Fam Pract. mars 1994;11(1):57-61.
72. TCC ET TRAITEMENT DE L'INSOMNIE PRIMAIRE (9 Pages - 332 Ko).pdf [Internet]. [cité 13 sept 2022]. Disponible sur: [http://psyaanalyse.com/pdf/TCC%20ET%20TRAITEMENT%20DE%20L%20INSOMNIE%20PRIMAIRE%20\(9%20Pages%20-%20332%20Ko\).pdf](http://psyaanalyse.com/pdf/TCC%20ET%20TRAITEMENT%20DE%20L%20INSOMNIE%20PRIMAIRE%20(9%20Pages%20-%20332%20Ko).pdf)
73. Rusch HL, Rosario M, Levison LM, Olivera A, Livingston WS, Wu T, et al. The effect of mindfulness meditation on sleep quality: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Ann N Y Acad Sci. juin 2019;1445(1):5-16.

74. Solari MA. Conseil en aromathérapie et sommeil. Actualités Pharmaceutiques. 1 sept 2019;58(588, Supplement):17-8.

75. 2003-12\_psychotropes-donnees-comparaisons-regionales\_revue-medicale-assurance-maladie-2003-4\_assurance-maladie.pdf [Internet]. [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: [https://www.ameli.fr/sites/default/files/2003-12\\_psychotropes-donnees-comparaisons-regionales\\_revue-medicale-assurance-maladie-2003-4\\_assurance-maladie.pdf](https://www.ameli.fr/sites/default/files/2003-12_psychotropes-donnees-comparaisons-regionales_revue-medicale-assurance-maladie-2003-4_assurance-maladie.pdf)

## Annexes

### Annexe 1 :

	N° patient :
Sexe :	Age : Sujet âgé (>65 ans) :
Prescripteur :	Spécialiste :
BZD :	Indication : <ul style="list-style-type: none"><li>- Anxiolytique</li><li>- Hypnotique</li><li>- Anti-épileptique</li></ul>
BZD à T1/2 longue :	
Date de début de traitement	Traitement débuté depuis : <ul style="list-style-type: none"><li>- &lt;1 mois</li><li>- Entre 1 et 3 mois</li><li>- Entre 3 mois et 1 an</li></ul>
Le patient a-t-il déjà pris son traitement sans interruption ? (64 jours entre 2 délivrances BZD anxiolytiques, <42 jours BZD hypnotiques)	
Traitements associés : <ul style="list-style-type: none"><li>- Barbituriques</li><li>- Autres anxio (bromazepam)</li><li>- Autres hypno</li><li>- Antidépresseurs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Neuroleptiques</li><li>- Anti-H1 sédatifs</li><li>- Opioïdes</li><li>- Aucun</li></ul>

## Annexe 2 : Agenda veille sommeil de l'HAS

### Agenda sommeil – éveil

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

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

#### Mode d'utilisation

↓ Heure d'extinction de la lumière  
 // // Périodes de sommeil (griser)  
 [ ] Périodes d'éveil nocturne (laisser en blanc)  
 ↑ Heure du lever

○ Fatigue  
 ★ Envie de dormir  
 ● Sieste involontaire  
 ■ Sieste volontaire

Qualité du sommeil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : | 8 |  
 Qualité de l'éveil : noter de 1 à 10 dans la case Exemple : | 5 |  
 (état dans la journée : en forme ou non)  
 Traitement : en cas de prise d'hypnotique, cocher la case : | x |

#### Consignes au patient :

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

## **Critères d'abus et de dépendance selon le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (DSM-IV)**

### **- Critères d'abus du DSM-IV**

A – Mode d'utilisation inadéquat d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significatives, caractérisées par la présence d'au moins une des manifestations suivantes au cours d'une période de 12 mois :

1. utilisation répétée d'une substance conduisant à l'incapacité de remplir des obligations majeures, au travail, à l'école ou à la maison (par exemple, absences répétées ou mauvaises performances au travail du fait de l'utilisation de la substance, absence, exclusion temporaires ou définitives de l'école, négligence des enfants ou des tâches ménagères) ;
2. utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux (par exemple, lors de la conduite d'une voiture ou en faisant fonctionner une machine alors qu'on est sous l'influence d'une substance) ;
3. problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance) ;
4. utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par des effets de la substance (par exemple, disputes avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

B – Les symptômes n'ont jamais atteint, pour cette classe de substance, les critères de la dépendance à une substance.

### **- Critères de dépendance du DSM-IV**

Les critères de dépendance à une substance selon le DSM-IV correspondent à un mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significatives, caractérisées par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois :

1. la substance est souvent prise en quantité plus importante ou plus longtemps que prévu ;
2. incapacité de diminuer ou contrôler la consommation malgré un désir persistant d'arrêter ;
3. apparition d'un sevrage à l'arrêt de la consommation ou consommation d'autres substances pour éviter un syndrome de sevrage ;
4. existence d'une tolérance aux effets de la substance : à dose constante, l'effet de la substance diminue, ou besoin de doses plus fortes pour obtenir le même effet qu'auparavant ;
5. beaucoup de temps passé à se procurer la substance, à la consommer ou à se remettre de ses effets ;
6. réduction ou abandon d'activités sociales, professionnelles ou de loisirs au profit de l'utilisation de la substance ;
7. persistance de la consommation malgré des conséquences néfastes psychiques ou physiques évidentes.

- **Critères de sevrage à la nicotine du DSM-IV**

Pour poser le diagnostic de sevrage à la nicotine, le DSM IV exige la présence des quatre critères (A, B, C et D) suivants :

A) utilisation quotidienne de nicotine pendant au moins plusieurs semaines auparavant ;

B) l'arrêt brutal ou la réduction de la consommation de nicotine entraîne, dans les 24 heures, au moins quatre des signes suivants :

1. humeur dysphorique / dépressive,
2. insomnie,
3. irritabilité / frustration / colère,
4. anxiété,
5. difficultés de concentration,
6. fébrilité,
7. diminution du rythme cardiaque,
8. augmentation de l'appétit / prise de poids ;

C) les symptômes causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement ;

D) les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

## mémobenzo

### Choix d'une benzodiazépine<sup>1</sup> chez le sujet âgé de plus de 65 ans et polypathologique ou après 75 ans

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

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

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

#### ! À éviter : benzodiazépines à "demi-vie longue" (≥ 20 heures)<sup>2</sup>

<b>Classe des hypnotiques</b>			
ROHYPNOL <sup>®</sup>	Flunitrazépam	16 à 35	oui
MOGADON <sup>®</sup>	Nitrazépam	16 à 48	non
<b>Classe des anxiolytiques</b>			
LEXOMIL <sup>®</sup>	Bromazépam	20	non
URBANYL <sup>®</sup>	Clobazam	20	oui
VALIUM <sup>®</sup>	Diazépam	32 à 47	oui
VICTAN <sup>®</sup>	Ethyle loflazépate	77	non
LYSANXIA <sup>®</sup>	Prazépam	30 à 150	oui
NORDAZ <sup>®</sup>	Nordazépam	30 à 150	oui
TRANXENE <sup>®</sup>	Clorazépate	30 à 150	oui
NOCTRAN <sup>® 4</sup>	dipotassique		

Juillet 2006 - SCD/DCM/Diag 4

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

deprescribing.org | Algorithme de déprescription des benzodiazépines et "Z-drugs" (BZF)

**Pourquoi le patient prend-il un BZRA?**

En cas de doute, vérifier ses antécédents: anxiété, consultations antérieures en psychiatrie, amorcé en milieu hospitalier pour traiter un trouble du sommeil, ou une réaction de deuil.

Insomnie avec gestion de comorbidités sous-jacentes  
 âge  $\geq$  65 ans : prise de BZRA, indépendamment de la durée (éviter comme traitement de première intention)  
 personnes âgées)  
 prise de BZRA > 4 semaines

- Autres problèmes de sommeil (p. ex. syndromes sans repos)
- Anxiété non gérée, dépression, problème de santé mentale qui pourrait causer ou aggraver l'insomnie
- Benzodiazépines spécifiquement efficaces (p. ex. zolpidem)
- Sevrage alcoolique

**les patients**

(Discuter avec eux des risques potentiels, avantages, plan de sevrage, symptômes et durée)

**Recommander la déprescription**

**Les doses puis cesser la prise du BZRA**

Commencer à diminuer les doses en collaboration avec le patient; p.ex. -25% à chaque quinze jours, si possible, jusqu'à l'arrêt complet (ou planification de jours sans médicament)

**moins de 65 ans** (forte recommandation selon une revue systématique et approche GRADE)

**entre 65-74 ans** (recommandation faible selon une revue systématique et approche GRADE)

Conseils sur les comportements liés au sommeil; envisager la TCC, si disponible

**Continuer BZRA**

- Minimiser l'utilisation de substances pouvant aggraver l'insomnie (caféine, alcool)
- Traiter les troubles sous-jacents
- Envisager la consultation d'un psychologue, psychiatre, spécialiste du sommeil

**Surveiller pendant la réduction**

Surveillance de la cognition; peut diminuer la sédation diurne et les chutes  
 Surveiller l'irritabilité, sudation, symptômes gastro-intestinaux  
 Surveiller les symptômes légers et durent de quelques jours à quelques semaines

**Utiliser des approches non pharmacologiques pour gérer l'insomnie**

Utiliser des approches comportementales et/ou TCC (voir au verso)

**En cas de réapparition des symptômes :**

- Envisager**
- Maintien de la dose de BZRA actuelle pour puis reprendre la réduction des doses très progressivement
- Autres médicaments**
- D'autres médicaments peuvent être utilisés pour l'insomnie. L'évaluation de leur innocuité doit dépasser le cadre du présent algorithme. Pour de plus amples renseignements, consultez les directives pour la déprescription de BZRA

**Reconnaissance des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.**

© 2016, sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.

deprescribing.org ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.

Dr. S. Grenier, J. Sadowski, C. Welch, V. Holbrook, A. Boyd, C. Swenson, IR, Ma A, Farrell B (2016).

Document de référence pour la déprescription des benzodiazépines et des z-drugs. Can Fam Physician

2016; 62(1): E19-E24.



deprescribing.org

INSTITUTE OF SCIENCE AND INNOVATION  
 Bruyère  
 RESEARCH INSTITUTE

## les BZRA

	Strength
l) T	0,25 mg 0,5 mg 1 mg 2 mg
nam®) T	1,5 mg 3 mg 6 mg
brax®) c	5 mg 10 mg 25 mg
l®) T	0,25 mg 0,5 mg 1 mg 2 mg
le®) c	3-7,5 mg 7,5 mg 15 mg
) T	2 mg 5 mg 10 mg
le®) c	15 mg 30 mg
l) TS	0,5 mg 1 mg 2 mg
an®) T	5 mg 10 mg
T	10 mg 15 mg 30 mg
®) c	15 mg 30 mg
) T	0,125 mg 0,25 mg
®, Rhovane®) T	5 mg 7,5 mg
®) S	5 mg 10 mg

apsule, S = comprimé sublingual

## aires des BZRA

### associés à :

physique, chutes, troubles de la mémoire, capacités fonctionnelles, sédation diurne et a route

### ez les personnes âgées

**citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.** sous licence Internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0. [deprescribing@bruyere.org](mailto:deprescribing@bruyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.

es S. Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farrell B (2016). *Office guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists.* Can Fam Physician 62:19-24 (F7).

## Participation des patients et des soignants

### Les patients doivent comprendre :

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

## Réduction des doses

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

## Approche non-pharmacologique

### Soins primaires :

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

### Soins institutionnels :

1. Ouvrir les rideaux pendant le jour pour maximiser la lumière
2. Minimiser le volume des alarmes
3. Augmenter l'activité pendant le jour et éviter la sieste
4. Réduire le nombre de siestes (pas plus de 3 après 14 h)
5. Le soir, offrir un breuvage chaud décaféiné (tisane, lait chaud)
6. Limiter la prise de nourriture, de caféine et l'alcool avant le coucher
7. Demander au résident d'aller à la toilette avant le coucher
8. Encourager des heures de coucher et de réveil régulières
9. Éviter les réveils pendant la nuit pour les soins
10. Offrir des massages légers et des massages

## Utiliser la TCC

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

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

### Est-ce que ça fonctionne?

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

### Qui peut dispenser la TCC?

- Les psychologues cliniciens dispensent habituellement la TCC. D'autres intervenants peuvent aussi être formés à dispenser la TCC; des programmes d'autothérapie sont disponibles

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

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



deprescribing.org

Bruyère  
INSTITUTE OF RESEARCH  
RESEARCH INSTITUTE

## Liste des figures

Figure 1: Structure commune des BZD.....	20
Figure 2: La structure des BZD (16) .....	20
Figure 3: Mécanisme d'action du transmetteur GABA sur les cellules nerveuses du cerveau (5) .....	21
Figure 4 : Organisation du récepteur GABA (14).....	23
Figure 5: Métabolisation des BZD (18) .....	27
Figure 6: Consommation totale de BZD et apparentés de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j). 44	
Figure 7: Échelle ECAB de l'HAS.....	68

## Liste des tableaux

Tableau 1: Les différentes BZD et apparentés .....	25
Tableau 2: Les BZD et leur durée d'action.....	28
Tableau 3: Récapitulatif des posologies usuelles journalières d'après le Vidal 2021.....	29

## Liste des graphiques

Graphique 1: Consommation de BZD selon l'âge.....	46
Graphique 2: Proportion en % des BZD prescrite selon l'indication .....	47
Graphique 3: Consommation de BZD anxiolytiques selon l'âge et le genre.....	48
Graphique 4: Consommation de BZD hypnotiques selon l'âge et le genre.....	49
Graphique 5: Consommation de BZD anticonvulsiantes selon l'âge et le genre.....	50
Graphique 6: Médecins spécialistes prescripteurs de BZD .....	51
Graphique 7: Les différents prescripteurs en fonction de l'indication des BZD.....	51
Graphique 8: Les différentes molécules prescrites.....	52
Graphique 9: Consommation des différentes BZD selon le genre .....	53
Graphique 10: Les différentes BZD prescrites selon l'âge.....	54
Graphique 11: Proportion des traitements pris en continu ou en discontinu .....	55
Graphique 12: Pourcentage des BZD utilisée en monothérapie, bithérapie ou trithérapie .....	55
Graphique 13: Les BZD associées en bithérapie.....	56
Graphique 14: Les molécules associées en bithérapies anxiolytiques-hypnotiques.....	57
Graphique 15: Les molécules associées en bithérapies anxiolytiques-anxiolytiques .....	57
Graphique 16: Les molécules associées en bithérapies anxiolytiques-anticonvulsivants..	58
Graphique 17: Les traitements co-prescrits aux BZD .....	59

## **PRIGENT Nolwenn**

### **Le sevrage des benzodiazépines : État des lieux en Seine-Maritime et rôle du pharmacien d'officine.**

Th. D. Pharm., Rouen, 2022, 95 p.

---

#### **RESUME**

Les benzodiazépines ont longtemps été prescrites de façon déraisonnée, aujourd'hui les effets indésirables qu'elles engendrent sont bien connus et les autorités de santé multiplient les efforts pour éduquer les professionnels de santé et les patients sur les risques d'une consommation excessive en termes de dose et dans le temps. Les risques liés à une utilisation chronique sont nombreux et particulièrement chez les patients fragiles tels que les personnes âgées par exemple.

Grâce à la prévention la consommation a diminué ces dernières années, cependant il reste toujours des abus et des prescriptions injustifiées.

Le rôle du pharmacien dans l'aide au sevrage n'est pas à négliger, en tant que professionnel de santé le plus accessible, il peut détecter une surconsommation lors des renouvellements, apporter des informations concernant les règles hygiéno-diététiques, réorienter le patient vers un professionnel adapté, proposer des produits alternatifs n'engendrant pas de dépendance.

---

**MOTS CLES** : Benzodiazépine– Sevrage – Surconsommation – Dépendance

---

#### **JURY**

Président : Mr VAUGEOIS Jean-Marie, Professeur des Universités

Membres : Mr GARGALA Gilles, Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier  
Mme MONTAUFRAY Alexia, Docteur en Pharmacie

---

**DATE DE SOUTENANCE** : 28 octobre 2022