



HAL
open science

Consommation chronique de benzodiazépines anxiolytiques en ville : ressenti des patients et axes d'amélioration

Camille Le Diguerher

► **To cite this version:**

Camille Le Diguerher. Consommation chronique de benzodiazépines anxiolytiques en ville : ressenti des patients et axes d'amélioration. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-04071219

HAL Id: dumas-04071219

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04071219v1>

Submitted on 26 Jan 2024

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.

THÈSE D'EXERCICE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1
Sous le sceau de l'Université Bretagne Loire

Thèse en vue du
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée par
Camille Le Diguierher

**Consommation
chronique de
Benzodiazépines
anxiolytiques en ville :
ressenti des patients
et axes d'amélioration**

**Thèse soutenue à Rennes
Le mardi 26 octobre 2021**

Devant le jury composé de :

Laurent Verhnet

Doyen et professeur
d'université/Université de Rennes
1/Président

Bellay Romain

Docteur en Pharmacie/Centre
Hospitalier Guillaume Régnier/Directeur

Rouault Stéphanie

Docteur en Pharmacie/Montauban-De-
Bretagne/ Examineur

Duprez Renan

Psychiatre libéral / Examineur

Liste des enseignants de la faculté pour l'année universitaire de la soutenance

ANNEE 2020-2021

Listes des enseignants-chercheurs de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

PROFESSEURS		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BOUSTIE	Joël	X	HDR		
DONNIO	Pierre Yves	X	HDR	X	
FAILI	Ahmad		HDR		X
FARDEL	Olivier	X	HDR	X	
FELDEN	Brice	X	HDR		X
GAMBAROTA	Giulio		HDR		
GOUGEON	Anne	X	HDR		
LAGENTE	Vincent	X	HDR		X
LE CORRE	Pascal	X	HDR	X	X
LORANT (BOICHOT)	Elisabeth		HDR		
MOREL	Isabelle	X	HDR	X	
PORÉE	François-Hugues	X	HDR		X
SERGENT	Odile	X	HDR		X
SPARFEL-BERLIVET	Lydie	X	HDR		
TOMASI	Sophie	X	HDR		X
VERNHET	Laurent	X	HDR		

PROFESSEURS ASSOCIES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
BUREAU	Loïc	X			
DAVOUST	Noëlle	X			X

PROFESSEURS EMERITES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
GUILLOUZO	André		HDR		
URIAC	Philippe	X	HDR		X

MAITRES DE CONFERENCES		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
ABASQ-PAOFAI	Marie-Laurence				
ANINAT	Caroline	X	HDR		
AUGAGNEUR	Yoann		HDR		
BACLE	Astrid	X		X	X
BEGRICHE	Karima				
BOUSARGHIN	Latifa		HDR		
BRANDHONNEUR	Nolwenn				X
BRUYERE	Arnaud	X			X
BUNETEL	Laurence	X			
CHOLLET-KRUGLER	Marylène	X			
COLLIN	Xavier	X			X
DELANDE	Olivier				X
DELMAIL	David		HDR		
DION	Sarah	X			
DOLLO	Gilles	X	HDR	X	X
GADAIS	Charlène				
GICQUEL	Thomas	X	HDR	X	
GILOT	David		HDR		
GOUAULT	Nicolas		HDR		X
HITTI	Eric				X
JEAN	Mickaël	X			X
JOANNES	Audrey				
LEUREUR	Valérie		HDR		
LE FERREC	Eric	X	HDR		
LE GALL-DAVID	Sandrine				
LE PABIC	Hélène				X
LEGOUIN-GARGADENNEC	Béatrice				
LOHEZIC-LE DEVEHAT	Françoise	X	HDR		
MARTIN-CHOULY	Corinne		HDR		
NOURY	Fanny				
PINEL-MARIE	Marie-Laure				
PODECHARD	Normand				X
POTIN	Sophie	X		X	
RENAULT	Jacques	X	HDR		X
ROUILLON	Astrid		HDR		X

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (AHU)		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AUTIER	Brice	X		X	X
LE DARÉ	Brendan	X		X	X
MENARD	Guillaume	X		X	X

ATER		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
KOWOUVI	Koffi	X			

LRU		Pharmacien	HDR	Hospitalo-U	PACES / PASS
AFONSO	Damien				
BELLAMRI	Nessrine	X			
FONTANEL	Didier	X			

REMERCIEMENTS

À Monsieur Verhnet Laurent,

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de ce jury.

À Monsieur Bellay Romain,

Pour ton implication dans ma thèse qui m'a permis de travailler avec sérénité, j'estime avoir eu de la chance de t'avoir en tant que directeur de thèse et je te remercie infiniment pour le temps que tu m'as accordé.

À Madame Rouault Stéphanie,

Pour m'avoir guidé depuis mes débuts à l'officine, m'avoir appris tant de choses et m'avoir fait confiance pour travailler en tant que pharmacien remplaçant. Je vous dois beaucoup et je suis heureuse de vous avoir à mes côtés dans l'aboutissement de mes études.

Au Docteur Duprez Renan,

Pour avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. C'est très intéressant de pouvoir partager ce travail avec un spécialiste en psychiatrie.

Aux équipes,

Des 5 Pharmacies m'ayant aidé dans la distribution des questionnaires de mon étude et notamment à mon équipe de cœur : Emilie Justine et Julie vous avez assuré pour m'accompagner durant mes études et cette étape finale. Je vous dois également beaucoup.

À mes parents,

Si aujourd'hui je m'appête à réaliser mon rêve d'être Docteur en Pharmacie c'est en partie grâce à vous. Je me souviens de vos encouragements et de votre soutien quand, après l'échec, vous m'aviez suivi dans mon choix de revenir en PACES. Vous avez toujours cru en moi, soutenu et aidé depuis 8 ans et je suis heureuse de vous rendre fiers aujourd'hui.

À Thibaut,

Merci pour ton soutien sans faille et pour tous les moments où tu restais prêt de moi pendant que je révisais. Je suis fière de l'homme que tu es devenu et je serai toujours à tes côtés.

À mes cousins et cousines, mon papy, ma famille,

Pour votre présence dans ma vie et notre complicité. Plus particulièrement à toi Marine, mon pilier, ma cousine jumelle, pour m'avoir encouragée et permis de décompresser dans les moments difficiles.

À Hélène, Marie, Clara, Paul et tous les copains de la Pharmille,

Quel bonheur d'avoir passé 6 ans à vos côtés : le RU, la cafèt', les TP, les amphis, la BU, les révisions, les pauses de 16h, les WEI's, Manurevas, Galas et autres nombreuses soirées. C'est déjà nostalgique que je mentionne ce que je considère comme de merveilleuses années étudiantes. Heureusement que c'est loin d'être finis, une page se ferme et la prochaine je veux l'écrire à vos côtés.

À Alexia,

Pour notre amitié qui dure depuis si longtemps, ta présence et ton soutien.

À Paul,

C'est avec toi, devant les magnifiques paysages nordiques, que je termine ce travail. Depuis 1 an tu me soutiens et tu m'accompagne dans la rédaction de ma thèse mais aussi dans ma vie. Merci d'être là.

Serment de Galien

En présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples, 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.*

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

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

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTE POUR L'ANNEE UNIVERSITAIRE DE LA SOUTENANCE	2
REMERCIEMENTS.....	4
SERMENT DE GALIEN	6
LISTE DES FIGURES.....	10
LISTE DES TABLEAUX.....	11
LISTE DES ANNEXES	12
LISTE DES ABRÉVIATIONS :	13
INTRODUCTION	14
PARTIE 1. CONTEXTE ACTUEL DE LA CONSOMMATION CHRONIQUE DE BENZODIAZEPINES ...	15
1. Généralités sur les benzodiazépines	15
2. Indications et réglementation	19
3. Données chiffrées de consommation.....	21
<i>a. En France</i>	21
i. Chiffres clés.....	21
ii. Caractéristiques sociodémographiques des consommateurs de benzodiazépines	24
<i>b. En Europe</i>	25
<i>c. Dans le monde</i>	26
4. Conséquences pour le patient	27
<i>a. Effets indésirables</i>	27
i. Amnésie antérograde.....	28
ii. Dépendance Psychique et physique	28
iii. Tolérance	30
iv. Réactions paradoxales	30
v. Perturbation de l'architecture du sommeil	31
vi. Effets résiduels diurnes	31
vii. Démence.....	31
<i>b. Populations à risques</i>	32
PARTIE 2 : ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES	34
1. Les conseils hygiéno-diététiques	34
2. La prise en charge psychothérapeutique	37
<i>a. Prise en charge</i>	37
<i>b. Les Thérapies Comportementales et Cognitives (TCC)</i>	37
i. TCC et trouble anxieux généralisé.....	38

ii.	TCC et dépression	38
iii.	TCC et trouble panique	39
	<i>c. Autres psychothérapies</i>	<i>39</i>
3.	Les médecines alternatives ou complémentaires (MAC)	39
	<i>a. Approche en phytothérapie</i>	<i>40</i>
i.	LA PASSIFLORE : la plante maîtresse du stress extériorisé	41
ii.	LA VALERIANE : la plante maîtresse du stress intériorisé	43
iii.	Modalités d'utilisation des plantes	46
	<i>b. Approche en Aromathérapie</i>	<i>47</i>
	<i>c. Approche Homéopathique</i>	<i>48</i>
	<i>d. Prébiotiques et Probiotiques</i>	<i>50</i>
	<i>e. Le magnésium</i>	<i>50</i>
	<i>f. Le cannabidiol (CBD)</i>	<i>51</i>
4.	Alternatives médicamenteuses	52
	<i>a. Les antidépresseurs : 1 ère intension dans le traitement de fond des troubles anxieux</i>	<i>52</i>
	<i>b. Autres médicaments indiqués dans le traitement troubles anxieux ..</i>	<i>53</i>

PARTIE 3 : ÉTUDE QUALITATIVE SUR LE RESENTI DES PATIENTS CONSOMMATEURS

	CHRONIQUES DE BENZODIAZEPINES	55
1.	Objectifs	55
2.	Matériels et méthodes	55
3.	Résultats	58
	<i>a. Partie 1 : État des lieux de consommation des benzodiazépines anxiolytiques</i>	<i>58</i>
	<i>b. Partie 2 : Degré d'attachement au traitement</i>	<i>61</i>
	<i>c. Partie 3 : Place du médecin dans la prise en charge du patient</i>	<i>64</i>
	<i>d. Partie 4 : Connaissances de la prise en charge des troubles anxieux</i>	<i>65</i>
i.	Le patient dans le suivi des règles hygiéno-diététiques	65
ii.	Le patient et les techniques psychothérapeutiques	66
iii.	Le patient et les alternatives médicamenteuses	68
4.	Discussion	71
	<i>a. L'information du patient est la clé de la régulation de la consommation</i>	<i>71</i>
	<i>b. Respect de l'indication des benzodiazépines anxiolytiques</i>	<i>73</i>
	<i>c. Le recours aux antidépresseurs dans la prise en charge des troubles anxieux</i>	<i>74</i>

d.	<i>L'implication du patient dans le suivi des règles hygiéno-diététiques</i>	75
e.	<i>L'implication du patient dans la prise en charge psychothérapeutique.</i>	76
f.	<i>L'implication du patient dans l'utilisation des médecines naturelles..</i>	77
5.	Limites et biais de l'étude	79
CONCLUSION	81
BIBLIOGRAPHIE	83
ANNEXES :	93

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : STRUCTURE PRINCIPALE DES BENZODIAZEPINES	15
FIGURE 2 : LES BENZODIAZEPINES COMMERCIALISEES EN FRANCE EN 2021 ET CLASSEES PAR INDICATION	15
FIGURE 3 : STRUCTURE DU RECEPTEUR GABAA (6).....	16
FIGURE 4 : LES ETOILES D'ANSSEAU.....	17
FIGURE 5 : CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES BENZODIAZEPINES (12)	18
FIGURE 6 : CONSOMMATION DES BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES DE 2000 A 2015 (DDJ/ 1000HAB/JOUR).....	23
FIGURE 7 : NIVEAUX DE CONSOMMATION DES ANXIOLYTIQUES DANS HUIT PAYS EUROPEENS EN DDJ/1000HAB./JOUR ENTRE 2012 ET 2015	25
FIGURE 8 : LES REGLES D'HYGIENE DU SOMMEIL (54).....	35
FIGURE 9 : ALGORITHME DE DECISION SUR LES TROUBLES ANXIEUX GENERALISES EN PHYTOTHERAPIE.....	41
FIGURE 10 : PERIODE D'INCLUSION DES PATIENTS PAR LES EQUIPES OFFICINALES ...	57
FIGURE 11 : REPARTITION DE LA CONSOMMATION DE BENZODIAZEPINES DANS L'ECHANTILLON (N=49)	59
FIGURE 12 : INDICATIONS DES BENZODIAZEPINES D'APRES LES PATIENTS (N=45)	59
FIGURE 13 : POURCENTAGE DE PATIENTS AYANT ETE INFORMES OU NON, PAR LEUR MEDECIN, DES RISQUES DE TOLERANCE, DE DEPENDANCE ET DE PHENOMENE DE REBOND INDUITS PAR LES BENZODIAZEPINES (N=45/41/37).....	62
FIGURE 14 : NOMBRE DE PATIENTS DE L'ECHANTILLON AYANT AUGMENTE LA FREQUENCE DE PRISE, LE DOSAGE ET AYANT RENOUVELER PREMATUREMENT L'ORDONNANCE DE LEUR BENZODIAZEPINE ANXIOLYTIQUE (N=49).	63
FIGURE 15 : TEMPS EXPRIME EN HEURE D'ACTIVITE PHYSIQUE PAR SEMAINE DE L'ECHANTILLON (N=46).....	66
FIGURE 16 : DEGRES DE CONSOMMATION D'ALCOOL DANS L'ECHANTILLON (N=49)	66
FIGURE 17 : PLACE DE LA PRISE EN CHARGE PAR LA PSYCHOTHERAPIE DANS L'ECHANTILLON (N=47).....	68

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : LES MANIFESTATIONS ANXIEUSES NECESSITANT LA PRESCRIPTION DE BENZODIAZEPINES.....	19
TABLEAU 2 : CHIFFRES CLES DES 3 RAPPORTS DES INSTANCES DE SANTE SUR LA CONSOMMATION DE BENZODIAZEPINES.....	22
TABLEAU 3 : MODALITES D'UTILISATION DES PLANTES POUVANT ETRE UTILISEES DANS L'ANXIETE (72).....	46
TABLEAU 4 : SOUCHES HOMEOPATHIQUES POUR L'AIDE AU SEVRAGE DES PATIENTS SOUS BENZODIAZEPINES (89)(90).....	49
TABLEAU 5 : NECESSITE DU TRAITEMENT EN FONCTION DU TEMPS DE CONSOMMATION D'UNE BENZODIAZEPINE ANXIOLYTIQUE (N=48).	61

LISTE DES ANNEXES

ANNEXE 1 : ECHELLE COGNITIVE D'ATTACHEMENT AUX BENZODIAZEPINES	93
ANNEXE 2 : CHOIX D'UNE BENZODIAZEPINE DANS LES TROUBLES ANXIEUX OU LES TROUBLES DU SOMMEIL CHEZ LE SUJET DE PLUS DE 65 ANS PHYSIOPATHOLOGIQUE OU DE PLUS DE 75 ANS.	94
ANNEXE 3 : LES MOLECULES AROMATIQUES ACTIVES SUR LE SYSTEME NERVEUX (87).	95
ANNEXE 4 : VOIES DE COMMUNICATION POSSIBLES ENTRE LE MICROBIOTE INTESTINAL ET LE CERVEAU (93)	96
ANNEXE 5 : QUESTIONNAIRE UTILISE POUR REALISER L'ETUDE SUR LA CONSOMMATION CHRONIQUE DE BENZODIAZEPINES EN VILLE.....	97
ANNEXE 6 : AFFICHE DE RECRUTEMENT DES PATIENTS CONSOMMATEURS CHRONIQUES DE BENZODIAZEPINES.....	101
ANNEXE 7 : REPONSES AUX QUESTIONS OUVERTES DES PATIENTS AYANT REPONDU AU QUESTIONNAIRE ET CLASSEES PAR L'ENQUETRIX PAR TYPE DE REPONSES	102
ANNEXE 8 : PROPOSITIONS D'AMELIORATIONS DANS LA PRISE EN CHARGE DES TROUBLES ANXIEUX ASSOCIES A LA PRISE DE BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES.	109

LISTE DES ABRÉVIATIONS :

$T_{1/2}$: Demi-vie d'élimination

SNC : Système Nerveux Central

MOR : Mouvements Oculaires Rapides

BPCO : Broncho-Pneumopathie
Chronique Obstructive

HAS : Haute Autorité de Santé

ANSM : Agence Nationale de Sécurité
du Médicament

HTA : HyperTension Artérielle

TAG : Trouble Anxieux Généralisé

DDJ : Doses Définies Journalières

5 HTP : 5-HydroxyTryptophane

HE : Huile Essentielle

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic
Factor

ALD : Affection Longue Durée

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la
Recapture de la Sérotonine

ISRNA : Inhibiteur Sélectif de la
Recapture de la Sérotonine et de la
Noradrénaline

SMR : Service Médical Rendu

MAC : Médecines Alternatives ou
Complémentaires

TCC : Thérapies Comportementales et
Cognitives

ECAB : Échelle Cognitive
d'Attachement aux Benzodiazépines

OBSAN : Observatoire Suisse de la
Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le
Marché

CPAM : Caisse Primaire d'Assurance
Maladie

OMS : Organisation Mondiale de la
Santé

INTRODUCTION

Chaque jour, des millions de Français sont traités par des benzodiazépines anxiolytiques représentant l'une des classes de médicaments les plus prescrites en psychiatrie et en médecine générale. L'effet recherché est la diminution de l'anxiété, l'amélioration du sommeil ou encore la modification de certains comportements. .

Les benzodiazépines anxiolytiques sont indiquées dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes mais leurs effets s'épuisent rapidement et elles doivent être considérées comme un traitement d'urgence. La prise prolongée de ces molécules expose le patient à des risques de complications et de dépendance. Le contenu de cette thèse ne cherche pas à condamner ces médicaments car ils ont leur place dans la prise en charge du patient anxieux à court terme mais plutôt de proposer des réflexions afin d'optimiser leur utilisation.

Il a été établi que la consommation des benzodiazépines anxiolytiques ne doit pas excéder 12 semaines. Pourtant, les prescripteurs et les dispensateurs se trouvent régulièrement face à des patients qui consomment depuis plusieurs mois voire plusieurs années leur médicament. Notons que sur les 3 millions de consommateurs de benzodiazépines en France, la moitié d'entre eux en prend depuis plus de 5 ans (1).

L'objectif de cette thèse est de se mettre du côté du patient et d'analyser son ressenti face à l'usage de son traitement qui perdure dans le temps. Le patient sera sondé sur son point de vue et ses attentes concernant les diverses alternatives thérapeutiques existantes dans la prise en charge du patient anxieux.

La première partie de ce travail est consacrée au contexte actuel de la consommation chronique des benzodiazépines. Nous nous intéresserons ensuite aux alternatives pouvant être proposées aux patients anxieux. Enfin, nous présenterons l'enquête proposée aux patients consommateurs chroniques de benzodiazépines anxiolytiques en ville et nous proposerons des pistes d'amélioration au vu des résultats obtenus. Ces pistes pourront notamment être utiles aux professionnels de santé dans la prise en charge du patient anxieux.

PARTIE 1. Contexte actuel de la consommation chronique de benzodiazépines

1. Généralités sur les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des molécules ayant des activités sédatives (hypnotiques), anxiolytiques, myorelaxantes, anti convulsivantes et amnésiante. Elles exercent aussi un léger effet antihypertenseur et diminuent la motilité digestive (1). La figure Figure 1 p.15 représente la structure principale des Benzodiazépines.

Le figure ci-dessous, Figure 2 p. 15, liste les benzodiazépines commercialisées en France en 2021 en les classant selon leurs indications (2).

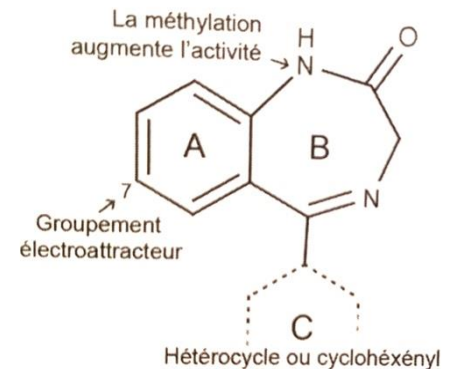


Figure 1 : Structure principale des Benzodiazépines

Tableau 1. Les benzodiazépines disponibles.				
Benzodiazépines	Dénomination commune internationale	Nom de spécialité	Forme pharmaceutique	Demi-vie moyenne (heures)
Anxiolytiques	Demi-vie courte (< 20 heures)			
	Clotiazépam	Vératran®	Cp 5 mg et cp séc 10 mg	4
	Oxazépam	Séresta®	Cp 10 mg, cp séc 50 mg	8
	Alprazolam	Xanax® + G	Cp séc 0,25 et 0,50 mg	15
	Lorazépam	Témesta® + G	Cp séc 1 et 2,5 mg	15
	Bromazépam	Lexomil® + G	Cp quadriséc 6 mg	20
	Demi-vie longue (> 20 heures)			
	Clobazam	Urbanyl® Liko zam®	Gél 5 mg, cp séc 10 mg, cp 20 mg Susp buv 1 mg/mL	40
	Diazépam	Vallium® Roche	Cp séc 2, 5 et 10 mg	40
	Nordazépam	Nordaz®	Cp séc 7,5 mg et cp quadriséc 15 mg	65
	Prazépam	Lysanxia® + G	Cp 10 mg, cp séc 40 mg, sol buv 15 mg/mL	65
	Loflazépate d'éthyle	Victan®	Cp pell séc 2 mg	77
	Clorazépate dipotassique	Tranxène®	Gél 5, 10 et 20 mg Lyophilisat et sol pour usage parentéral par voie intramusculaire et intraveineuse 20 mg/2 mL	80
	Hypnotiques et sédatives	Demi-vie courte (< 20 heures)		
Loprazolam		Havlane®	Cp 1 mg	8
Lormétazépam		Noctamide® + G	Cp séc 1 et 2 mg	10
Estazolam		Nuctalon®	Cp 2 mg	17
Demi-vie longue (> 20 heures)				
Nitrazépam	Mogadon®	Cp séc 5 mg	25	
Anticonvulsivantes	Demi-vie courte (< 20 heures)			
	Midazolam	Buccolam®	Sol bucc 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg	2,5
	Demi-vie longue (> 20 heures)			
Clonazépam	Rivotril®	Cp quadriséc 2 mg, sol buv 2,5 mg/mL Sol inject à diluer 1 mg/mL	34	
Anesthésiques	Demi-vie courte (< 20 heures)			
Midazolam	Midazolam® (G)	Sol inject ou rect 1 et 5 mg/mL	2,5	

G = génériques

Figure 2 : Les benzodiazépines commercialisées en France en 2021 et classées par indication

Bien que les benzodiazépines hypnotiques soient sans aucun doute sujettes à une consommation chronique en France, nous nous intéresserons dans ce travail uniquement à la consommation chronique des benzodiazépines anxiolytiques.

Pour lutter contre l'anxiété, les benzodiazépines doivent avoir une action sur les comportements humains. Ceux-ci sont régis par les oscillations électriques produites au niveau du système nerveux grâce, principalement, à deux neurotransmetteurs, le glutamate et le GABA (acide γ -amino-butyrique). Au repos, un neurone est polarisé (-60mV) (3). Le glutamate (neurotransmetteur exciteur) en se fixant sur son récepteur permet l'entrée de cations sodium, potassium, calcium entraînant une dépolarisation du neurone alors que le GABA (neurotransmetteur inhibiteur) libéré par les interneurons GABAergiques favorise l'entrée de l'anion chlore permettant une hyperpolarisation du neurone (4).

C'est sur ce système, le récepteur GABA, que les benzodiazépines agissent. Il existe deux types de récepteur au GABA : les récepteurs GABA_A et GABA_B et qui sont réunis en un complexe de récepteurs appelés GABA-OMEGA (5).

Les benzodiazépines se fixent essentiellement sur le récepteur GABA_A composé de 5 sous unités qui forment le canal chlore. Leur action réside en une modulation allostérique du récepteur pour permettre la facilitation de la fixation du GABA (elles ne se fixent pas au même site que le GABA (6)). Ceci entraîne une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore. L'entrée plus importante de chlore conduit à une hyperpolarisation cellulaire avec génération d'un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI) (1) (4).

Si on s'intéresse aux sous familles des récepteurs GABA_A, Figure 3, p. 16, les sous-unités $\alpha 2$ et $\alpha 3$ sont responsables de l'action anxiolytique et de l'action myorelaxante des benzodiazépines tandis que la sous unité $\alpha 1$ est responsable des actions sédatives et en partie de l'action anti-convulsivante (7).

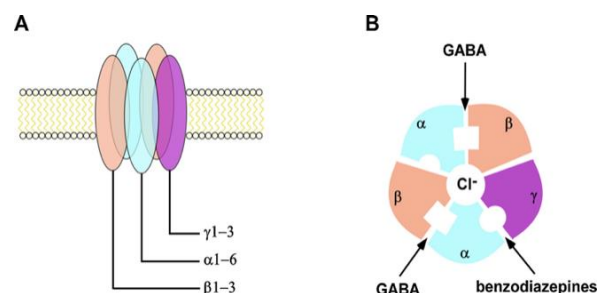


Figure 3 : Structure du récepteur GABA_A (6)

Il existe un autre récepteur, le récepteur GABA_B qui est un hétérodimère de récepteurs couplés aux protéines G. Dans certaines études, le potentiel anxiolytique induit par le récepteur GABA_B est également décrit (8).

La figure suivante (figure 4 p. 17) représente les étoiles d'Anseau évalué la spécificité de chaque benzodiazépine selon les activités hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes, anti convulsivantes et amnésiantes avec un index allant de 0 à 5 (9).

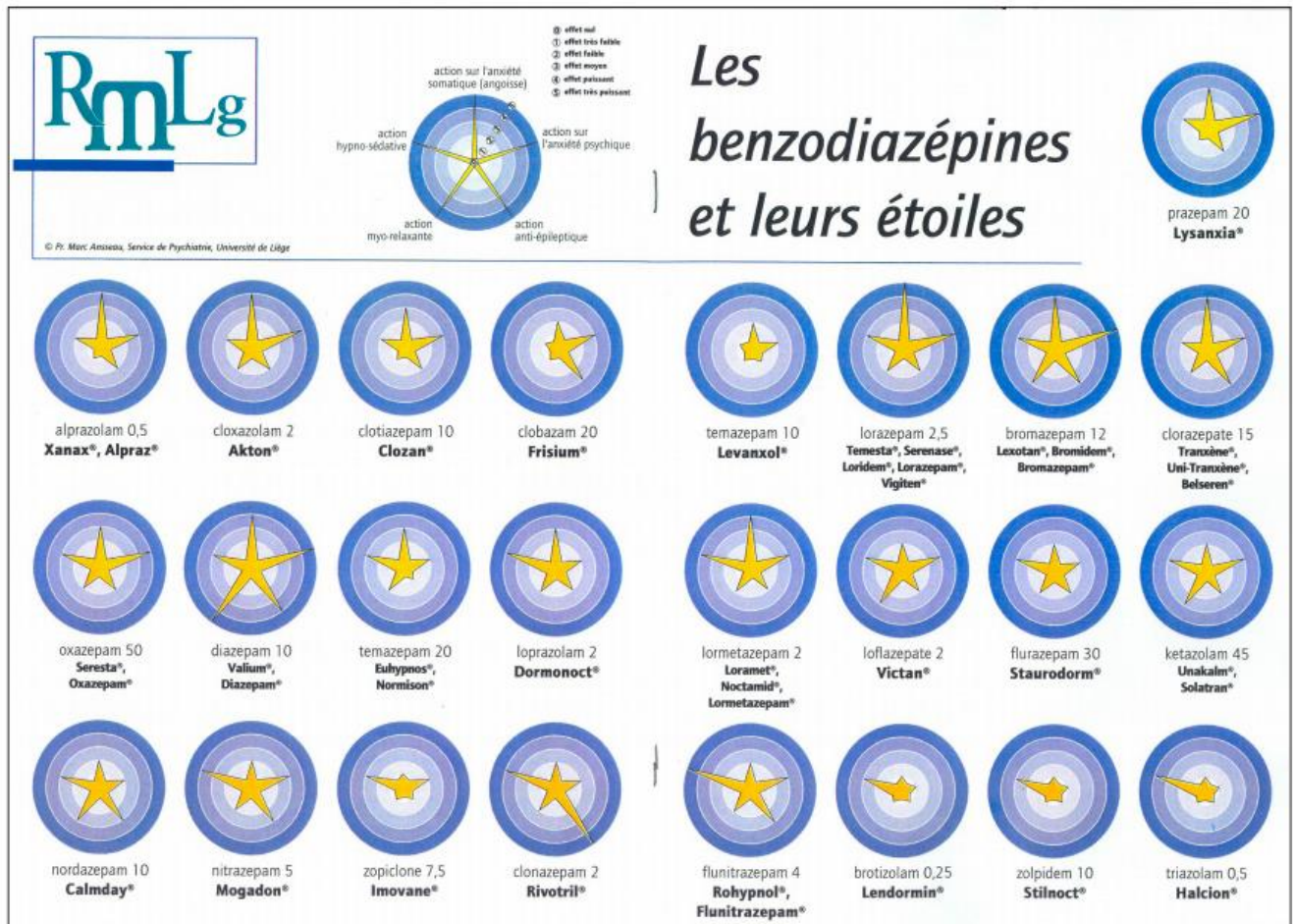


Figure 4 : Les étoiles d'Anseau

Afin de choisir parmi les 12 benzodiazépines anxiolytiques celle qui convient le mieux aux patients et notamment pour les catégories de populations à risques, il convient de s'intéresser à la pharmacocinétique des benzodiazépines.

Les benzodiazépines anxiolytiques ont une biodisponibilité excellente et une absorption rapide avec un délai d'action qui varie entre 30 minutes et 2 heures. La vitesse de résorption est plus lente si le médicament est pris au cours du repas ou si le sujet est couché (10).

Le métabolisme des benzodiazépines anxiolytiques permet de distinguer deux groupes :

- Les benzodiazépines nécessitant une ou plusieurs modifications dont une oxydation en composé 3 hydroxy pour former des métabolites actifs : flurazépam, diazépam, clorazépate, chlordiazépoxyde, triazolam, alprazolam et midazolam.

- Les benzodiazépines qui n'ont pas de métabolites actifs (élimination directe sous formes de dérivés conjugués inactifs) : lorazépam, oxazépam, clonazépam et témazépam.

La demi-vie est plus longue pour les benzodiazépines ayant un métabolisme complexe, et pour ceux ayant des métabolites actifs et elles s'accumulent dans les tissus. Ceci est intéressant pour l'indication anxiolytique des molécules mais pas pour l'indication hypnotique où le risque est d'avoir des effets résiduels potentiellement nocifs. De plus, ces molécules seront à déconseiller chez les personnes âgées (EI à moyen et long terme) (11).

Les caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines sont répertoriées dans le tableau suivant (Figure 5 p.18).

Dénomination commune internationale	Nom des spécialités	Demi-vie (heure)	Métabolite actif
<i>Anxiolytiques</i>			
Prazépam	Lysanxia et génériques	1-2	Oui
Clorazépate potassique	Tranxene	2	Oui
Clotiazépam	Veratran	4	Oui
Oxazépam	Seresta et génériques	4-10	Non
Alprazolam	Xanax et génériques	6-18	Oui
Bromazépam	Lexomil et génériques	8-20	Oui
Lorazépam	Temesta et génériques	9-20	Non
Clobazam	Urbanyl, Likoizam	10-30	Oui
Nitrazépam	Nordaz	15-50	Oui
Diazépam	Valium et génériques	15-60	Oui
Loflazépate	Victan	70-120	Oui

Figure 5 : Caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines (12)

Les interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques ont peu d'impact en clinique et il n'y a pas de médicaments contre indiqués avec les benzodiazépines (5). Les contre-indications aux traitements par les benzodiazépines sont l'insuffisance respiratoire sévère, le syndrome d'apnée du sommeil, la myasthénie, l'insuffisance hépatique sévère et l'hypersensibilité (1).

2. Indications et réglementation

Les benzodiazépines ont pour principale indication le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes citées dans le tableau suivant Tableau 1 p.19 :

Crise aiguë d'angoisse = Attaque de panique (13)
<p>Ce sont des épisodes aigus d'anxiété, à début brutal, dont les symptômes vont atteindre, en quelques minutes, une intensité maximale caractérisée par un sentiment de perte de contrôle et/ou de catastrophe imminente. La décroissance de la crise n'excède rarement quelques heures.</p>
Troubles anxieux généralisé (TAG) (13)
<p>Le TAG rassemble l'anxiété et les soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois et concernant un certain nombre d'évènements ou d'activités (travail, performances scolaires...)</p>
Épisode dépressif majeur en association à un antidépresseur (9)
<p>Lors de l'instauration d'un traitement antidépresseur, il est conseillé de prescrire une faible dose d'anxiolytiques durant les 3 premières semaines du traitement antidépresseur.</p> <p>Le délai d'action des antidépresseurs étant compris entre 2 et 5 semaines pour la plupart des molécules, cela expose les patients à des risques de souffrance psychique, de mauvaise compliance ou de risque suicidaire (14).</p> <p>A noter que la co-prescription anxiolytiques et antidépresseurs est controversée. Des analyses réalisées par le professeur Martin en 2006 (psychiatre à l'hôpital Saint Antoine à Paris) montre que la réponse clinique des antidépresseurs, et notamment ceux à tropisme sérotoninergique, est moins bonne et retardée en présence de benzodiazépines (15).</p>

Tableau 1 : Les manifestations anxieuses nécessitant la prescription de benzodiazépines.

Les benzodiazépines (le diazepam, le lorazepam, l'oxazepam) sont également indiquées dans le sevrage alcoolique.

Au vu du potentiel addictif des benzodiazépines, il existe une réglementation propre à ces molécules.

Les benzodiazépines anxiolytiques sont des médicaments de liste I (soumis à prescription médicale) avec une durée de prescription limitée à 84 jours (12 semaines) (16). Le conditionnement extérieur doit porter la mention « prescription maximale à 12 semaines »(17). Le clorazepate (Tranxène®) a une réglementation plus stricte pour les gélules de 20 mg : la prescription est limitée à 28 jours et prescrite sur une ordonnance sécurisée (5).

Ci-dessous sont citées les règles de prescription à propos des benzodiazépines anxiolytiques reformulées à partir de deux sources : le livre de Mr Delbrouck.M « Psychopharmacologie à l'usage du médecin et du Psychothérapeute paru en 2016 (9) et l'article « Règle de bon usage des benzodiazépines » de la presse médicale paru en octobre 2018. (12) :

- Le prescripteur doit parler du rôle et de l'utilité de l'anxiété comme moteur de l'action et d'adaptation à l'environnement : l'anxiété n'est pas toujours pathologique.
- La première prise en charge de l'anxiété est non médicamenteuse et s'accompagne de conseils hygiéno-diététiques : diminution du café, de l'alcool, du tabac, pratiquer de l'exercice physique, hygiène de vie et de sommeil, psychothérapies, techniques de relaxation.
- Avant toute prescription, il faut être vigilant envers les patients toxicomanes, alcooliques, dépendants à d'autres substances. Pendant la prescription, il faut surveiller s'il n'y a pas d'augmentation spontanée des doses par le patient.
- La première prescription de benzodiazépines doit être considérée comme une prescription à risque (effets indésirables nombreux).
- Le prescripteur doit suivre l'adage « La déprescription, c'est dès la prescription ! »
- La benzodiazépine doit être prescrite à **dose minimale efficace et pendant une durée la plus courte possible.**
- Il est impératif de suivre les données préconisées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) : **le traitement symptomatique de manifestations anxieuses sévères et/ ou invalidantes ne doit pas dépasser 8 à 12 semaines** (y compris la phase de réduction de la posologie).
- Lors de l'interruption d'un traitement chronique, la posologie doit être diminuée progressivement.

- Le patient doit être suivi régulièrement et le traitement réévalué également.
- Il ne faut pas prescrire plusieurs anxiolytiques à la fois.
- Les personnes âgées et les insuffisants rénaux ou hépatiques, doivent être traités par des doses plus faibles (demi-doses recommandées).
- L'usage exceptionnel de benzodiazépines chez l'enfant demande des règles particulières de posologie et est réservé aux pédopsychiatres.

3. Données chiffrées de consommation

a. En France

Depuis plusieurs années la consommation de benzodiazépines est au cœur des discussions des grandes instances de la santé en France. Pour leur permettre d'optimiser la prise en charge des patients, ces instances publient des rapports sur l'évolution de la consommation des benzodiazépines.

i. Chiffres clés

En 2017, **la France se situe au 2^{ème} rang européen de la consommation de benzodiazépines** derrière l'Espagne (18).

Les données détaillées dans cette partie proviennent de 3 rapports :

- Le rapport d'expertise de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) publié en janvier 2012 (19).
- Le rapport d'État des lieux de la consommation de benzodiazépines en France publié en décembre 2013 par l'ANSM (20).
- Le rapport d'État des lieux de la consommation de benzodiazépines en France publié en avril 2017 par l'ANSM (18).

Le tableau ci-dessous donne un aperçu des chiffres clés des 3 rapports des instances de santé en France.

		2010 (19)	2012 (20)	2015 (18)
Statistiques de vente des benzodiazépines	Chiffre d'affaires total en ville en millions d'euros*	183 millions d'€	172 millions d'€	118 millions d'€
	Pourcentage sur les ventes totales de médicaments*	0,7%	0,6%	0,6%
	Boîtes de benzodiazépines <u>anxiolytiques</u> vendues	64,9 millions	66,8 millions	64,6 millions
	Pourcentage sur les ventes totales de médicaments	1.7%	≈ 2 %	≈ 2 %
Pourcentage de Français ayant consommés au moins une fois une benzodiazépine <u>anxiolytique</u> durant l'année		≈ 20%	≈ 18%	≈ 10%

*Ces chiffres sont calculés pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques.

Tableau 2 : Chiffres clés des 3 rapports des instances de santé sur la consommation de benzodiazépines

D'après ces données, on remarque que la consommation de benzodiazépines a diminué et cela notamment grâce aux actions des autorités sanitaires pour favoriser leur bon usage. Cependant, la consommation reste élevée au regard du nombre de boîtes de benzodiazépines vendues, soit 64.6 millions de boîtes en 2015 (Tableau 2 p.22) alors que ce sont des médicaments ayant des conditions de restriction de prescription. **En 2015, 1 français sur 10 a consommé une benzodiazépine anxiolytique au cours de l'année** (Tableau 2 p.22), ce qui représente un nombre d'utilisateurs encore très élevé (18).

Les données de l'Assurance Maladie ont permis d'analyser l'évolution de l'utilisation des benzodiazépines au cours du temps grâce à un échantillon au 1/97^{ème} de l'intégralité des données de remboursement de toute prestation de l'Assurance Maladie. La première étude est le rapport de l'ANSM publié en 2013 qui analyse les données entre le 1^{er} janvier 2007 et le 31 décembre 2012 soit une période de 6 ans. De ce rapport ressort des données intéressantes (20) :

- Le temps de traitement médian de consommation d'une benzodiazépine anxiolytique par an était de **5 mois** avec ou sans interruption dans l'année.
- Si l'on prend en compte l'ensemble des benzodiazépines (anxiolytiques + hypnotiques) 7% des utilisateurs avaient plus de 12 délivrances par an.
- **59 %** des sujets traités par une benzodiazépine anxiolytique l'était depuis plus de **3 mois**.

- 5% des patients utilisaient des doses hors Autorisation de Mise de le Marché (AMM)
- Les patients avaient en moyenne 4.6 délivrance par an.
- **13,6 %** des consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques se procurent leur traitement en continu et la moitié d'entre eux **pendant 5,9 ans**.

Plus récemment, le rapport de l'Assurance Maladie datant de 2017 a permis de continuer l'analyse des données de 2012 à 2014. Ce qui est intéressant à souligner c'est que dans 90% des cas, les patients semblent respecter les durées de prescriptions réglementaires lors **d'un premier épisode de traitement**. La part restante, **10%**, reste encore trop importante au regard des risques associés à la consommation de benzodiazépines. A noter que 2% des patients ont une persistance de plus d'un an de traitement.

D'après le graphique, (Figure 6 p.23), on observe une baisse de la consommation des benzodiazépines anxiolytiques en France en 15 ans avec une légère hausse entre 2010 et 2012. Cette baisse, encourageante mais non suffisante, souligne l'efficacité des actions engagées par les instances sanitaires. Ces données quantitatives sont exprimées en Doses Définies Journalières (DDJ ou DDD) c'est-à-dire la dose d'entretien quotidienne moyenne supposée pour un médicament utilisé dans son indication principale chez l'adulte (21).

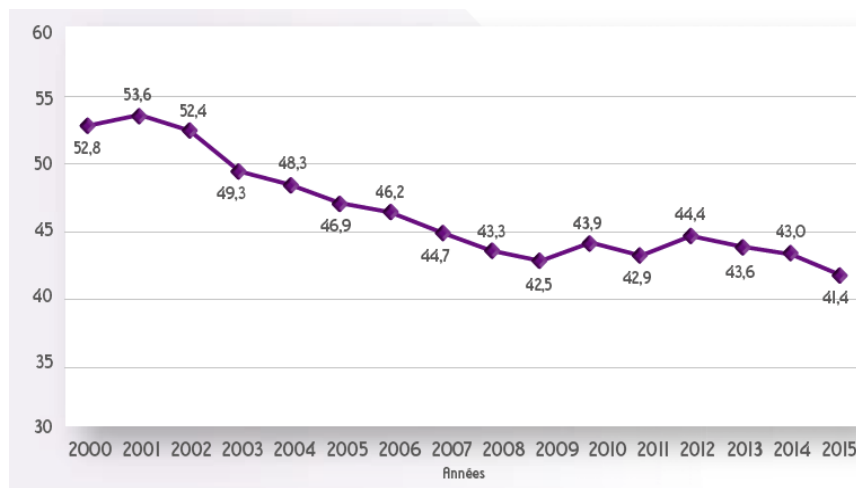


Figure 6 : Consommation des benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2015 (DDJ/ 1000hab/jour)

ii. Caractéristiques sociodémographiques des consommateurs de benzodiazépines

Après s'être intéressé aux données chiffrées, il est indispensable de regarder qui sont les consommateurs chroniques de benzodiazépines pour pouvoir cibler les sous-groupes de la population lors des campagnes d'informations et rappeler aux médecins d'être vigilants sur les prescriptions de benzodiazépines à leurs patients. L'utilisation non conforme aux recommandations est retrouvée chez les personnes ayant des conditions sociodémographiques et médicales défavorables, et chez les patients consommant plusieurs psychotropes ainsi que chez les personnes ayant une forte consommation de benzodiazépines durant les premiers mois de traitements (22).

Publiée en 2019 et réalisée en 2015, l'étude de cohorte CONSTANCES a comparé l'utilisation à long terme (supérieure à 12 semaines) des benzodiazépines anxiolytiques sans interruption, avec les caractéristiques sociodémographiques d'environ 10 000 Français. Il a été déterminé que 2,8% des hommes et 3,8% des femmes avaient une utilisation prolongée des benzodiazépines. Parmi ces personnes, le risque d'utilisation prolongé était majoré chez les plus de 35 ans, les personnes célibataires, les personnes avec un faible niveau d'éducation, celles avec un faible niveau de revenu, le chômage et les personnes atteints de dépression (23).

Également constatée dans cette étude, l'exposition professionnelle au public semble être un indicateur de mésusage de benzodiazépines. Cette constatation incite la médecine du travail à être vigilante avec cette catégorie de la population (24). Aujourd'hui, il n'existe pas encore de données statistiques sur la consommation de benzodiazépines en milieu de travail, mais il a été montré que l'usage de médicaments psychotropes relève bien de la vie professionnelle autant que de la vie privée. Les problèmes retrouvés dans la vie professionnelle sont : le stress, les horaires atypiques, les mauvaises relations au travail, les contraintes liées à un poste de sécurité, etc. Comme dans la population générale, les femmes sont de plus grandes consommatrices de médicaments psychotropes en milieu de travail (25).

Rappelons par ailleurs que les personnes âgées de plus de 65 ans sont de plus grands consommateurs de benzodiazépines avec un temps d'exposition médian de 4,5 mois en 2012 (20). Contrairement à l'insomnie qui augmente avec l'âge, la prévalence des troubles anxieux elle, tend à diminuer donc la clinique ne peut pas expliquer la plus forte consommation de benzodiazépines anxiolytiques (26).

b. En Europe

Quelle que soit la classe thérapeutique, les chiffres internationaux sont difficilement accessibles, avec des données venant d'organismes payeurs hétérogènes, c'est pourquoi les données sont à utiliser avec précaution (20).

D'après les niveaux de consommation des anxiolytiques dans huit pays européens (Figure 7 p.25) il existe une disparité dans la consommation des benzodiazépines anxiolytiques en Europe. La France et l'Espagne sont les plus gros consommateurs de benzodiazépines tandis que le Royaume Uni et l'Allemagne en consomment moins.

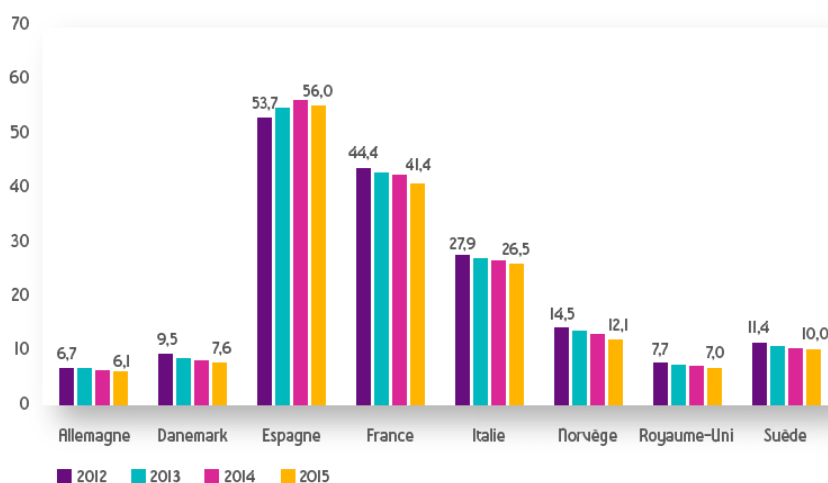


Figure 7 : Niveaux de consommation des anxiolytiques dans huit pays européens en DDJ/1000hab./jour entre 2012 et 2015

En Espagne, l'indication des médicaments ne semble pas être la même qu'en France. L'alprazolam et le lorazépam (les molécules les plus prescrites) ont une indication de traitement de l'anxiété associée à la dépression (27). Cela pourrait peut-être expliquer leur importante consommation malgré une ligne directrice de mise en garde similaire à la France.

Dans le Panorama européen, on a pu observer une chute de la consommation des benzodiazépines entre 2008 et 2009 aux Pays Bas. Ceci est dû à un changement important dans le remboursement des benzodiazépines. Celles-ci ne sont plus remboursées dans les indications anxiolytiques, hypnotiques ou sédatives mais seulement en cas d'épilepsie, de sédation palliative et de troubles psychiatriques multiples. D'après un rapport d'analyse publié en 2019, la chute des dispensations de benzodiazépines a été significative en janvier 2009 juste après les restrictions et à long terme pour les consommateurs occasionnels de benzodiazépines. Cependant pour les utilisateurs chroniques l'impact des nouvelles mesures n'a pas été concluant (28).

Toujours aux Pays bas, en 2012, une étude réalisée sur la population néerlandaise et extrapolée ensuite à l'Union Européenne estimait à 1,8 milliards d'euros le coût des chutes imputables à la consommation de benzodiazépines. C'est encore un argument en faveur de l'importance des actions à réaliser par les autorités sanitaires ; d'autant plus que la proportion de personnes âgées dans l'Union Européenne augmente (29).

En Suisse, l'observatoire suisse de la santé (OBSAN) fait le constat que les maladies psychiques constituent la cause d'invalidité la plus fréquente et touche en particulier les personnes âgées de 18 à 45 ans. Toujours d'après eux, les coûts indirects des maladies psychiques se situent au deuxième rang et les coûts directs au troisième rang des coûts les plus élevés pour la société (30).

c. Dans le monde

Les benzodiazépines font parties des molécules les plus prescrites dans le monde. Aux Etats-Unis, l'alprazolam était le médicament le plus prescrit en 2013 (23).

La prévalence des troubles anxieux est différente en fonction des pays du monde. Par exemple elle est estimée à 2,1% en Asie de l'Est comparé à 6,1% au Moyen Orient et dans le Nord de l'Afrique. Plus généralement, dans le monde, la prévalence est de 11% concernant les symptômes de l'anxiété. Toujours au niveau mondial, les troubles anxieux sont la 6ème cause d'invalidité toutes générations confondues.

Enfin, les troubles anxieux augmentent de 39% le risque de mort de cause naturelle et de 146% le risque de mort de cause non naturelle à travers le monde (31).

D'après l'OMS, environ 50% de la consommation de benzodiazépines ne respecte pas les normes de prescriptions dans le monde (32).

Sur le continent américain, en 2008 aux États-Unis, on recense environ 75 millions de prescriptions de benzodiazépines, ce qui correspond à 5,2% des adultes âgés de 18 à 80 ans (26). En 2016, le coût des soins pour les troubles anxieux était estimé à 29,7 milliards de dollars (33). On sait étonnement peu de choses sur le mode de prescription des benzodiazépines, mais une étude récente, publiée en 2019, indique que 17,3 % des utilisateurs utilisent les benzodiazépines de façon abusive (type d'abus le plus courant : prise sans ordonnance dans l'armoire à pharmacie d'un proche) (34). Toujours en 2008, la consommation de benzodiazépines en Amérique du sud s'élevait à 3,6% de la population générale sur une période de 12 mois à Sao Paulo, un taux similaire à Rio de Janeiro et un taux de 4% au Chili.

Dans ce rapport publié en 2020, il a été surprenant de constater que l'utilisation de benzodiazépines est environ deux fois plus élevée chez les personnes présentant des troubles de l'humeur (dépression, manie) que chez des personnes souffrant de troubles anxieux (35).

Sur le continent africain, au Maroc, une enquête, menée de 2004 à 2017 et réalisée sur une base de données reprenant 90% des ventes nationales, donne une évolution similaire à la France avec un pic de consommation en 2012 suivi d'une décroissance jusqu'en 2017. En revanche, la consommation est nettement moins importante au Maroc avec un nombre de DDJ par 1000 habitants et par jour estimé à 3,94 en 2015 comparé à la France : 71,4 (36). D'après une étude réalisée au Sénégal et publiée en 2019, plus de la moitié des prescriptions étaient dispensées par des vendeurs non qualifiés en officine et 65,5% des patients semblaient être dépendants aux benzodiazépines d'après les prescripteurs. Parmi les 320 demandes sans prescriptions rapportées, 76,5% ont été délivrées et seulement 14,7% ont été refusées par le pharmacien. Cette étude interpelle et confirme que lorsqu'un pays est soumis à peu d'obligations réglementaires, l'usage des benzodiazépines devient problématique (32).

4. Conséquences pour le patient

a. Effets indésirables

Les principaux effets indésirables communs aux benzodiazépines sont de type neuro-psychiatriques. Le rapport de « l'état des lieux de la consommation de benzodiazépines en France » publié par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) en 2013 s'intéresse, entre autres, aux effets indésirables graves des benzodiazépines. Les données de la Base Nationale de Pharmacovigilance ont été exploitées. Il a été rapporté que les effets indésirables graves (EIGs) représentent environ 50% de la totalité des effets indésirables retrouvés chez les benzodiazépines. Sont considérés comme effets indésirables graves ceux ayant entraîné une hospitalisation où une prolongation de l'hospitalisation, une anomalie ou une malformation congénitale, une invalidité ou une incapacité importante ou durable, un décès ou ceux susceptibles de mettre la vie en danger.

Parmi les effets indésirables les plus notifiés concernant les benzodiazépines anxiolytiques, on retrouve **les cas de somnolence** avec 23,8% des effets indésirables (5,6% des EIGs totaux), **les états confusionnels** avec 32,1% des effets indésirables (3,9% des EIGs totaux) et **les cas de comas** avec 17,7% des effets indésirables (4,2% des EIGs totaux) (20).

i. Amnésie antérograde

L'utilisation de benzodiazépines à court terme peut altérer la formation et la consolidation de la mémoire. Ce qui est affecté est la transmission de l'information de la mémoire à court terme à la mémoire à long terme ; le risque est qu'il n'y ait pas de stockage de la mémoire. L'amnésie antérograde ne concerne que la mémoire postérieure à la prise de Benzodiazépines (37).

L'effet amnésiant conduit à un mésusage des benzodiazépines. Elles font parties « des drogues du violeur » ; le Rohypnol® (flunitrazepam) en est un exemple. Cette drogue aussi appelée « Valium mexicain » est dix fois plus puissante que le diazépam et n'est plus commercialisée aujourd'hui (38).

Concernant l'utilisation à long terme, certaines études ont montré une légère augmentation du risque de troubles cognitifs mais les avis divergent (37).

ii. Dépendance Psychique et physique

Naturellement, le corps de l'humain s'habitue à la présence des benzodiazépines, ce qui induit un état de dépendance et cela même lors de l'utilisation de doses thérapeutiques. Chaque benzodiazépine a un potentiel de dépendance qui lui est propre (37). Le risque de dépendance a été évalué à 10% si la durée de traitement est inférieure à 1 an et à 25-50% si celle-ci dépasse les 1 an (39).

La dépendance psychique se caractérise par des modifications du comportement et d'autres réactions, qui comprend toujours une pulsion à prendre le médicament de façon continue ou périodique pour retrouver les effets psychiques et éviter le malaise de privation (40).

La dépendance physique se traduit par un **syndrome de manque** à l'arrêt du traitement. Ce syndrome se divise en 3 symptômes : symptômes de sevrage, de rebond et de réémergence (41).

Lors de l'arrêt brutal du traitement on observe des symptômes de sevrage : anxiété, insomnie, irritabilité, céphalées, myalgies, confusion, hallucinations, convulsions... (1). Les benzodiazépines ayant un $T_{1/2}$ court ont un syndrome de sevrage qui survient en moins de 2 jours tandis que le syndrome de sevrage des molécules ayant un $T_{1/2}$ long apparait en 5 à 10 jours (41).

L'effet rebond des benzodiazépines est l'apparition de symptômes plus fréquents et plus graves que ceux initiaux. Ces symptômes peuvent durer jusqu'à 3 semaines. L'effet rebond est plus important pour les benzodiazépines à demi-vie courte (41) et n'est pas dépendant de la dose ingérée. Ce phénomène participe à la prise prolongée du traitement par le patient. Devant la réapparition des symptômes, le patient est persuadé d'avoir encore et toujours besoin de son médicament (42).

Les symptômes de réémergences traduisent le retour des symptômes initiaux après l'arrêt des benzodiazépines (41).

Pour contrôler ces effets indésirables, il faut que l'arrêt du traitement se fasse progressivement où faire un changement de médicament (37).

Cette dépendance contraint à être vigilant chez les patients atteints de schizophrénie ou présentant des troubles bipolaires car les benzodiazépines peuvent exacerber les troubles psychotiques (37).

Les facteurs responsables de la dépendance aux benzodiazépines sont la dose administrée, la durée de traitement, les propriétés pharmacocinétiques spécifiques de chaque benzodiazépine et les différences individuelles.

Pour évaluer la dépendance aux benzodiazépines, les professionnels de santé peuvent utiliser l'Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB) (Annexe 1 p.93). C'est un questionnaire composé de 10 questions avec pour réponses « Vrai » ou « Faux ». Lorsque la réponse est vraie 1 point est comptabilisé dans le score (faux = points). Si le patient obtient un score ≥ 6 ils sont considérés comme dépendant à leur médicament avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 81%.

La tolérance et la dépendance aux benzodiazépines ne sont pas liées (6).

iii. Tolérance

La tolérance peut être définie comme une atténuation marquée voir une suppression de l'effet d'une dose donnée de médicament et la nécessité d'augmenter les doses pour obtenir le même effet (40).

Chez un patient traité quotidiennement par des benzodiazépines, la sensibilité sera réduite si celui-ci augmente les doses de son médicament (37).

La rapidité de la tolérance est différente selon les actions pharmacologiques des benzodiazépines : la tolérance aux effets sédatifs et hypnotiques est rapide tandis que celle aux effets anticonvulsifs est plus lente. La tolérance aux effets anxiolytiques est difficile à démontrer chez l'homme (6). Il a été estimé qu'au-delà de 4 à 6 semaines un traitement par une benzodiazépine anxiolytique perd en efficacité (43).

Les mécanismes responsables de la tolérance aux benzodiazépines ont été étudiés. La tolérance aux benzodiazépines ne semble pas due à une diminution de la concentration plasmatique et cérébrale. Ce qui est le plus décrit est le changement de composition des sous unités du récepteur GABA et le changement du nombre de récepteurs GABA mais de nombreux mécanismes plus complexes sont également impliqués (6).

iv. Réactions paradoxales

Une réaction paradoxale est une réaction d'agitation et de désinhibition qui survient au cours d'un traitement à visée anxiolytique et hypnotique. Généralement les réactions paradoxales se produisent chez des consommateurs réguliers de benzodiazépines même s'il existe des contre-exemples. Poyen et al donnent l'exemple d'une femme ayant eu un état de décompensation agressive après la prise unique d'une dose de 7,5 mg de lorazépam. De plus, l'effet de prise importante de benzodiazépines est corrélé à la symptomatologie des réactions paradoxales mais certaines études comme celle de Senninger et Laxenaire rapportent un cas d'apparition de réaction agressive après l'ingestion d'une faible dose de benzodiazépines. Par ailleurs, les sujets ayant des personnalités dites « limites » seraient prédisposés à avoir des réactions paradoxales. Enfin, le risque de retrouver une réaction paradoxale est majorée par la prise concomitante d'alcool (44).

Cela se matérialise par des comportements hétéro-agressifs tel que des agressions physiques, des viols, des insultes, de la désinhibition ou des comportements auto-agressifs pouvant aller jusqu'au suicide. On retrouve toujours dans la réaction paradoxale est la soudaineté du passage à l'acte.

Notons que la prévalence est de l'ordre de moins de 1%.

v. Perturbation de l'architecture du sommeil

Très longtemps utilisées pour traiter l'insomnie, les benzodiazépines sont à éviter dans cette indication car elles perturbent l'architecture du sommeil en éliminant les phases 3 et 4 du sommeil communément appelées le sommeil lent et profond ou sommeil réparateur.

Les benzodiazépines suppriment également les mouvements oculaires rapides (MOR) que l'on retrouve dans le sommeil paradoxal et, lors d'un arrêt brutal de ces médicaments, les MOR peuvent réapparaître et donner lieu à des rêves vifs et effrayants. (45).

vi. Effets résiduels diurnes

Les benzodiazépines sont responsables d'effets résiduels diurnes : une sédation, une somnolence, une mauvaise coordination, une diminution de la concentration, une sensation ébrieuse ...

Ces effets sont souvent observés avec les benzodiazépines a T1/2 long. Plus les doses sont élevées, plus les effets seront importants et retrouvés plus tard dans la journée. (45).

vii. Démence

Des études ont démontré un risque global augmenté par 1.51 de survenue d'Alzheimer. Plus précisément, il n'y a pas de risques significatifs pour des durées d'exposition entre 1 et 90 jours, le risque est augmenté par 1.32 pour des durées d'expositions entre 90 et 180 jours enfin le risque est augmenté par 1.84 pour des durées d'exposition supérieur à 180 jours. Seule l'association et non le lien causal a été démontrée.

Le risque de démence est plus élevé pour les benzodiazépines à demie vie longue (>20 heures : bromazépam, chlordiazépoxyde, clobazam, diazépam, nitrazépam et clonazépam) (46).

b. Populations à risques

Bien que la vigilance sur la consommation chronique de benzodiazépines doive être appliquée à toute la population ; l'usage de benzodiazépine doit être fait avec précaution pour les femmes enceintes, les enfants, les insuffisants hépatiques ou rénaux, et plus encore chez les personnes âgées. Pourtant, dans la population des Français de plus de 65 ans on note que près d'un tiers des femmes consomme une benzodiazépine anxiolytique en 2012. Chez les hommes de plus de 65 ans, ce chiffre s'élève à 16% en 2012. (20). C'est pourquoi, depuis plusieurs années, les grandes instances telles que la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'ANSM alertent sur la dangerosité de la surprescription des benzodiazépines chez les personnes âgées.

Les sujets âgés ont une exacerbation des effets indésirables connue avec les benzodiazépines notamment due aux modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamiques liées à l'âge.

L'effet sédatif des benzodiazépines majore le risque de chutes associées à des fractures chez des personnes ayant des troubles psychomoteurs liés à l'âge (37) ainsi que des risques d'accidents de la route. La sédation est aussi à l'origine d'une perte d'autonomie chez la personne âgée (47).

L'usage continu des benzodiazépines entraînent des complications métaboliques telles que l'incontinence chez le sujet âgé (48) .

La dépendance liée à la prise de benzodiazépines à dose thérapeutique (rarement une surconsommation) est connue chez les personnes âgées. Les personnes âgées étant souvent traitées depuis de nombreuses années, le sevrage doit être progressif et motivé.

La consommation de benzodiazépines et le déclin cognitif ou risque de démence chez la personne âgée est très étudiée et discutée. En 2012, l'ANSM établit un communiqué sur l'étude « Benzodem » et confirme l'existence d'un lien entre la prise de benzodiazépines à demie-vie longue et le risque de démence chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Mais depuis, d'autres études et recherches n'ont pas confirmé ce lien, il n'y a pas d'explications physiopathologiques (47).

L'ensemble des effets indésirables ont tous un potentiel d'aggravation de la dépression ou de l'anxiété chez la personne âgée. Cela peut être décrit comme un cercle vicieux, où se confondent symptômes initiaux et effets indésirables des benzodiazépines (48).

La HAS, dans un article publié en 2018, rappelle que la prescription de benzodiazépines chez le sujet âgé doit être prudente et préconise, après avoir essayé les stratégies non médicamenteuses, l'utilisation de benzodiazépines à faibles posologies et dites à demi-vie courte. La prescription doit être réévaluée régulièrement (49). Un des supports intéressants pour aider les professionnels à la prescription de benzodiazépines est le poster créé par l'ANSM en 2014 (Annexe 2 p.94). On retrouve dans ce poster la recommandation d'utiliser des benzodiazépines à demi-vie courte sans métabolites actifs et un rappel de la durée de prescription à ne pas dépasser. A l'inverse le dossier intitulé « Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé » donne des stratégies pour aider les professionnels de santé à arrêter les benzodiazépines chez le sujet âgé (50).

PARTIE 2 : ALTERNATIVES THÉRAPEUTIQUES

Les benzodiazépines anxiolytiques sont des traitements symptomatiques qui comprennent de nombreux risques (dépendance, tolérance, effets indésirables...). Les professionnels de santé doivent être en mesure de proposer des alternatives thérapeutiques non seulement pour le patient en faisant la demande mais surtout parce que la plupart des alternatives citées dans cette partie doivent être mise en place avant l'instauration des benzodiazépines anxiolytiques.

1. Les conseils hygiéno-diététiques

a. Activité physique

L'approche psychologique et médicamenteuse peut ne pas être accessible pour toutes les classes sociales (coûts, indisponibilités). L'exercice physique devient alors une alternative thérapeutique de choix.

Une méta analyse publiée en 2019 et regroupant de nombreux pays a pu démontrer que l'activité physique permet de réduire de 27% le risque de développer de l'anxiété chez les enfants, adolescents et adultes. C'est l'effet protecteur de l'activité physique dans la prévention de l'anxiété qui a été soulignée (31). Concernant le traitement des symptômes de l'anxiété par l'activité physique, les résultats des études sont moins probants mais soulignent tout de même une efficacité (51).

Il est difficile d'étudier des paramètres tels que la fréquence, l'intensité et le type d'exercice, c'est pourquoi le pharmacien doit se référer aux recommandations générales en matière de santé c'est-à-dire 150 minutes d'activité physique d'intensité modérée ou 75 minutes d'activité physique vigoureuse par semaine (51). Le principal défi pour le médecin et le pharmacien sera de motiver son patient dans la pratique d'une activité physique.

L'activité physique a un effet bénéfique sur l'anxiété de différentes manières :

- La composante psychosociale : l'activité physique renforce l'interaction sociale et permet de se distraire ;
- La composante comportementale : l'activité physique améliore l'auto-efficacité et le sentiment d'indépendance ;

- La composante biologique : l'action anti inflammatoire de l'activité physique pourrait soigner l'augmentation des cytokines pro inflammatoires chez les patients dépressifs. Par ailleurs, l'activité physique augmenterait la concentration d'une neurotrophine, la « BDNF » (*Brain-Derived Neurotrophic Factor*), régulatrice des fonctions déterminantes du SNC (52).

Depuis 2016, le médecin traitant peut prescrire une activité physique à un patient atteint d'une ALD sans remboursement par l'assurance maladie (53).

b. Sommeil

Le pharmacien doit rappeler systématiquement les règles d'hygiène du sommeil chez ces patients comme indiqué dans la figure suivante (Figure 8 p. 35).

Règles d'hygiène du sommeil

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

Figure 8 : Les règles d'hygiène du sommeil (54).

La condition fondamentale pour résister au stress c'est d'avoir un sommeil suffisant en qualité et en quantité (55). Le temps de sommeil optimal pour un adulte se situe entre 7 et 9h. Il est normal que plus l'âge est avancé plus le sommeil est court et des siestes peuvent être instaurées (56).

c. Alimentation

La relation entre la santé mentale et l'alimentation est étroitement liée. Une méta-analyse publiée en 2019 a rassemblé 41 études et a permis de confirmer que l'adhésion à un régime alimentaire sain peut protéger contre la dépression. Le régime alimentaire sain par excellence est le régime méditerranéen riche en fruits, légumineuses, légumes, céréales et poisson. Il faut éviter les régimes pro-inflammatoires trop riches en viandes, produits laitiers et alcool en grande quantité (57).

Les mécanismes biologiques retenus sont (58) :

- Augmentation des dommages neuronaux dû au stress oxydatif pour les aliments riches en molécules pro inflammatoires et oxydantes.
- Augmentation de la sécrétion d'hormones (cortisol, adrénaline, hormone de croissance et glucagon) qui entraînent des symptômes tel que l'anxiété, l'irritabilité et la faim pour les aliments ayant des indices glycémiques élevés.
- Relation entre le microbiote intestinal et le cerveau : le microbiote intestinal interagit avec le cerveau de manière bidirectionnelle en utilisant des voies de signalisation neuronales, inflammatoires et hormonales.

L'expression populaire « l'esprit sain dans un corps sain » prend ici tout son sens.

En ce qui concerne l'alcool, les patients doivent respecter les recommandations dictées par Santé Publique France, c'est-à-dire limiter sa consommation d'alcool à 2 verres au maximum les jours où l'on en consomme et ne pas en consommer tous les jours. Il faut au total ne pas consommer plus de 10 verres standards par semaine et faire au minimum deux jours sans alcool. Un verre standard correspond à 10g d'alcool pur (10 cl de vin ou 2,5 cl de spiritueux (40°), 25cl de bière) (59).

En consommation aigue, l'alcool possède un effet hypnotique et anxiolytique avec augmentation des taux du neurotransmetteur GABA. Lors d'une consommation chronique, les systèmes hypnotiques GABAergique sont affaiblis alors que les systèmes éveillants (stressogènes) sont renforcés. C'est pourquoi, la majeure partie des patients alcoolodépendants souffrent d'insomnies avec coexistence de symptômes anxieux ou dépressifs. Pour remédier à cela, ils reconsomment de l'alcool pour obtenir l'effet anxiolytique.

Enfin, si l'on s'intéresse à la caféine retrouvée dans le café, le thé ou les boissons énergisantes, elle possède les propriétés suivantes : l'augmentation de la vigilance et de la concentration, la diminution de la fatigue et l'augmentation des performances cognitives (60). Cette dernière propriété est corrélée à une augmentation de l'estime de soi et d'une diminution de l'anxiété. La consommation de café ne semble pas induire de comportement anxieux mais une exacerbation des signes cliniques de l'anxiété chez des patients déjà anxieux est probable (61). Il semble également qu'une quantité importante de caféine peut être un facteur d'aggravation de l'anxiété (plus de cinq tasses de café par jour) (60).

d. Techniques de relaxation

Mêmes si elles ne sont pas considérées comme des psychothérapies, les techniques de relaxation comme le yoga ou la sophrologie peuvent être utilisées par le patient. L'avantage est que ces thérapies ne demandent pas obligatoirement l'intervention d'une tierce personne pour être utilisées.

2. La prise en charge psychothérapeutique

Entre 5 et 11% des Français entameraient une psychothérapie au cours de leurs vie, il semble exister plus de 400 méthodes et de nouvelles apparaissent chaque année (62).

Lorsqu'un patient est traité de façon chronique par une benzodiazépine, le pharmacien doit être en mesure de lui conseiller une prise en charge psychothérapeutique adaptée. Elle devrait se placer avant la prise en charge médicamenteuse chez les patients souffrant de troubles anxieux chroniques.

a. Prise en charge

Les consultations avec un psychiatre sont prises en charges par l'assurance maladie contrairement aux consultations avec les psychologues.

Il existe des centres médicaux psychologiques (CMP) qui regroupent des psychiatres, psychologues, infirmières, assistantes sociales et autres professionnels de santé et leurs consultations et suivis sont totalement pris en charge par l'assurance maladie (63).

b. Les Thérapies Comportementales et Cognitives (TCC)

Les thérapies comportementales et cognitives sont les thérapies les plus répandues dans le champ des psychothérapies. Elles s'appuient sur un ensemble de théories pour expliquer les troubles psychiques. Ces théories sont indispensables à la création de stratégies, techniques et pratiques psychothérapeutiques pour soigner les patients. Leurs objectifs sont de modifier (thérapies) des comportements inadaptés (comportementales) et des pensées (cognitives) dysfonctionnelles. Il est important de souligner que la plupart des approches utilisées sont validées par des recherches scientifiques (64).

Ceux sont des thérapies brèves qui dure en générale de 6 mois à 1 an et qui se décomposent entre 12 et 20 séances d'environ 30 minutes à 1 heure (65). Elles sont pratiquées par des médecins (généralistes ou spécialistes) ou des psychologues (63).

Une méta analyse publiée en 2018 et regroupant 41 essais comparant la mise en place d'une TCC comparé à un placebo a fourni des preuves solides quant à l'efficacité de la TCC dans le traitement de l'anxiété et des troubles associés comparé au placebo. Elle a aussi confirmé que les effets de la thérapie s'étendent au-delà des symptômes traités en améliorant la qualité de vie des patients et durent dans le temps (66).

Pour traiter les divers troubles psychotiques, il existe plusieurs techniques comportementales et cognitives, en voici des exemples :

i. TCC et trouble anxieux généralisé

Technique comportementale : le thérapeute peut choisir des exercices d'expositions, par exemple, on peut demander au patient de se rendre dans un lieu qui lui est inconnu ou lui montrer des images qui lui font peur.

Technique cognitive : elle peut se faire grâce à la thérapie cognitive de Beck, c'est-à-dire l'utilisation de tableaux qui recensent des situations, émotions et pensées et qui donnent aux patients des pensées alternatives pour se rendre compte des multiples autres possibilités que le scénario catastrophe ressenti.

Technique corporelle : le thérapeute se doit d'utiliser des techniques de relaxation ce qui permet de soulager les symptômes fréquemment retrouvés : angoisses, palpitations, tensions musculaires. (64) (65)

Une étude récente a montré qu'une TCC a amélioré significativement les symptômes de l'anxiété chez une patiente atteinte de TAG associé à une maladie neurologique sévère (67).

ii. TCC et dépression

Technique comportementale : le patient est incité à reprendre la planification et la réalisation d'activités qui lui sont plaisantes, notamment l'activité physique qui a des effets antidépresseurs.

Technique cognitive : la thérapie cognitive de Beck avec la triade : situations émotions et pensées auquel on peut ajouter la thérapie des schémas de Young plus approfondie qui intègre des souvenirs, schémas et besoins fondamentaux pour les modifier ou les corriger. (64) (65)

iii. TCC et trouble panique

Technique comportementale : le thérapeute met en place une stratégie d'exposition aux sensations pour habituer le patient à ressentir les manifestations de son corps.

Technique cognitive : la technique de la flèche descendante peut être utilisée. Le thérapeute part d'une pensée automatique et après une suite de questions (« Et alors ? » « Et si ? ») il arrive à un postulat catastrophique. Le but est d'évaluer la croyance en ce postulat et de donner des arguments pour ou contre.

Technique corporelle : dans le cas du trouble panique le contrôle respiratoire permet de diminuer l'apport en oxygène et donc les sensations angoissantes. (64) (65).

c. Autres psychothérapies

Les médecins et psychologues peuvent proposer à leurs patients des thérapies de groupes (63). Pour cela, les psychothérapeutes se servent la plupart du temps de la parole mais peuvent utiliser le corps comme dans la relaxation ou l'art thérapie. Celles-ci sont utiles pour se sortir de l'isolement et se rendre compte que l'on est pas seul face à sa pathologie (62).

Une autre thérapie existe, la thérapie d'inspiration psychanalytique. La psychanalyse, fondée par Sigmund Freud est une méthode d'investigation de l'inconscient qui demande au patient un travail d'introspection. Le patient parle et le thérapeute interprète. Contrairement à la psychanalyse pure, le patient n'est pas allongé sur un divan dos au thérapeute. Ici, le thérapeute et son patient sont face à face (62).

Si l'on peut la considérer comme une psychothérapie, l'hypnose est largement répandue comme pratique pour gérer les manifestations anxieuses en France. L'hypnose est un état de conscience modifié utilisé par le professionnel pour revisiter la réalité, développé chez un patient des comportements inédits et lui permettre de mettre à distance le motif d'une souffrance ou de la résoudre. Il existe un Institut Français d'Hypnose (IFH) pour former de professionnels de santé à l'hypnose (68).

3. Les médecines alternatives ou complémentaires (MAC)

Les médecines alternatives ou complémentaires sont, d'après l'OMS, « des approches, des pratiques, des produits de santé et médicaux, qui ne sont pas habituellement considérés comme faisant partie de la médecine conventionnelle ».

Une médecine est dite alternative quand elle remplace la médecine traditionnelle et complémentaire lorsqu'elle est utilisée en complément. On dénombre en France environ 400 médecines « complémentaires », « alternatives » ou « traditionnelles ». D'après l'OMS, 80% des soins dans le monde révéleraient de médecines traditionnelles. Aujourd'hui, 40 à 60% des français ont recours aux MAC et plus de 2 français sur 3 sont convaincus de leurs bienfaits (69).

En termes de part de marchés en pharmacie (70) :

- Aromathérapie : 114,7 millions d'euros en 2017 avec seulement 3% des ventes consacrées à la part « relaxante » (détente, sommeil, stress...).
- Phytothérapie (tisanes et compléments alimentaires) : 113 millions d'euros en 2017 avec en 5^{ème} position des produits de phytothérapie les plus vendues : la valériane. Le leader de l'homéopathie en France, comptabilise quant à lui un chiffre d'affaires mondiales de 557,1 millions d'euros (71).

Elles sont à proposer aux consommateurs chroniques de benzodiazépines avec précaution, le but n'étant pas de remplacer brutalement le médicament. Elles peuvent être d'une grande aide lors du sevrage des benzodiazépines anxiolytiques.

a. Approche en phytothérapie

Les produits à base de plantes traitant l'anxiété pullulent sur les étagères de nos officines. La plupart des produits associent déjà plusieurs plantes et facilitent la délivrance. Dans le cas d'un patient traité par des benzodiazépines depuis plus de trois mois, il est préférable de poser quelques questions aux patients et de personnaliser le conseil avec une association de 2 à 3 plantes au maximum.

Avant même l'idée de l'utilisation des plantes pour aider au sevrage des benzodiazépines, de nombreux professionnels s'accordent à dire que la phytothérapie devrait être le traitement de première intention dans la prise en charge de l'anxiété légère.

En 2008, 212 médecins ont inclus 888 patients se présentant pour de l'anxiété ou des troubles mineurs du sommeil (72). Ils ont instauré un traitement associant ballote, aubépine, valériane et passiflore et ont observé, entre autres paramètres et après 15 jours, la diminution de 84,8% à 44,4% le pourcentage de patients ayant un niveau de stress élevé (73).

Dans son livre daté de 2019 le Grand Manuel de phytothérapie, Éric Lorrain, médecin phytothérapeute et président de l'institut européen des substances végétales, propose un algorithme de décision en phytothérapie concernant la prise en charge des troubles anxieux généralisés (72) (Figure 9 p.41). D'après cet algorithme, les deux plantes phares de la prise en charge de l'anxiété généralisée sont la passiflore et la valériane

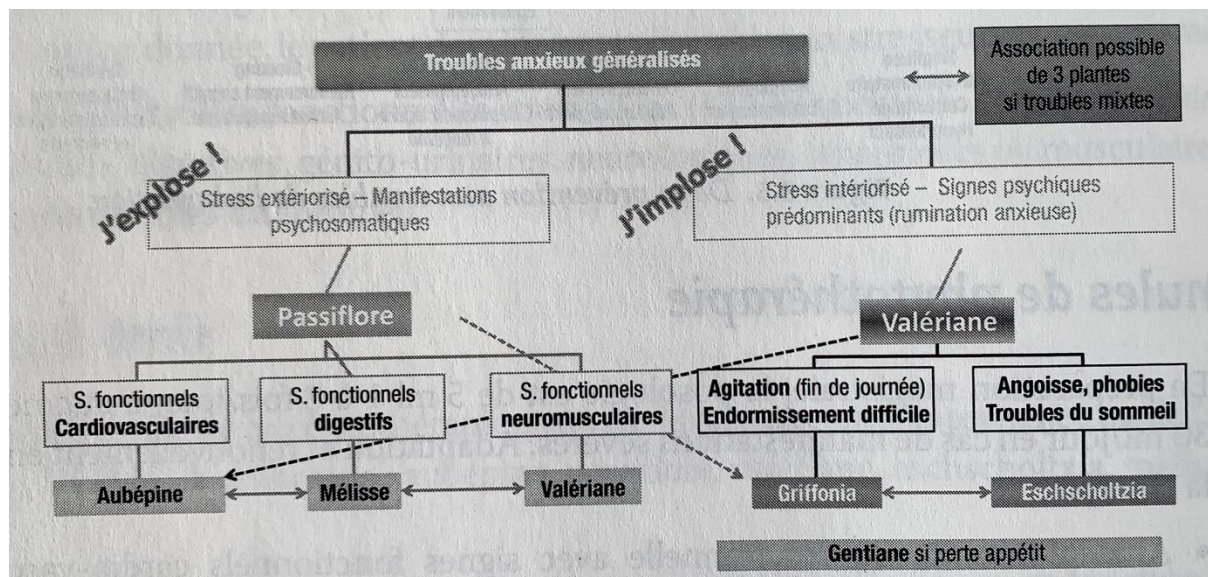


Figure 9 : Algorithme de décision sur les troubles anxieux généralisés en phytothérapie

i. LA PASSIFLORE : la plante maîtresse du stress extériorisé

Le pharmacien d'officine peut s'orienter vers la passiflore en cas de description des symptômes suivants : anxiété généralisée avec nervosité et agitation.

Il semble que l'activité anxiolytique de cette plante soit liée à l'ensemble de la composition chimique, plus particulièrement grâce aux flavonoïdes et aux alcaloïdes présents dans la partie aérienne de la plante. Ils permettent un effet agoniste au niveau des récepteurs GABA, activité qui semble être comparable in vivo (souris) à celle du diazépam (72).

La passiflore offre un champ de recherche peu exploré avec peu d'études et peu de participants alors qu'elle est utilisée depuis de nombreuses années pour traiter les symptômes de l'anxiété (74). Dans un essai réalisé en 2001 chez 36 patients souffrant d'un TAG et pendant 4 semaines l'activité anxiolytique de la passiflore a été comparée à celle de l'oxazépam grâce à l'échelle d'Hamilton d'évaluation de l'anxiété HAM-A. Celle-ci permet la mesure quantitative de l'anxiété (75).

Les résultats ont montré qu'il n'y a pas de différence significative entre l'activité anxiolytique de la passiflore et de l'oxazépam, hormis un début d'action plus rapide pour l'oxazépam mais une plus grande altération de la performance professionnelle (76).

En 2019, une étude a confirmé l'intérêt de l'utilisation de la passiflore dans l'aide au sevrage des benzodiazépines. Pendant 3 mois, 91 patients ont reçu 400 mg d'extrait sec de *Passiflora incarnata L* par jour, en parallèle d'un protocole de sevrage de leur benzodiazépine (diminution de 25% de la dose initiale toutes les deux semaines). Le taux de succès du sevrage s'est élevé à 78,4% et le traitement à base de passiflore est poursuivi chez 70,3% des patients après le sevrage ou la diminution de la benzodiazépine (77). Le sevrage est accompagné d'une diminution significative de l'anxiété (-40%). Il aurait été intéressant de pouvoir comparer ces résultats à un groupe placebo mais cela n'a pas été fait dans cette étude.

La passiflore peut être associée avec :

- **L'aubépine** : en cas de syndromes fonctionnels cardiovasculaires

Les sommités fleuries de l'aubépine contiennent des molécules cardiotoniques, cardioprotectrices et sont utiles, par exemple, en cas d'anxiété lors du stress au travail avec éréthisme cardiaque ou des palpitations sur cœur sein. Elle a également une action sédative et anxiolytique et prépare au sommeil en abaissant la température corporelle.

Le pharmacien d'officine doit éviter de conseiller l'aubépine chez les patients consommant des médicaments à marge thérapeutique étroite (certains anti cancéreux, immunosuppresseurs, antiinfectieux) car elle est inductrice du CYP3A4.

- **La mélisse** : en cas de syndromes fonctionnels digestifs

Dans les feuilles de la mélisse se trouve, entre autres composés, l'acide rosmarinique et des triterpènes ayant une action de potentialisation du GABA. Cela permet lors d'une administration chronique de mélisse la réduction d'un comportement de type anxieux.

En 2015, une étude en double aveugle contrôlée par placebo a prouvé une différence significative sur la diminution de l'anxiété des patients ayant des troubles anxieux. Le questionnaire GHQ-28 (General Health Questionnaire-28) a permis de quantifier la diminution de l'anxiété de 9% en 2 semaines dans le groupe traité par la mélisse comparé à la baisse de 4% chez le groupe placebo (78).

A laquelle on peut ajouter son effet antispasmodique pour les spasmes digestifs ou nausées et vomissements d'origine nerveuse.

La mélisse est à utiliser avec précaution avec les médicaments psychotropes (somnifères, antidépresseurs, neuroleptiques antipsychotiques, antitussifs codéinés et antalgiques opiacés) car elle peut amplifier leurs effets.

- **La valériane** : en cas de syndromes fonctionnels neuromusculaires.

La valériane est la plante maitresse du stress intériorisé. Dans le cas du stress extériorisé elle exerce grâce aux valépotriates présents dans ses racines une relaxation des muscles lisses utile dans le cas de spasmes, tensions musculaires ou oppression thoracique.

- **La rhodiola** : en cas de surmenage, prévention et traitement de l'épuisement

La rhodiola considérée comme plante adaptogène¹ possède des propriétés anxiolytiques et antidépresseurs et permet, par exemple, de lutter contre des troubles de l'adaptation au stress, le surmenage psychique (*burn out*) et l'épuisement due à des troubles du sommeil.

Une étude pilote de 2008 réalisée pendant 10 semaines chez 10 patients souffrant d'un TAG et utilisant l'échelle HAM-A a prouvé une amélioration significative des symptômes du TAG (79). Des études plus récentes encouragent même la prise de rhodiola chez des personnes souffrant de dépression légère à modérée.

L'utilisation doit être prudente chez les sujets irritables agités ou bipolaires.

- **L'eschscholtzia** : en cas de trouble du sommeil associé
- **Le griffonia** : en cas d'agitation et de difficulté d'endormissement

ii. LA VALERIANE : la plante maitresse du stress intériorisé

Selon l'Agence Européenne du Médicament, la valériane est scientifiquement établie pour soulager la tension nerveuse légère et les troubles du sommeil. Elle trouve son intérêt dans l'aide au sevrage de tous les médicaments psychotropes et en particulier les benzodiazépines hypnotiques (72).

Une étude réalisée en 2002 sur 202 patients insomniaques et pendant une durée de 6 semaines a montré que l'administration de 600 mg d'extrait de valériane avait un effet au moins aussi efficace comparé à l'administration de 10 mg d'oxazépan.

Les indicateurs : durée du sommeil, sensation d'avoir bien dormi au réveil, stabilité psychique le soir ont confirmé des effets similaires avec les deux traitements (80).

¹Éréthisme cardiaque : État d'hyperexcitabilité du cœur dû à l'action du système nerveux sympathique sur cet organe.

Le pharmacien d'officine peut s'orienter vers la valériane en cas de description des symptômes suivants : angoisses, sensations de boule à la gorge et/ou au ventre, tension musculaire. Le signe psychique prédominant étant la rumination anxieuse.

Comme la passiflore, il semble que l'activité des racines de valériane reposerait sur l'effet de plusieurs composants. Parmi les constituants, l'acide valériénique et ses dérivés auraient un effet sur le métabolisme du GABA et augmentant sa concentration au niveau du cortex cérébral. D'autres mécanismes entrent également en jeu comme la diminution des neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine).

Les composants des racines de la valériane ont une action sédative et hypnotique sans effets secondaires de types somnolence ou problèmes de concentration le matin au réveil (72).

Elle peut être associée avec :

- **Le griffonia** : en cas d'agitation en fin de journée, de difficulté d'endormissement

Le constituant principal des graines du griffonia est le 5-HTP précurseur immédiat de la sérotonine ce qui lui confère son activité principale : activité antidépressive.

L'action anxiolytique et sédative de la plante permet le traitement des troubles de l'humeur légers à modérés de types sérotoninergiques avec, comme exemple, l'agressivité, l'irritabilité et les comportements compulsifs ou addictifs (compulsions alimentaires).

En outre, in vivo, une étude sur le rat a révélé une augmentation significative du temps passé à la lumière (comparé à l'obscurité) et du temps passé dans la zone centrale de la cage (comparé aux cotés) lors de l'administration de 25 mg/ kg de griffonia ce qui confirme le potentiel anxiolytique de griffonia chez le rat et suggère son utilité potentielle chez l'homme (72).

L'association du griffonia avec les substances modulant le niveau de sérotonine nécessitent un avis médical (antidépresseurs sérotoninergiques, tricycliques, le tramadol, les triptans...). Il est contre indiqué en cas de tumeurs carcinoïdes de l'intestin grêle (81).

- **L'eschscholtzia** : en cas d'angoisse, phobies, troubles du sommeil

Certains alcaloïdes présents dans la partie aérienne fleurie de la plante permettent d'aider la fixation du GABA sur ses récepteurs.

Son action sédatrice, due notamment à la modulation du taux des catécholamines permet de soigner le syndrome d'épuisement avec troubles anxiodépressifs (72).

Une étude a été menée sur 264 patients répartis en 2 groupes : un placebo et un recevant le médicament Sympathyl® composé d'Eschscholtzia, d'Aubépine et d'oxyde de magnésium en 2003. Les indicateurs mesurés étaient l'HAM-A, l'impression du médecin et l'auto-évaluation du patient. Les résultats ont confirmé une activité anxiolytique significative de la plante comparé au placebo (82).

- **Le millepertuis** : en cas d'état anxiodépressifs, TOC, surmenage (*burn out*)

En plus de son action principale antidépressive, le millepertuis possède des propriétés anxiolytiques et hypnotiques utile dans le cas de troubles anxiodépressif, de surmenage, ou de la préparation de concours et d'examens (72).

Pour le millepertuis, on dénombre de nombreux essais cliniques qui confirment son activité antidépressive. Une méta analyse publiée en 2017 a regroupé 27 essais cliniques sur l'utilisation du millepertuis comparé aux antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Elles confirment, chez des patients souffrant d'une dépression légère à modérée, une efficacité et une sécurité comparable aux ISRS pendant une durée de 12 semaines au maximum car il n'y a pas eu d'essais cliniques à plus long terme (83).

Le millepertuis ne doit pas être utilisé chez la femme enceinte et/ou allaitante ni chez les personnes âgées de moins de 18 ans. Contrairement aux autres plantes citées, l'usage du millepertuis devrait se faire sur surveillance médicale à cause de ses nombreuses interactions. C'est un inducteur enzymatique hépatique fort de plusieurs cytochromes CYP3A4, CYP2A1, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19. Il reste un antidépresseur de choix sans accoutumances et avec une parfaite tolérance

- **L'aubépine** : en cas de syndromes fonctionnels cardiovasculaires
- **La mélisse** : en cas de syndromes fonctionnels digestifs (72).

iii. Modalités d'utilisation des plantes

L'ensemble des plantes citées ci-dessus ne présentent aucune toxicité aux doses recommandées. Les effets indésirables sont rares. Les effets sédatifs de ces plantes peuvent entraîner une baisse de la vigilance. En effet, il faut être prudent lors de l'utilisation de véhicules. Chez la femme enceinte ou allaitante et chez un enfant de moins de 12 ans un avis médical est nécessaire.

Les plantes peuvent avoir deux statuts : le médicament ou le complément alimentaire. Aujourd'hui, de plus en plus de plantes ayant les qualités pharmacologiques des médicaments sont considérées comme des compléments alimentaires en partie à cause du coût important pour avoir le statut réglementaire de médicament.

Le pharmacien doit pouvoir être informé sur les modalités d'utilisation des plantes listées avec le statut de complément alimentaire dans le Tableau 3 p.46 (72).

Plante	Forme Sèche	Forme liquide		
		Extrait fluide de plante fraîche standardisé (A diluer dans un verre d'eau)	Teinture mère (A diluer dans de l'eau)	Tisanes
PASSIFLORE	75 à 750 mg 1 à 2 gél. Ou cp. Ou c. à café (en vrac) 1 à 3 fois par jour	5 à 10 ml par prise 1 à 3 fois par jour	20 à 30 gouttes 1 à 3 fois par jour	1 à 2 c. à café de poudre ou parties aériennes séchées pour 150 ml d'eau pendant 10 min max 3 tasses par jour
AUBEPINE	50 à 500 mg 1 à 2 gél. Ou cp. 2 à 3 fois par jour	5 à 10 ml par prise 1 à 3 fois par jour	30 à 50 gouttes en 1 prise par jour	10 à 20 g de fleurs séchées pour 1 L pendant 10 min max 3 tasses par jour
MELISSE	150 à 400 mg 1 à 2 gél. Ou cp. 1 à 3 fois par jour	5 à 15 ml par jour	20 à 25 gouttes 2 à 3 fois par jour	1,5 à 4,5 g de feuilles fraîches dans 150 ml d'eau pendant 5 à 10 min max 3 tasses par jour
ESCHSCHOLTZIA	200 à 600 mg 1 à 2 gél. Ou cp. 1 à 3 fois par jour	5 à 15 ml par jour	100 à 150 gouttes 1 à 2 fois par jour	5 g par tasse de parties aériennes séchées dans de l'eau pendant 15 min
GRIFONNIA	50 à 500 mg 1 à 4 gél. Ou cp. par jour	5 à 15 ml par jour	20 à 25 gouttes 1 à 2 fois par jour	1 c à café de graines de grifonnia dans une tasse pendant 10 min max 2 tasses par jour (difficile à trouver en France)
RHODIOLE	100 à 700 mg 1 à 2 gél. Ou cp. Ou c. à café (en vrac) 1 à 3 fois par jour	5 à 10 ml par jour	25 gouttes 1 à 2 fois par jour	1 à 2 c. à café de racines séchées dans une tasse pendant 10 min (eau à 90°) max 2 tasses par jour
VALERIANE	75 à 700 mg 1 à 2 gél. Ou cp. Ou c. à café (en vrac) 1 à 3 fois par jour	5 ml par prise 1 à 3 fois par jour	20 à 30 gouttes 1 à 3 fois par jour	1 à 2 c. à café de racines séchées pour 200 ml en décoction pendant 4 minutes puis en infusion pendant 10 min max 3 tasses par jour
MILLEPERTUIS	150 à 500 mg 1 à 2 gél. Ou cp. Ou c. à café (en vrac) 1 à 3 fois par jour	5 à 15 ml par jour	10 à 15 gouttes 2 à 3 fois par jour	2 c. à café par tasse max 3 tasses par jour

Tableau 3 : Modalités d'utilisation des plantes pouvant être utilisées dans l'anxiété (72)

b. Approche en Aromathérapie

Les huiles essentielles (HE) ont de considérables effets mentaux, émotionnels et psychologiques. Utilisées en vaporisation ou en diffusion elles permettent de se relaxer et de se sentir moins contrarié (84). Il est important de laisser le patient orienter le pharmacien en fonction de l'odeur qu'il préfère. Le pharmacien peut conseiller au patient un mélange synergique de 60 gouttes d'HE de lavande vraie ou fine, 60 gouttes d'HE de petit grain bigaradier et 60 gouttes d'HE de bergamote zeste ou d'orange douce zeste puis dans un diffuseur puis de verser 5 à 10 gouttes et diffuser pendant 20 minutes au besoin et jusqu'à 2 fois par jour. Ce mélange peut également être utilisé en inhalation sur un mouchoir (3 gouttes) (85).

Pour prévenir l'anxiété, se préparer un bain relaxant est un très bon remède : dans l'eau du bain, ajouter 5 ml d'huile-base telle que l'HE d'amande douce avec 2 gouttes d'HE de camomille noble ou romaine, 2 gouttes d'HE de lavande et 2 gouttes d'HE de géranium (84).

Le massage corporel complet administré par un thérapeute est le summum des traitements d'aromathérapie. Certaines huiles essentielles telles que la menthe poivrée, la lemongrass et la lavande auront un intérêt pour le système nerveux (84). Par exemple, le mélange synergique cité ci-dessus peut être utilisé en raison de 5 gouttes dans une cuillère à café d'huile végétale en massage le long de colonne vertébrale pendant 10 jours (85). Un autre mélange constitué de 1 ml de camomille romaine, 1 ml de mandarine zeste, 2 ml de petit grain bigaradier et 30 ml d'une huile végétale de noisettes pourra être utilisé en massage au niveau du plexus solaire (sternum) et de la voute plantaire (86).

Les huiles essentielles sont associées à des thérapies manuelles énergétiques telles que la réflexologie plantaire, le shiatsu (« pression des doigts ») et le reiki. L'aromathérapie trouve sa place dans la sophrologie pour aider un patient à retrouver un sentiment de bien-être. Le pharmacien ne possédant pas de connaissances dans ces domaines ne pourra qu'encourager le patient à se renseigner auprès de quelqu'un de compétent (85).

Une méta analyse publiée en 2014 a rassemblé 5 essais comprenant 147 participants et 4 essais sur 5 ont eu des résultats significatifs quant à l'inhalation d'HE sur la gestion du stress. Cette étude consistait en une séance unique de 5 à 10 minutes d'inhalation d'HE de menthe poivrée et de lavande. L'auto-appréciations du patient et le cortisol salivaire (hormone du stress) ont été observés. Les résultats sont mitigés et comprennent de nombreux biais, pas d'aveuglement du patient, des praticiens et évaluateurs. Les recherches doivent être approfondies (87). Plus récemment en 2019, une nouvelle méta analyse a rassemblé 10 essais ; ceux-ci ont tous pu prouver une diminution de l'anxiété de manière significative avec les HE. L'HE la plus utilisée est la lavande (*lavandula angustifolia*) et les recommandations suggèrent une utilisation à raison de l'inhalation de 2 gouttes dans un délai de 30 minutes pour réduire l'anxiété du patient (méthode ponctuelle) (88).

A noter que plusieurs hôpitaux utilisent les huiles essentielles pour prévenir l'anxiété liée au soin (85).

Dans l'Annexe 3 p.95, les vertus des HE en fonctions de leurs molécules aromatiques actives sont représentées

c. Approche Homéopathique

En 2019, la HAS donnait un avis défavorable sur le remboursement des médicaments homéopathiques en France. Après d'importantes recherches, l'argument principal était le manque de preuves d'efficacité dans les études scientifiques des traitements homéopathiques. Pourtant, 1 français sur 10 consomme des médicaments homéopathiques en France en 2018 (28). Aujourd'hui, l'homéopathie est déremboursée.

Il est nécessaire que le pharmacien ait quelques notions afin de savoir répondre à un patient demandeur d'un traitement homéopathique. L'approche homéopathique est une approche individualisée qui requière de connaître son patient pour lui délivrer les souches adaptées.

Il existe un arsenal de souches homéopathiques pour les troubles anxieux. Dans le cas d'un patient prenant des anxiolytiques depuis plus de 3 mois, il conviendra de lui proposer des souches sur le long terme comme indiqué dans le Tableau 4 p.49.

Patient sous benzodiazépines anxiolytiques à cause de soucis professionnels	Patient sous benzodiazépines anxiolytiques à cause de soucis affectifs	Patients sous benzodiazépines anxiolytiques à cause d'une douleur morale
<p><i>Nux Vomica 15 CH</i> 5 granules 1 à 2 fois par jour</p> <p>> Sujet nerveux, impatient, irritable, hyperactif, colérique, > Stress après surmenage, insomnies suite à de soucis professionnels avec réveils nocturnes, > Amélioration par une courte sieste post prandiale ou une courte colère.</p>	<p><i>Natrum Muriaticum 15 CH</i> 5 granules par jour</p> <p>> Fatigabilité physique et psychique avec troubles de la nutrition, amaigrissement, > phénomène dépressif dû à des stress affectifs graves ou répétés (chagrin d'amour, séparation, déménagement...) > Repli sur soi, isolement, tristesse, > Amélioration par la consolation.</p>	<p><i>Arsenicum Album 9 ou 15 CH</i> 5 granules 1 ou 2 fois par jour</p> <p>> Doute sur l'estime de soi, > Vision négative de l'entourage, incompréhension, dévalorisation, > Pessimisme sur le futur, idées suicidaires.</p>
<p><i>Phosphoricum acidum 30CH</i> 1 dose 1 fois par semaine</p> <p>> Asthénie physique et psychique par surmenage cérébral, > Psychasthénie (suite de chocs moraux, chagrins, deuils, ...) > Sujet somnolent le jour, insomniaque la nuit, > Sentiment d'épuisement et non amélioré par le repos.</p>	<p><i>Ignatia amara 15 CH</i> 5 granules 1 à 2 fois par jour</p> <p>> Entrée en Dépression, > Suite de chocs affectifs, d'émotions et de chagrin, > Trac avec tendance aux spasmes, profonds soupirs ou bâillements, > Sensation de boule à la gorge et/ou au ventre, > Amélioration par la moindre distraction, passe du rire aux larmes.</p>	<p><i>Staphysagria 15 CH</i> 5 granules par jour</p> <p>> Suite de contrariétés répétées, de colères rentrées, > Une situation mal vécue engendre un sentiment de frustration, d'indignation, d'humiliation ou d'injustice.</p>
		<p><i>Sépia 15 CH</i> 5 granules au coucher</p> <p>> Manque d'envie, indifférence, voit tout en noir, > Alternances de phases asthéniques, (hypocondrie crises de larmes et de phases sténiques (hyperactivité, irritabilité colères).</p>

Tableau 4 : Souches homéopathiques pour l'aide au sevrage des patients sous benzodiazépines (89)(90)

d. Prébiotiques et Probiotiques

Un prébiotique est « un composé non-digestible qui, via sa métabolisation par les micro-organismes de l'intestin, module la composition et/ou l'activité du microbiote intestinal, conférant par là un bénéfice physiologique à l'hôte ». Un probiotique est : « un organisme vivant qui, administré en quantité suffisante, ont un effet bénéfique pour la santé de l'hôte » (91).

De récentes études se sont intéressées à la relation entre l'intestin et le cerveau par l'intermédiaire du microbiote intestinal. Les voies de communications possibles sont illustrées en Annexe 4 p.96 et comprennent des métabolites ou des macromolécules de l'architecture cellulaire du microbiote intestinal qui peuvent aller directement au cerveau par voie sanguine, ou stimuler la sécrétion de neuropeptides, ou stimuler les cellules immunitaires intestinales, ou encore stimuler les neurones du système nerveux (92).

Certaines souches *Lactobaccillus* et *Bifidobacterium* produisent du GABA mais également du tryptophane, le précurseur de la sérotonine (*Bifidobacterium infantis*). Le pharmacien peut aisément conseiller une cure de 30 jours de probiotiques à un patient stressé (93).

Les prébiotiques modulent l'activité du microbiote intestinal et par conséquent pourraient améliorer celui-ci.

La moitié de toutes les études existantes ont été publiées au cours des deux dernières années et sont peu concluantes, les recherches méritent d'être approfondies.

e. Le magnésium

Le magnésium existe sous deux formes en pharmacie : le médicament et le complément alimentaire. La différence concerne principalement deux choses : un complément alimentaire ne peut pas avoir d'allégation thérapeutique et ils sont soumis à des restrictions moins strictes pour être commercialisés (94). Il n'est pas rare de trouver des prescriptions de magnésium et le patient en est souvent demandeur au comptoir. Le magnésium, en tant que complément alimentaire, peut être utilisé pour le fonctionnement psychique normal et la réduction de la fatigue mais pas pour réduire l'anxiété car son efficacité n'a pas été démontrée d'après *European Food Safety Authority* en 2012 (95). En revanche dans la monographie des médicaments contenant du magnésium (Spasmag®, Mag 2®) parmi les indications il y a « anxiété légère » « manifestations d'anxiété » (5).

Le magnésium est le 4^{ème} cation le plus important de l'organisme et on dénombre plus de 325 enzymes dépendantes du magnésium et beaucoup sont des enzymes du système nerveux. Une exposition prolongée au stress entraîne un déficit progressif de magnésium qui est à l'origine d'une réduction de la tolérance au stress (96).

Une étude ancienne a comparé l'utilisation de 300 mg de lactate de magnésium associé à de la vitamine B6 par rapport à 2 ou 3 mg de lorazepam, après 6 semaines de traitement le score de l'échelle d'Hamilton sur l'anxiété a diminué pour les deux groupes (94).

Sans oublier l'étude présentée plus haut sur le médicament Sympathyl® (83).

Le magnésium peut être aisément proposé au patient en cure notamment pour des états de fatigue associés au stress. Son apport adéquat est de 350 mg/jour pour les hommes et 300mg par jour pour les femmes (97). Il ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère.

f. Le cannabidiol (CBD)

Le cannabidiol est un constituant du *Canabis Sativa*, l'une des substances récréatives les plus utilisées qui comprend, parmi ses composants principaux, le THC (tétrahydrocannabinol) ayant des effets euphoriques et psychotropes et le cannabidiol aussi appelé CBD n'ayant pas ces effets psychoactifs.

L'action du cannabidiol est possible grâce :

- À la fixation du CBD sur un récepteur CB1R qui renforce l'extinction de la peur, essentielle au rétrocontrôle de la réponse neuroendocrinienne au stress et protège contre les effets néfastes du stress. Cette action est possible grâce à l'administration de faible dose de CBD. A dose plus élevée, il active des récepteurs TRPV1 qui sont anxiogènes.
- À la fixation du CBD et activation des récepteurs 5-HT1AR, cible anxiolytique établie. (98).

Un rapport écrit par l'OMS en 2017 stipule que le CBD est bien toléré, possède un bon profil de sécurité et n'a pas indiqué d'effet entraînant de l'abus ou de la dépendance (99).

Récemment, le mercredi 23 juin 2021 l'arrêt n°810 autorise la vente de CBD en France et cela seulement avec la vente de produits issus de fibres et de graines de *Canabis Sativa* et ayant une teneur en THC ne dépassant pas 0,2%(100). Sa vente n'autorise pas la mise en place d'allégations thérapeutiques (101). Il ne peut être vendu en tant que complément alimentaire et pour le moment il existe un flou concernant la vente en officine. Parmi les spécialités tolérées en pharmacie, il existe l'Eutra CBD, seule spécialité à être mentionnée dans le Vidal (102).

4. Alternatives médicamenteuses

a. Les antidépresseurs : 1 ère intention dans le traitement de fond des troubles anxieux

L'anxiété et la dépression sont deux pathologies distinctes dont la proximité des symptômes peut prêter à confusion. Selon les études, près de 50% des personnes présentant une anxiété généralisée souffrent aussi d'un épisode dépressif majeur (65).

Dans la dépression, les patients souffrent **d'une tristesse permanente**, une perte de motivation, de la souffrance ainsi que des idées morbides, voire suicidaires. Les symptômes physiques vont être les mêmes que dans l'anxiété.

Dans l'anxiété, les symptômes psychiques principaux vont être **la peur et l'angoisse face à la plupart des évènements de la vie**, la fatigue, l'irritabilité, la difficulté dans la concentration associée à des symptômes physiques : troubles du sommeil, palpitations, vertiges, maux de têtes, maux de dos ou de ventre...

Hormis l'attaque de panique, les indications des manifestations sévères et ou invalidantes de l'anxiété demandent l'intervention **des antidépresseurs en 1^{ère} intention** si le patient nécessite une prise en charge à long terme. Les benzodiazépines anxiolytiques ne sont pas prescrites en traitement de fond mais de façon ponctuelle soit en attendant l'effet des antidépresseurs dans la prise en charge d'un épisode dépressif majeur, soit pour soulager à court terme et de façon ponctuelle les symptômes invalidants du trouble anxieux généralisé (TAG).

Tous les antidépresseurs n'ont pas l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans la prise en charge du TAG. Les 4 molécules indiquées en 1 ère intention dans le TAG sont 2 inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) l'escitalopram et la paroxétine ainsi que deux inhibiteurs sélectifs de la recaptures de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) la venlafaxine et la duloxétine (103).

C'est l'efficacité de l'utilisation des ISRS et IRSNA dans la dépression et les TAG qui expliquent les propriétés cliniques des monoamines (sérotonine, noradrénaline) sur les symptômes dépressifs et anxieux (104). Pour justifier leur AMM, des études ont été réalisées sur l'utilisation des antidépresseurs chez les patients anxieux. Par exemple, l'escitalopram a démontré son efficacité à court terme (8 à 12 semaines) dans la prise en charge du TAG dans des études contrôlées et comprenant au total plus de 1500 personnes. A long terme, cette molécule a également prouvé son efficacité avec quatre fois moins de chance de rechute comparé à un placebo lors d'un traitement de 24 à 76 semaines (105).

Dans une revue médicale suisse publiée en 2006, il est spécifié que la venlafaxine a prouvé son efficacité dans 5 études contrôlées contre le placebo et la paroxétine dans 2 (106).

Le délai d'action des antidépresseurs est long (entre 2 et 4 semaines), c'est pourquoi il est conseillé d'utiliser un anxiolytique en association au début du traitement (délai d'action court). Leurs effets indésirables sont principalement des troubles digestifs de la somnolence et des céphalées auxquels s'ajoutent des effets d'hypertension avec les IRSNA. Il n'y a pas d'effets de dépendances et de tolérances avec les antidépresseurs. En revanche, ils exposent au risque de syndrome de sevrage (arrêt progressif) (1).

b. Autres médicaments indiqués dans le traitement troubles anxieux

Il existe 4 autres molécules pouvant être utilisées dans le traitement de fond des troubles anxieux : buspirone, prégabaline, efitorixine et propranolol (107).

La buspirone est un anxiolytique non sédatif. C'est un agoniste partiel des récepteurs à la sérotonine et un antagoniste des récepteurs de la dopamine. Ce médicament ne rend pas dépendant et n'entraîne pas de syndrome de sevrage. Son action est lente (2 à 4 semaines de délai d'action) et moins intense que les benzodiazépines mais il peut être utilisé au long court (1).

La prégabaline a prouvé son efficacité dans le traitement du TAG (108) et dispose d'une AMM dans cette indication. C'est un analogue structurel du GABA qui diminue la libération du glutamate et de la noradrénaline. Elle permet une action rapide contrairement aux antidépresseurs mais n'est pas le traitement recommandé en première intention. Ce médicament expose au syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

Ses effets indésirables principaux sont la prise de poids, les troubles de l'humeur et la sédation. Des cas d'idées et de comportements suicidaires ont aussi été rapportés (1). Depuis le 24 mai 2021, et face au cas de mésusage d'abus de dépendance et d'ordonnances falsifiées, la prégabaline doit être prescrite sur une ordonnance sécurisée avec une durée de prescription maximale réduite à 6mois (109).

L'etifoxine est une molécule favorisant la fixation GABAergique tout comme les benzodiazépines mais elle se fixe sur un site de liaison distinct. C'est un médicament à action rapide sans effet rebond ni dépendance (110). Il est indiqué dans l'anxiété mineure mais son service médical rendu (SMR) est faible. En 2014, ce médicament a fait l'objet d'une alerte de l'ANSM pour ses risques de toxidermie (parfois grave) dans 58,2% des cas (111).

Enfin, le propranolol peut être prescrit pour calmer les palpitations induites par l'anxiété. Il est à utiliser avec précaution et n'a pas d'AMM dans le traitement des troubles anxieux. (107).

Dans la catégorie des traitements de courtes durées de l'anxiété, il y a une molécule indiquée dans l'anxiété mineure : l'hydroxyzine. C'est un antihistaminique de première génération ayant des propriétés sédatives. Contrairement aux benzodiazépines anxiolytiques, l'hydroxyzine ne rend pas dépendant et n'entraîne pas de troubles du comportement (1). En revanche, l'hydroxyzine expose au risque d'allongement de l'espace QT, d'effets anticholinergiques (rétention urinaire, bouche sèche, mydriase...), d'effets antihistaminiques (sommolence, asthénie) et d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. C'est pourquoi le médicament est indiqué seulement en deuxième intention dans l'indication des manifestations anxieuses légères. Le rapport efficacité/effets indésirables est moyen et le traitement est limité à 12 semaines (112).

PARTIE 3 : ÉTUDE QUALITATIVE SUR LE RESSENTI DES PATIENTS CONSOMMATEURS CHRONIQUES DE BENZODIAZEPINES

La consommation chronique de benzodiazépines est un sujet préoccupant depuis de nombreuses années. Et pourtant, il n'y a pas de changement radical quant à cette consommation. Nous avons réalisé une enquête auprès des patients en ville pour s'imprégner de leur point de vue sur le sujet.

1. Objectifs

L'objectif principal de cette étude est de se mettre du côté du patient et d'analyser son ressenti face à la consommation de son médicament.

Durant cette étude nous serons amenés à :

- Faire un état des lieux des données de consommations de benzodiazépines en vie réelle.
- Analyser les prescriptions médicamenteuses afin de déceler d'éventuelles difficultés dans la prise en charge du patient anxieux.
- Identifier les attentes et les freins des patients concernant l'utilisation des diverses alternatives thérapeutiques.
- Élaborer des hypothèses afin d'améliorer la prise en charge du patient anxieux.

2. Matériels et méthodes

a. Support

Afin de répondre aux objectifs, nous avons élaboré un questionnaire de 4 pages (Annexe 5 : p.97) et de 26 questions se divisant en trois parties :

- Informations générales sur le traitement : nom du médicament, durée de traitement, informations sur le(s) prescripteur(s).
- Analyse de la prise du médicament au quotidien : effets indésirables, connaissances des risques imputables aux benzodiazépines anxiolytiques, degré d'attachement au traitement.
- Alternatives thérapeutiques : règles hygiéno-diététiques, antidépresseurs et médecines naturelles.

Les questions ont été définies de façon collégiale avec des pharmaciens. Le questionnaire se compose de questions ouvertes, indispensables pour connaître le ressenti du patient et de questions fermées, utiles pour obtenir un minimum d'informations et guider le patient dans ses réponses.

Dans cette étude, le patient a le choix de l'anonymat. Lorsque l'identité de celui-ci est mentionnée sur le questionnaire, cela nous permet d'analyser son historique médicamenteux. Ces données sont disponibles sur les logiciels pharmaceutiques des pharmacies ayant réalisées l'inclusion du patient (LGPI®, SMART RX®).

b. Inclusion

i. Lieux

Les lieux d'inclusions se composent de 5 pharmacies qui ont été choisies car ce sont les différents lieux de stages en pharmacies d'officines de l'enquêtrice. Ce choix a permis de simplifier les échanges entre les titulaires des officines et l'enquêtrice et le bon déroulement de l'inclusion des patients à l'étude. Les échanges se sont faits par mails et par téléphone et toutes les pharmacies contactées ont répondu positivement à l'étude.

Parmi les 5 pharmacies, 3 d'entre elles se situent dans les Côtes d'Armor et 2 en Ille et Vilaine.

ii. Méthode

Initialement, le souhait de l'enquêtrice était que le patient se propose de participer lui-même à l'étude en demandant un questionnaire aux comptoirs des officines. Pour cela une affiche (Annexe 6 : p.101) permettait d'interpeller le patient. L'affiche était apposée soit sur la vitrine de l'officine, soit sur les comptoirs ou parfois aux deux endroits. Très peu de patients se sont proposés pour participer à l'étude, c'est pourquoi, finalement ce sont les pharmaciens et préparateurs en pharmacie des lieux d'inclusions qui ont proposé le questionnaire aux patients prenant des benzodiazépines anxiolytiques depuis plus de 3 mois.

Pour le proposer, un rapide coup d'œil à l'historique médicamenteux du patient permet de savoir depuis quand il prend son traitement. S'il rentre dans les conditions de consommation chronique, le questionnaire est proposé et le patient est incité à le remplir à son domicile afin de le ramener plus tard, ou, de l'envoyer à l'enquêtrice par mail.

iii. Durée

L'inclusion ne s'est pas faite sur une période définie (Figure 10 p. 57). Elle dépendait de la mise en place de l'affichage et de la mobilisation des équipes officinales. Le contexte de pandémie du COVID-19 a ralenti cette mise en place car les pharmacies ont été très sollicitées. La période de distribution des questionnaires s'étend de 3 mois et demi à 7 mois et demi au maximum comme l'indique la figure ci-après.

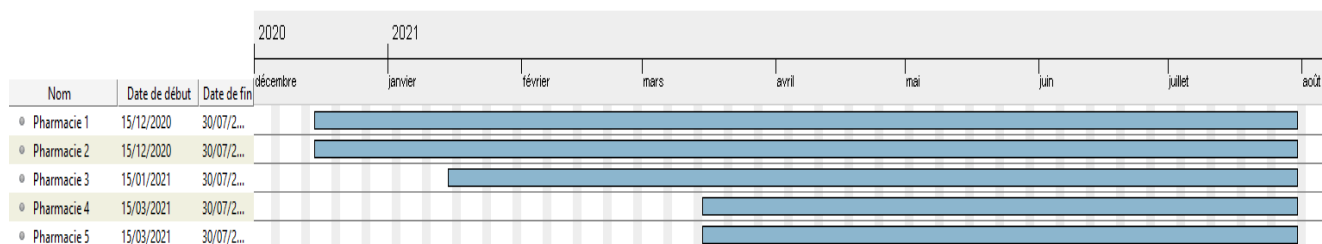


Figure 10 : Période d'inclusion des patients par les équipes officinales

c. Les critères d'exclusion

Ne sont pas concernés par l'étude :

- Les patients consommant des benzodiazépines sur une courte période c'est-à-dire durant moins de 3 mois.
- Les patients consommant les benzodiazépines ponctuellement.
- Les patients consommant des benzodiazépines hypnotiques.
- Les personnes âgées dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPADs).
- Les patients incapables à répondre au questionnaire sauf s'ils bénéficient d'une aide extérieure.

Nous avons fait le choix de ne pas demander à d'autres professionnels de santé (médecins, psychiatres...) de réaliser l'inclusion des patients ; notamment en raison de l'impossibilité d'observer l'historique médicamenteux des patients suivis par plusieurs médecins.

d. Analyse des données

Les données des questions fermées recueillies sur les questionnaires papiers ont ensuite été regroupées sur un fichier Excel® et analysées sans utilisation de tests statistiques mais seulement en organisant les données brutes. Les réponses aux questions ouvertes ont été retranscrites en Annexe 7 : p.102 et celles considérées comme redondantes ont été regroupées. Enfin, les écrits de la dernière question sur le ressenti général des patients n'ont pas été retranscrit mais reformulés dans la partie résultats de notre étude.

3. Résultats

L'analyse était pour majoritairement qualitative avec quelques données quantitatives que nous avons synthétisées et classées en 4 parties. L'échantillon contient 49 questionnaires avec 17 questionnaires anonymes. L'historique médicamenteux des patients ayant décidé de garder l'anonymat n'a donc pas été travaillé.

Sur les 65% de l'échantillon ayant accepté de donner leur identité, la moyenne d'âge est de 58.8 ans et 63% des participants sont des femmes.

Concernant la répartition des questionnaires nous avons : 32 questionnaires provenant de la pharmacie n°1 (pharmacie où travaille l'enquêtrice) ; 4 questionnaires de la pharmacie n°2 ; 5 questionnaires de la pharmacie n°3 ; 0 questionnaires de la pharmacie n°4 ; 8 questionnaires de la pharmacie n°5.

a. Partie 1 : État des lieux de consommation des benzodiazépines anxiolytiques

Parmi les 11 benzodiazépines anxiolytiques commercialisées, 8 ont été recensées dans notre étude et 4 d'entre-elles se distinguent : il s'agit de l'alprazolam (37%), du prazépam (19%), de l'oxazépam (17%) et du bromazépam (13%). Dans l'échantillon un patient est traité depuis 2 ans par deux benzodiazépines : l'alprazolam et le clobazam. L'analyse des délivrances indique que 88% des patients ne changent pas de molécule au cours de leur prise en charge thérapeutique. La consommation des benzodiazépines chez les patients inclus dans l'étude, est répartie selon la Figure 11 p.59.

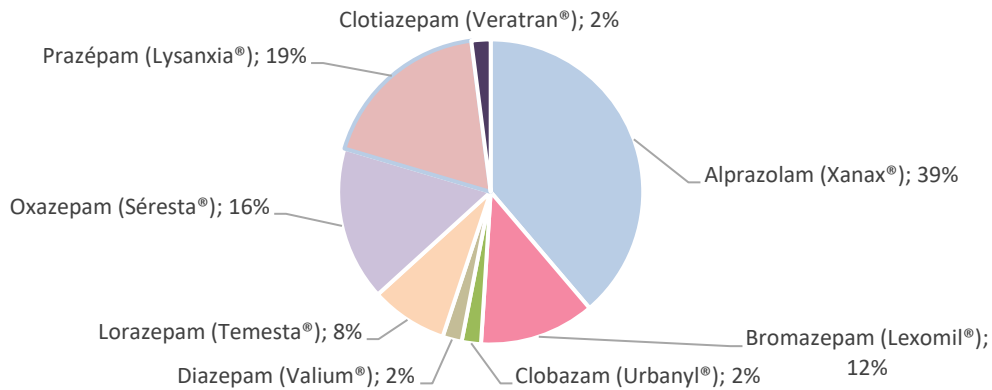


Figure 11 : Répartition de la consommation de benzodiazépines dans l'échantillon (n=49)

Les indications des benzodiazépines anxiolytiques données par le patient apparaissent dans la figure suivante, Figure 12 p.59. Dans une moindre mesure et classée dans la catégorie « autres » on retrouve « attaque de panique », « douleur », « bipolarité », « malaise », « *Burn out* » et « schizophrénie ». Quatre patients n'ont pas répondu à la question.

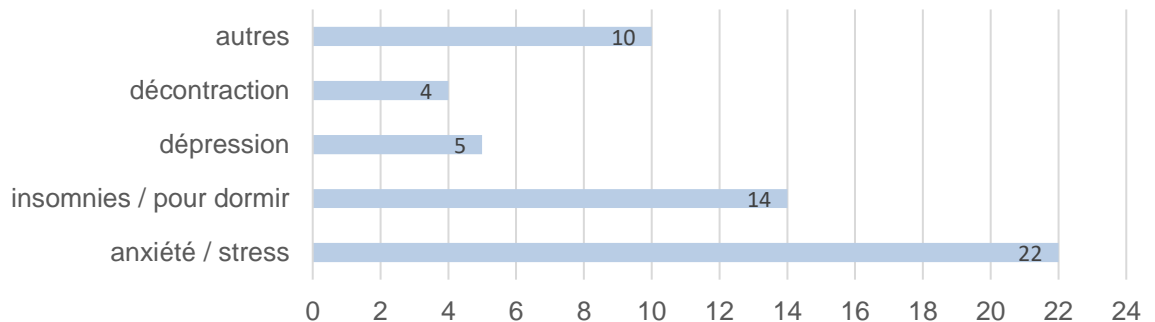


Figure 12 : Indications des benzodiazépines d'après les patients (n=45)

Certains patients donnent leur ressenti sur la prise du médicament en fonction des indications. Par exemple pour l'indication des insomnies, une femme écrit « *1 alprazolam m'endort toute une nuit ; au réveil je suis le plus souvent de mauvaise humeur, un état que je ne connaissais pas et je n'ai pas de réponse de la part des médecins.* ». On peut aussi lire « *super efficace sur le sommeil, nuit complète, (...), mais sentiment de « dissociation » perte de concentration, sommeil artificiel* ». Le ressenti d'une femme prenant son médicament pour la dépression est : « *ça m'énerve, ça me fatigue plus, j'ai l'impression d'être à la ramasse.* » Quant à l'indication décontraction une patiente explique : « *il fait partie de mon quotidien et il me rassure.* ».

Sur l'échantillon de 49 patients, 29 d'entre eux prennent leur benzodiazépine depuis plus de 3 ans soit environ 59% de l'échantillon. Parmi les 41% restant : 7 patients consomment leur traitement entre 1 et 3 ans, 7 patients entre 6 et 12 mois et 6 patients entre 3 et 6 mois. Il arrive parfois que la réponse à cette question fermée n'est pas en accord avec l'analyse des délivrances à l'officine comme pour cette femme de 82 ans prenant d'après elle son médicament depuis 3 à 6 mois et qui est en réalité traitée depuis 3 ans mais de façon non régulière ou à l'inverse cette femme de 80 ans prenant son médicament d'après elle depuis plus de 3 ans et sur l'historique médicamenteux on observe une délivrance depuis seulement 1 an. Notons également une patiente indiquant prendre une benzodiazépine depuis 3 mois mais ayant auparavant une autre benzodiazépine anxiolytique pendant 4 ans.

Le questionnaire ne nous permet pas de savoir si le patient prend son traitement en continu mais d'après l'analyse des historiques médicamenteux cela concerne 69% des patients. Cette donnée est soumise à un biais d'appréciation de l'enquêtrice. Par exemple, une prescription mentionnant « *¼ de comprimé en cas de besoin pouvant aller jusqu'à 1 comprimé par jour* » avec une délivrance 4 fois dans l'année peut avoir 2 interprétations : ¼ de comprimés tous les jours pendant 1 an, ou augmentation de la posologie de temps en temps et prise discontinuée. De plus, pour les 26% restants l'étude de l'historique ne permet pas de savoir si les patients sont allés récupérer leur médicament dans une autre officine.

Que la prise se fasse de façon continue ou non, nous avons essayé de savoir si les patients ont fait l'essai durant leur prise en charge d'arrêter leur médicament. Leur ressenti est recensé dans l'Annexe 7 : p. 102 à la question 14 et les résultats sont répartis de la façon suivante :

- 26 personnes n'ont jamais essayé d'arrêter le traitement ce qui représente 54% de l'échantillon. Parmi eux 16 patients prennent leur médicament depuis plus de 3 ans.
- 15 patients ont essayé d'arrêter progressivement
- 7 patients ont essayé d'arrêter brutalement

Les benzodiazépines ont un lourd profil d'effets indésirables. Dans l'échantillon, 35% des patients disent avoir ressenti un effet indésirable en lien avec la prise de leur benzodiazépine anxiolytique. Parmi les 17 réponses : dans 29% des cas on retrouve de la somnolence et des troubles de l'humeur, dans 18% des cas des rebond d'anxiété, dans 14% des cas des cauchemars et dans 11% des cas une insomnie. Ce sont les 5 effets indésirables donnés en question fermée dans le questionnaire.

Trois patients ont décrit en plus de la perte de concentration comme cette patiente prenant son traitement depuis 5 ans : « *je n'arrive pas à me fixer sur mon travail* ». À la question en avez-vous parlé à votre médecin la réponse est « *oui* ». Une patiente indique des « *problèmes de mémoire* ». Un autre patient se confie « *la prise de Lexomil® me rassure et je sais que j'en suis dépendant mais j'ai une appréhension d'avoir des troubles de la mémoire.* » (Annexe 7 : p.102 question 6).

Les actions faites par les patients ayant eu ou ayant des effets indésirables sont réparties de la façon suivante : 3 patients ont fait un changement de dosage, 1 patient dit avoir des analyses en cours, 1 patient a changé de molécule et 12 patients n'ont pas fait de changement et/ou n'en ont pas parlé à leur médecin traitant.

b. Partie 2 : Degré d'attachement au traitement

Nous avons analysé les degrés d'opinion sur la nécessité de la prise du traitement Tableau 5 p.61, et la majorité des patients (91,6%) considèrent leur traitement comme soit indispensable (n=21) soit important (n=14). Notons que, plus le traitement dure dans le temps, plus le l'attachement au traitement est important.

Temps de consommation / Nécessité du traitement	Entre 3 et 6 mois	Entre 6 mois et 1 an	Entre 1 et 3 ans	> à 3 ans	Total	Total en%
Indispensable	0	3	4	15	21	45,8%
Important	4	4	3	11	14	45,8%
Peu important	2	0	0	2	3	8,3%
Inutile	0	0	0	0	0	0%

Tableau 5 : Nécessité du traitement en fonction du temps de consommation d'une benzodiazépine anxiolytique (n=48).

Pour illustrer ces degrés d'opinion nous avons posé une question inspirée de l'Échelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB) qui interroge le patient sur sa réaction face à une privation de traitement pendant 24h à 48h (Annexe 7 : p.102 question 8). Nous avons eu 39 réponses qui ont fait ressortir que le plus souvent, les patients contactent un professionnel de santé pour se procurer le traitement (29%). Dans une moindre mesure, les patients cherchent une alternative (10%). Un nombre non négligeable de patient ont précisé avec peur de ne pas dormir (18%) ou peur d'être anxieux (20%) sans préciser ce qu'ils feraient face à une privation de traitement. Certains patients ont précisé ne pas avoir besoin de faire quelque chose (23%) et 6 patients ont donnés des réponses multiples.

Pour savoir si le patient connaît les principaux risques lors de la prise du traitement, nous avons demandé si leur médecin (traitant ou spécialiste) les avait informés des risques de dépendance, de tolérance au traitement ainsi que celui du phénomène de rebond. Dans notre échantillon, 29% des patients n'ont pas été informés du risque de dépendance, 39% du risque de tolérance et 27% du risque de phénomène de rebond associé aux benzodiazépines anxiolytiques comme le démontre cette Figure 13 p.62. A noter que 4 patients n'ont pas répondu à la question sur le risque de dépendance, 8 sur le risque de tolérance et 12 sur le phénomène de rebond qui peut traduire soit une méconnaissance de ces risques soit une incompréhension de la question.

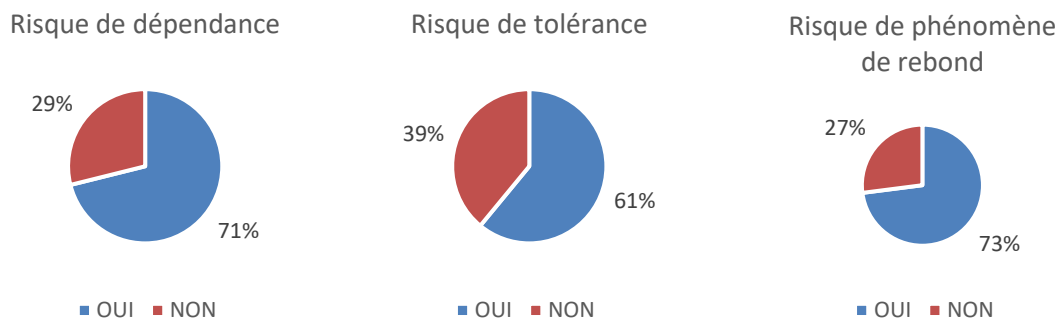


Figure 13 : Pourcentage de patients ayant été informés ou non, par leur médecin, des risques de tolérance, de dépendance et de phénomène de rebond induits par les benzodiazépines (N=45/41/37).

La question finale du questionnaire qui incite le patient à se dévoiler sur le ressenti à propos de son médicament anxiolytique montre que certains sont conscients de ses risques et cherchent des solutions.

En témoigne le récit de cette patiente à propos de l'hygiène de vie : : « *j'essaye de gérer au mieux car je suis très sensible au potentiel addictif des anxiolytiques (...) j'évite d'en prendre quotidiennement et m'appui davantage sur des méthodes telles que la méditation pleine conscience et une bonne hygiène du sommeil.* ».

Des solutions auprès des professionnels de santé avec en exemple cette femme de 82 ans qui écrit « *cela aide bien dans des moments difficiles d'anxiété mais on est vite dépendant. Je suis surtout les conseils du médecin psychiatre et du pharmacien* », ou encore cette autre femme de 39 ans « *(...) avec le temps je suis devenue dépendante de ce médicament. J'ai parlé au médecin pour diminuer la dose mais on attend le bon moment pour cela. (...)* ».

Certains, n'ont pas de solutions mais sont conscients des risques comme cette femme de 27 ans prenant son médicament depuis 5 mois : « *c'est très efficace mais très addictif parfois dangereux au volant. (...)* » ou cet homme de 39 ans prenant son médicament depuis environ 2 ans expliquant : « *C'est un médicament à double tranchant, il aide à dépasser son anxiété et son stress mais une accoutumance se crée ainsi qu'une dépendance.* »

Ces phénomènes de tolérance et de dépendance peuvent entraîner des conséquences. Dans l'échantillon de consommateurs chroniques de benzodiazépines, 27% des patients ont augmenté la fréquence de prise et 30% ont augmenté le dosage de leur traitement. Par ailleurs 10% des patients ont renouvelé prématurément leur ordonnance comme indiqué dans la figure ci-dessous :

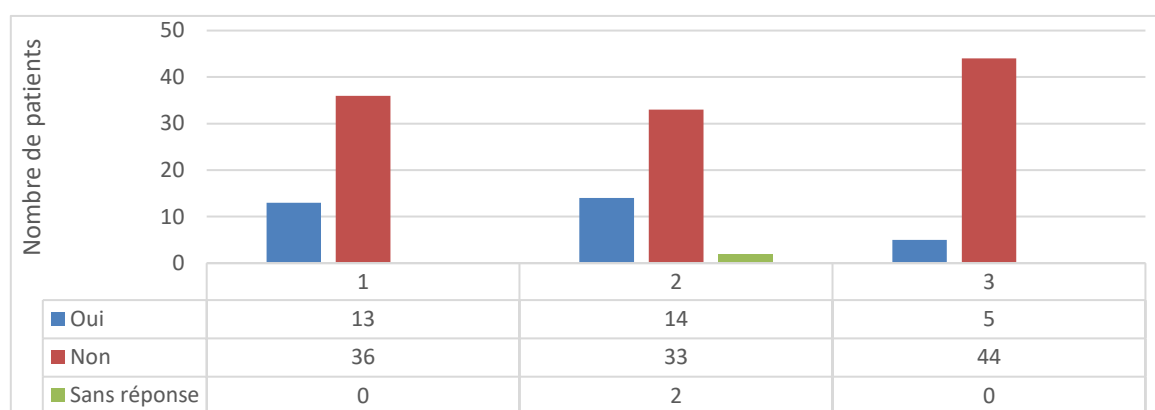


Figure 14 : Nombre de patients de l'échantillon ayant augmenté la fréquence de prise, le dosage et ayant renouvelé prématurément l'ordonnance de leur benzodiazépine anxiolytique (N=49).

L'augmentation de dosage et/ou l'augmentation de la fréquence de prise semble être ponctuelle car lors de l'analyse des délivrances, cela ne se remarque pas. Une patiente indique « *j'ai augmenté le dosage au début du confinement car je ne vois plus mes petits-enfants* » (Annexe 7 : p.102 question 12). Cette augmentation est parfois significative (2 patients). Par exemple, une patiente de 58 ans a connu la prescription d'alprazolam 0,25 mg avec 1 comprimé le soir pendant 2 ans puis, 2 à 3 comprimés par jour pendant 1 an par un premier médecin généraliste, jusqu'à 5 par jours pendant 1 an et enfin passage au 0,5 mg jusque 3 comprimés par jour pendant 1 an par un second médecin généraliste. En revanche, certains patients disent ne pas avoir augmenté leur dosage de médicament alors que par exemple pour ce patient de 69 ans, la posologie oscille depuis 2015 entre 1,5 et 3 comprimés par jours après analyses des prescriptions. Comme indiqué dans la Figure 14, p. 63 et d'après l'analyse de la délivrance sur les logiciels officinaux, les

patients ne renouvellent pas précocement leurs ordonnances. Sur l'un des dossiers, un message interne prévient l'équipe que la patiente « a tendance à renouveler précocement ses traitements ».

c. Partie 3 : Place du médecin dans la prise en charge du patient

D'après l'étude, 73,5% des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques sont initiées par un médecin généraliste. Pour les 26,5% restants, l'initiation de traitement a été réalisée par un psychiatre ; les renouvellements sont cependant plus variés (médecin spécialiste ou généraliste). Ces résultats sont confirmés dans l'analyse des prescriptions. Soulignons que dans 59% des cas un seul médecin généraliste suit le patient depuis la première délivrance de sa benzodiazépine et cela peut aller jusqu'à 10 ans (période maximale ayant été travaillée sur les historique médicamenteux).

Le changement de médecin traitant peut avoir un impact sur la prise en charge du patient comme cette patiente de 68 ans qui trouvait que son médecin traitant lui prescrivait trop de médicaments et qui depuis sa prise en charge par un nouveau médecin traitant est en train d'arrêter définitivement sa benzodiazépine : « *Je remplace le médicament en buvant des tisanes je pense que c'est beaucoup mieux pour ma santé* ».

Les patients suivent à la lettre les prescriptions de leur médecin. Un patient décrit avoir eu besoin de son médicament pour lâcher prise pendant 15 mois et continue à le prendre car « il m'est toujours prescrit par mon médecin ».

D'après la Figure 13 p.62, on observe qu'il y a environ un tiers des patients qui ne sont pas informés par leur médecin des risques de dépendance, tolérance au médicament et rebond à l'arrêt du traitement. Cela peut avoir un impact important sur les patients, en voici un exemple : « *on m'avait annoncé qu'il n'y avait pas d'accoutumance avec l'alprazolam, j'ai donc voulu arrêter seule mais j'ai eu des effets de manque. J'ai repris la molécule mais cette fois ci j'ai divisé la dose de moitié. Pour ma part, je pense qu'il ne faut jamais commencer à prendre ces médicaments.* ». Il y a aussi des conséquences si le patient décide d'arrêter son médicament indépendamment de l'avis du médecin. De plus, certains patients ont ressenti le phénomène de rebond : « *je me sentais à nouveau plus stressée donc je l'ai repris* » ou « *L'anxiété a augmenté. J'ai revu le médecin, qui m'a conseillé de le reprendre sans craindre la dépendance...* » (Annexe 7 : p.102 question 14).

Lorsque l'on analyse l'intitulé des prescriptions, il n'est pas rare de lire dans les posologies « 1 le soir au coucher », ce qui est en accord avec les indications données par le patient dans la Figure 12 p.59. On a pu observer que l'un des médecins prescrit régulièrement en nombre de boîtes et non en nombre de comprimés par jour.

Les prescriptions sont parfois annotées au conditionnel « si besoin », « si angoisse » et donc encouragent le patient à diminuer la posologie de son médicament « si possible passer à 0,5 comprimé par jour. ». Sur l'ordonnance d'un patient on retrouve des conseils associés à la prescription : « sport, méditation, sophrologie pensée positive ».

d. Partie 4 : Connaissances de la prise en charge des troubles anxieux

i. Le patient dans le suivi des règles hygiéno-diététiques

À la question « est ce qu'une bonne hygiène de vie peut diminuer l'anxiété ? » les réponses sont mitigées. En effet 45% des patients répondent oui, 33% non, 6% répondent oui et non et 16% des patients ne se sont pas prononcés sur cette question.

Les patients n'intégrant pas l'hygiène de vie dans l'anxiété, pensent majoritairement que l'anxiété est un processus psychologique et qu'il n'y a pas d'intervention des facteurs *extérieurs* « *Non, pour moi l'anxiété est dans la nature des gens.* », « *Non, Anxiété, stress, panique, sont des phénomènes neurologiques.* ». A l'inverse, le sommeil, le sport, l'alimentation et l'arrêt de l'alcool sont les moyens avancés par les patients intégrant l'hygiène de vie dans la prise en charge de l'anxiété (Annexe 7 : p.102 *question 15*).

Dans notre échantillon, 37% des patients ne pratiquent pas d'activité physique et 41% de l'échantillon respectent les recommandations avec environ 3 heures d'activité physique modérée par semaine (Figure 15 p.66). L'activité physique principale des patients inclus dans l'étude est la marche à pied (58% des patients ont mentionné cette activité). D'autres activités sportives telles que le vélo, le footing, le yoga et la musculation ont été mentionnées.

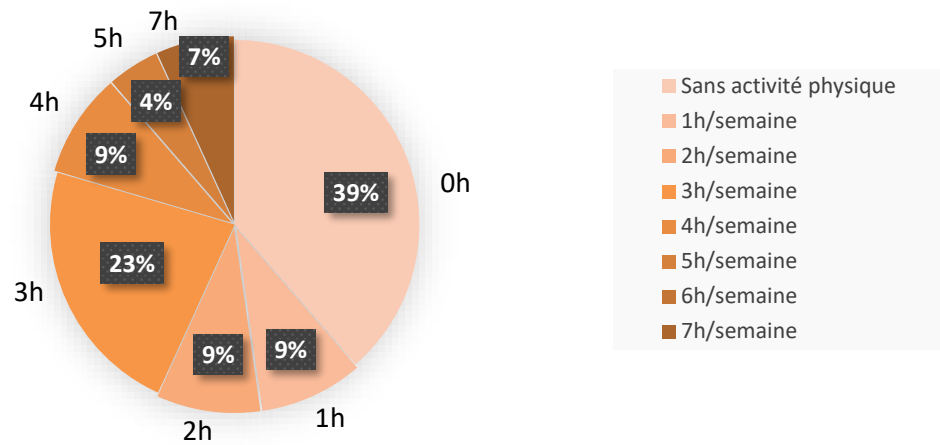


Figure 15 : Temps exprimé en heure d'activité physique par semaine de l'échantillon (n=46)

La consommation de boissons stimulantes (cafés, thés, boissons énergisantes) concerne environ 61% des patients de notre échantillon.

La plupart des patients inclus dans l'étude ne consomment pas ou peu d'alcool comme indiqué dans la figure suivante, Figure 16 p.66 :

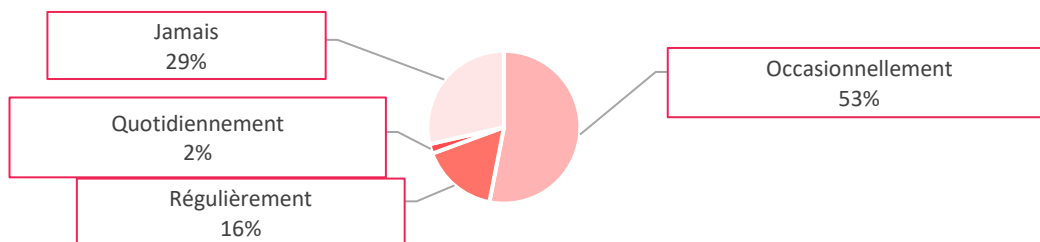


Figure 16 : Degrés de consommation d'alcool dans l'échantillon (n=49)

ii. Le patient et les techniques psychothérapeutiques

D'après notre étude, 40% des patients n'ont jamais consulté de psychologues ce qui représente 19 patients et 68 % d'entre eux pensant que la prise en charge psychothérapeutique ne peut pas remplacer leur médicament anxiolytique.

Pour 13 des 19 patients, le recours à une approche psychothérapeutique pourrait trouver son intérêt du fait d'une prise chronique de benzodiazépines depuis plus de 3 ans et un parcours de vie difficile.

En voici des exemples :

- Une femme de 64 ans : viol à 16 ans avec enfant né de ce viol, perte d'un enfant à 23 ans, tentative de suicide due probablement à un antidépresseur prescrit par un médecin généraliste.
- Une femme de 66 ans : mort de sa mère lorsqu'elle avait 13 ans, rejet par sa belle-mère, décès de son frère il y a 12 ans, perte d'une petite fille (fausse couche de sa fille). Cette femme s'est confiée à l'enquêtrice : « *Cela m'a fait du bien d'écrire, de mettre des mots sur ma vie* ».

Dans l'échantillon, 40 % de patients ont consulté un psychologue dans le passé. Pour certains cela n'a pas été concluant : « *Rien, Grande déception, pas à l'écoute* », « *prenez du Cymbalta®, cela va vous dégraisser la tête* » m'a-t-on dit » ; « *psychologue en cure (Hôpital Guillaume Régnier), mais je n'y crois pas c'est de la parlote moi cela ne regarde que moi et ma conscience, les psychiatres c'est autre chose ils approfondissent avec plus de méthodes.* ». Pour d'autres, cela leur a permis de se sentir mieux : « *une meilleure compréhension du trouble et des outils.* », « *l'occasion de me libérer la parole.* » ; « *sortir du burn-out* » (Annexe 7 : p.102 question 21).

Les 20% restants sont ceux qui consultent actuellement un psychologue. Une partie des patients y trouvent : « *détente, maîtrise de soi.* », « *du soutien, par la parole pouvant se libérer un peu des soucis.* » alors que d'autres répondent que cela ne leur apporte « *pas grand-chose.* » (Annexe 7 : p.102 question 21).

Très peu de patients pensent que la psychothérapie peut remplacer totalement leur médicament : 13% de l'échantillon.

La figure suivante, résume la place de la prise en charge de la psychothérapie dans l'échantillon. Le cercle interne répartie les réponses à la question : « *Êtes-vous ou avez-vous été suivi par un psychologue ?* ». Le cercle externe répartie, en fonction de la réponse à la première question, les réponses à la question « *Pensez-vous que la psychothérapie peut remplacer votre médicament anxiolytique ?* ».

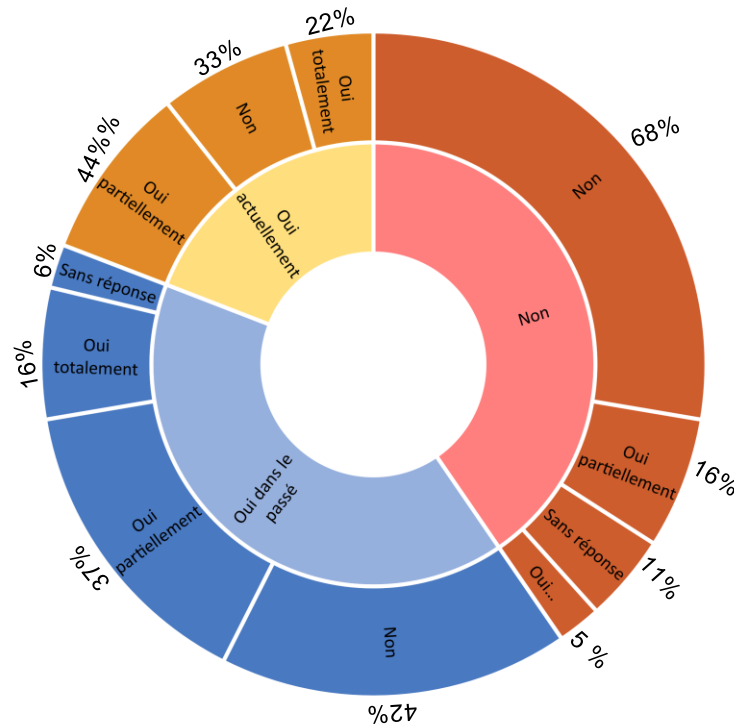


Figure 17 : place de la prise en charge par la psychothérapie dans l'échantillon (n=47)

Les techniques de relaxation peuvent être un moyen efficace pour gérer son anxiété. Dans notre échantillon, 53% des patients disent avoir pratiqué ou pratiquent des techniques de relaxation. Parmi eux, 33% des réponses concerne la sophrologie, 18% le yoga et l'hypnose et 6% la respiration. Ont aussi été mentionnées l'hypnothérapie, la balnéothérapie, les massages et la méditation pleine conscience, la réponse sensorielle autonome culminante (ASMR en anglais) et la luminothérapie.

iii. Le patient et les alternatives médicamenteuses

Polymédication

Lorsque l'on s'intéresse aux autres thérapeutiques consommées par les patients dans l'analyse de l'historique médicamenteux ; on dénombre 16 patients polymédicamentés (> 2 médicaments ou thérapie alternative ou complémentaire du système nerveux) sur les 32 patients ayant répondu au questionnaire de façon non anonyme soit 50% de l'échantillon.

En détail, 14 patients sont traités par un ou plusieurs antipsychotiques (cyamemazine, aripiprazole, risperidone, loxapine), 8 patients sont traités par une benzodiazépine hypnotique (alimémazine, lormetazepam, zopiclone ou zolpidem), 2 autres par un antiépileptique (pregabaline, valproate de sodium), 2 par des anxiolytiques (hydroxyzine, etifoxine) et 4 patients par de l'homéopathie ou de la phytothérapie (Spasmine® composé de Valériane et d'Aupépine et sédatif PC® composé de 6 souches homéopathiques *Abrus precatorius* 6 CH, *Aconitum napellus* 6CH, *Atropa belladonna* 6 CH, *Chelidonium majus* 6 CH, *Viburnum opulus* 6CH). Les patients sont souvent traités par plusieurs classes thérapeutiques citées ci-dessus.

Si l'on intègre les antidépresseurs, 13 des 32 patients non anonymes sont traités en plus de leur benzodiazépine par un antidépresseur dans l'analyse de l'historique médicamenteux. Etant considéré comme le traitement indiqué en première intention dans le traitement de fond des troubles anxieux, nous avons posé la question à l'ensemble des patients de notre étude.

Antidépresseurs :

D'après les résultats, 30 patients (64% des patients) ne sont pas traités par un médicament antidépresseur et 60% d'entre eux consomment leur benzodiazépine depuis plus de 3 ans.

Lorsqu'on leur demande s'ils seraient prêts à remplacer leur médicament anxiolytique par un antidépresseur 20% des patients répondent « oui » et argumentent : « *cela peut être une aide en cas d'impact à long terme de l'anxiété sur l'humeur* », « *je l'ai déjà fait, je suis passée par une cure de désintoxication.* ». Le plus grand nombre répondent « non » (50%) et pensent « *j'ai peur de devenir dépendant* », « *mon psy me le recommande mais j'ai peur de devenir toute molle (...)* », « *je pense qu'il est plus difficile de se défaire d'un antidépresseur au long terme (phénomène de rebond et dépendance beaucoup plus importante).* ». D'autres arguments ont été donnés « *je connais mon médicament et ça me convient parfaitement* », « *je souffre de bipolarité, les antidépresseurs sont contre indiqués ou à prendre avec précaution* », « *je souffre d'une pathologie d'Ehlers-Danlos (...) et les antidépresseurs sont fortement déconseillés dans le protocole.* ». Enfin, 23% des patients ne savent pas, l'un d'entre eux argumente « *ayant déjà les deux je ne sais pas si c'est possible.* » et 7% n'ont pas répondu à la question (Annexe 7 : p.102 question 24).

Lorsque l'on s'intéresse aux 15 patients traités par un médicament anti dépresseur soit 33% de l'échantillon, 11 d'entre eux n'ont pas essayé d'arrêter leur benzodiazépine pour ne conserver que l'antidépresseur. Lorsqu'on leur demande s'ils seraient prêts à le faire ils répondent (Annexe 7 : p.102 *question 24*) : - Oui dans 36% des cas : l'un d'eux décrit : « *en ce moment, je réduis l'anxiolytique petit à petit je garderai peut-être ½ comprimé pour le sommeil* ». Une patiente se disant prête à arrêter son antidépresseur indique pourtant que « *mon médecin me recommande de garder mon médicament anxiolytique.* » et « *avec l'anxiolytique je vais beaucoup mieux, j'ai pris la liberté de ne prendre qu'un demi comprimé d'anti dépresseur.* »

- Non dans 27% des cas : on a pu lire : « *le prazépam m'équilibre la tête le matin sinon ça ne va pas et la fluoxétine je ne la prend que par période de 3 mois.* »
- Je ne sais pas dans 36% des cas.

A savoir que 33% de la totalité des patients inclus déclarent avoir peur du terme « antidépresseur », 56% non et 11% ne se prononcent pas.

Il reste 4 patients qui n'ont pas répondu à la question.

Médecines alternatives (aromathérapie, homéopathie, phytothérapie) :

Dans notre étude, 29% des patients ont essayé les médecines alternatives. Cela représente 14 personnes : 6 pour l'homéopathie, 6 pour la phytothérapie et 2 pour l'aromathérapie.

La plupart des patients n'ont pas été convaincu : « *ça ne m'a pas amélioré* », « *pas assez efficace* », « *sans effet* », « *ça repose et ça calme mais ça ne fait pas tout* », « *(...) mon Atarax® m'aide mieux.* », « *j'aimerais bien, mais cela ne suffisait pas.* », « *totallement inefficace pour moi.* ». Cependant, certains, environ 1/3 des patients se disent pourtant prêt à remplacer leur benzodiazépine par une médecine plus douce. Une patiente indique « *Je me sens très dépendante à mon médicament. Je ne suis pas suffisamment conseillée pour la médecine alternative.* » (Annexe 7 : p.102 *question 25*)

L'étude dénombre donc 71% de patients qui n'ont pas essayé les médecines alternatives. La plupart ne savent pas s'ils seraient prêts à remplacer leur benzodiazépine (38%) par une médecine plus douce mais 33% d'entre eux disent oui.

Ressenti du patient :

Dans la question ouverte sur leur ressenti, les patients semblent être intrigués par les alternatives comme cette femme écrivant : « *ma première pensée serait de m'en passer, (...), si les séances de relaxation me font du bien elles n'ont pas d'effet quand l'angoisse est trop forte (...), malgré tout il serait sans doute plus confortable que je trouve une alternative efficace.* ».

Que ce soit l'une ou l'autre des alternatives, certains patients ne souhaitent pas changer leur médicament : « (...) *mon médicament me convient, je ne vois pas pourquoi essayer autre chose, le temps de m'acclimater à autre chose cela me fait peur.* » ; « *je suis tellement habituée à mon médicament et il m'est impossible d'envisager de le remplacer ou de l'arrêter, le cycle de sommeil m'impose de prendre mon médicament à heure fixe (...)* » ; « *pourquoi le remplacer ? Je fais confiance en la médecine.* »

4. Discussion

L'ensemble des résultats confirment que la consommation des benzodiazépines lorsqu'elle devient chronique dure longtemps, 59% des patients consomment leur traitement depuis plus de 3 ans et lorsque l'on s'intéresse à l'historique médicamenteux la plupart des patients consomment leur traitement en continu, soit environ 12 délivrances par an (69%). Les patients considèrent leur benzodiazépine soit indispensable soit importante (Tableau 5 p. 61) et face à une privation du médicament l'une des réactions majeures est le contact d'un professionnel de santé pour obtenir le traitement (Tableau 5 p.61). Cette étude valide la facilité d'attachement des patients aux benzodiazépines anxiolytiques et c'est en intégrant le ressenti des patients face à leur consommation que nous pouvons soulever des failles dans la prise en charge et proposer des solutions.

a. L'information du patient est la clé de la régulation de la consommation

Près d'un tiers de patients (Figure 13 p.62) disent ne pas avoir été informé du risque de dépendance, de tolérance et du phénomène de rebond induit par les benzodiazépines anxiolytiques. Ces risques poussent le consommateur à augmenter la fréquence de prise et le dosage du médicament. Dans notre étude, ces augmentations pourtant citées dans environ un tiers des cas (Figure 14 p.63) sont la plupart du temps ponctuelles et non alarmantes. En revanche, il est évident que ce sont ces phénomènes qui sont à l'origine d'une chronicisation de la prise du médicament.

Plus de la moitié des patients n'ont jamais essayé d'arrêter leur médicament et beaucoup le consomment depuis plus de 3 ans. Les professionnels de santé, dont le pharmacien, se doivent d'expliquer au patient le potentiel de tolérance du médicament et l'inciter à faire l'essai d'arrêter de façon progressive son traitement, et ce dès le début du traitement. C'est la stratégie d'arrêt dès l'instauration du traitement qui doit primer.

La majeure partie des patients ne se sont pas proposés d'eux même de participer à l'étude. Ceci traduit l'aspect tabou de l'anxiété. C'est le pharmacien qui doit être moteur du dialogue.

Pour motiver la stratégie d'arrêt lors de l'instauration du traitement, il pourrait être décidé **d'inscrire les benzodiazépines anxiolytiques sur la liste des médicaments assimilés stupéfiants**. Cette réglementation impose une durée maximale de prescription propre à chaque spécialité et permet en théorie de réguler la consommation. En pratique c'est différent. Si l'on prend l'exemple des benzodiazépines hypnotiques, elles ont une durée de prescription limitée à 28 jours et pour éviter de consulter chaque mois, les patients réclament plusieurs ordonnances (postdatées) à leur médecin.

Le médecin traitant ou le médecin spécialiste doit suivre à la lettre les règles de l'utilisation raisonnable des benzodiazépines anxiolytiques. Les médecins ont été plus d'une fois interpellés par les autorités sanitaires quant à la consommation abusive de ces molécules. Pour comprendre pourquoi la consommation ne diminue pas assez rapidement, il faut se positionner à la place du médecin. D'après notre étude, 74% des prescriptions sont initiées par un médecin généraliste et dans 56% des cas un seul médecin généraliste suit le patient. Contrairement au spécialiste, le médecin traitant doit, lors d'une consultation, s'occuper de l'ensemble des pathologies du patient alors que les rendez-vous dans les cabinets sont brefs. Le manque de temps lors des consultations peut également en partie expliquer le fait que dans notre étude 12 des 17 patients ayant eu des effets indésirables en lien avec la prise de benzodiazépines anxiolytiques n'en ont pas parlé à leurs médecins.

Dans une étude réalisée en 2007 concernant la prescription chronique de benzodiazépines aux personnes âgées, 33 médecins avaient soulevé le problème. Par exemple, la place de la prise en charge du risque cardiovasculaire étant pour eux prioritaire sur celle de l'anxiété (113).

En outre, on imagine facilement qu'il est facile pour les patients de changer de médecin généraliste si celui-ci leur refuse la délivrance de leur benzodiazépine ce qui ne résout pas le problème.

La solution pourrait être **l'obligation d'une réévaluation trimestrielle par un médecin spécialiste (psychiatre)**. Le médecin généraliste serait autorisé à initier le traitement dans le cas d'une consommation inférieure à 12 semaines. En pratique, c'est actuellement peu réalisable aux vues d'un nombre faible de psychiatres et de leurs disponibilités par rapport au nombre de consommateurs.

La multiplicité des prescripteurs peut être néfaste si la communication inter professionnelle n'est pas optimale. En effet, dans une étude qualitative publiée en 2017, parmi les freins de l'adhésion aux traitements anti dépresseur, il avait été relevé la non information du médecin traitant sur la modification du traitement par un spécialiste (114).

Aujourd'hui, les systèmes de communication entre le médecin traitant et le pharmacien sont encore peu utilisés. Lorsqu'un médecin prescrit une benzodiazépine au patient et qu'il précise sur l'ordonnance « si besoin », il ne sait pas si le patient prend son médicament en continu. Des solutions ont été apportées. Les **entretiens pharmaceutiques** réalisés par le pharmacien à l'officine permettent de faire le point sur les traitements du patient et un compte rendu est envoyé au médecin. Sur celui-ci, le pharmacien peut préciser au médecin la prise chronique de la benzodiazépine anxiolytique. La limite à cette solution est le manque de temps du pharmacien d'officine pour faire les entretiens pharmaceutiques. Une solution pourrait être l'ouverture d'un onglet dans **le Dossier Médical Partagé (DMP)** du patient où le pharmacien puisse faire un compte rendu, avec l'accord du patient, sur la consommation au quotidien des médicaments (nombre de délivrances dans l'année, avance de médicaments, surconsommations...).

b. Respect de l'indication des benzodiazépines anxiolytiques

Les benzodiazépines anxiolytiques sont indiquées, de façon ponctuelle, dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes : attaque de panique, trouble anxieux généralisé, épisode dépressif majeur.

D'après l'étude, la majeure partie des patients donnent ces indications mais 24% des réponses à l'indication des benzodiazépines anxiolytiques données par le patient est l'insomnie (Figure 12 p 59).

Ce chiffre est non négligeable surtout quand on sait que les benzodiazépines anxiolytiques perturbent l'architecture du sommeil en supprimant le sommeil réparateur. Dans notre étude, parmi les 4 benzodiazépines les plus prescrites et si l'on se réfère aux étoiles d'Anseau (Figure 4 p.17), l'alprazolam et le prazépam ont un effet hypno sédatif faible tandis que le bromazépam et le l'oxazépam ont un effet hypno sédatif moyen, ce qui confirme que ce n'est pas l'indication de ces médicaments.

Il est dans l'intérêt du patient de supprimer les prises de benzodiazépines le soir au coucher. Notamment quand ils décrivent la sensation de « *sommeil artificiel* », « *plus de fatigue* », « *réveil de mauvaise humeur* ». Ces symptômes au réveil affectent leurs humeurs ; ils ressentent alors le besoin de continuer à prendre le médicament et ainsi de suite.

Lorsque l'on interroge les médecins, ils rapportent que la prescription des benzodiazépines anxiolytiques au coucher s'adresse aux patients décrivant des ruminations anxieuses le soir avant d'aller dormir. Dans ce cas, le rôle des professionnels de santé, notamment du pharmacien, est de conseiller que **la prise de la benzodiazépine se fasse le soir à 18h et non au coucher**. Avec cela, ils doivent rappeler les règles d'hygiène du sommeil (Figure 8 p.59) et encourager la consommation raisonnable de boissons stimulantes (thé, café) consommées, rappelons-le par 60% de notre échantillon.

D'autres possibilités s'offrent aux patients rencontrant des difficultés de sommeil. Le pharmacien peut par exemple diriger le patient vers **la prise de valériane** le soir au coucher. Le médecin peut prescrire **une benzodiazépine hypnotique** mais de façon ponctuelle (durée inférieure à 4 semaines).

c. Le recours aux antidépresseurs dans la prise en charge des troubles anxieux

Hormis l'attaque de panique qui concerne deux patients dans notre étude, les indications des manifestations sévères et/ou invalidantes de l'anxiété qui deviennent chroniques demandent l'intervention des antidépresseurs en 1^{ère} intention. Pourtant dans notre échantillon, 64% des patients ne sont pas traités par un médicament antidépresseur. Les médecins devraient proposer aux patients **de remplacer leur médicament anxiolytique par un médicament antidépresseur** lorsque la consommation dépasse 12 semaines.

C'est possible que cela ne soit pas concluant pour une partie des patients mais, au regard du profil d'effets indésirables et des risques associés avec les benzodiazépines anxiolytiques, cela devrait être une pratique courante de faire l'essai.

Naturellement, les patients ont tendance à voir l'antidépresseur comme une thérapeutique plus lourde que l'anxiolytique. D'ailleurs 32% de notre échantillon dit craindre ces médicaments. Parmi les fausses croyances, on a pu relever la peur de la dépendance au traitement. Des études confirment ces croyances. D'après une étude qualitative publiée en 2017, les principales barrières dans l'observance de la prise d'un anti dépresseur étaient : les effets indésirables dus au traitement (sommolence), l'inquiétude face à l'engagement de prise à long terme d'un antidépresseur, la peur de la toxicité des traitements et la non compréhension de prise au long court (1).

Il est alors du devoir du professionnel de santé **de rassurer le patient** : les antidépresseurs ne rendent pas dépendant. Le traitement peut être arrêté progressivement lorsque le patient se sent prêt.

Les autres patients, 32% de l'échantillon sont traités par un médicament antidépresseur mais conservent pour la plupart aussi la benzodiazépine quotidiennement sans avoir essayé de l'arrêter (73% des cas). La première chose à faire est d'inciter le patient à **faire l'essai de ne conserver que le traitement antidépresseur**. Il peut aussi garder sa benzodiazépine anxiolytique mais la prise doit rester ponctuelle.

Le problème principal dans l'adhésion au traitement antidépresseur est qu'ils ont un délai d'action relativement long (2 à 4 semaines) alors que la benzodiazépine fonctionne instantanément. Pour illustrer ce problème on peut prendre l'exemple du salbutamol dans l'asthme associé aux corticoïdes. Les patients ont tendance à arrêter les corticoïdes indiqués en traitement de fond car il leur semble moins efficace que le traitement de la crise, le salbutamol. Dans la prise en charge du trouble anxieux généralisé, on se retrouve face à la même difficulté avec comme traitement de fond l'antidépresseur et comme traitement de la crise la benzodiazépine.

d. L'implication du patient dans le suivi des règles hygiéno-diététiques

Dans l'échantillon, près de la moitié (45%) des patients s'accordent à dire que l'hygiène de vie peut améliorer l'anxiété et réalisent des efforts en ce sens. Par ailleurs, il est encourageant de constater qu'une part importante d'entre eux respectent les recommandations sur l'activité physique au regard de la moyenne d'âge de 58,8 ans. De plus, la consommation d'alcool est déclarée étonnamment faible voire nulle.

C'est pourquoi nous ne pouvons pas affirmer qu'une bonne hygiène de vie peut remplacer les benzodiazépines des patients mais les encourager à la maintenir améliorera leur bien-être.

Le rôle des professionnels de santé est essentiel dans le groupe de patients (33%) qui ne pensent pas que l'hygiène de vie peut diminuer l'anxiété, en grande partie car, selon eux, c'est un processus neurologique qui ne dépend pas de facteurs extérieurs. Ils devront alors **expliquer de façon simple les bienfaits de l'activité physique régulière** (composante psychosociale, comportementale et biologique), **d'une bonne hygiène de sommeil, et de l'alimentation saine.**

e. L'implication du patient dans la prise en charge psychothérapeutique.

Dans la stratégie de prise en charge des troubles anxieux, la psychothérapie et notamment les TCC sont à instaurer en première intention. Il est alors contradictoire de voir que dans notre échantillon, 40% des patients ne sont jamais aller consulter un psychiatre ou un psychologue. C'est lorsque l'on demande aux patients s'ils pensent que la psychothérapie peut remplacer leur benzodiazépine que l'on se rend compte de la complexité pour les professionnels de santé de faire adhérer le patient à cette prise en charge (Figure 17 p.68). En effet quel que soit le type de patient, celui qui consulte actuellement, dans le passé ou qui n'a jamais consulté, la plupart d'entre eux ne pensent pas que la psychothérapie peut remplacer leur médicament. Le résultat le plus notable indique que 68 % des patients qui ne sont jamais allé voir de psychologues ont l'intime conviction que la prise en charge psychothérapeutique ne peut pas remplacer leur médicament. En tant que pharmaciens nous pouvons intervenir sur ce point et rappeler que l'accompagnement psychologique est la clé de la guérison alors que les médicaments ne sont que « des pansements » utile à court terme.

On peut faire des suppositions pour comprendre cette réticence : il est encore tabou d'accepter d'avoir besoin d'aide, d'aller « voir quelqu'un ». Pourtant le patient trouve souvent une oreille attentive auprès de son médecin ou de son pharmacien pour parler de ses maux, angoisses et peurs. Nous suivons le patient quotidiennement, nous lui prodiguons des conseils, nous le rassurons. C'est pourquoi il est de notre devoir de l'orienter vers des professionnels de santé formés pour aider le patient anxieux.

Dans notre étude, nous avons pu lire des parcours de vie difficiles, les patients se sont confiés alors qu'ils ne sont jamais allés voir de psychiatre ou de psychologue. Leur prise en charge devrait commencer par eux et non par des médicaments.

Ainsi, nous pouvons une nouvelle fois encourager l'idée d'une réévaluation trimestrielle de la prise en charge par un médecin spécialiste lorsque la prise du médicament dépasse 12 semaines et il pourrait être intéressant dans **une stratégie de coordination des professionnels de santé**, qu'un bilan ou résumé de consultation soit envoyé avec l'accord du patient par le médecin spécialiste au médecin généraliste pour la suite de la prise en charge.

La prise en charge en psychothérapie a un coût. Seules les consultations par un psychiatre et dans les centres médicaux psychologiques sont remboursées alors que, rappelons-le, d'après l'OBSAN, les coûts directs des maladies psychologiques se situent au troisième rang des coûts les plus élevés pour la société et les coûts indirects au deuxième rang. Les 64,6 millions d'euros dépensés chaque année dans le remboursement des benzodiazépines anxiolytiques pourraient être utilisés dans l'accompagnement des patients anxieux par des professionnels de santé diplômés.

Enfin, nous avons pu noter qu'une partie des patients n'ont pas trouvé d'amélioration dans la prise en charge psychothérapeutique. Il existe plus de 400 méthodes pour prendre en charge l'anxiété et de nouvelles apparaissent chaque année. Le professionnel de santé doit être en mesure de proposer différentes prises en charge. Nous avons pu faire le constat que les patients étaient adeptes des techniques de relaxations : sophrologie, yoga, hypnose, techniques de respiration, méditation pleine conscience... Ce sont des thérapies qui ne sont pas reconnues dans la prise en charge des patients anxieux mais qui devraient être encouragées par les professionnels de santé dans une stratégie d'amélioration de la qualité de vie du patient. Les pharmaciens doivent garder à l'esprit que certaines mutuelles accordent aux patients un fixe annuel pour le remboursement de certaines de ces thérapies.

f. L'implication du patient dans l'utilisation des médecines naturelles

Il existe un intérêt croissant pour les thérapies naturelles (aromathérapie, homéopathie et phytothérapie) et il n'est pas rare de voir des prescriptions de spécialités à base de plantes dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété. Pourtant 68% des patients dans l'étude déclarent ne pas avoir essayé ces thérapies.

L'utilisation des médecines alternatives ou complémentaires mérite de trouver leur place dans la stratégie de traitement des troubles anxieux soit **avant la mise en place d'une benzodiazépine à court terme, soit dans l'accompagnement du sevrage des benzodiazépines anxiolytiques.**

En ce sens, il est encourageant de voir qu'un tiers des patients ayant déjà essayé les médecines naturelles et la moitié de ceux n'ayant pas essayé se disent prêt à remplacer leur benzodiazépine par ces thérapies.

Pour optimiser la prise en charge par les médecines naturelles, des formations sont proposées aux pharmaciens d'officine soit par l'intermédiaire des diplômes universitaires, soit directement par les laboratoires. Il pourrait être intéressant que ces formations soient dispensées également aux prescripteurs.

Notons que parmi les 29% des patients ayant essayé les médecines naturelles dans notre échantillon, la plupart n'ont pas été convaincus et les trouvent peu ou pas efficaces. Ce résultat n'est pas négligeable et interroge sur l'efficacité de ces traitements.

Les études sur les médecines naturelles sont nombreuses mais méritent d'être élargies : à l'homme lorsque qu'elles ne sont réalisées que in vivo, à un plus grand nombre de patients, à plus long terme ou encore à comparer avec un médicament placebo.

Finalement, on observe que l'on manque d'alternatives ayant suffisamment de preuve d'efficacité pour remplacer les benzodiazépines anxiolytiques. Il pourrait être envisagé des recherches cliniques pour trouver des médicaments anxiolytiques ayant moins d'effets indésirables et autant d'efficacité.

Les coûts engendrés pour avoir le statut réglementaire de médicaments et pour certaines thérapeutiques, le manque de données d'efficacité, entraîne le non-remboursement des médecines naturelles. Cela peut engendrer un frein dans l'adhésion du patient à ces thérapies. Dans l'hypothèse où, comme au Pays Bas, **le remboursement des benzodiazépines dans l'indication de l'anxiété serait suspendu ou dans l'hypothèse que l'on limite le remboursement des benzodiazépines à 12 semaines dans l'année**, nous pouvons supposer que les patients porteraient plus d'intérêt aux médecines naturelles. Ce déremboursement ne serait pas appliqué dans le cas de certaines exceptions sur avis d'un médecin spécialiste.

Le déremboursement semble être une solution intéressante mais délicate pour le pharmacien, il faudra expliquer et faire appliquer le déremboursement sans mettre à mal la relation patient-pharmacien.

L'ensemble des propositions d'améliorations de la prise en charge des troubles anxieux associés à la prise de benzodiazépines anxiolytiques sont schématisées dans l'Annexe 8 p.109.

5. Limites et biais de l'étude

L'inclusion des patients par les équipes officinales n'a pas été optimale. En effet, il y a une grande différence entre le nombre de questionnaires obtenus dans la pharmacie ou travaille l'enquêtrice et les autres pharmacies.

L'enquêtrice a pu observer des différences entre des pharmacies avec des titulaires motivés et des équipes briefées et d'autres non. Dans tous les cas, hormis dans l'officine de l'enquêtrice, le questionnaire n'a pas été proposé systématiquement au patient consommateur chronique de benzodiazépines, ce qui constitue un biais important de l'étude.

Dans l'une des pharmacies, les questionnaires ont été imprimés directement par l'équipe ce qui a entraîné l'obtention de 2 questionnaires sur 4 incomplets. L'enquêtrice aurait dû insister pour apporter des exemplaires complets dans chacune des officines.

Dans 2 des 5 pharmacies, l'enquêtrice a été informée que de nombreux questionnaires ont été distribués et n'ont pas été rapportés par le patient. La pharmacie n'ayant pas récupéré de questionnaires en fait partie. D'après l'équipe, une dizaine de questionnaires ont été distribués. Ceci ne serait pas arrivé si l'enquêtrice avait fait des entretiens patients à la place d'un questionnaire, cela n'a pas été fait en grande partie à cause des restrictions imposées par la pandémie.

Les entretiens individuels auraient pu être une solution intéressante notamment parce qu'il n'est pas exclu que l'enquêtrice ait fait des interprétations erronées sur les réponses aux questions ouvertes. C'est en discutant avec le patient que l'on peut comprendre au mieux sa consommation. De plus, nous avons pu relever quelques réponses hors sujet aux questions de la part du patient. En entretien individuel, l'enquêtrice aurait pu reformuler ses interrogations.

Après recueil des questionnaires nous avons noté quelques manquements dans les questions posées aux patients :

- L'âge n'a pas été demandé. La moyenne d'âge de l'échantillon n'est disponible que pour les personnes ayant répondu de façon non anonyme au questionnaire.
- On ne peut savoir si la prise du médicament se fait de façon quotidienne ou ponctuelle excepté par l'analyse des délivrances dans l'historique médicamenteux du patient.

- Le ressenti du patient sur l'efficacité de son traitement n'a pas été demandé (niveau d'anxiété sur une échelle de 1 à 10 avant traitement après 3 mois et après 1 an de traitement par exemple).
- A la question n°20 du questionnaire : « Etes-vous ou avez-vous été suivi par un psychologue ? », la notion de différence entre psychiatres et psychologues n'a pas été mentionnée et certains patients ont barré le terme psychologue pour le remplacer par psychiatre.

CONCLUSION

Les benzodiazépines anxiolytiques ont leur place dans le traitement des troubles anxieux à court terme. Ce sont des médicaments symptomatiques qui doivent être consommés ponctuellement. Au regard du profil d'effets indésirables ainsi que du risque de dépendance et de tolérance au traitement, les médecins devraient après 12 semaines de traitement et si les symptômes de l'anxiété persistent, **associer systématiquement une prise en charge psychothérapeutique et/ou un traitement antidépresseur.**

Lorsque l'état du patient le permet, les médecins et les pharmaciens devraient davantage commencer la prise en charge du patient anxieux en **prodiguant des conseils d'hygiène de vie** et en **proposant des médecines alternatives** (aromathérapie, phytothérapie, homéopathie...).

Dans l'enquête, la proportion de patients se disant prêt à faire l'essai de la psychothérapie et des médecines naturelles n'est pas négligeable. **Si les conditions de remboursement des benzodiazépines changeaient au profit de ces alternatives**, il ne serait pas étonnant de constater une baisse importante de la consommation des benzodiazépines anxiolytiques. Ceci à condition que la recherche clinique fournisse des preuves efficaces sur ces thérapies ou découvre de nouveaux anxiolytiques mieux tolérés.

Ce qui ressort principalement de l'enquête sur le ressenti des patients consommateurs chroniques de benzodiazépines, c'est le manque d'informations données par les professionnels de santé au patient concernant son traitement. En effet, environ un tiers des patients ne connaissaient pas les risques associés aux benzodiazépines anxiolytiques. On peut supposer que dans le cas inverse, le patient aurait été ouvert à la mise en place d'une autre prise en charge. De plus, une partie non négligeable de l'échantillon ne connaît pas réellement l'indication du médicament avec notamment 25% d'utilisation pour le traitement de l'insomnie.

La raison principale à ce manque d'information est que la prescription des benzodiazépines anxiolytiques est généralement initiée et renouvelée par un médecin généraliste. Ces derniers n'ont pas le temps, lors de consultations brèves, d'être à la fois psychothérapeute et de faire de l'éducation thérapeutique au patient sur leur médicament. Lorsque le patient est pris dans la spirale de dépendance aux benzodiazépines, il devient difficile de changer sa prise en charge.

C'est pourquoi, il pourrait être intéressant **d'envisager une réévaluation trimestrielle par un psychiatre lorsque la consommation des benzodiazépines excède 12 semaines.**

Cette piste semble pertinente car des discussions ont déjà été initiées par la Haute Autorité de Santé avec la proposition que « la reconduite de la prescription passe par une autorisation » (43).

La diminution de la consommation des benzodiazépines anxiolytiques ne pourra être effective qu'avec la mobilisation de l'ensemble des professionnels de santé (médecins, pharmaciens, psychologues) et des instances de santé pour l'amélioration de la prise en charge du patient anxieux.

L'optimisation de la prise en charge du patient et l'encadrement des prescriptions pourraient elle diminuer significativement la consommation de benzodiazépines anxiolytiques en France ?

BIBLIOGRAPHIE

1. Bianchi V, El Anbrassi S. Médicaments Prépa Pharma. In: Médicament. 2^e éd. 2018. (deboeck).
2. Buxeraud J, Faure S. Les benzodiazépines. Actual Pharm. déc 2019;58(591):24-6.
3. Henry JP. Le cerveau, cet inconnu qui nous est cher 2 [Internet]. Diaporama présenté à; 2018 janv 23. Disponible sur: <http://www.msc.univ-paris-diderot.fr/~henry/UO-2018-2.pdf>
4. Ben-Ari Y. Le GABA: Un transmetteur pionnier pour la construction du cerveau. médecine/sciences. août 2007;23(8-9):751-5.
5. eVidal version 3.
6. Gravielle MC. Activation-induced regulation of GABAA receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? Pharmacol Res. juill 2016;109:92-100.
7. Fischer BD, Atack JR, Platt DM, Reynolds DS, Dawson GR, Rowlett JK. Contribution of GABAA receptors containing $\alpha 3$ subunits to the therapeutic-related and side effects of benzodiazepine-type drugs in monkeys. Psychopharmacology (Berl). mai 2011;215(2):311-9.
8. Cryan JF, Kaupmann K. Don't worry 'B' happy!: a role for GABAB receptors in anxiety and depression. Trends Pharmacol Sci. janv 2005;26(1):36-43.
9. Delbrouck M. Les anxiolytiques ou tranquillisants mineurs. In: Psychopharmacologie à l'usage du médecin et du Psychotjérapeute. deboeck. 2016. p. 37-58. (Carrefour des psychothérapies).
10. 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. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. août 2008;166(7):585-94.
11. Massol J, Martin P, Brion N, Ginest D, Paille E. Les anxiolytiques - aspects pharmacologiques. In: Prescription des Psychotropes. J-F. d'Ivernois. 2005. (APNET).
12. Revet A, Yroni A, Montastruc F. Règles de bon usage des benzodiazépines. Presse Médicale. oct 2018;47(10):872-7.
13. Boulenger JP, Lépine JP. Attaques de panique, trouble panique et agoraphobie. In: Les Troubles Anxieux. Béatrice Brottier. Paris: Lavoisier; 2014. p. 144-54. (Psychiatrie).

14. Gourion D. Délai d'action des antidépresseurs : une problématique clinique, méthodologique et pronostique fondamentale dans le traitement de la dépression majeure. *L'Encéphale*. janv 2008;34(1):73-81.
15. Martin P. L'association antidépresseur et anxiolytique aujourd'hui: bilan et prospective. *L'Encéphale*. oct 2006;32(5):753-66.
16. Paitraud D. MYOLASTAN et génériques : suspension des AMM le 8 juillet 2013 [Internet]. VIDAL. [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/13225/myolastan_et_generiques_suspension_des_amm_le_8_juillet_2013/
17. Meddispar - [Internet]. [cité 10 juill 2021]. Disponible sur: <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-hypnotiques-ou-anxiolytiques/Mentions-conditionnement-externe>
18. Richard N. État des lieux de la consommation des Benzodiazépines en France. *ansm*; 2017 avr.
19. Cavalié P, Richard N. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France [Internet]. *Afssaps*; 2012 janv p. 1-48. Disponible sur: http://www.apima.org/img_bronner/Afssaps_rapport_benzodiazepines.pdf
20. Richard N. Etat des lieux de la consommation des benzodiazepines en France. *ansm*. 2013;28.
21. OMS. Méthodologie de l'OMS pour un programmé mondial de surveillancé de la consommation d'antimicrobiens [Internet]. p. 11-2. Disponible sur: https://www.who.int/medicines/areas/rational_use/WHO_AMC_Surveillance_1.0_FR.pdf?ua=1
22. Pariente A, Maumus-Robert S, Jarne Munoz A, Bégau B. Trajectoires d'utilisation des benzodiazépines en France (2007–2015) : caractérisation des profils d'usages non conformes aux recommandations. *Rev DÉpidémiologie Santé Publique*. mars 2018;66:S30-1.
23. Airagnes G, Lemogne C, Renuy A, Goldberg M, Hoertel N, Roquelaure Y, et al. Prevalence of prescribed benzodiazepine long-term use in the French general population according to sociodemographic and clinical factors: findings from the CONSTANCES cohort. *BMC Public Health*. déc 2019;19(1):566.

24. Swortfiguer D, Cissoko H, Giraudeau B, Jonville-Béra AP, Bensouda L, Autret-Leca E. Retentissement néonatal de l'exposition aux benzodiazépines en fin de grossesse. Arch Pédiatrie. sept 2005;12(9):1327-31.
25. Hache P. Benzodiazépines et travail. MISE AU POINT. 2019;8.
26. Olfson M, King M, Schoenbaum M. Benzodiazepine Use in the United States. JAMA Psychiatry. 1 févr 2015;72(2):136.
27. Torres-Bondia F, de Batlle J, Galván L, Buti M, Barbé F, Piñol-Ripoll G. Trends in the consumption rates of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs in the health region of Lleida from 2002 to 2015. BMC Public Health. déc 2020;20(1):818.
28. Stoker LJ, Heerdink ER, Janssen R, Egberts TCG. Effect of reimbursement restriction policy on the use of benzodiazepines in the Netherlands: an interrupted time series analysis. Open Access. :10. 2019.
29. Panneman MJM, Goettsch WG, Kramarz P, Herings RMC. The Costs of Benzodiazepine-Associated Hospital-Treated Fall Injuries in the EU: A Pharmaco Study: Drugs Aging. 2003;20(11):833-9.
30. Dessibourg Sarah, Sylva Mirjeta. L'usage de la thérapie de pleine conscience dans la gestion de l'anxiété. 2018.
31. Schuch FB, Stubbs B, Meyer J, Heissel A, Zech P, Vancampfort D, et al. Physical activity protects from incident anxiety: A meta-analysis of prospective cohort studies. Depress Anxiety. 2019;36(9):846-58.
32. Ds H. EVALUATION DE LA PRESCRIPTION ET DE LA DELIVRANCE DES BENZODIAZEPINES DANS LA SURVENUE DES ADDICTIONS DANS LE DISTRICT SANITAIRE DE MBOUR. 2019;5.
33. Liu RT, Walsh RFL, Sheehan AE. Prebiotics and probiotics for depression and anxiety: A systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. Neurosci Biobehav Rev. 1 juill 2019;102:13-23.
34. Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. Psychiatr Serv. févr 2019;70(2):97-106.
35. Campanha AM, Ravagnani B, Milhorança IA, Bernik MA, Viana MC, Wang Y-P, et al. Benzodiazepine use in Sao Paulo, Brazil. Clinics. 2020;75:e1610.

36. Qriouet Z, Belaiche A, Qmichou Z, Cherrah Y, Sefrioui H. Benzodiazepines use in Morocco: A nation wide consumption database study between 2004 and 2017. *Asian J Psychiatry*. janv 2020;47:101852.
37. Uzun S, Kozumplik O, Jakovljevi M. side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub*. 22(1):4. mar 2010.
38. Cuerrier N. Les drogues du viol. *Médecin Quebec*. 4 avr 2003;23:123-7.
39. Benzodiazépines [Internet]. PHARMACOMédicale.org. 2018 [cité 7 juin 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
40. Albengres E. Pharmacodépendance [Internet]. universalis.fr. [cité 10 janv 2021]. Disponiblesur<https://www.universalis.fr/encyclopedie/pharmacodependance/#TA040257>
41. Guay B, M.Morin C. Le sevrage chez les utilisateurs à long terme de benzodiazépines à dose thérapeutique. *avril 1998;33(4):93-8*.
42. Cloos J-M, Stein R, Rauchs P, Koch P, Chouinard G. Addictions aux benzodiazépines : prévalence, diagnostic et traitement. *EMC - Psychiatr*. janv 2011;8(3):1-10.
43. Blecha L, Benyamina A. 108. Addiction aux benzodiazépines [Internet]. Vol. 2e éd., *Traité d'addictologie*. Lavoisier; 2016 [cité 8 juin 2021]. Disponible sur: <https://www-cairn-info.passerelle.univ-rennes1.fr/traite-d-addictologie--9782257206503-page-745.htm>
44. Saïas T, Gallarda T. Réactions d'agressivité sous benzodiazépines : une revue de la littérature. *L'Encéphale*. sept 2008;34(4):330-6.
45. Wagner J, Wagner ML. Non-benzodiazepines for the treatment of insomnia. *Sleep Med Rev*. déc 2000;4(6):551-81.
46. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*. 9 sept 2014;349(sep09 2):g5205-g5205.
47. Paille F, Maheut-Bosser A. Benzodiazépines et personnes âgées. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie* oct 2016 ;16(95):246-57.
48. Rouleau A, Bélanger C, O'Connor K, Gagnon C. Évaluation de l'usage à risque des benzodiazépines chez les personnes âgées : facteurs de risque et impacts. *Santé Ment Au Qué*. 2 avr 2012 ;36(2):123-44.

49. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete
50. HAS. Recommandations professionnelles, Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé [Internet]. 2007 [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/recommandations_bzd_-_version_finale_2008.pdf
51. An examination of the anxiolytic effects of exercise for people with anxiety and stress-related disorders_ A meta-analysis | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S016517811630909X?token=5ABB49969DC9801AC9BC632F7571F9532872D567AA9B60813A31D656D9A29A7CF93B83BAB43C2A4DF1DBCCABF530A150>
52. Davy V. L'activité physique contre la dépression et l'anxiété. 2021 9 [Internet]. 3 mars 2021 [cité 22 mars 2021];(9). Disponible sur: <https://medicalforum.ch/fr/detail/doi/fms.2021.08672>
53. DICOM_Anne.G, DICOM_Anne.G. Activité physique et santé [Internet]. Ministère des Solidarités et de la Santé. 2021 [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/article/activite-physique-et-sante>
54. HAS. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie? 2015.
55. Quand le stress empêche de dormir | Naturactive [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.naturactive.fr/blog-sante-naturelle/sante-et-bien-etre-au-quotidien/quand-le-stress-empeche-de-dormir>
56. La société canadienne du sommeil. Sommeil normal et hygiène du sommeil. 2003.
57. Lassale C, Batty GD, Baghdadli A, Jacka F, Sánchez-Villegas A, Kivimäki M, et al. Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Mol Psychiatry*. juill 2019;24(7):965-86.
58. Food and mood: how do diet and nutrition affect mental wellbeing? *Food Thought*. 2020;4.

59. Evaluer sa consommation d'alcool : Consommation d'alcool à risque - alcoolinfoservice [Internet]. Alcool Info Service. [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.alcool-info-service.fr/alcool/consequences-alcool/consommation-a-risque>
60. Sinania Alexandre, Le Thomas Marie, Edel Yves, Belgrano Rawson Amparo, Pommier Francois. Caféine Consommation abusive, intoxication, addiction et psychopathologie : revue de littérature. *Alcoologie Addictologie* 2014. 2014;36:5-10.
61. Glade MJ. Caffeine—Not just a stimulant. *Nutrition*. oct 2010;26(10):932-8.
62. Olano M. Les grandes familles des psychothérapies [Internet]. *La psychologie aujourd'hui*. Éditions Sciences Humaines; 2017 [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/la-psychologie-aujourd-hui--9782361062149-page-81.htm>
63. Traitement des troubles anxieux [Internet]. [cité 2 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/traitement>
64. Cyrille Bouvet. Introduction aux thérapies comportementales et cognitives (TCC). DUNOD. 2020. 139 p.
65. Chapelle Frédéric, Monié Benoit, Rusinek Stéphane, Willard Marc. *Thérapies Comportementales et Cognitives en 37 notions*. DUNOD. 2014. 299 p.
66. Carpenter JK, Andrews LA, Witcraft SM, Powers MB, Smits JAJ, Hofmann SG. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Depress Anxiety*. 2018;35(6):502-14.
67. Fekih-Romdhane F, Ouali U, Oumaya M, Bouzid R, Ridha R, Cheour M. Trouble anxiété généralisée chez une patiente atteinte de sclérose en plaques : prise en charge par thérapie cognitivo-comportementale et émotionnelle. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr* [Internet]. 2 déc 2020 [cité 1 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0003448719301271>
68. Qu'est-ce que l'hypnose ? [Internet]. Institut Français d'Hypnose. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.hypnose.fr/hypnose/definition-hypnose/>
69. Boissinot E. Place des médecines complémentaires et alternatives: *Sommes-nous prêts à accepter le concept de médecine intégrative en France ?* Hegel. 2020;N° 2(2):143.

70. Avelin Christine. La vente de plantes médicinales en pharmacie et en parapharmacie Années 2015-2016-2017. délégation nationale de FranceAgriMer (Volx); 2019 janv.
71. Chiffres clés | Boiron Finances [Internet]. [cité 18 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.boironfinance.fr/informations-financieres/chiffres-cles>
72. Lorrain E. Grand Manuel de phytothérapie. Dunod. 2019.
73. Allaert FA. Évaluation d'une phytothérapie dans le traitement des troubles mineurs du sommeil et de l'anxiété légère – Evaluation of a phytotherapy on mild anxiety and minor sleep disorders. :5. mai juin 2009
74. Fonseca LR da, Rodrigues R de A, Ramos A de S, da Cruz JD, Ferreira JLP, Silva JR de A, et al. Herbal Medicinal Products from *Passiflora* for Anxiety: An Unexploited Potential. Sci World J. 20 juill 2020;2020:1-18.
75. Sanselme Isabelle. Echelle d'Hamilton d'évaluation de l'anxiété. 2014.
76. Akhondzadeh S, Naghavi HR, Vazirian M, Shayeganpour A, Rashidi H, Khani M. Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. J Clin Pharm Ther. 2001;26(5):363-7.
77. Dubois T, Reynaert C, Zdanowicz N, Denis J, Janssens I, Dierckxsens Y, et al. Utilisation d'une médication à base d'extrait sec de *Passiflora incarnata* L. dans la prise en charge du sevrage des benzodiazépines. 2019;138:519-30.
78. Alijaniha F, Naseri M, Afsharypuor S, Fallahi F, Noorbala A, Mosaddegh M, et al. Heart palpitation relief with *Melissa officinalis* leaf extract: Double blind, randomized, placebo controlled trial of efficacy and safety. J Ethnopharmacol. 22 avr 2015;164:378-84.
79. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner JD. A Pilot Study of *Rhodiola rosea* (Rhodax®) for Generalized Anxiety Disorder (GAD). J Altern Complement Med. 28 févr 2008;14(2):175-80.
80. Ziegler G, Ploch M, Miettinen-Baumann A, Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia--a randomized, double-blind, comparative clinical study. Eur J Med Res. 25 nov 2002;7(11):480-6.

81. Carnevale G, Di Viesti V, Zavatti M, Zanolì P. Anxiolytic-like effect of *Griffonia simplicifolia* Baill. seed extract in rats. *Phytomedicine*. 15 juill 2011;18(10):848-51.
82. Hanus M, Lafon J, Mathieu M. Double-blind, randomised, placebo-controlled study to evaluate the efficacy and safety of a fixed combination containing two plant extracts (*Crataegus oxyacantha* and *Eschscholtzia californica*) and magnesium in mild-to-moderate anxiety disorders. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 20 oct 2003 [cité 17 avr 2021]; Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1185/030079903125002603>
83. Ng QX, Venkatanarayanan N, Ho CYX. Clinical use of *Hypericum perforatum* (St John's wort) in depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 mars 2017;210:211-21.
84. Farrer-Halls G. *La Bible de l'Aromathérapie & des Huiles essentielles*. GuyTrédaniel. 2017.
85. Jaffrelo Anne-Laure. *Aromathérapie pour les soignants*. DUNOD. 2019.
86. Gayet Métois Formation. *FORMATION aromathérapie module 2*.
87. Hur M-H, Song J-A, Lee J, Lee MS. Aromatherapy for stress reduction in healthy adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Maturitas*. 1 déc 2014;79(4):362-9.
88. Handayani S, Haryanto J. Aromatherapy as the Intervention of Anxiety: Systematic Review. 2018;8.
89. Michèle Boiron, Roux F. Homéopathie, Les dossiers de l'expert à l'officine : Troubles anxieux. *Le moniteur des pharmacies*. 2012. 65-74 p.
90. Homéopathie Conseils [Internet]. 2011 [cité 9 mars 2021]. Disponible sur: https://homeopathie-conseils.fr/affichage-nom_souche-Staphysagria.html
91. Pot B, Grangette C. Les probiotiques : définition, sécurité et réglementation. *Prat En Nutr*. juill 2015;11(43):10-6.
92. Rabot S. Axe intestin-cerveau : comment le microbiote intestinal influence la réponse au stress. *Bull Académie Vét Fr*. 2015;(3):267.
93. Dépression : Quel est l'intérêt des probiotiques ? [Internet]. [cité 24 avr 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/interet-probiotiques-depression>
94. Avensac M. Thèse, pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie, Le magnésium dans la prise en charge du stress à l'officine. 27 juin 2018;96.

95. Les compléments alimentaires contre l'excès de stress [Internet]. VIDAL. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/psychisme/burn-out-epuisement-professionnel/complements-alimentaires.html>
96. Cuciureanu MD, Vink R. Magnesium and stress. In: VINK R, NECHIFOR M, éditeurs. Magnesium in the Central Nervous System [Internet]. University of Adelaide Press; 2011 [cité 14 juill 2021]. p. 251-68. Disponible sur: <https://www.jstor.org/stable/10.20851/j.ctt1t3055m.23>
97. Valeurs nutritionnelles de référence pour le magnésium et le phosphore | Autorité européenne de sécurité des aliments [Internet]. [cité 14 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.efsa.europa.eu/fr/press/news/150728>
98. Blessing EM, Steenkamp MM, Manzanares J, Marmar CR. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety Disorders. *Neurotherapeutics*. 1 oct 2015;12(4):825-36.
99. OMS. Cannabidiol (CBD) Pre-Review Report Agenda Item 5.2 Expert Committee on Drug Dependence Thirty-ninth Meeting. 2017.
100. Vente de CBD : la Cour de cassation confirme l'arrêt de le CJUE sur sa légalité [Internet]. Toute la Franchise. [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.toute-la-franchise.com/vie-de-la-franchise-A32522-vente-cbd-cour-de-cassation-legalite.html>
101. Y. Jagailoux JL, P. Mura BB. Aspects légaux et analyse de produits à base de cannabidiol | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. 2019 [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S2352007819300952?token=B74F51A21DD39E46A2BA4C2E64C7A1A752B52ACDE6B6896E80D4DAB44D6DDADE9170B74EDFD3A4B06DFA09EC342D5096&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210711154229>
102. EUTRA CBD Chanvre 5 % huile végétale - Parapharmacie [Internet]. VIDAL. [cité 11 juill 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/eutra-cbd-chanvre-5-huile-vegetale-211627.html>
103. Recommandations Trouble anxieux généralisé [Internet]. VIDAL. [cité 10 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/trouble-anxieux-generalise-2546.html>
104. Millet B. Apport des ISRS et ISRNA dans l'anxiodepression. *L'encéphale*; 2007.
105. Pelissolo A. Efficacité et tolérance de l'escitalopram dans les troubles anxieux : revue de la littérature. *L'Encéphale*. 1 sept 2008;34(4):400-8.

106. Anseau Marc. Utilité des antidépresseurs dans les troubles anxieux. Rev Médicale Suisse. 2006;

107. Guerriaud M. Les traitements pharmacologiques des troubles anxieux | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0515370019303994?token=ED470A41A8A16BA71956B924C796312AAF15AC55CD4EDF13030EF8CA26EC8AA866A9068679C302E9C1C50B0793E3F8F3&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210517091449>

108. Wensel TM, Powe KW, Cates ME. Pregabalin for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. Ann Pharmacother. 1 mars 2012;46(3):424-9.

109. Information de sécurité - Nouvelles conditions de prescription - ANSM [Internet]. [cité 8 août 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/nouvelles-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-des-specialites-a-base-de-pregabaline-lyrica-et-ses-generiques>

110. Besnier N, Blin O. Étifoxine : études cliniques récentes. L'Encéphale. 1 janv 2008;34:S9-14.

111. M. Lagassy, M. Rouault, P. Carvalho, C. Hervouet, H. Gonde, P. Quesada, et al. TOXIDERMIE à l'ETIFOXINE (STRESAM®) : peu de changements malgré l'alerte ANSM de 2014 en Haute-Normandie | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Disponible sur: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1877032020301688?token=E5DF4C45B33F8F94CD9D48262F6A3FA7C7BE54A3FCD27DDB0B9BAD7A3360B4D71C9EC08342F703F1B39B38705B0E5287&originRegion=eu-west-1&originCreation=20210517115942>

112. HAS. Commission de la Transparence Avis Hydroxyzine. 2017.

113. Cook JM, Marshall R, Masci C, Coyne JC. Physicians' Perspectives on Prescribing Benzodiazepines for Older Adults: A Qualitative Study. J Gen Intern Med. mars 2007;22(3):303-7.

114. Ho SC, Jacob SA, Tangiisuran B. Barriers and facilitators of adherence to antidepressants among outpatients with major depressive disorder: A qualitative study. van Wouwe JP, éditeur. PLOS ONE. 14 juin 2017;12(6):e0179290.

ANNEXES :

Annexe 1 : Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines

Échelle ECAB		
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.		
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.		
Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.		
Nom du médicament concerné :		
	Vrai	Faux
1.	Où que j'aïlle, 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

Annexe 2 : Choix d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans physiopathologique ou de plus de 75 ans.





BENZODIAZÉPINES

Choix d'une benzodiazépine¹

dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans

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

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

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

Nom commercial	Molécule	Demi-vie (mesurée chez l'adulte)	Métabolite actif cliniquement pertinent	Durée de prescription à ne pas dépasser
STILNOC [®] et Génériques	Zolpidem	2 h 30 mn	non	4 semaines
IMCIVANE [®] et Génériques	Zopiclone	5 h	non	4 semaines
NORMISON [®]	Temazépam	5 à 8 h	non	4 semaines
HAYLANE [®]	Loprazédam	8 h	non	4 semaines
NOCTAMIDE [®]	Lormézépam	10 h	non	4 semaines
NUCTALON [®]	Estazolam	17 h	non	4 semaines
VERATRAN [®]	Clidiazépam	4 h	non	12 semaines
SERESTA [®]	Oxazépam	8 h	non	12 semaines
TEMESTA [®] et Génériques	Lorazépam	10 à 20 h	non	12 semaines
XANAX [®] et Génériques	Alprazolam	10 à 20 h	non	12 semaines
MOGADON [®]	Nitrazépam	16 à 46 h	non	4 semaines
LEXOMIL [®] et Génériques	Bromazépam	20 h	non	12 semaines
URBANYL [®]	Clofazéam	20 h	oui	12 semaines
VALIUM [®] et Génériques	Diazépam	32 à 47 h	oui	12 semaines
VICTAN [®]	Ethyle loflazépate	77 h	non	12 semaines
LYSANXIA [®] et Génériques	Pralépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
NORDAZ [®]	Nordazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
TRANXENE [®]	Clorazépate dipotassique	30 à 150 h	oui	12 semaines ; 30 à 150 mg ou injectable limitée à 28 j* - concentrations sécurisées : gal, 20 mg

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

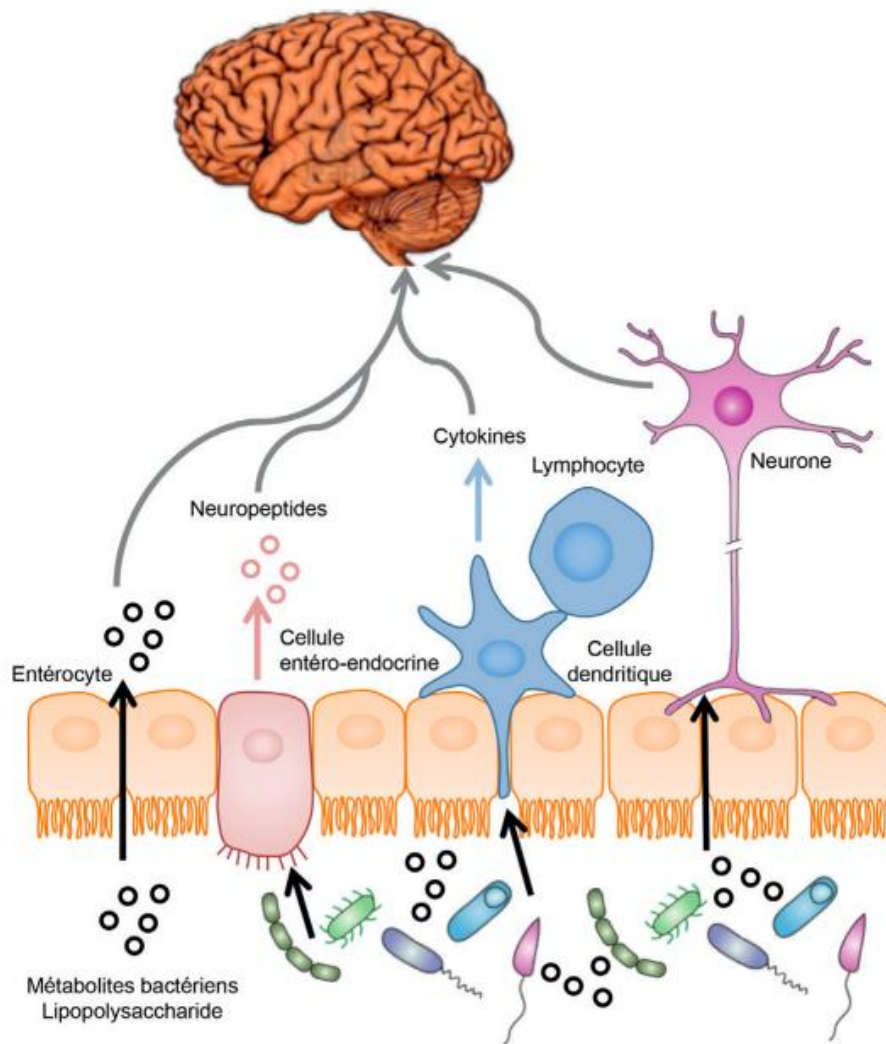
* Les non évalués concernent les benzodiazépines et apparentés hypnotiques des stupéfiants aux benzodiazépines.
¹ Méthode d'ordre des benzodiazépines et métrazépanol : données de la revue de littérature HAS - octobre 2007.
² Sur la base de la consommation des benzodiazépines en France, rapport d'expertise ANSM - décembre 2013.
³ Critérium adopté dans une étude conduite dans la cohorte des 3 clubs (Méthode Lacroix-Mercier et al. - European Journal of Clinical Pharmacology 2004).
 Fiche actualisée sur la base de la fiche réalisée avec la contribution des Prs J. Doucet et S. Legrain et en accord avec la HAS (2009).



Annexe 3 : Les molécules aromatiques actives sur le système nerveux (87).

Molécules Aromatiques	Huiles essentielles	Actions
Aldéhydes terpéniques	Géranium Rosat Eucalyptus citronné Lemon grass	Antidépresseur Anxiolytique Sédatif du système nerveux central Modérateur thyroïdien Voie olfactive
Esters	Lavande fine Petit grain bigaradié Ylang Ylang Camomille Romaine	Equilibrant et harmonisant du système neurovégétatif et en particulier du sympathique Action calmante et antispasmodique Régulateur du rythme cardiaque Diminution de la pression artérielle
Sesquiterpènes	Pin sylvestre	Calmant et Apaisant Antidépresseur Anesthésique Apaise les angoisses Voie olfactive
Monoterpènes	Pin sylvestre Mandarine Marjolaine à coquille Laurier noble	Neurotonique Effet corticomimétique Apporte courage et force mentale
Phénols-méthyl-éthers	Basilic	Rééquilibrant du système nerveux sympathique et parasymphatique Antispasmodique, neurotrope Pour les individus spasmophiles et Dystoniques
Monoterpénols	Marjolaine à coquille Petit grain bigaradié Ravintsara Menthe poivrée Eucalyptus radié	Neurotonique Rééquilibrant global du système nerveux Convient aux tempéraments nerveux Individus surmenés, état d'épuisement, asthénie cérébrale
Coumarines	Citron Mandarine Orange douce	Sédatif majeur du SNC Anticonvulsivant Hypnotique léger

Annexe 4 : Voies de communication possibles entre le microbiote intestinal et le cerveau (93)



Annexe 5 : Questionnaire utilise pour réaliser l'étude sur la consommation chronique de benzodiazépines en ville

« Consommation chronique de Benzodiazépines anxiolytiques en ville, ressenti des patients et axes d'amélioration. »

Dans le cadre de la réalisation de ma thèse d'exercice en Pharmacie, je vous sollicite pour répondre à un questionnaire sur votre médicament. Vous pouvez le déposer complété dans l'officine qui vous a mis à disposition ce questionnaire ou l'envoyer scanné par mail à l'adresse

Questionnaire réalisé par : Le Diguerher Camille, pharmacien remplaçant à la Pharmacie Rouault de Montauban de Bretagne

Nom :

Prénom :

Je souhaite que ce questionnaire reste anonyme : OUI NON

Ce questionnaire peut rester anonyme. Le cas échéant, cela me permettra d'analyser votre historique médicamenteux sur notre logiciel à l'Officine. Votre identité ainsi que vos données personnelles ne seront pas publiées et resteront anonymes.

Concernant mon médicament :

Nom du médicament :

Liste des Benzodiazépines anxiolytiques : Alprazolam (Xanax®), Bromazépam (Lexomil®), Clobazam (Urbanyl®), Clorazépate (Tranxene®), Diazépam (Valium®), Lorazépam (Temesta®), Oxazépam (Séresta®), Prazépam (Lysanxia®), Loflazépate (Victan®), Clotiazepam (Veratran®), Nordazépam (Nordaz®),

1. Pour quelle indication prenez-vous ce médicament ?

2. Depuis quand prenez-vous ce médicament ?

Entre 3 et 6 mois Entre 6 mois et 1 an Entre 1 et 3 ans > à 3 ans

3. Qui vous a prescrit initialement ce médicament ?

Votre médecin généraliste Un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre...)

4. Qui renouvelle la prescription de votre médicament ?

Votre médecin généraliste Un médecin spécialiste (neurologue, psychiatre...) Plusieurs médecins

Mon médicament au quotidien :

5. Avez-vous déjà ressenti un effet indésirable qui serait en lien avec la prise de votre médicament ?
OUI NON

Si oui le ou lesquels ?

Somnolence Trouble de l'humeur Rebond d'anxiété Insomnie Cauchemars

Autre

6. Quelle a été votre réaction ? En avez-vous parlé à votre médecin ? Avez-vous changé de traitement ?

.....
.....
.....

7. Votre médicament est-il pour vous ?

Indispensable Important Peu important inutile

Mon médicament au quotidien (suite) :

8. Dans un contexte où, vous vous retrouviez sans votre médicament pendant 24h à 48h (*par exemple : oubli lors d'un départ en vacances, ou oubli de renouvellement...*) quelle serait votre réaction ? Que feriez-vous ?
.....
.....
9. Vous est-il déjà arrivé d'augmenter la fréquence de prise de votre médicament ? (*Le nombre de prises dans la journée*)
OUI NON
10. Vous est-il déjà arrivé d'augmenter le dosage de votre médicament ? (*Le nombre de comprimés*)
OUI NON
11. Vous est-il déjà arrivé de renouveler prématurément votre ordonnance ? (*Durant le mois où le médicament a déjà été délivré*)
OUI NON
12. Si oui, pouvez-vous expliquer brièvement la raison de ces changements et préciser si ceux-ci ont été réalisés avec l'accord d'un médecin ou non ?
.....
.....
13. Concernant votre traitement, votre médecin a-t-il abordé avec vous :
- Le risque de dépendance OUI NON
- Le risque de tolérance (*diminution de l'action au fil du temps*) OUI NON
- Le phénomène de rebond (*l'anxiété augmente suite à l'arrêt brutal du traitement*) OUI NON
14. Avez-vous déjà essayé d'arrêter votre médicament indépendamment de l'avis de votre médecin généraliste ? OUI progressivement OUI brutalement NON
→ Si oui, comment cela s'est-il passé ?
.....
.....

Alternatives thérapeutiques :

Dans les recommandations, la première prise en charge de l'anxiété consiste à donner des conseils hygiéno-diététiques.

15. Pensez-vous qu'une bonne hygiène de vie peut diminuer l'anxiété ? OUI NON
Si oui, de quelle façon ? Si non, pourquoi ?
.....
.....
16. Pratiquez-vous une activité physique ? OUI NON
Si oui la(les)quelle(s) ?
Combien de temps par semaine ? heures / semaine
17. Consommez-vous quotidiennement des boissons stimulantes (café, thé, boissons énergisantes) ?
OUI NON
18. Consommez-vous de l'alcool ? Occasionnellement régulièrement quotidiennement jamais

Alternatives thérapeutiques (suite) :

19. Avez-vous déjà pratiqué des techniques de relaxation ?

Si oui, la(les)quelle(s) ?

Également décrite dans les recommandations, la psychothérapie a sa place dans la prise en charge de l'anxiété au même titre que les traitements médicamenteux.

20. Êtes-vous ou avez-vous été suivi par un psychologue ?

OUI dans le passé OUI actuellement NON

21. Si oui, qu'est-ce que cela vous a-t-il apporté ?

.....
.....

22. Pensez-vous que la psychothérapie peut remplacer votre médicament anxiolytique ?

OUI totalement OUI partiellement NON

La Haute Autorité de Santé considère que la prescription de benzodiazépines anxiolytiques doit s'inscrire dans une stratégie à court terme. Lors d'une utilisation prolongée, les antidépresseurs doivent représenter une alternative thérapeutique.

23. Est-ce que le terme « antidépresseur » vous fait peur ? OUI NON

24. En plus de votre médicament anxiolytique, êtes-vous traité par un médicament antidépresseur ?

OUI NON JE NE SAIS PAS

Si oui

- Quel est son nom ?
- Depuis quand le prenez-vous ?
- Avez-vous déjà essayé d'arrêter votre médicament anxiolytique et ne conserver que votre médicament antidépresseur ? OUI NON
- Si non, seriez-vous prêt à le faire (après avis favorable de votre médecin traitant ou médecin spécialiste) ?

OUI NON JE NE SAIS PAS

Si non

- Seriez-vous prêt à remplacer votre médicament anxiolytique par un médicament antidépresseur (après avis favorable de votre médecin traitant ou médecin spécialiste) ?

OUI NON JE NE SAIS PAS

Argumentez :

.....
.....
.....

A l'officine, dans le domaine de l'anxiété, les médecines alternatives : phytothérapie (traitement par les plantes), aromathérapie (traitement par les huiles essentielles) et homéopathie sont très largement représentées.

25. Avez-vous déjà essayé l'une ou plusieurs de ces médecines alternatives ?

Aromathérapie phytothérapie homéopathie aucune

Si oui, qu'en avez pensé ?

.....
.....
.....

Annexe 6 : Affiche de recrutement des patients consommateurs chroniques de benzodiazépines

J'AI BESOIN DE VOUS !



Pharmacien remplaçant et ancienne stagiaire dans votre officine, je suis actuellement en train de réaliser ma thèse d'exercice de Docteur en pharmacie qui s'intitule :

Consommation chronique de Benzodiazépines en ville, ressenti des patients et axes d'amélioration

Si vous êtes traité depuis plus de 3 mois par l'un des médicaments cités ci-dessous, vous pouvez demander un questionnaire au comptoir :

- **Alprazolam (Xanax®)**
- **Bromazépam (Lexomil®)**
- **Oxazépam (Séresta®)**
- **Prazépam (Lysanxia®)**
- **Diazépam (Valium®)**
- **Lorazepam (Temesta®)**
- **Clobazam (Urbanyl®)**
- **Clorazépate (Tranxene®)**
- **Loflazépate (Victan®)**
- **Clotiazepam (Veratran®)**
- **Nordazépam (Nordaz®)**

Le temps de réponse estimé est d'environ 10 minutes

Vous pouvez remplir ce questionnaire à votre domicile et le déposer dans votre pharmacie, ou me l'envoyer à l'adresse mail suivante :

MERCI !

Camille LE DIGUERHER

Annexe 7 : Réponses aux questions ouvertes des patients ayant répondu au questionnaire et classées par l'enquêtrice par type de réponses

- **Question 8** : Dans un contexte où, vous vous retrouvez sans votre médicament pendant 24 à 48h (par exemple : oubli lors d'un départ en vacances, ou oubli de renouvellement...) quelle serait votre réaction ? Que feriez-vous ?

Peur de ne pas dormir :

U1 : « Je ne serais pas tranquille et j'ai peur de ne pas trouver le sommeil du tout, car je ne suis pas une grande dormeuse » ; **U2** : « Je pense que je ne dormirais pas. » ; **U3** : « Peur de ne pas dormir » ; **U4** : « Je ne pourrais pas m'en passer car dans ma tête je me dirais que j'allais passer une nuit blanche. » ; **U5** : « Difficulté de sommeil et anxiété. ».

Peur d'être anxieux :

U1 : « je ne sais pas ? Je ne l'oublie jamais, je pense que je serais un peu perdue dans ma tête ou mon organisme aurait un manque. Ce médicament m'équilibre. » ; **U2** : « Stress et je ne pourrais pas dormir. » ; **U3** : « Je serais anxieux. » ; **U4** : « Je serais stressée. » ; **U5** : « Risque d'anxiété / stress. »

Contact un professionnel de santé :

U1 : « Avant, paniquée un peu et je vais en rechercher à la pharmacie. Actuellement, tant pis je les oublie. » ; **U2** : « J'irais dans une pharmacie pour trouver le moyen d'avoir des médicaments ! » ; **U3** : « Appeler mon psychologue pour une ordonnance d'urgence. Grosse marche rapide. » ; **U4** : « Ça ne risque rien en cas d'oubli (ma liste est faite avant le départ). En cas d'omission j'irais avec mon ordonnance dans la pharmacie essayer d'en avoir sinon je vous appellerais pour un arrangement », **U5** : « Cela m'est déjà arrivé, un oubli de renouvellement comme je prends 1 alprazolam le soir, l'effet que j'ai eu c'est que je n'arrivais pas à m'endormir. Je suis allée voir mon médecin. » ; **U6** : « Impossible d'envisager un tel cas. Sois-je reviens, où je trouve une pharmacie. Mais ma priorité avant de partir quelques jours ce sont toujours mes médicaments à ne pas oublier. » ; **U7** : « Faire le nécessaire avec la pharmacie où je me trouve où voir un médecin. » ; **U8** : « Réaction d'angoisse. Je me présente en pharmacie et éventuellement à la pharmacie d'Evran si possible ! » ; **U9** : « Je suis allée voir un médecin sur la route des vacances pour une prescription. » ; **U10** : « Endormissement plus tard ou je vais à la pharmacie la plus proche. » ; **U11** : « Récemment cela m'est arrivée et je suis allée à la pharmacie en reprendre, pour m'assurer de dormir un minimum (longs trajets à faire) car je n'avais pas

dormi la nuit précédente. » ; **U12** : « Je me suis déplacée en allant voir un autre médecin car à la pharmacie où j'étais en vacances ils ne voulaient pas m'en donner sans ordonnance. » ; **U13** : « Je me débrouille toujours pour avoir mon médicament car j'ai la hantise de ne pas dormir. » ; **U14** : « Angoisse, appel du médecin traitant pour faxer une ordonnance. »

Trouve une alternative :

U1 : « Je prends un paracétamol 1000 qui m'endort, je me découvre car le froid m'endort, je fais du yoga. » ; **U2** : « Je tente d'accepter les effets secondaires et utilise d'autres outils à ma disposition (ex : méditation, pleine conscience). » ; **U3** : « Je ferais plus d'activité physique et je devrais changer un peu mes habitudes. »

Pas d'action :

U1 : « Rien. » ; **U2** : « Rien ce médicament est du confort. » ; **U3** : « Sans problème prise occasionnelle. » ; **U4** : « Rien pas de manque. » ; **U5** : « Je ne m'en soucierais pas. » ; **U6** : « Ma réaction serait de me sentir de mieux en mieux jusqu'à refaire une crise. » ; **U7** : « ? Je n'ai pas testé. » ; **U8** : « Entre 24 et 48h je ne ferais rien sachant que je peux les prendre après ce délai court. »

- **Question 6** : *Concernant les effets indésirables des benzodiazépines anxiolytiques. Si oui, quelle a été votre réaction ? En avez-vous parlé à votre médecin ? Avez-vous changé de traitement ?*

Actions :

U1 : « Baisse de la dose pour la somnolence et pour les troubles de l'humeur je n'en parlais pas, je gérai » ; **U2** : « Analyse de sang en cours » ; **U3** : « J'ai réduit le dosage (1 puis ½) » ; **U4** : « Je suis passé à la moitié (5mg) » ; **U5** : « J'ai diminué fortement la prise » ; **U6** : « J'en ai parlé au médecin pour qu'on ajuste le traitement et qu'on trouve un dosage compatible avec la reprise du travail. »

Pas d'action

U1 : « Je me repose, je me contiens d'en parler sinon j'ai peur de m'énerver contre mes proches et de le regretter après. » ; **U2** : « J'attends que ça passe » ; **U3** : « Oui, j'en ai parlé à mon médecin. Non je n'ai pas changé de traitement » ; **U4** : « Oui le médecin m'a dit que « c'est normal ». Je n'ai pas changé.

- **Question 12** : *concernant l'augmentation de la fréquence de prise et du dosage du médicament et le renouvellement prématuré de l'ordonnance* : Si oui, pouvez-vous expliquer brièvement la raison de ces changements ?

U1 : « Obligé de demander une boîte de plus au médecin traitant. » ; **U2** : « A cause de ma vie privée et de ma vie professionnelle qui a beaucoup changée (séparation, ma santé qui ne me permet plus de faire mon travail). Oui cela a été réalisé avec l'accord du médecin » **U3** : « crise d'anxiété avec impossibilité de respirer normalement. » ; **U4** : « C'est arrivé d'avoir des problèmes avec l'anxiété, ce qui est très désagréable. » ; **U5** : « L'augmentation du nombre de comprimés dans la journée c'est pour me détendre un peu plus ou si je fais une crise de schizophrénie. » ; **U6** : « Forte anxiété et crise d'angoisse. ».

- **Question 14** : *Avez-vous déjà essayé d'arrêter votre médicament indépendamment de l'avis de votre médecin. Si oui comment cela s'est-il passé ?*

Cela s'est bien passé :

U1 : « Très bien. » ; **U2** : « Bien, je me sens mieux sans. » ; **U3** : « Je diminue tout doucement, je coupe des quarts sur 5 jours et puis je passe à ½ comprimé et je reste sur cette moitié pendant 2 semaines ou plus si c'est possible. » ; **U4** : « Cela s'est bien passé, je l'ai fait dans un contexte où je savais que j'allais mieux. » ; **U5** : « RAS (mais avec son avis) » ; **U6** : « Bien, j'en prend seulement dans les périodes de stress. » ; **U7** : « J'ai arrêté pendant 2 ans mon traitement mais là avec beaucoup de soucis qui m'arrivent je l'ai repris. » , **U8** : « Oui progressivement, bien passé. »

Cela s'est mal passé :

U1 : « Je ne dors plus. » **U2** : « Grosse nausées et vomissements. Je ne dors pas. » ; **U3** : « C'est comme un sevrage, je ne dors pas correctement pendant plusieurs jours et au seuil des 3 jours ça va mieux. » ; **U4** : « Je me sentais à nouveau plus stressée donc je l'ai repris » ; **U5** : « Je peux dire que le sevrage est affreusement douloureux, crampes, nervosité extrême, humeur sombre, impossible de tenir, je n'avais réduit que de moitié et les évènements de la vie ont fait que j'ai repris 20 mg. » ; **U5** : « Anxiété. » ; **U6** : « En alternant avec de la valériane, je n'ai pas eu d'effet favorable pour retrouver un meilleur sommeil. » ; **U7** : (arrêt brutal) : « Cela s'est soldé par des crises donc depuis des années je suis bien mon traitement ou j'ajuste en prenant un peu plus. » ; **U8** : « Anxiété, sommeil perturbé plus ou moins insomnies. » (Personne qui a mis un ? à côté de phénomène de rebond). ; **U9** « Nausées, douleurs thoraciques. » ; **U10** : « Insomnies ! » ;

U11 : « L'anxiété a augmenté. J'ai revu le médecin, qui m'a conseillé de le reprendre sans craindre la dépendance, parce qu'un 2^{ème} motif d'anxiété est survenu. ».

- **Question 15** : *Pensez-vous qu'une bonne hygiène de vie peut diminuer l'anxiété ? Si oui de quelle façon ? Si non, Pourquoi ?*

Oui :

U1 : « Oui, en faisant du sport, en communiquant avec les autres, en prenant soin de soi-même. » ; **U2** : « Oui, la marche me calme, mon yoga, la respiration m'aide. » ; **U3** : « Oui, avoir une alimentation équilibrée, un sommeil récupérateur. » ; **U4** : « Oui, ne pas avoir de soucis. » ; **U5** : « Oui, le sommeil surtout. » ; **U6** : « Oui, arrêt alcool. » ; **U7** : « Oui, moins de stress j'ai quitté mon mari. » ; **U8** : « Oui, bien manger équilibré. » ; **U9** : « Oui, une bonne hygiène de vie, est bonne pour le moral, elle aide au bon fonctionnement du cerveau. » ; **U10** : « Oui, prendre soin de soi c'est la base pour commencer à se sentir mieux (avoir un rythme de vie, des automatismes). » ; **U11** : « L'anxiété est pour moi la cause et la conséquence de la perte de repères. Garder des repères dans la vie quotidienne permet de se sentir moins angoissée. », ; **U12** : « Oui, je fais du sport et je vais mieux. » ; **U13** : « Sport et sorties. » ; **U14** : « Se sentir mieux physiquement, pouvoir bouger et organiser ses loisirs. Avoir une bonne estime de soi. » ; **U15** : « En mangeant des repas moins chargés le soir et diminution du café et de l'alcool le soir. » ; **U16** : « supprimer l'alcool et la cigarette ».

Non :

U1 : « Non, cela dépend de la situation » ; **U2** : « Non, ce sont les personnes autour de moi qui me rendent anxieuse, j'ai un manque de confiance » ; **U3** : « Non, car la société d'aujourd'hui fait que le gens sont plus stressés, angoissés, agressifs... » ; **U4** : « Non, pour moi l'anxiété est dans la nature des gens. » ; **U5** : « Meilleures conditions de vie au travail avec des heures régulières. » ; **U6** : « Non, parce que je suis une éponge émotionnelle et que tout ce qui touche à ma famille m'affecte en permanence. » ; **U7** : « Non, Anxiété, stress, panique, sont des phénomènes neurologiques. » ; **U8** : « Non, Je suis d'un tempérament anxieux et nerveux, je dramatise beaucoup. » ; **U9** : « Non, Difficile de répondre à cette question pour moi c'est au cas par cas et l'importance de ses problèmes. » ; **U10** : « Non, car j'ai une bonne hygiène de vie. »

- **Question 21** : *Si vous êtes suivi ou avez été suivi par un psychologue, qu'est-ce que cela vous a apporté ?*

Oui dans le passé :

U1 : « En cure (Hôpital Guillaume Régnier), mais je n'y crois pas c'est de la parlotte moi cela ne regarde que moi et ma conscience » ; **U2** : « Rien du tout, psychologue du travail qui ne faisait que de me prouver que j'avais trop de travail. » ; **U3** : « Rien, Grande déception, pas à l'écoute, « Prenez du Cymbalta, cela va vous décrasser la tête » M'a-t-on dit » ; **U4** : « Pour moi, comme je l'ai dit à mon médecin cela ne m'a rien apporté. » ; **U5** : « Aucun résultat. » ; **U6** : « Une meilleure compréhension du trouble et des outils. » ; **U7** : « L'occasion de me libérer la parole. » ; **U8** : « Des explications sur ce qu'il s'est passé... » ; **U9** : « J'étais plus sereine après avoir vu mon psychologue » ; **U10** : « De comprendre des choses de la vie et d'accepter la mort de mes deux enfants. » ; **U11** : « Une écoute et un réconfort. » ; **U12** : « Du bien, c'était pour une phobie (peur de conduire). » ; **U13** : « Calme et apaisement, ainsi que de la détente. » ; **U14** : « Pouvoir parler. » ; **U15** : « Sortir du *burn-out*. » ; **U16** : « A cette époque je vivais une forte dépression, l'intervention du psychiatre, était selon mon médecin indispensable et cela m'a beaucoup aidé à me soigner. » ; **U17** : « Une meilleure compréhension des angoisses. » ; **U18** : « Libération de crises d'angoisse et moins de stress. »

Oui actuellement :

U1 : « Parler et comprendre un peu ma maladie. » ; **U2** : « Je peux vider mon sac. » ; **U3** : « Détente, maîtrise de soi. » ; **U4** : « Du soutien, par la parole pouvant se libérer un peu des soucis. » ; **U5** : « Sécurité, confiance. » ; **U6** : « Cela me permet d'évacuer ce qui me pèse, de pleurer sans le faire subir à mes enfants. Le médicament n'est qu'une béquille temporaire, voir ma psychologue est mon véritable traitement. » ; **U7** : « TCC (en cours). » ; **U8** : « Pas grand-chose. »

- **Question 24** : *Seriez-vous prêt à remplacer votre médicament anxiolytique par un médicament antidépresseur ? (Question s'adressant aux personnes ne prenant pas d'antidépresseur).*

U1 : « Je le connais ça me convient parfaitement. » ; **U2** : « J'ai peur de devenir dépendant. » ; **U3** : « Je l'ai déjà fait, je suis passé par une cure de désintoxication (2 mois à l'hôpital). » ; **U4** : « Je souffre de bipolarité, les antidépresseurs sont contre indiqués ou à prendre avec précaution. » ; **U5** : « Avec du recul, l'antidépresseur que je prenais, m'endormait et je pense que la copaxone® me fatiguait aussi beaucoup. » ; **U6** : « Cela peut être une aide en cas d'impact à long terme de l'anxiété sur l'humeur. » ;

U7 : « Mon psy me le recommande mais j'ai peur de devenir toute mole et que l'on veut que j'en prenne. » ; **U8** : « Je pense qu'il est plus difficile de se défaire d'un antidépresseur au long terme (phénomène de rebond et dépendance beaucoup plus important. » ; **U9** : « J'ai été sous antidépresseurs plusieurs années et j'étais très fatiguée. » ; **U10** : « Je n'ai pas changé car je tolère bien mon médicament. » ; **U11** : « Ayant déjà les deux je ne sais pas si c'est possible. » ; **U12** : « C'est au médecin d'en décider ! » ; **U13** : « Je veux rester maître de moi-même, cela me ferait peur de devoir me soumettre à un traitement au long cours. Mon anxiété actuelle est liée à des événements de la vie, je sais que le temps peut m'aider à passer cela. » ; **U14** : « J'ai une pathologie d'Ehlers-Danlos étiquetée depuis 2010 et aucun anti dépresseur n'est bon pour moi il est même fortement déconseillé dans le protocole. » ; **U15** : « Je suis très satisfait du mien ».

Une personne déjà sous antidépresseurs écrit : « Mon médecin me recommande de garder mon anxiolytique ».

- **Question 25** : *Les médecines alternatives (aromathérapie, phytothérapie, homéopathie), qu'en avez-vous pensé ?*

U1 phytothérapie : « Cela fait trop longtemps que je prends des psychotropes, mon corps ne réagit plus si c'est léger. Mais je prends de la valériane qui fonctionne bien sur mon sommeil. » (*Question 26 prêt à changer ? Je ne sais pas*)

U2 phytothérapie : « plus qu'une alternative, je pense que la phytothérapie permet d'accroître la qualité du sommeil. »

U3 phytothérapie « totalement inefficace pour moi » (*Question 26 prêt à changer ? Oui*)

U4 phytothérapie : « Je suis sous Temesta depuis 2009 (trop long), avec traitement par phytothérapie, je ne retrouve pas un meilleur sommeil

U5 phytothérapie : « Pas assez efficace » (*Question 26 prêt à changer ? Oui*)

U6 homéopathie : « Sans effet »

U7 homéopathie : « Ça repose et ça calme, ça ne fait pas tout. »

U8 homéopathie : « L'homéopathie, dans la journée, mais cela ne m'a pas aidé alors que mon Atarax® m'aide mieux. » (*Question 26 prêt à changer ? Non*)

U9 homéopathie : « J'aimerais bien, mais cela ne suffisait pas. » (*Question 26 prêt à changer ? Oui*)

U10 homéopathie : « Que du bien, après tout dépend du degré de pathologie que l'on a. »

U11 aromathérapie : « Très agréable. »

U12 phytothérapie et homéopathie : « Ça ne m'a pas amélioré. » (*Question 26 prêt à changer ? Je ne sais pas*)

U13 aromathérapie et homéopathie : « C'est plus naturel, ça peut aider contre l'anxiété et le stress mais cela met plus de temps à agir que le médicament et parfois cela ne suffit pas à diminuer l'anxiété. » (*Question 26 prêt à changer ? Je ne sais pas*)

U14 aromathérapie, homéopathie, phytothérapie : « Accidenté depuis plus de 40 ans j'ai tout essayé pour ne pas souffrir. » (*Question 26 prêt à changer ? Non*)

U15 aucune : ça serait pas mal (consommation > 3 ans) (*Question 26 prêt à changer ? Oui*)

Annexe 8 : Propositions d'améliorations dans la prise en charge des troubles anxieux associés à la prise de benzodiazépines anxiolytiques.



Information du patient sur son médicament (règles de l'utilisation raisonnable des benzodiazépines anxiolytiques, conseils d'hygiène de vie)



Optimisation de la coordination entre les professionnels de santé (médecin traitant, psychiatres et psychologues, pharmacien...)



Proposition d'obligation de réévaluation trimestrielle de la prescription par un médecin spécialiste.



Inscription des benzodiazépines sur la liste des médicaments assimilés stupéfiants.



Eventuel déremboursement des benzodiazépines anxiolytiques ou remboursement conditionné à 3 mois au maximum dans une année avec exceptions



Essai des médecines alternatives ou complémentaires avant la mise en place d'une benzodiazépine anxiolytique chez un patient anxieux



Remplacer la benzodiazépine anxiolytique par un traitement antidépresseur lorsque la consommation de la benzodiazépine dépasse 12 semaines et est prise quotidiennement.



Suppression des benzodiazépines le soir au coucher

U.F.R. DE PHARMACIE DE RENNES

N°

**LE DIGUERHER Camille. - Consommation chronique de benzodiazépines
anxiolytiques en ville : ressenti des patients et axes d'amélioration.**

109 feuilles., 17 illustrations., 5 tableaux, 30 cm.- Thèse : Pharmacie ; Rennes 1 ; 2021 ;
N° .

Résumé :

Les benzodiazépines anxiolytiques sont des médicaments encore trop prescrits en France et à travers le monde malgré les tentatives de régulation de consommation instaurées par les instances de santé. Pourtant, il existe un arsenal d'alternatives thérapeutiques pouvant prendre en charge l'anxiété et n'exposant pas aux nombreux effets indésirables, et notamment celui de la dépendance, causés par les benzodiazépines.

Pour comprendre les freins à la diminution drastique de la consommation de benzodiazépines anxiolytiques en France, une enquête à l'officine a été proposée aux patients consommant sur une durée de plus de 3 mois leur médicament. Le but de cette enquête a été de relever les connaissances et les attentes des patients sur leur médicament et ses alternatives afin de proposer des améliorations thérapeutiques et réglementaires quant à la prise en charge du patient anxieux.

Rubrique de classement : MÉDECINE ET SANTÉ

Mots-clés : Benzodiazépines, Consommation Chronique, Alternatives
Thérapeutiques, Ressenti, Patient, Enquête, Officine, Pharmacie

Mots-clés anglais MeSH : Benzodiazepines, Chronic Consumption, Therapeutic
Alternatives, Feeling, Patient, Survey, Pharmacy

JURY:

Président : Monsieur Verhnet Laurent

Assesseurs : Mr Bellay Romain
Mme Rouault Stéphanie
Dr Duprez Ronan
