

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2010



THESE N° 3121 / 1

BENZODIAZEPINES ET PERSONNES AGEES :
HABITUDE INTERVENTIONNELLE SUR LES PRESCRIPTIONS
DANS UN SERVICE DE GERIATRIE

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE



Présentée et soutenue publiquement le : 24 SEPTEMBRE 2010

PAR

Jean-Louis LABARRIERE

Né le 13 Janvier 1969 à Montreuil sous Bois (93)

Directrice de Thèse : Docteur Marie-Laure LAROCHE

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur Thierry DANTOINE

- Président

Monsieur le Professeur Daniel BUCHON

- Juge

Madame le Docteur Marie-Laure LAROCHE

- Juge

Madame le Docteur Valérie GRAVAL-HUGEDEE

- Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur VALLEIX Denis

ADRESSEURS : Monsieur le Professeur LASKAR Marc
Monsieur le Professeur MOREAU Jean-Jacques
Monsieur le Professeur PREUX Pierre-Marie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

- C.S = Chef de Service

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATIQUE
AUBARD Yves (C.S)	GYNECOLOGIE - OBSTETRIQUE
BEAULIEU Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
BEDANE Christophe (C.S)	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (C.S)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (C.S)	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
BONNAUD François (C.S)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (C.S)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATIQUE
CLAVERE Pierre (C.S)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (C.S)	PSYCHIATRIE ADULTES
COGNE Michel (C.S)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S)	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DE LUMLEY WOODYER Lionel (Sur 31/08/2011)	PEDIATRIE
DENIS François (Sur 31/08/2011)	BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
DESCOTTES François (Sur 31/08/2013)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (C.S)	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
DUMAS Jean Philippe (C.S)	UROLOGIE
DUMONT Daniel	MEDECINE ET SANTE DU TRAVAIL
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FEISS Pierre	ANESTHESIOLOGIE et REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (C.S)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN Marie-Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (C.S)	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (C.S)	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (C.S)	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques (C.S)	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S)	NEUROCHIRURGIE

MOULIES Dominique (C.S)
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie (C.S)
PARAF François
PLOY Marie Cécile (C.S)
PREUX Pierre Marie
 PREVENTION
RIGAUD Michel (sur 31/08/2010)
ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (C.S)
SAUTEREAU Denis (C.S)
SAUVAGE Jean-Pierre (sur 31/08/2011)
STURTZ Franck (C.S)
TEISSIER-CLEMENT Marie Pierre
 METABOLIQUES
TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel (C.S)
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (sur 31/08/2011)
VERGNENEGRE Alain (C.S)
 PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)
YARDIN Catherine (C.S)

CHIRURGIE INFANTILE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
 BACTERIOLOGIE, VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE, HEPATOLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES

RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE – CHIRURGIE GENERALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 EPIDEMIOLOGIE – ECONOMIE DE LA SANTE et

MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES
 CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENGERG Daniel
ANTONINI Marie Thérèse (C.S)
BERTHOUMIEU Sylvie
BOUEILLE Bernard
CHABLE Héléne
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESCLAIRE François
FUNALOT Benoît
HANTZ Sébastien
LAROCHE Marie Laure
LE GUYADER Alexandre
MOUNIER Marcelle
 HOSPITALIERE
PICARD Nicolas
QUELVEN-BERTIN Isabelle
TERRO Faraj
VERGNE-SALLE Pascale
VINCENT François
WEINBRECK Nicolas

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
 PARASITOLOGIE – MYCOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 ANATOMIE – CHIRURGIE DIGESTIVE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 BACTERIOLOGIE - VIROLOGIE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 BACTERIOLOGIE – VIROLOGIE – HYGIENE

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 BIOLOGIE CELLULAIRE
 THERAPEUTIQUE
 PHYSIOLOGIE
 ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François

NEUROCHIRURGIE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel
BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie
PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE
 MEDECINE GENERALE

A mes parents

Pour leur soutien constant et sans faille.

Au Docteur Valérie GRAVAL-HUGEDEE

Pour tout son enseignement, sa patience et les encouragements qu'elle a su me prodiguer.

Au Professeur Thierry DANTOINE

Professeur des Universités. Médecine Interne

Gériatrie et Biologie du Vieillissement. Médecin des Hôpitaux

Pour avoir accepté de présider mon jury et pour son enseignement lors de mon passage dans le service de Post Urgence Gériatrique.

Aux Docteurs Catherine CHAILLOU-VAURIE, Isabelle LASSAGNE, Elisa LASSENE et Christine LAC.

Pour leur soutien et encouragements dans le service de Médecine Gériatrique de l'Hôpital de Tulle

Au Professeur Louis MERLE

Médecin des Hôpitaux. Pharmacologie Clinique.

Au Docteur Marie-Laure LAROCHE.

Pharmacologie Clinique.

Pour m'avoir guidé et aidé dans la rédaction de cette thèse.

SOMMAIRE

1. Résumé	9
2. Introduction	10
3. Généralités	11
3.1. Historique	11
3.2. Pharmacologie des benzodiazépines	12
3.2.1. Formules chimiques générales.....	12
3.2.3. Pharmacocinétique.....	14
3.2.3.1. Résorption.....	14
3.2.3.1.1. Orale.....	14
3.2.3.1.2. Intramusculaire.....	15
3.2.3.1.3. Rectale.....	15
3.2.3.1.4. Intraveineuse.....	15
3.2.3.1.5. Sous-cutanée.....	15
3.2.3.2. Distribution.....	15
3.2.3.3. Biotransformation.....	16
3.2.3.4. Excrétion.....	18
3.2.4. Propriétés communes.....	19
3.2.4.1. Activité anxiolytique.....	20
3.2.4.2. Activité sédatrice et hypnotique.....	20
3.2.4.3. Activité myorelaxante.....	21
3.2.4.4. Activité anticonvulsivante.....	21
3.2.4.5. Activité amnésiante.....	22
3.2.4.6. Autres activités.....	22
3.2.5. Indications.....	22
3.2.5.1. Anxiété.....	22
3.2.5.2. Troubles du sommeil.....	23
3.2.5.3. Épilepsie.....	23
3.2.5.4. Anesthésie.....	24
3.2.5.5. Contractures musculaires.....	24
3.2.5.6. Autres indications.....	24
3.2.6. Effets secondaires et indésirables.....	25
3.2.6.1. Syndrome de sevrage et dépendance.....	25
3.2.6.2. Syndrome d'amnésie automatisée.....	26
3.2.6.3. Autres effets indésirables.....	26
3.2.7. Contre-indications.....	27
3.2.7.1. Absolues.....	27
3.2.7.2. Relatives.....	27
3.3. Molécules retrouvées dans l'étude	27
3.4. Problématiques de la prescription des benzodiazépines chez les personnes âgées	28
3.4.1. Données épidémiologiques.....	29

3.4.1.1.	Consommation générale	29
3.4.1.2.	Incidence des nouvelles prescriptions	30
3.4.1.3.	Usage à long terme	31
3.4.2.	Risques induits par la consommation des benzodiazépines	31
3.4.2.1.	Chutes	31
3.4.2.2.	Altération des fonctions cognitives	33
3.4.2.3.	Accidents de la voie publique	33
3.4.3.	Bénéfices à l'arrêt des benzodiazépines	35
3.5.	Recommandations pour l'arrêt des benzodiazépines	36
3.5.1.	Modalités de réalisation de l'arrêt	36
3.5.2.	Efficacité de la réduction progressive des doses	36
3.5.3.	Efficacité de la réduction associée à des prescriptions d'autres psychotropes	36
3.5.4.	Bénéfice des thérapies cognitivo-comportementales associées à l'arrêt progressif ³⁸	
4.	Objectifs de l'étude	39
4.1.	Objectif principal.....	39
4.2.	Objectifs secondaires.....	39
5.	Méthodologie.....	40
5.1.	Type d'étude.....	40
5.2.	Population étudiée.....	40
5.3.	Mode de recrutement.....	40
5.4.	Mode de recueil.....	41
5.5.	Intervenants	41
5.6.	Interventions	42
5.7.	Variables recueillies	43
5.7.1.	Variables qualitatives	43
5.7.2.	Variables quantitatives	45
5.7.3.	Codage des variables	46
5.8.	Statistiques	46
6.	Résultats.....	47
6.1.	Population	47
6.1.1.	Profil de la population étudiée	47
6.1.2.	Motifs d'hospitalisation.....	48
6.1.3.	Paramètres biologiques	48
6.1.3.1.	Fonction rénale	48
6.1.3.2.	Poids des patients	48
6.1.3.3.	L'albuminémie	49
6.1.3.4.	La fonction hépatique.....	49
6.1.3.5.	L'hémoglobininémie	49
6.1.4.	Antécédents	50
6.2.	Médicaments	50
6.2.1.	Traitements généraux	53
6.2.1.1.	Système nerveux (ATC=N).....	53

6.2.1.2.	Voies digestives et métabolisme (ATC=A)	54
6.2.1.3.	Sang et organes hématopoïétiques (ATC=B).....	55
6.2.1.4.	Système cardio-vasculaire (ATC=C)	55
6.2.2.	Benzodiazépines.....	56
6.2.2.1.	Répartition entre les différentes spécialités.....	56
6.2.2.2.	Conformité en regard de l'AMM	57
6.3.	Interventions réalisées	58
6.3.1.	Arrêt des médicaments	58
6.3.2.	Diminution des posologies	59
6.3.3.	Changement de principe actif.....	59
6.3.4.	Introduction de nouvelles molécules.....	60
6.3.5.	Prescriptions non modifiées	60
6.4.	État des lieux des prescriptions avant et après hospitalisation.....	61
6.5.	Le cas des patients avec 2 benzodiazépines	64
6.6.	Conformité des interventions	65
7.	Discussion.....	67
7.1.	Rappel des principaux résultats.....	67
7.2.	Différences avec les recommandations HAS	67
7.3.	Prévalence supérieure dans la population étudiée.....	68
7.4.	Difficulté quotidienne	68
7.5.	Thérapeutiques alternatives	69
7.6.	Changement vers le Zolpidem	70
7.7.	Pas de données fiables sur les durées de prescription	71
7.8.	Devenir des modifications thérapeutiques.....	71
8.	Conclusion	73
	Annexe	74
	Bibliographie	76
	SERMENT D'HIPPOCRATE.....	79

1. Résumé

Les benzodiazépines sont des molécules prescrites fréquemment en pratique courante. Une récente recommandation de l'HAS propose des solutions pour arrêter ou diminuer ces thérapeutiques. En observant les prescriptions au sein du Service de Médecine Gériatrique de l'Hôpital de Tulle nous avons établi un état des lieux de ces prescriptions. Dans le même temps d'étude nous avons observé les pratiques des Gériatres attachés à ce service. Sur les 187 observations de cette étude, 90 présentaient des benzodiazépines, ce qui fait 48,1% des patients. 47,3% de ces prescriptions respectaient l'AMM. A l'issue de l'hospitalisation, après intervention, 66,7% des prescriptions étaient dans l'AMM. 70% des benzodiazépines à demi-vie longue ont été modifiées. 58,4% des patients n'avaient pas ou plus de benzodiazépines dans leur traitement.

2. Introduction

Les benzodiazépines sont des molécules largement prescrites dans la population générale. Les personnes âgées sont parmi les plus exposées à ces molécules, de plus, elles sont souvent traitées depuis longtemps. Plusieurs études ont classé les benzodiazépines dans les médicaments potentiellement inappropriés [1-3]. Le Résumé des Caractéristiques du produit (RCP) précise que la prescription ne doit pas dépasser 12 semaines, période de décroissance comprise. Le RCP fait aussi mention au fait qu'il faut, dans une population âgée de plus de 65 ans diminuer les doses de moitié. La Haute Autorité de Santé (HAS) [4] a proposé en 2007 des recommandations pour arrêter ou diminuer les benzodiazépines. L'arrêt de ces médicaments est difficile du fait de leurs propriétés.

Je préciserai dans un premier temps quelques généralités concernant ces médicaments. Ensuite, je décrirai l'objectif de cette étude, c'est-à-dire essayer, au cours d'une hospitalisation dans un service de gériatrie de se conformer aux recommandations de l'HAS et du RCP. Dans un même temps, je dresserai un état des lieux des prescriptions de benzodiazépines dans une population gériatrique hospitalisée. Quelques mots concernant la méthodologie suivront, puis les résultats chiffrés de cette étude. Et pour finir, une discussion viendra conclure ce travail.

3. Généralités

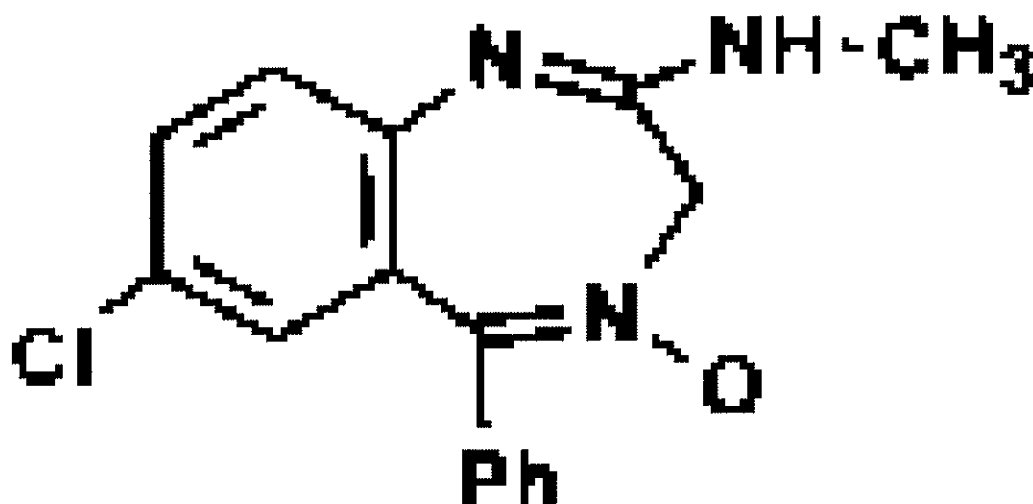
3.1. Historique

C'est en 1891, que Auwers et Von Meyenburg réalisent la première synthèse chimique de benzodiazépine. Au cours des années 30, Leo Sternbach et Dzeiwonski reprennent l'étude de ces molécules. Ces recherches sont rapidement abandonnées. Il faut attendre les années 50 (la décennie prodigieuse de l'industrie pharmaceutique), pour que Sternbach, travaillant alors pour les laboratoires Hoffmann-La Roche, synthétise le Chlordiazépoxyde alors qu'il effectuait des recherches sur les colorants. Dans un premier temps, par un artéfact de synthèse, les molécules se révèlent sans activité, en effet les molécules créées sont des colorants. Mais l'obstination de Earl Reeder (assistant de Sternbach) permit à Sternbach de reprendre ses recherches. En effet, lors de leurs travaux antérieurs, ils avaient synthétisé une quinazoline 3-oxyde au lieu d'une benzodiazépine. Le 15 mai 1958, Leo Sternbach dépose un brevet pour le Chlordiazépoxyde (Librium®) et la saga des benzodiazépines peut commencer. Suivra ensuite la synthèse du Diazépam (Valium®) en 1959 dans le même temps que les premiers essais cliniques du Chlordiazépoxyde. En 1961, c'est le début de la commercialisation du Chlordiazépoxyde en France (Librax®). Il faudra attendre 1965 pour voir arriver le premier hypnotique, le nitrazépam (Mogadon®). En 1977, les récepteurs spécifiques des benzodiazépines sont enfin découverts, il s'agit de récepteurs agissant par le biais d'un canal chlore proche des récepteurs GABA.

3.2. Pharmacologie des benzodiazépines

3.2.1. Formules chimiques générales

Le suffixe « azépine » fait référence à un cycle de 7 atomes. C'est un hétérocycle dont 2 sommets sont occupés par de l'azote, permettant trois variants, les diazépines 1-4, 1-5 et 2-3. À cette structure est adjoint un cycle benzénique, d'où le terme benzodiazépine



Chlordiazépoxyde

3.2.2. Mécanisme d'action

Depuis 1977, on sait que les benzodiazépines agissent par le biais du GABA (acide γ aminobutyrique). Braestrup et Squires [5], ainsi que Mölher et Okada [6] ont mis en évidence à l'aide de ligands radioactifs (³H-Diazépam) les relations entre benzodiazépines et système gabaergique.

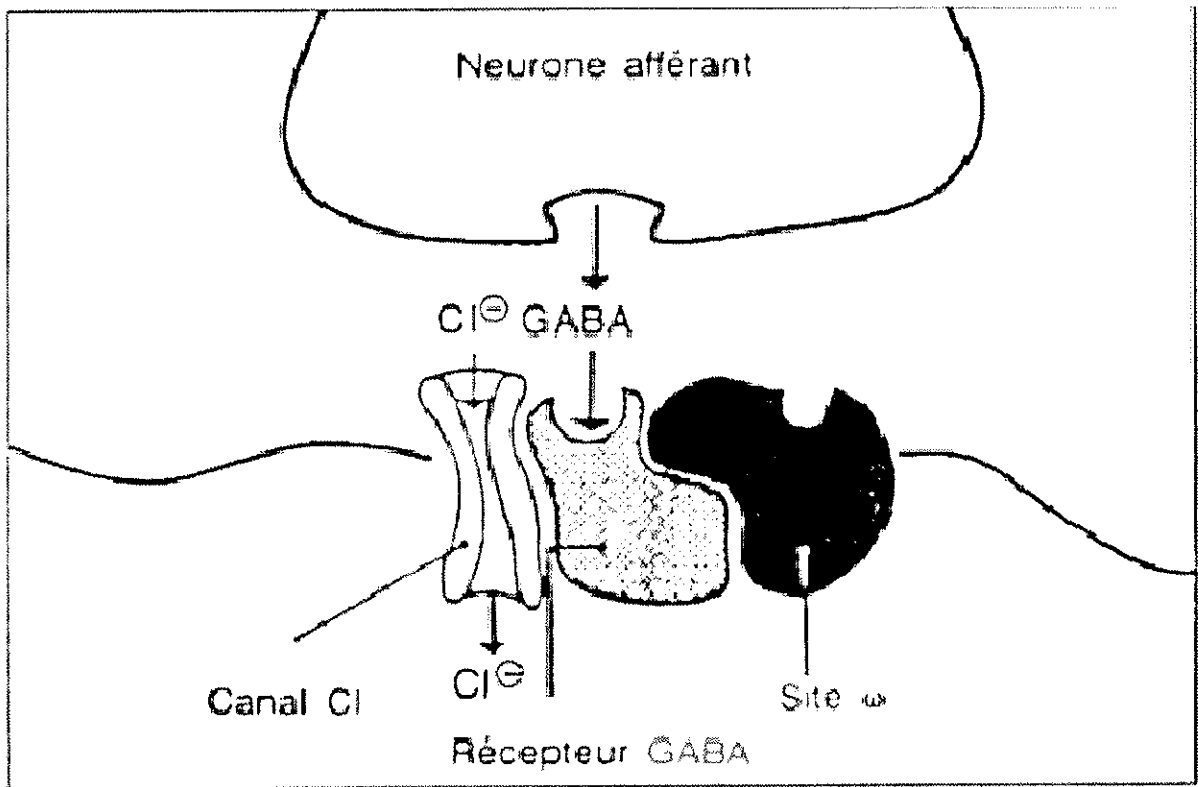


Figure 1. Récepteur GABA-A/Canal chlore

Les benzodiazépines activent le site ω (le site des benzodiazépines) augmentant l'affinité du GABA pour son récepteur. Elles provoquent une hyperpolarisation des cellules post synaptiques, par augmentation de la perméabilité membranaire au chlore et donc une diminution de l'excitabilité cellulaire. Il existe différents sous-types de récepteurs ω , pour le moment, 3 sont identifiés. Les récepteurs gabaergiques sont localisés, en quantités variables, au sein du système limbique, du cortex cérébral, des noyaux gris centraux et du tronc cérébral.

3.2.3. Pharmacocinétique

3.2.3.1. Résorption

Elle est variable selon le mode d'administration, cela détermine en partie la rapidité d'action des différentes molécules.

3.2.3.1.1. Orale

L'absorption se fait en majorité sur la partie haute du tube digestif. Elle est modulée par la présence d'aliments ou d'anti-acides qui ralentissent cette phase. Certaines formes galéniques, tels que les solutés augmentent encore la vitesse d'absorption. Il existe cependant des variations entre les molécules comme on peut le constater sur le tableau ci-dessous.

Résorption rapide (T_{max} 0,5 à 2 h)	
Alprazolam	0,9-2,4 h
Bromazéпам	1-4 h
Chlorazépace Dipotassique	0,75-1 h
Diazéпам	1-1,5 h
Flunitrazéпам	1-1,5 h
Loflazépace	1,5-3 h
Médazéпам	1-3 h
Nitrazéпам	2 h
Oxazéпам	1,5-2 h
Résorption lente (T_{max} >2 h)	
Chlordiazépoхide	2 h
Prazéпам	2 h
Clonazéпам	3 h

Médicaments 3ème édition, tome 4, Vaubourdolle M, Collection le moniteur,

3.2.3.1.2. Intramusculaire

L'absorption est lente, et de plus, le produit précipite au contact des protéines musculaires. Cette voie d'administration n'est pas utilisée en pratique courante.

3.2.3.1.3. Rectale

L'absorption est bonne, c'est la voie préférentielle en pédiatrie. Le Diazépam (Valium®) est administré de cette façon lors de convulsions fébriles des nourrissons, du fait de l'absence de nécessité d'avoir une voie veineuse

3.2.3.1.4. Intraveineuse

Cette voie d'administration favorise le passage massif et rapide des benzodiazépines au niveau du système nerveux central. Cependant du fait de réactions locales et de l'effet dépresseur respiratoire, cette injection doit être lente.

3.2.3.1.5. Sous-cutanée

Cette voie est utilisée lorsque l'on ne dispose pas d'abord veineux, notamment lors d'une prise en charge palliative. La molécule principalement utilisée dans ce cas est le Midazolam, HYPNOVEL®.

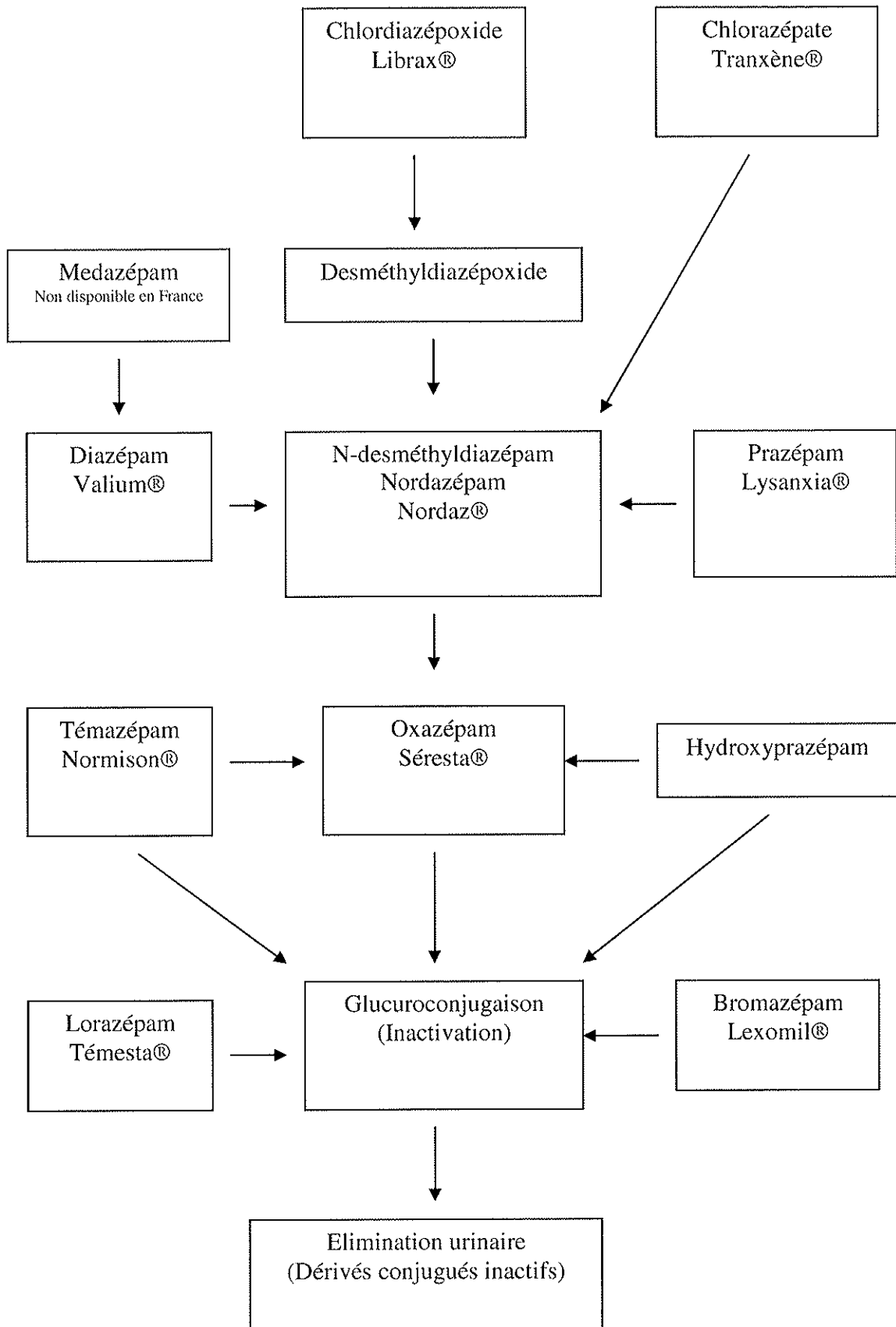
3.2.3.2. Distribution

Pour passer la barrière hémato-encéphalique, les molécules doivent être lipophiles. Cette lipophilie facilite aussi le passage du tractus intestinal, augmentant l'absorption au niveau des muqueuses digestives. La lipophilie intervient de même en augmentant la fixation de ces molécules sur les tissus, cela se traduit par un

volume de distribution élevé. La fixation aux protéines plasmatiques est forte, de l'ordre de 75 à 95%. Les benzodiazépines se fixent principalement à l'albumine. Les modifications de cette liaison sont liées à la variation de la proportion d'acide gras, à l'hypoalbuminémie, ainsi qu'à des facteurs génétiques. La fraction libre dans le sang des benzodiazépines peut être augmentée lors d'un infarctus, d'une hypoalbuminémie, d'un traitement par héparine. Il n'existe pas d'interaction majeure par compétition sur les sites de fixation protéiques. Cependant la fluoxétine (Prozac®) du fait de sa forte affinité pour les protéines plasmatiques peut augmenter la fraction libre de benzodiazépines.

3.2.3.3. Biotransformation

Hormis le Chlordiazépoxyde, dont l'hydrolyse a lieu dans l'estomac, le métabolisme des benzodiazépines est essentiellement hépatique. Les biotransformations sont principalement des déméthylations et/ou des hydroxylations. Souvent ces réactions donnent naissance à des métabolites actifs. Ensuite, la plupart des métabolites subissent une glucuroconjugaison aboutissant à des métabolites inactifs éliminés dans les urines. En pratique, en cas d'insuffisance hépatique, les benzodiazépines dont la biotransformation crée des métabolites actifs doivent être évitées. Les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques jouent aussi un rôle non négligeable dans la durée d'action des benzodiazépines. L'oxazépam, le lorazépam et le bromazépam sont les molécules ne fournissant pas de métabolites actifs. Comme on peut le voir sur le schéma ci-dessous, une grande partie des molécules disponibles fournit des métabolites possédant une activité lors des étapes de biotransformation.



3.2.3.4. Excrétion

L'élimination est essentiellement urinaire sous forme de métabolites inactifs, hydroxylés et conjugués. Les patients insuffisants hépatiques devront être particulièrement surveillés. Sachant que l'équilibre plasmatique est atteint après 5 demi-vies, il est important de connaître les cinétiques de chaque benzodiazépine afin d'éviter les effets indésirables. C'est surtout les risques liés à l'accumulation dont il convient de se méfier. On classe les benzodiazépines en 3 classes pour caractériser les différentes cinétiques d'élimination. Le premier groupe comprend les molécules ne se transformant pas en métabolites actifs et de demi-vie courte ou intermédiaire, il faut préférer ces molécules pour les personnes âgées. Le deuxième groupe est celui des produits avec une demi-vie intermédiaire et quelques métabolites actifs. Enfin le troisième groupe est celui des molécules à demi-vie longue avec de nombreux métabolites actifs. On peut voir les différentes demi-vies et les métabolites actifs sur les tableaux ci-dessous.

Spécialités	DCI	T _{1/2} d'élimination	Métabolites actifs	T _{1/2} d'élimination des métabolites
Benzodiazépines à demi-vie courte (<8 h)				
Séresta®	Oxazépam	8h	∅	∅
Havlane®	Loprazolam	8h	Nr	nr
Normison®	Témazépam	5-8h	Oxazépam	8h
Stilnox®	Zolpidem	2,4h	∅	∅
Imovane®	Zopiclone	5h	N-Oxyde	4h30-7h30

Benzodiazépines à demi-vie intermédiaire (de 8 à 20 h)				
Xanax®	Alprazolam	10-20h	Hydroxy-alprazolam	10-20h
Lexomil®	Bromazépam	20h	Hydroxy-bromazépam	Nr
Vératran®	Clotiazépam	4h	Desméthyl-clotiazépam	4h
Nuctalon®	Estazolam	17h	Nombreux	Nr
Rohypnol®	Flunitrazépam	16-35h	N-desméthyl-flunitrazépam 3-hydroxy-flunitrazépam	23-33h
Témesta®	Lorazépam	10-20h	∅	∅
Noctamide®	Lormétazépam	10h	Lorazépam	10-20h
Mogadon®	Nitrazépam	16-48h	∅	∅

Benzodiazépines à demi-vie longue (> 20 h)				
Urbanyl®	Clobazam	20h	Desméthylclobazam	50h
Tranxène®	Chlorazépate	Nr	Desméthyldiazépam	30-150h
Nordaz®	Desméthyldiazépam	30-150h	Oxazépam	8h
Valium®	Diazépam	32-47h	Desméthyldiazépam	30-150h
Victan®	Loflazépate d'éthyle	77h	Nr	Nr
Lysanxia®	Prazépam	30-150h	3-OH-prazépam	rapide

Nr = non renseigné

3.2.4. Propriétés communes

Les benzodiazépines possèdent un profil commun de propriétés. Classiquement, elles sont anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes, anticonvulsivantes et amnésiantes. La quasi-totalité des molécules possèdent ces

cinq activités, les variations d'intensité sont surtout dues à des différences de pharmacocinétique.

3.2.4.1. Activité anxiolytique

Dans la pharmacopée, les benzodiazépines appartiennent aux tranquillisants mineurs, par opposition aux neuroleptiques classés comme tranquillisants majeurs. Elles sont inefficaces dans le traitement des psychoses et n'ont pas d'efficacité, prescrites seules, dans le traitement des dépressions. Elles se différencient aussi des neuroleptiques par l'absence de manifestations extrapyramidales. L'activité anxiolytique se manifeste par une amélioration des sensations liées à l'angoisse. Il est très difficile de mettre en évidence l'effet anxiolytique, cela nécessite des protocoles expérimentaux complexes. De plus, la différenciation des propriétés anxiolytiques et hypnotiques est dose dépendante. Les anxiolytiques à forte dose sont souvent hypnotiques et les hypnotiques à faible dose ont une activité anxiolytique.

3.2.4.2. Activité sédatrice et hypnotique

Les propriétés sédatrices sont associées aux propriétés anxiolytiques, c'est un effet secondaire de l'anxiolyse. En effet, les troubles du sommeil liés à l'angoisse se produisent en général en début de nuit. Ce sont des insomnies d'endormissement et l'activité anxiolytique, agissant à ce niveau facilite le sommeil. Les benzodiazépines possédant un profil plus spécifiquement hypnotique diminuent la durée d'endormissement. Ce sont généralement des molécules de demi-vie courte possédant peu de métabolites actifs. On observe parfois un effet rebond à l'arrêt de

ces traitements avec une augmentation de la périodicité du sommeil paradoxal entraînant de nombreux rêve ou cauchemars.

3.2.4.3. Activité myorelaxante

L'activité myorelaxante est liée à une action médullaire. Les benzodiazépines ont une action directement inhibitrice sur les réflexes poly-synaptiques supra médullaires. Cet effet est habituellement discret aux doses usuelles. On peut le mettre à profit dans quelques indications précises, dans le cas du tétanos, c'est le Diazépam utilisé à forte dose qui permet de réduire les contractures musculaires induites par cette maladie. En pratique plus courante, le Tétrazépam est prescrit dans les contractures musculaires.

3.2.4.4. Activité anticonvulsivante

Agissant par une diminution des transmissions gabaergiques, les benzodiazépines possèdent une action anticonvulsivante. Seules trois molécules sont utilisées dans ce cadre : le Diazépam, le Clonazépam et le Clobazam. Le Clobazam (Urbanyl®) est utilisé en traitement de fond en association avec d'autres anticonvulsivants. Le Diazépam (Valium®) et le Clonazépam (Rivotril®) sont plus des médicaments d'urgence en cas de crise convulsive.

3.2.4.5. Activité amnésiante

De part leur action gabaergique, les benzodiazépines ont des propriétés amnésiantes. Agissant principalement sur la mémoire à court terme, cette propriété est mise à profit dans les anesthésies de courte durée ou dans la prise en charge palliative. Lorsque l'indication est claire et respecte l'AMM ces prescriptions ne posent pas de problème particulier. D'autres situations, notamment lors de prescription au long cours ou dans le cadre de détournement d'usage en vue d'une soumission chimique peuvent révéler un aspect nocif de cette propriété.

3.2.4.6. Autres activités

Les benzodiazépines possèdent aussi une activité orexigène, propriété surtout mise en évidence dans les études sur les animaux. Elles provoquent aussi une diminution de la motilité digestive.

3.2.5. Indications

3.2.5.1. Anxiété

Les propriétés anxiolytiques des benzodiazépines les placent au premier rang des thérapeutiques pour le traitement de l'anxiété. L'expression de cette propriété anxiolytique atteint son maximum en quelques jours. Le résumé de caractéristiques du produit (RCP) fait référence à ceci en autorisant la prescription pendant une durée de 12 semaines. Les indications sont donc : l'anxiété généralisée, l'anxiété

réactionnelle, l'anxiété associée à une maladie somatique, les crises d'angoisse, en traitement d'appoint au cours des névroses.

3.2.5.2. Troubles du sommeil

Pour les patients ayant des troubles du sommeil, il est préférable d'utiliser une benzodiazépine à demi-vie courte. Celle-ci agira au moment de l'endormissement et aura peu de rémanence le lendemain. Du fait de la part importante de l'anxiété dans les troubles du sommeil de type difficulté d'endormissement, les benzodiazépines ont leur place par leur activité anxiolytique. En cas d'anxiété persistante au cours de la journée, il est possible d'utiliser des molécules de durée d'action plus prolongée. Cependant le traitement doit être aussi bref que possible, d'une durée maximum de 4 semaines, période de décroissance incluse. Majoritairement, en cas de troubles transitoire du sommeil, la durée de prescription est plutôt de l'ordre de quelques jours.

3.2.5.3. Épilepsie

Le Clonazépam (Rivotril®) possède une forte activité anticonvulsivante. Il est actif tant per os que par voie intraveineuse. Cependant son effet s'épuise rapidement, cela limite donc son utilisation au long cours. Lors de crises d'épilepsie il est d'une grande utilité. Pour les convulsion hyperthermiques de l'enfant, c'est le Diazépam (Valium®) par voie intra rectale qui reste la molécule de référence, principalement du fait de sa facilité d'administration dans cette situation de crise. Une autre molécule possède une bonne activité anti-épileptique, le Clobazam (Urbanyl®), mais il ne peut être utilisé seul.

3.2.5.4. Anesthésie

Lors d'actes médicaux désagréables, le Midazolam (Hypnovel®), du fait de sa demi-vie courte et de son fort potentiel amnésiant est une molécule de choix, pouvant être administrées sous différentes voies, intramusculaire, intraveineuse ou orale. On peut aussi utiliser le Chlorazépate Dipotassique (Tranxène®) ou le Flunitrazépam (Narcozep®).

3.2.5.5. Contractures musculaires

Lors de contractures musculaires, dans le cadre des lombosciatiques, le tétrazépam (Myolastan®) peut être utilisé à la dose de 75 à 100 mg par jour. Pour les contractures du tétanos, c'est le Diazépam (Valium®) à forte dose, de l'ordre de 500 mg ou plus si nécessaire. De telles doses nécessitent d'être en secteur hospitalier du fait de la dépression respiratoire induite.

3.2.5.6. Autres indications

Lors de pathologies fortement anxiogènes comme l'infarctus, les benzodiazépines ont leur place, non pas comme traitement causal, mais pour diminuer l'anxiété. Dans le cadre des soins palliatifs, pour accompagner la fin de vie, elles sont souvent utiles afin de permettre un apaisement de l'angoisse, fréquente à ce moment là.

3.2.6. Effets secondaires et indésirables

Comme toutes molécules actives, les benzodiazépines ont des effets secondaires. Du fait de leur profil sédatif et anxiolytique, la somnolence est très fréquente, ceci représente un risque pour les conducteurs de machines et d'automobiles. L'effet myorelaxant entraîne des hypotonies musculaires.

3.2.6.1. Syndrome de sevrage et dépendance

Le RCP des benzodiazépines notifie précisément que la durée de prescription est de maximum 12 semaines (6 semaines pour les hypnotiques). Couramment, cette durée n'est pas respectée. Cela expose le patient à une dépendance physique et psychique. Cette dépendance se manifeste aussi lorsque les benzodiazépines sont utilisées aux doses thérapeutiques et pour une durée conforme aux recommandations. A l'arrêt du traitement, il existe souvent une récurrence des phénomènes anxieux. Le syndrome de sevrage apparaît plus rapidement avec les benzodiazépines à demi-vie courte, du fait de la diminution plus rapide des taux plasmatiques. En général, les premiers signes du sevrage apparaissent entre 1 et 5 jours après l'arrêt du traitement. Sa présentation polymorphique ne permet pas toujours un diagnostic aisé. Cela peut se traduire par : des crises convulsives, des hallucinations, une dépersonnalisation, de l'anorexie, un goût métallique dans la bouche, une hypersensibilité au toucher, des douleurs, une intolérance au bruit ou à la lumière. Associé à un phénomène de rebond de la symptomatologie anxieuse, ce syndrome peut être très impressionnant et égarer le clinicien. Le traitement consiste en une réintroduction de la même molécule, aux mêmes doses, puis un arrêt encore plus progressif.

3.2.6.2. Syndrome d'amnésie automatisme

Cet effet est rare et grave. On observe une amnésie antérograde débutant précocement après la prise médicamenteuse, d'installation progressive et persistant plusieurs heures. Parfois on note une désinhibition entraînant un automatisme. Ceci peut se présenter sous plusieurs formes selon la personnalité du patient, ce peut être une désinhibition sexuelle, agressive ou verbale... Après la sédation de la crise, survient une anxiété post-critique. En effet, l'association de l'amnésie et de la levée d'inhibition conduit les patients à rechercher quels furent leurs actes durant cette période. Ceci est générateur d'angoisse. Cet effet est majoré par la prise concomitante d'alcool.

3.2.6.3. Autres effets indésirables

Chez les sujets âgés, la diminution de la vigilance et le risque d'encombrement bronchique sont majorés. On note de très rares cas d'effets cutanés, de type rash ou éruptions maculo papuleuses. De façon anecdotique, des cas d'hypersalivation des nouveaux nés encéphalopathiques sous Clonazépam. Enfin, exceptionnellement, des troubles sexuels, des gynécomasties, des arythmies ventriculaires ont été rapportés.

3.2.7. Contre-indications

3.2.7.1. Absolues

En cas antécédent d'hypersensibilité connue au produit, il est inutile de réintroduire une molécule ayant déjà provoqué une réaction allergique chez un patient.

L'insuffisance respiratoire sévère est aussi une contre-indication du fait de l'action dépressive de ces molécules.

Dans le même cadre, les patients souffrant du syndrome d'apnée du sommeil ne doivent pas recevoir de benzodiazépines.

En cas d'insuffisance hépatique sévère, le patient est exposé au risque de survenue d'encéphalopathie du fait du métabolisme hépatique de ces molécules

3.2.7.2. Relatives

En cas de myasthénie, les benzodiazépines sont contre-indiquées.

Pour les insuffisance hépatiques chroniques, il est préférable de ne pas utiliser de benzodiazépines, mais si cela est nécessaire, on préférera celles ne possédant pas de métabolites actif et à demi-vie courte.

3.3. Molécules retrouvées dans l'étude

Le nombre de molécules disponibles dans la pharmacopée française est relativement important. 11 molécules appartenant aux benzodiazépines ou aux molécules apparentée ont été retrouvées dans cette étude.

Pour compléter la liste des molécules disponibles en France, il faut ajouter : le Chlordiazépoxyde, le Clonazépam, le Diazépam, l'Estazolam, le Flunitrazépam, le Loprazolam, le Midazolam, le Nitrazépam, le Nordazépam, le Témazépam, le Tétrazépam et le Triazolam.

Les benzodiazépines :

- L'Alprazolam, le XANAX®
- Le Bromazépam, LEXOMIL®
- Le Clorazépate Dipotassique, TRANXÈNE®
- Le Clotiazépam, VÉRATRAN®
- Le Lorazépam, TEMESTA®
- Le Lormétazépam, NOCTAMIDE®
- L'Oxazépam, SERESTA®
- Le Prazépam, LYSANXIA®

Les molécules apparentées :

- Le Zolpidem, STILNOX®
- Le Zopiclone, IMOVANE®

3.4. Problématiques de la prescription des benzodiazépines chez les personnes âgées

En 2007, l'HAS a publié des recommandations pour la diminution ou l'arrêt des benzodiazépines dans la population âgée. L'argumentaire s'inspire de l'AMM des benzodiazépines.

3.4.1. Données épidémiologiques

3.4.1.1. Consommation générale

Depuis quelques années, les benzodiazépines sont devenues un problème de santé publique.

En 1998, Paternity *et al.* [7] publient une étude sur les conséquences cognitives et vasculaires du vieillissement. Sur une cohorte de 1389 patients (815 hommes et 574 femmes), ils mettent en évidence que 1/3 des femmes et 1/5 des hommes avaient pris un psychotrope au cours du mois précédent. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'un hypnotique ou d'un anxiolytique.

Fourrier *et al.* [8] publient en 2001 une étude portant sur 2792 patients âgés de plus de 65 ans. Cette étude vise à mettre en évidence la consommation de benzodiazépines. Là aussi on retrouve plus de 30% des patients ayant consommé au moins une benzodiazépine.

C'est en 2003 que Lechevallier *et al.*[9] ont publié une étude dont l'objet était d'identifier les caractéristiques de la consommation des benzodiazépines chez les sujets âgés. Sur les 1265 réponses, 16,4% des hommes et 33,1% des femmes reconnaissaient l'utilisation de benzodiazépines.

Lagnaoui *et al.* [10] réalisent en 2004 une étude transversale sur un échantillon représentatif de la population française non institutionnalisée. Cette étude met en évidence, dans la population des patients de plus de 60 ans, une proportion de 14,3% (intervalle de confiance 95% [12,1-16,6]) prenant régulièrement des benzodiazépines.

En 2006, le Sénat, par le biais de l'Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé (OPEPS) [11] publie un rapport concernant le bon usage des

médicaments psychotropes. Sur la base des médicaments remboursés par la sécurité sociale, ces chiffres rendent compte de l'utilisation des benzodiazépines. Pour la tranche d'âge comprise entre 51 et 70 ans, les benzodiazépines sont utilisées comme anxiolytiques chez 33,7% de la population. 27,7% les utilisent comme hypnotiques. Pour les personnes dont l'âge est supérieur à 70 ans, ces pourcentages montent à 48,5% dans une utilisation anxiolytique et 64% dans un but hypnotique.

Comme on peut s'en rendre compte, la proportion de personnes âgées utilisant des benzodiazépines est très importante.

3.4.1.2. Incidence des nouvelles prescriptions

L'étude de cohorte réalisée par Fourier *et al* [8] en 2001 montrent une incidence de l'exposition aux benzodiazépines de l'ordre de 5,37 pour 100 personnes-années. Soit 5% par années de suivi, l'étude portait sur 5 ans.

L'HAS a effectué une étude rétrospective portant sur la base de données THALES (groupe de médecins participant à des études longitudinales concernant leurs patientèle) [12]. Cette étude prend en compte les prescriptions entre 2001 et 2006. Au total, 1 300 456 patients ont été inclus. Ceux-ci ne prenaient pas de benzodiazépines en 2000 et étaient âgés de plus de 65 ans. L'incidence cumulée des prescriptions de benzodiazépines sur cette période est de 32,8%. Pour les hypnotiques, le Zolpidem est à 8,4% et le Zopiclone à 6,0%. Il est à noter aussi que les prescriptions concernent plus les femmes que les hommes (37,2% versus 28,1%)

3.4.1.3. Usage à long terme

En 2004, une étude de Lagnaoui *et al* [10] démontre que la prévalence de la consommation régulière de benzodiazépines sur une période supérieure à 6 mois est de 12,7%.

Fourrier *et al* [8] étudient, sur une durée de 5 ans, l'évolution de l'exposition aux benzodiazépines. Cette évaluation est effectuée à 1 an, 3 ans, et 5 ans. 31,62% [29,5-33,7] des patients prenaient des benzodiazépines à 1an, 33,1% [30,8-35,3] à 3 ans et 33,5% [31,1-35,9] à 5 ans. Du fait du faible taux d'incidence des nouvelles prescriptions, il est mis en évidence que cette consommation à long terme existe de façon non négligeable.

3.4.2. Risques induits par la consommation des benzodiazépines

3.4.2.1. Chutes

Quelques études se sont intéressées à l'association entre la prise de benzodiazépines et une majoration du risque de chute.

En 1998, Leipzig *et al* [13] réalisaient une méta analyse portant sur 5653 patients. L'objectif était de mettre en évidence une relation entre augmentation du risque de chute et consommation de benzodiazépine. Cette étude conclue sur une association faible mais constante entre la consommation des psychotropes et un risque de chute augmenté.

Neutel *et al* [14], Maxwell *et al* [15], Passaro *et al*, Ray *et al* [16], Landi *et al* [17] *et* Pariente *et al* [18] ont réalisé des études de cohortes afin d'évaluer la majoration du risque de chute. Toutes ces études montrent qu'une exposition aux

benzodiazépines augmente le risque de chute. Ces études semblent montrer une supériorité des hypnotiques dans l'augmentation de ce risque.

D'autres auteurs ont procédé à des études cas témoins pour corroborer ce fait. Rynnänen *et al* [19] , Gales *et al* [20], Caramel *et al* [21] et Freis *et al* [22] fournissent des études qui vont toutes dans ce sens.

D'autres études se sont intéressées à la relation avec la demi-vie d'élimination. Caramel *et al* [21] ont démontré dans une étude une relation entre les benzodiazépines à demi-vie longue et une majoration du risque de chute. Cependant il n'existe pas de relation claire entre la durée de la demi-vie et la majoration du risque de chute. Neutel *et al* [14] et Passaro *et al* [23] montraient une augmentation du risque avec les molécules à demi-vie courte, tandis que Ray *et al* [16] et Landi *et al* montraient que les demi-vies longues majoraient ce risque. Cependant, Ray *et al* [16] , en séparant les chutes nocturnes et diurnes, montraient que les demi-vies courtes majoraient le risque de chute nocturne.

Les études de cohorte (Neutel *et al* [14] , Maxwell *et al* [15] , Passaro *et al* [23] , Ray *et al* [16] , Landi *et al* [17] et Pariente *et al* [18]) montrent une relation étroite entre l'exposition récente (moins de 7 jours) ou un premier usage de benzodiazépine et l'augmentation du risque de chute.

Pour conclure, les études montrent une augmentation du risque de chute concomitant avec la prise de benzodiazépine. Si l'exposition au produit est inférieure à 7 jours, le risque de chute est important. La relation entre la demi-vie et une augmentation du risque n'est pas clairement établie.

3.4.2.2. Altération des fonctions cognitives

Peu d'études ont été réalisées sur ce sujet. On retrouve néanmoins 2 méta analyses réalisées par Glass *et al* [24] et Barker *et al* [25] , ainsi qu'une revue de la littérature (concernant 6 études épidémiologiques) réalisée par Verdoux *et al* [26].

Ces études restent sujettes à cautions du fait de nombreux biais, que ce soit au niveau de l'évaluation cognitive, de la difficulté de comparaison, ou encore de la faiblesse de l'échantillon étudié.

Cependant, Glass *et al* [24] montraient une altération des fonctions cognitives majorée avec l'usage des hypnotiques. Les molécules incriminées sont aussi bien d'anciennes molécules que des molécules plus récentes comme le Zolpidem.

Barker *et al* [25] prennent en compte 13 études étudiant les capacités cognitives. Ces études concernent des sujets jeunes (moyenne d'âge 47,6 ans). Dans cette revue, tous les paramètres cognitifs étudiés sont altérés par la prise de benzodiazépines.

Pour la revue de littérature de Verdoux *et al*[26], il est difficile de conclure du fait de la disparité des études prises en compte, et la conclusion manque cruellement de clarté.

La plupart des auteurs plaident pour la réalisation d'études complémentaires afin d'étudier de façon plus rigoureuse les possibles altérations cognitives induites par les benzodiazépines.

3.4.2.3. Accidents de la voie publique

Thomas [27] montre une association entre la prise de benzodiazépines et la mortalité ou l'accueil dans les services d'urgence après prise de benzodiazépines. Il

montre aussi que les benzodiazépines à demi-vie longue semblent plus impliquées avec un risque oscillant entre 1,26 et 1,45 pour celles-ci alors que les demi-vies courtes présentent un risque de 0,91 à 1,04. Dans la même étude, une observation de la durée de prescription met en avant un rôle de la durée d'exposition. Les patients prenant des benzodiazépines (hypnotiques et anxiolytiques) depuis moins de 2 semaines ont plus de risque d'accident que ceux en prenant depuis plus longtemps.

Pour Hemmelgarn *et al* [28] une augmentation de 28% du risque d'accident est associé à la prise de benzodiazépines à demi-vie longue. Celles-ci sont significativement associées au risque d'accident avec blessés (OR=1,28 ; IC95% : 1,21-1,45). En revanche, il n'est pas retrouvé d'association significative avec les benzodiazépines à demi-vie inférieure à 24 heures. Pour ce qui est de la durée d'exposition, cette étude montre aussi une majoration du risque d'accident avec blessure si la prescription date de moins de 7 jours.

En revanche, Leveille *et al* [29] ne montrent pas d'association évidente entre la prise de benzodiazépines et le risque d'accident. Cependant, la prise du produit précédant l'accident n'est pas connue et limite donc l'intérêt de cette étude.

Pour Barbone *et al* [30], le risque d'accident n'est pas significativement lié à la prise de benzodiazépines pour les sujets de plus de 65 ans (alors que ce risque est significatif pour les sujets de moins de 45 ans). Cette étude montre aussi une association avec un risque augmenté d'accident pour les benzodiazépines à demi-vie longue. Pour les hypnotiques, les demi-vies courtes ont plus de risque d'accident que les demi-vies longues ou intermédiaires.

Pour finir, il semble que l'association entre prise de benzodiazépine et accident chez les personnes âgées ne soit pas totalement démontrée. Chez les conducteurs jeunes, ce fait est établi. Pour les personnes âgées, plusieurs facteurs entrent en

ligne de compte, comme des co-morbidités inhérentes liées à l'âge. Cependant les benzodiazépines à demi-vie longue sont plus souvent incriminées dans les accidents. La durée d'exposition joue aussi un rôle, dans la mesure où cette prise de traitement est récente.

3.4.3. Bénéfices à l'arrêt des benzodiazépines

La plupart des études de qualité de vie utilisent le SF36 .

Une étude de 2006 réalisée par Curran *et al* [31] dont l'objectif était d'évaluer la qualité de vie et de sommeil de patients de plus de 65 ans ne met pas en évidence de différence significative entre les patients prenant des benzodiazépines et ceux ayant arrêté. Au cours de cette étude, 80% des patients ont réussi à arrêter leur consommation de benzodiazépine. La population était constituée de personnes de plus de 65 ans (moyenne d'âge 77ans).

Les thérapies cognitivo-comportementales ont aussi fait l'objet d'une étude pour évaluer l'amélioration de la qualité de vie chez des patients ayant arrêté les benzodiazépines. Les patients dont la dose a été diminuée de plus de 50% montrent une amélioration du score de qualité de vie dans l'étude de Vorms *et al* [32] de 2004. Cette étude a bénéficié d'un suivi sur une période de 11 mois.

Oude Voshaar *et al* [33], dans une étude de 2006, ont étudié 180 patients dans le but d'évaluer la qualité de vie après arrêt des benzodiazépines. Cette étude ne met pas en évidence d'altération de la qualité de vie après arrêt des benzodiazépines.

En résumé, les études actuelles, dans leurs limites, montrent que l'arrêt des benzodiazépines n'entraîne pas de dégradation de la qualité de vie.

3.5. Recommandations pour l'arrêt des benzodiazépines

3.5.1. Modalités de réalisation de l'arrêt

En 1999, Archambault *et al* [34], ont étudié la possibilité d'arrêter les benzodiazépines chez des patients traités depuis plus de 3 mois. Cette étude portait sur des patients suivis en médecine générale. Le mode de recrutement, l'absence de protocole standardisé pour l'arrêt et l'absence de groupe témoin a induit de nombreux biais. Cependant, cette étude concluait sur la possibilité de réaliser un arrêt des benzodiazépines en médecine de ville.

3.5.2. Efficacité de la réduction progressive des doses

Schweizer *et al* [35], en 1989, ont comparé l'efficacité d'un sevrage progressif aux benzodiazépines entre des sujet jeunes et plus âgés. L'étude montrait que les personnes plus âgées présentaient moins de symptômes liés au sevrage que les sujets plus jeunes.

Lors d'une étude randomisée, avec 3 groupes de patients, Oude Voshaar *et al* [36] ont montré que les patients bénéficiant d'une stratégie d'arrêt progressif avaient un taux d'abstinence supérieure que ceux n'en bénéficiant pas.

3.5.3. Efficacité de la réduction associée à des prescriptions d'autres psychotropes

Petrovic *et al* [37] [38] ont mené deux études pour évaluer l'efficacité du retrait rapide des benzodiazépines (sur une semaine). Ces études, randomisées, contrôlées, en double insu, montraient que l'introduction d'une nouvelle molécule

pendant la période de sevrage (benzodiazépine ou anti-dépresseur) améliorait le pourcentage de patients abstinents. De plus, ce traitement diminuait les symptômes de sevrage et améliorait la qualité du sommeil.

En 2000, Rickels *et al* [39] évaluaient l'ajout de d'Imipramine ou de Buspirone dans un groupe de patients présentant des troubles anxieux pour lesquels ils ont arrêté progressivement les benzodiazépines. Les patients bénéficiant de thérapeutiques substitutives étaient plus facilement abstinents que ceux du groupe placebo. Cependant, ils présentaient tous des symptômes en rapport avec un sevrage en benzodiazépine. A ceci s'ajoutait la survenue des effets indésirables propres aux molécules de remplacement prescrites (sècheresse buccale, constipation, étourdissements, insomnie, cauchemars, ...).

Zitman et Couvée [40] ont réalisé en 2001 une étude pour évaluer l'ajout de Paroxétine lors de la décroissance des benzodiazépines chez des sujets dépressifs. Cette étude ne mettait pas en évidence d'augmentation du nombre de patients abstinents à court et moyen terme. En revanche, les sujets traités par Paroxétine présentaient moins de troubles anxieux et de problèmes de sommeil.

Pour Nakao *et al* [41] en 2006, l'adjonction de Paroxétine permettait une meilleure abstinence aux benzodiazépines. Cependant il n'y avait pas de différence au niveau de la symptomatologie du syndrome de sevrage aux benzodiazépines.

En conclusion, il semble que l'adjonction d'un psychotrope anti-dépresseur n'ait pas d'effet sur l'intensité du sevrage en benzodiazépines. Mais pour les patients présentant un syndrome dépressif, les IRSS ont un effet bénéfique en augmentant le nombre de patients abstinents.

3.5.4. Bénéfice des thérapies cognitivo-comportementales associées à l'arrêt progressif

Baillargeon *et al* [42] ont démontré que les sujets bénéficiant d'un traitement associant un arrêt progressif et une thérapie était plus souvent abstinent que ceux ne bénéficiant que d'un arrêt progressif. Cette étude ne met pas en évidence d'effet rebond pour la qualité du sommeil à l'arrêt des benzodiazépines.

Morin *et al* [43] ont étudié, en 2004, le sevrage progressif associé seul, le sevrage associé aux thérapies et les thérapies seules. Ils se sont intéressés au sommeil. Ils ont démontré que toutes les interventions ont permis une diminution de quantité et de fréquence de prise des benzodiazépines. Les sujets bénéficiant de l'association des thérapies et de la réduction progressive étaient plus souvent abstinents. Cependant, à long terme (12 mois), on notait une augmentation du nombre de nuit nécessitant des benzodiazépines.

D'après ces deux études, il semblerait que l'adjonction d'une thérapie cognitivo-comportementale à une réduction progressive des doses soit le plus efficace. Cependant, ces études ne se sont intéressées qu'à l'indication de trouble du sommeil et de ce fait ne sont pas généralisables pour les autres indications.

4. Objectifs de l'étude

4.1. Objectif principal

Evaluer l'intervention sur la prescription des benzodiazépines et des molécules apparentées dans une population hospitalisée dans le service de Médecine Gériatrique de l'Hôpital de Tulle

4.2. Objectifs secondaires

Estimer la fréquence des prescriptions de benzodiazépines et de molécules apparentées dans une population hospitalisée dans le service de Médecine Gériatrique de l'Hôpital de Tulle.

Vérifier la conformité des prescriptions de benzodiazépines et des molécules apparentées avec l'intitulé de l'AMM.

Comparer les pratiques de prescriptions en ville et à l'hôpital.

5. Méthodologie

5.1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle transversale.

5.2. Population étudiée

Dans cette étude, nous avons inclus, sans aucune distinction, tous les patients hospitalisés dans le service de Médecine Gériatrique de l'Hôpital de Tulle. La période d'inclusion s'étale du 1^{er} janvier 2009 au 30 juin 2009. Il n'y a pas eu de patients non inclus dans l'étude. L'effectif total des patient inclus est de 187 patients.

5.3. Mode de recrutement

Les patients ont été recrutés à l'hôpital de Tulle. La majorité provient de Corrèze. Le service de Médecine Gériatrique n'accepte que les patients âgés de plus de 65 ans. Donc la population est typiquement gériatrique. Le fonctionnement du service de Médecine Gériatrique est basé sur l'appel de médecins généralistes qui souhaitent hospitaliser des patients pour bilan. Parfois, quelques places sont occupées par des patients adressés par le Service d'Accueil des Urgences de l'Hôpital de Tulle.

J'ai fait appel au bureau des admissions de l'hôpital afin de pouvoir retrouver tous les patients.

5.4. Mode de recueil

Le recueil des données a été effectué par mes soins. C'est l'analyse des courriers de sortie des patients qui sert de base pour les renseignements. Le courrier de sortie est un document très complet. Il rassemble tous les antécédents médicaux et chirurgicaux des patients. Les traitements d'entrée et les traitements de sortie sont également mentionnés. Ce courrier comporte aussi une observation d'entrée et un suivi au jour le jour de l'évolution du patient dans le service. On retrouve aussi le motif d'admission et une conclusion détaillée avec toutes les actions entreprises et les modifications thérapeutiques.

Il n'y a pas de suivi des patients à l'issue de l'hospitalisation.

5.5. Intervenants

La prise en charge médicale est effectuée par plusieurs Praticiens Hospitaliers et par un interne. C'est un service d'hospitalisation de 15 lits. Les Praticiens sont tous gériatres. Du fait du nombre important de médicaments prescrits chez les sujets âgés, l'allègement thérapeutique, fait partie intégrante de la prise en charge. De plus les benzodiazépines sont une cible évidente du fait de leurs propriétés. Ces molécules sont largement prescrites. La population gériatrique est exposée à ces traitements de façon particulièrement intense. Du fait de leur âge, ces patients sont souvent traités depuis longtemps, avec des molécules à demi-vie longue.

5.6. Interventions

L'hospitalisation est un terrain propice à des interventions thérapeutiques. La surveillance hospitalière est constante et les moyens de traitement de tout évènement indésirable peuvent rapidement être mis en œuvre. Nous avons tenté, dans la mesure du possible d'arrêter les traitements par benzodiazépines ou molécules apparentées (hypnotiques). Lorsque cela n'a pas été possible, nous avons tenté de diminuer les doses et/ou de passer sur des molécules de demi-vie plus courte. Cette étude met en lumière ces interventions sur une population hospitalisée dans le service de Médecine Gériatrique de l'Hôpital de Tulle.

Cette intervention s'est déroulée de façon simple. Lorsque le patient entrant dans le service, son traitement habituel était analysé afin d'envisager d'éventuels allègements thérapeutiques. Les prescriptions ont été confrontées à la posologie conseillée dans l'AMM figurant dans le dictionnaire VIDAL®.

Il n'y a pas de protocole de décroissance des benzodiazépines. Les interventions réalisées sur les prescriptions de benzodiazépines peuvent être de 5 ordres :

- L'arrêt complet des médicaments,
- la diminution de posologie,
- le changement de principe actif (« switch »)
- l'introduction de nouvelles molécules
- l'absence d'intervention.

Avant cette phase de diminution, d'arrêt ou de changement de molécule, le patient, dans la mesure de sa compréhension, est informé des démarches

thérapeutiques qui sont envisagées. Les patients déments bénéficient de la même information mais ne saisissent pas toujours la finalité. La surveillance quotidienne permet d'ajuster au jour le jour la posologie des thérapeutiques. Il est souvent difficile d'apprécier l'état psychologique exact d'un patient, mais une équipe entraînée apprécie souvent cet état à sa juste valeur.

Il y a des cas dans lesquels une intervention sur les prescriptions n'est pas possible (fin de vie, refus catégorique, nécessité d'une anxiolyse,...)

5.7. Variables recueillies

5.7.1. Variables qualitatives

Le sexe des patients a été pris en compte comme une variable, permettant de donner une idée sur la répartition des patients.

Nous avons codé les traitements, qui sont l'objet de cette étude. Ceux-ci sont séparés en deux grandes catégories. D'une part, les benzodiazépines, et d'autre part les autres traitements, il sont codé à l'aide des codes ATC.

Le motif d'admission dans le service est divisé en deux catégories. Lorsque le motif d'hospitalisation est en rapport avec un trouble du comportement, et lorsque ce motif n'est pas en rapport avec un trouble du comportement. Cette variable reste très subjective. Le motif d'admission à l'entrée en hospitalisation est parfois éloigné du vrai motif d'hospitalisation. Il arrive relativement fréquemment que le diagnostic de sortie soit en rapport avec un trouble du comportement quel qu'il soit. Mais cette variable ne sera pas corrigée au cours de cette étude.

Les antécédents cardiovasculaires ont été codés de façon booléenne. Cette étude ne concerne pas les pathologies cardiovasculaires, mais il est important d'en

faire état du fait des nombreux antécédents des patients. Cette variable recueille sans distinction tous les types de pathologie vasculaire ou cardiaque, que ce soit l'infarctus ou l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs ou encore l'insuffisance cardiaque.

Les patients souffrant de diabète ont aussi été identifiés.

De la même façon, les antécédents respiratoires, ont été pris en compte. Les benzodiazépines étant contre-indiquées dans les atteintes respiratoires sévères.

Les antécédents de pathologie thyroïdienne ont aussi été pris en compte.

Pour les troubles cognitifs, ceux-ci sont séparés en trois catégories. Les atteintes de maladie de type Alzheimer représentent une classe à part. la maladie de Parkinson représente une autre catégorie. Et enfin, les troubles psychiatriques sont la dernière catégorie codée dans cette étude. Il faut cependant noter que ces variables sont sujettes à caution du fait de la difficulté d'étiqueter facilement et clairement ces pathologies.

Les pathologies néoplasiques n'ont pas été oubliées mais sont codées dans leur ensemble, nous n'avons pas fait de distinction entre les différentes atteintes possibles.

Les antécédents d'ulcère gastrique sont aussi pris en compte.

Pour les hommes, la présence d'une pathologie prostatique est mentionnée.

Si il existe une incontinence urinaire, celle-ci est notée.

Pour finir, en cas de douleur d'origine rhumatismale, que ce soit de l'arthrose ou une maladie inflammatoire, cet antécédent est mentionné.

5.7.2. Variables quantitatives

L'âge est une donnée importante puisqu'il détermine le type de population étudiée, en l'occurrence, une population gériatrique.

La fonction rénale, avec un report de la créatininémie, fait aussi partie des variables étudiées. Cette variable peut être biaisée par le fait que la valeur de la créatinine est celle du début d'hospitalisation. En effet, les patients présentent souvent un pathologie (ou plusieurs) pouvant induire une modification de la fonction rénale. Cette variable nous a permis de calculer la clairance de la créatinine selon deux méthodes. La formule de Cockcroft & Gault, ($CI = k \times \text{Poids} \times (140 - \text{Age}) / \text{Créat}$ ($k=1,23$ pour les hommes et $k=1,03$ pour les femmes)) [44] est calculée lorsque le poids du patient a été mesuré. Plus généralement, puisque indépendante du poids, la formule de MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) ($CI = 186 \times \text{Créat}^{-1,007} \times \text{Age}^{-0,203} \times 1,210$ (si noir) $\times 0,742$ (si femme)) [45] a aussi été calculée. Sachant que les deux formules ne fournissent que des approximations notamment en cas d'âge avancé.

Nous prenons en compte la fonction hépatique, avec des variables attachées, le dosage des transaminases. Comme pour la créatinine, cette variable est susceptible d'être biaisée avec l'existence d'une pathologie.

L'état nutritionnel est quantifié par l'albumine qui est un excellent reflet de l'existence ou non d'une dénutrition. Nous avons considéré que le patient présentait une dénutrition lorsque l'albumine était inférieure à 35 g/L.

Le poids d'entrée des patients est mesuré à chaque admission. C'est un paramètre important de la surveillance de l'état nutritionnel. Pour certains patients, le poids n'est pas mentionné, c'est le reflet du motif d'admission. En effet, certains patients grabataires étaient hospitalisés pour une prise en charge palliative, dans ce

cadre, la mesure du poids était inutile. Parfois, c'était des patients venant de façon itérative pour la réalisation de transfusion. Les autres poids manquants sont dus à des oublis.

5.7.3. Codage des variables

La classification utilisée pour ordonner les différents traitements est la classification ATC (Anatomical Therapeutical Chemical) de 2010. Ainsi, les benzodiazépines, objet de notre étude, ont pour code N05BA.

5.8. Statistiques

Les données ont été saisies sous un fichier Access (Microsoft, USA) puis analysées sous le logiciel STATA 9.1 (Statacorp, USA).

Une analyse descriptive des variables a été réalisée. Les comparaisons des variables qualitatives faisaient appel au test du Chi², et pour les variables quantitatives au test de Student. Le seuil de significativité était fixé à 0,05.

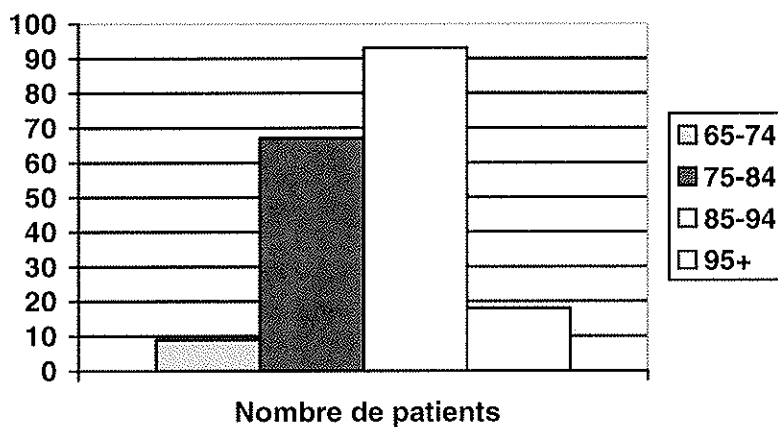
6. Résultats

6.1. Population

6.1.1. Profil de la population étudiée

L'effectif total de la population étudiée s'élevait à 187 patients. Répartis en 124 femmes et 63 hommes, ce qui représentait 66,3% de femmes et 33,7% d'hommes.

Les âges étaient majoritairement compris entre 75 et 94 ans comme on peut le voir sur le tableau ci-dessous. En effet, 160 patients sur 187 appartenaient à cette tranche d'âge.



L'âge moyen était de 85,73 ($\pm 6,36$) (médiane à 84,81 ans). L'âge moyen des femmes était de 86,23 ans (déviatiion standard $\pm 6,37$) et celui des hommes était de 84,74 ans (déviatiion standard $\pm 6,27$). La différence d'âge n'était pas significative avec un $p=0,13$.

6.1.2. Motifs d'hospitalisation

176 observations portaient les renseignements concernant le motif d'hospitalisation. 22,73% des hospitalisations (40/176) étaient motivées par des troubles cognitifs ou comportementaux. Tous les troubles cognitifs ont été rangés dans cette catégorie.

6.1.3. Paramètres biologiques

6.1.3.1. Fonction rénale

La créatinémie était présente dans 180 observations. Cela, corrélé au poids de 143 patients, a permis d'évaluer la clairance de la créatinémie selon la formule de Cockcroft-Gault. La formule MDRD permet d'évaluer la clairance avec une indépendance vis à vis du poids. Les deux méthodes ont été exploitées.

L'effectif était réparti 121 femmes et 59 hommes. La différence est significative avec $p=0,02$.

	Cockcroft-Gault	MDRD
Valeurs Extrêmes	6 - 100	4,2 - 139
Déviati on Standard	$\pm 9,59$	$\pm 22,57$
Moyenne	39,84	60,96
Médiane	37	61,78
Hommes	45,23	66,55
Femmes	37,28	58,24

6.1.3.2. Poids des patients

Le poids des patients est reporté dans 144 observations. Le poids minimum est de 30 kg et le poids maximum est 101 kg. La moyenne est de 60,97 ($\pm 14,57$) avec une médiane à 58,57 kg.

6.1.3.3. L'albuminémie

Le relevé des observations permet de retrouver une albumine inférieure à 35 g/l dans 79,8%, soit 138 observations sur 173. Dans 14 cas, cette valeur de l'albumine n'est pas retrouvée. L'albuminémie est ≥ 36 g/l, pour 22,6% (28) des femmes et 11,1% (7) des hommes. On peut donc considérer que la population étudiée est globalement dénutrie.

6.1.3.4. La fonction hépatique

Pour étudier la fonction hépatique, nous avons reporté les transaminases. Les ASAT et ALAT ont été pris en compte. Nous avons considéré, selon les normales du laboratoire, qu'une valeur supérieure ou égale à 40 UI/L était pathologique. Dans 153 observations ces valeurs sont présentes. On trouve 30 cas de cytolyse sur les 153 observations, soit 19,6%. Parmi ces patients, 53,3% (16) prennent des benzodiazépines mais il n'est pas possible d'établir un lien de cause à effet.

6.1.3.5. L'hémoglobinémie

Pour l'hémoglobine, des valeurs inférieures à 13 g/dl pour les hommes et 12 g/dl ont été prises en compte. 176 observations reportent la valeur de l'hémoglobine. 114 de ces observations rapportent une hémoglobine dans les limites de la normale. 35,2% de la population étudiée présente une anémie. Celle-ci n'est pas quantifiable

6.1.4. Antécédents

Sur le tableau ci-dessous, on voit les différents antécédents retrouvés sur les observations des 187 patients de l'étude.

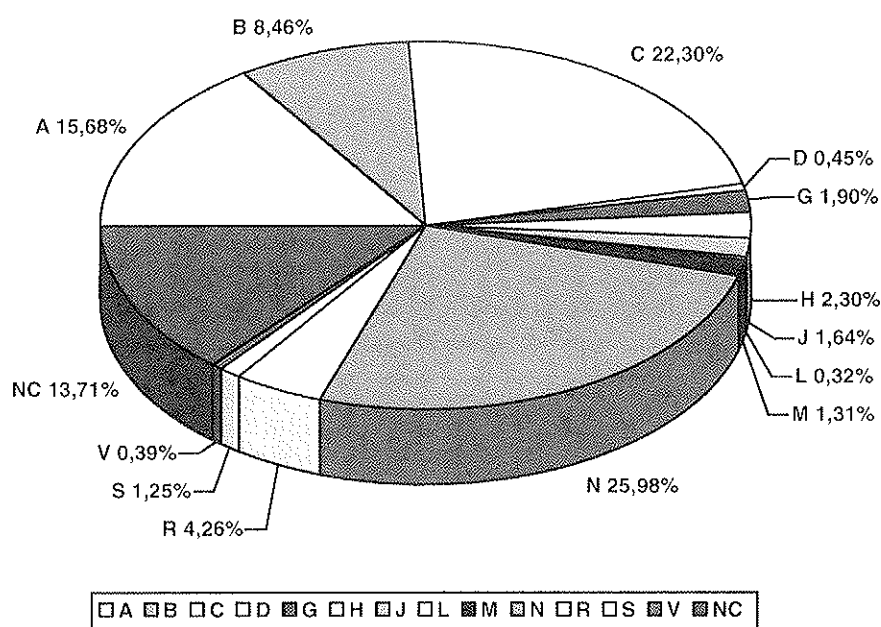
Antécédent	Nombre de patients	% de la population étudiée
Cardiovasculaire	143	76,5%
Respiratoire	29	15,5%
Diabète	17	9,1%
Maladie Thyroïdienne	22	11,8%
Maladie Alzheimer	36	19,3%
Maladie de Parkinson	7	3,7%
Psychiatrique	35	18,7%
Néoplasie	50	26,7%
Ulcère Gastrique	21	11,2%
Maladie Prostatique	23 (63 hommes)	12,3% (36,5% des hommes)
Incontinence Urinaire	8	4,28%
Rhumatologiques	45	24,1%

6.2. Médicaments

Sur la totalité des 187 observations, 1524 médicaments ont été retrouvés. Cela représente 8,06 médicaments par patient ($\pm 3,80$). Pour les hommes, on retrouve 8,05 médicament ($\pm 4,56$) et pour les femmes, 8,07 ($\pm 3,35$). La différence n'est pas significative.

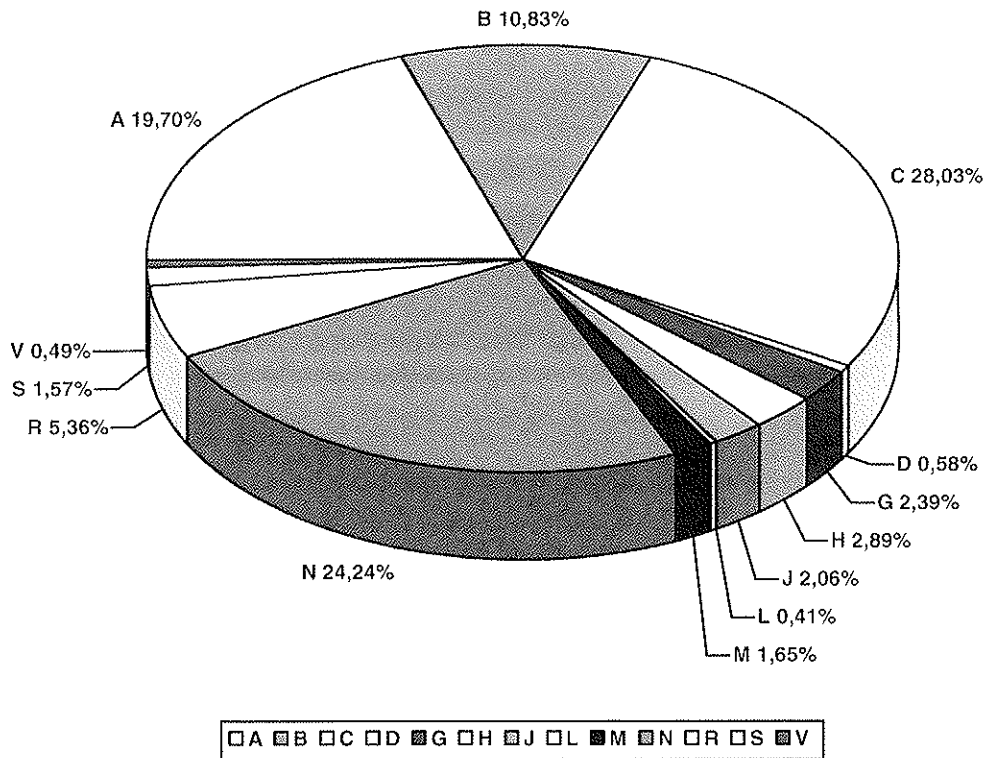
Sur les 1524 prescriptions, on compte 102 prescriptions de benzodiazépines et 1213 prescriptions d'autres médicaments. 209 prescriptions ne sont pas codables avec la classification ATC. Cela concerne des spécialités telles que le « Cérat Frais De Galien », le sérum physiologique, le Chlorure de potassium des perfusions,... en prenant en compte toutes les prescriptions, les prescriptions se répartissent comme sur le graphique suivant (NC=Non Codé).

Répartition selon la Classification ATC des différentes spécialités prescrites



On notera que 4 classes se distinguent nettement, les médicaments digestifs (classe A), les médicaments du sang (classe B), les médicaments à visée cardiaque (classe C) et les médicaments du système nerveux (classe N).

Hormis les benzodiazépines, il est retrouvé 1213 médicaments. Ils se répartissent comme suit :



Sur cette figure on voit les différentes prescriptions selon la classification ATC. Il faut noter que les prescriptions non codées (209 prescriptions) ne sont pas visibles sur ce graphique, de même que les benzodiazépines. Les classes A, B, C et N se détachent encore nettement par le nombre de prescriptions qu'elles regroupent. Cela est particulièrement vrai pour les médicaments psychotropes qui malgré l'amputation des benzodiazépines restent parmi les molécules les plus présentes.

6.2.1. Traitements généraux

Classes les plus prescrites

Classe ATC	Nombre de prescriptions	% des prescriptions	Remarques
A	239	19,7	90 anti-acides
B	129	10,6	80 anti-thrombotiques
C	340	28,3	75 Diurétiques, 56 agissant sur rénine angiotensine
N	294	24,2	Voir ci-dessous

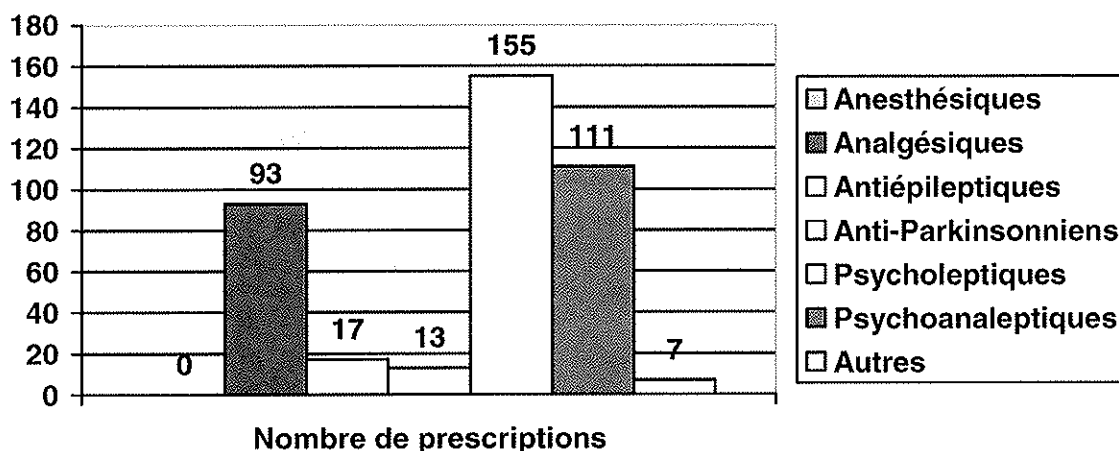
6.2.1.1. Système nerveux (ATC=N)

Cela représente la plus grosse partie des prescriptions. Ces médicaments sont présents 396 fois au total. Ce qui fait 30,12% du total des prescriptions. Les benzodiazépines sont présentes 102 fois. Cette classe est relativement large. Elle englobe : les anesthésiques, les analgésiques, les anti-épileptiques, les anti-parkinsoniens, les psycholeptiques, les psychoanaleptiques et d'autres médicaments non classés avant.

La population étudiée consomme beaucoup de médicaments analgésiques (93 prescriptions). Cette sous-classe (N02) comprend tous les produits analgésiques allant des morphiniques au paracétamol en passant par les salicylés.

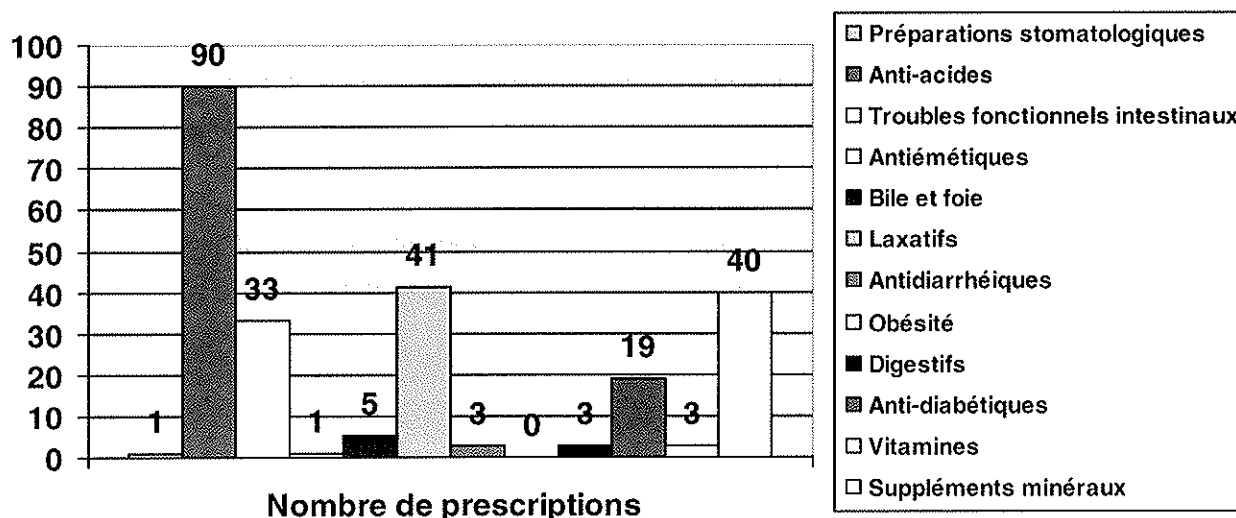
La classe des psychoanaleptiques comporte 111 prescriptions. Cette catégorie de médicaments comprend les anti-dépresseurs et les médicaments utilisés en cas de démence. L'étude ne permet pas de différencier les différentes prescriptions.

La sous classe N05 regroupe les psycholeptiques. Ce sont des médicaments à visée sédatrice, comprenant les neuroleptiques, les carbamates et les benzodiazépines entre autre. Hormis les benzodiazépines (102 prescriptions), ces médicaments sont retrouvés 53 fois



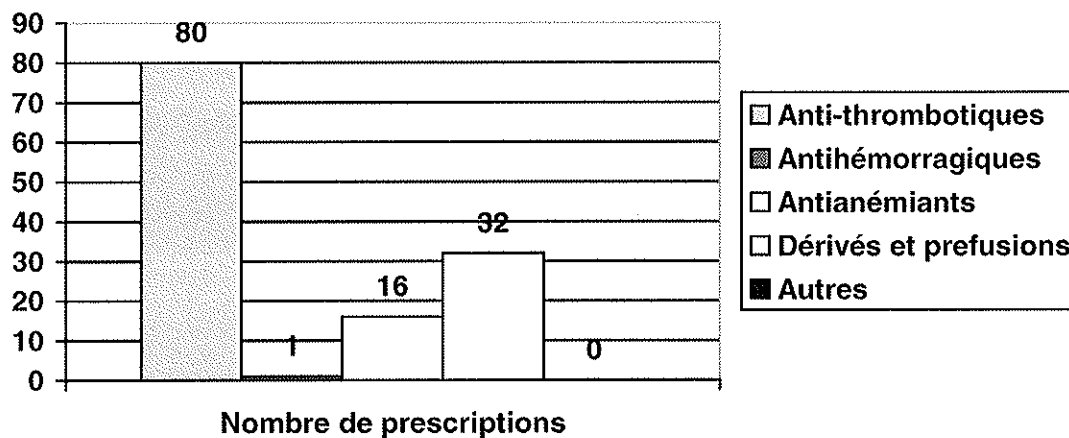
6.2.1.2. Voies digestives et métabolisme (ATC=A)

Avec 239 prescriptions, c'est un poste important de prescriptions.



6.2.1.3. Sang et organes hématopoïétiques (ATC=B)

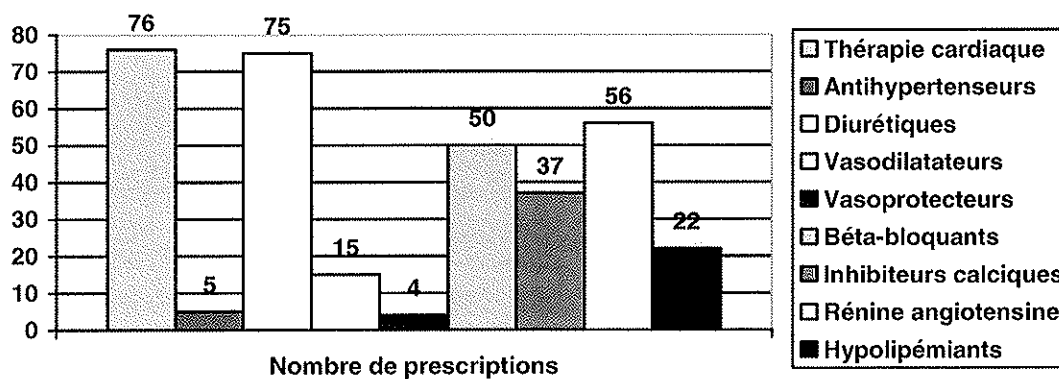
Dans cette classe, les 129 prescriptions se répartissent comme suit :



La majorité des prescriptions est représentée par les médicaments à visée anti-thrombotique.

6.2.1.4. Système cardio-vasculaire (ATC=C)

340 prescriptions ont été mises en évidence.



6.2.2. Benzodiazépines

A l'entrée, 90 patients sur 187 bénéficiaient de traitement par benzodiazépines, soit 48,1% (IC95% : 40,8-55,5). Cela représentait 102 prescriptions de benzodiazépines ; 78 patients avaient une seule benzodiazépine, et 12 patients en avaient 2. Il y a eu 9 décès sur 90 patients au cours de l'étude.

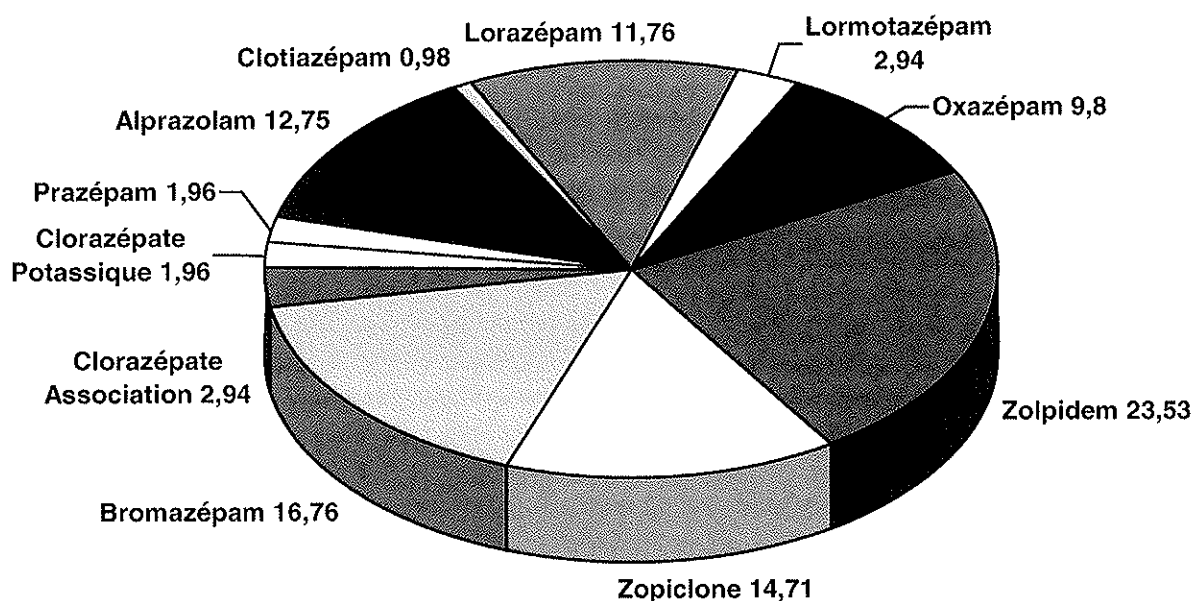
L'analyse de l'étude a donc porté sur 93 prescriptions chez 81 patients.

Par conséquent, 43,3% des patients ont bénéficié d'une intervention sur les prescriptions des benzodiazépines.

6.2.2.1. Répartition entre les différentes spécialités

Comme on peut s'en rendre compte sur la figure ci-dessous, la majorité des prescriptions concernaient des benzodiazépines à demi-vie courte. Près de 40% des prescriptions concernaient les hypnotiques, Zolpidem et Zopiclone. En dehors de ces deux spécialités, 3 autres principes actifs se détachaient. Le Bromazépan (LEXOMIL®) restait très prescrit, ainsi que le Lorazépan (TEMESTA®). Ces deux spécialités à demi-vie longue représentaient presque 30% des prescriptions. L'Alprazolam, avec 12,75% des prescriptions, était la benzodiazépine à demi-vie courte la plus prescrite dans une optique anxiolytique.

Il faut noter que 12 patients sur les 90 traités par benzodiazépines bénéficiaient d'une bithérapie. Dans 3 cas, l'association regroupait deux spécialités anxiolytiques (Alprazolam + Clorazépan, Bromazépan + Oxazépan et Lorazépan + Lormétazépan). Les autres cas de double prescription étaient des associations entre anxiolytiques et hypnotiques. Il faut aussi noter que 4 de ces associations comprenaient une benzodiazépine à demi-vie longue.



6.2.2.2. Conformité en regard de l'AMM

En ce qui concerne le respect de l'AMM pour la posologie, à l'entrée en hospitalisation, **47,3% des prescriptions respectaient les recommandations** concernant les personnes âgées (posologies divisées de moitié pour cette population).

En ce concerne la durée de prescription, 62,7% des prescriptions répertoriées, dépassaient la durée de 6 mois. Pour 12 prescriptions, la durée était inconnue. Dans 11 prescriptions la durée est comprise entre 1 mois et 6 mois, cela rend impossible de trancher quant au respect de la durée de prescription maximale.

Rapport à l'AMM à l'admission

	Dans l'AMM	Hors AMM	%
Normo dosage	43	1	47,31%
Surdosage	18	30	51,61%
Sous dosage	1	0	1,08%
Total des prescriptions	62	31	100%

Les patients décédés recevaient dans 1 tiers des cas (3/9) des doses de benzodiazépines trop élevées, et dans deux tiers (6/9) des cas une dose normale selon les recommandations.

6.3. Interventions réalisées

6.3.1. Arrêt des médicaments

Sur les 93 prescriptions de benzodiazépines, il a été possible de stopper ces thérapeutiques à 14 reprises. Ces arrêts ne concernent pas les médicaments qui étaient prescrits en dehors de l'AMM.

Ces arrêts concernent l'Alprazolam dans 3 cas, le Bromazépam dans 4 cas, 1 fois le Lorazépam, 2 fois l'Oxazépam et 1 fois le Prazépam. Pour les hypnotiques, le Zolpidem est stoppé 2 fois et le Zopiclone 1 fois.

Dans 6 cas sur 14 les molécules stoppées sont des benzodiazépines à demi-vie longue ou intermédiaire. Les autres cas concernent des molécules à demi-vie courte. La plupart de ces diminutions ont été effectuées avec une diminution progressive des posologies.

6.3.2. Diminution des posologies

Les diminutions des posologies se sont effectuées de façon progressive afin de minimiser les phénomènes de sevrage. Il a été possible de diminuer la posologie dans 16 prescriptions. Dans 2 prescriptions, hors AMM, concernant l'Alprazolam et le Lorazépam, les posologies ont été diminuées afin de regagner le cadre réglementaire. Les autres diminutions concernent des prescriptions qui étaient initialement dans l'AMM. Dans 8 cas sur les 14 prescriptions comprises dans l'AMM, la diminution touche des molécules à demi-vie longue ou intermédiaire (Bromazépam (6) et Lorazépam (2)).

3 diminutions de posologie concernent les hypnotiques (2 Zolpidem et 1 Zopiclone). Généralement, cette diminution s'est effectuée en divisant par 2 la posologie. Le patient bénéficiait d'une posologie de 1 comprimé et à l'issue de l'hospitalisation, cette posologie est diminuée à $\frac{1}{2}$ comprimé.

6.3.3. Changement de principe actif

Parfois, il n'est pas possible de diminuer la posologie ou d'arrêter les médicaments. On procède alors à un changement de principe actif. 11 modifications de ce type ont été effectuées au cours de l'étude.

Molécule Initiale	Molécule Prescrite
Clorazépate Association	Zolpidem
Clorazépate Potassique	Alprazolam
Clotiazépam	Zolpidem
Lorazépam	Zolpidem
Lormétazépam	Zolpidem
Oxazépam	Zolpidem
Zopiclone	Zolpidem

Comme on peut le voir sur le tableau ci-dessus, le choix de la molécule de remplacement va nettement vers le Zolpidem.

6.3.4. Introduction de nouvelles molécules

Au cours de la période d'observation certains patients ont bénéficié de l'introduction de traitement à base de benzodiazépine. Chez 3 patients du Zolpidem a été introduit dans le traitement.

6.3.5. Prescriptions non modifiées

Lors de cette étude, certains patients n'ont pas bénéficié d'intervention sur les benzodiazépines de leur traitement. Pour les prescriptions qui étaient dans l'AMM, cela représentait 42% des prescriptions dans l'AMM Soit 27,9% des prescriptions totales.

	Dans l'AMM	Hors AMM
Alprazolam	1	2
Bromazépam	5	1
Clorazépate Association	0	1
Clorazépate	1	0
Lorazépam	2	3
Lormétazépam	0	2
Oxazépam	6	0
Zolpidem	6	13
Zopiclone	5	3
Total	26	25

6 prescriptions de benzodiazépines à demi-vie longue incluse dans l'AMM n'ont pas été modifiées. 2 prescriptions de ces mêmes benzodiazépines hors AMM n'ont pas non plus été modifiées.

6.4. État des lieux des prescriptions avant et après hospitalisation

On compte 82 prescriptions à la sortie d'hospitalisation pour 74 patients contre 93 prescriptions à l'admission pour 90 patients (9 décès exclus de la comparaison). 51 prescriptions n'ont pas été modifiées.

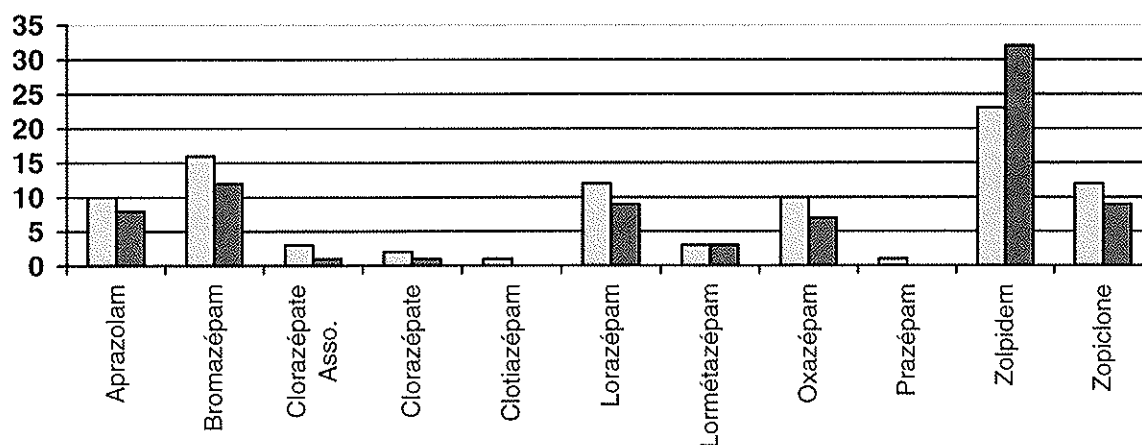
Nombre de BZD par patient	Nombre de patients à l'admission	% de la Population d'entrée	Nombre de patients à la sortie	% de la population à la sortie
0	97	51,87%	104	58,43%
1	78	41,71%	65	36,52%
2	12	6,42%	9	5,05%
Total	187	100%	178	100%

Le tableau ci-dessous prend en compte les prescriptions et leurs modifications. Lorsqu'un changement de principe actif est effectué, le principe actif antérieur comporte une cotation négative et la molécule introduite de remplacement est codée comme positive. Ce qui fait un total nul puisque aucun des patients ayant bénéficié de ce type de modification thérapeutique n'est décédé.

La répartition des différentes molécules s'effectue comme suit :

Molécules	Entrée	Arrêt	Introduction	Changement	Sortie
Alprazolam	10	-3		1	8
Bromazépam	16	-4		0	12
Clorazépate Associé	3			-2	1
Clorazépate	2			-1	1
Clotiazépam	1			-1	0
Lorazépam	12	-1		-2	9
Lormétazépam	3			0	3
Oxazépam	10	-2		-1	7
Prazépam	1	-1		0	0
Zolpidem	23	-2	+3	+8	32
Zopiclone	12	-1		-2	9
Prescriptions	93	-14	+3	0	82

Afin d'offrir une représentation plus parlante, le graphique ci-dessous résume la situation avant hospitalisation, et à la sortie.



6.5. Le cas des patients avec 2 benzodiazépines

Quelques patients ont 2 benzodiazépines dans leur traitement. 12 sur 187 sont dans ce cas.

Les DCI se répartissent comme suit :

DCI 1	DCI 2	Nombre de Patients
Alprazolam	Zolpidem	2
Alprazolam	Zopiclone	3
Alprazolam	Clorazépate	1
Bromazépam	Oxazépam	1
Bromazépam	Zolpidem	1
Bromazépam	Zopiclone	1
Lorazépam	Lormétazépam	1
Oxazépam	Zolpidem	2

2 patients ont bénéficié d'un allègement thérapeutique avec arrêt d'une des deux molécules. Chez un patient la benzodiazépine à demi-vie longue a été stoppée (Bromazépam), le patient ne conserve que la molécule hypnotique (Zopiclone). Dans l'autre cas d'arrêt d'une des deux benzodiazépines, l'Alprazolam a été stoppé et le Zolpidem est resté dans la prescription.

6.6. Conformité des interventions

Au cours de l'hospitalisation, 62 prescriptions de benzodiazépines sur 93 (66,7%) ont été modifiées dans le sens d'une adéquation aux recommandations de l'AMM.

Méthodes utilisées pour être dans l'AMM :

Près de 58% des prescriptions ont subi une modification afin soit d'arrêter les traitements soit de diminuer l'exposition à ces thérapeutiques.

Interventions	Dans l'AMM		Hors AMM	
	Nombre de prescriptions	%	Nombre de prescriptions	%
Arrêt	14	22,6%	0	0%
Augmentation	0	0%	1	3,2%
Diminution	14	22,6%	2	6,5%
Inchangé	26	41,9%	25	80,6%
Changement molécule	8	12,9%	3	9,7%
Total	62	%100%	31	100%

Les prescriptions de benzodiazépines à longue demi-vie étaient modifiées dans 70% des cas (14/20) : 5 arrêts, 6 diminutions de posologie et 3 changement vers une molécule de demi-vie courte.

7. Discussion

7.1. Rappel des principaux résultats

A l'entrée, 90 patients sur 187 bénéficiaient de traitement par benzodiazépines, soit 48,1% (IC95% : 40,8-55,5).

47,3% de ces prescriptions respectaient les recommandations de l'AMM concernant la posologie dédiée aux personnes âgées

A l'issue de la période étudiée, 66,7% (62/93) des prescriptions cadraient avec l'AMM.

Pour respecter l'AMM, 22,6% des prescriptions ont été arrêtées, 22,6% des prescriptions ont été diminuées et 12,9% ont changé de molécules.

Dans 70% des cas de prescriptions de benzodiazépines à demi-vie longue, il y a eu une intervention. On retrouve, sur 14 prescriptions, 5 arrêts, 6 diminutions et 3 changements de principe actif.

A l'issue de l'hospitalisation, 58,4% des patients n'avaient pas ou plus de benzodiazépine dans leur traitement.

7.2. Différences avec les recommandations HAS

La méthode de décroissance et d'arrêt des benzodiazépines utilisée dans le service Médecine Gériatrique de l'hôpital de Tulle ne fait pas appel aux méthodologies utilisées dans le descriptif de l'HAS [4]. Pour adapter les posologies des thérapeutiques, nous avons fait appel au Résumé des Caractéristiques du Produit tel qu'il est mentionné dans le dictionnaire VIDAL®. Les diminutions de posologies ont été adaptées à chaque patient, certaines benzodiazépines ont été arrêtées brutalement et d'autres plus progressivement.

7.3. Prévalence supérieure dans la population étudiée

La population étudiée, présente une exposition supérieure aux benzodiazépines par rapport aux populations étudiées dans la littérature. En effet, 48,1% (90 patients sur 187) sont traités par benzodiazépines lors de l'admission à l'hôpital. Les études réalisées montrent que les prévalences d'utilisation des benzodiazépines sont comprises entre 15 et 35% [7-11] de la population âgée. Hors dans la population étudiée ici, près de 50% des patients prennent ces thérapeutiques. Il existe un biais important de sélection, puisque ce n'est pas la population générale qui fait l'objet de l'étude, mais une population hospitalisée. Vraisemblablement, c'est une population plus fragile et plus exposée aux traitements qui fait l'objet de l'étude mais il n'est pas possible de quantifier précisément cette différence. Il pourrait être intéressant d'étudier ces différences de prévalence ainsi que les iatrogénies potentielles des benzodiazépines.

Le mode d'hospitalisation dans le service de Médecine Gériatrique est lié aux appels des médecins généralistes. La population étudiée est donc un reflet de la population générale et il faudrait une interpolation plus étroite entre Médecins Généralistes et Gériatres afin de poursuivre l'effort engagé pour diminuer la prévalence des benzodiazépines.

7.4. Difficulté quotidienne

Diminuer les benzodiazépines est une difficulté quotidienne. Chez les personnes âgées les médicaments possèdent une forte valeur affective. Le médecin traitant prescripteur possède aussi une aura importante chez les personnes âgées. D'autre part, les benzodiazépines, du fait de leurs propriétés intrinsèques, ont un fort

pouvoir d'addiction. De nombreuses fois, lors de l'annonce aux patients des modifications thérapeutiques, il n'était pas rare d'entendre : « Oh oui Docteur, je prends trop de médicaments mais ne touchez pas à MON TEMESTA®... ». Une autre variante est : « Oh celui là, ça doit faire 20 ans que je le prends, il me fait tellement de bien... ». Les patients ressentent un attachement très fort aux médicaments et particulièrement aux benzodiazépines. A l'interrogatoire on retrouve souvent une prescription initiale lors de difficultés de sommeil ou d'un épisode dépressif ancien. Cette prescription a été renouvelée régulièrement, en général à la demande insistante du patient. C'est ainsi que nombre de patients se sont accoutumés aux benzodiazépines sans en saisir toutes les conséquences. La diminution voire l'arrêt des benzodiazépines nécessite de longues discussions argumentées avec les patients. En l'absence d'explications, on se heurte rapidement à un refus catégorique du patient et la modification thérapeutique devient alors impossible.

7.5. Thérapeutiques alternatives

Lors de l'intervention sur les prescriptions de benzodiazépines, plusieurs alternatives sont disponibles dans l'arsenal médical. Au premier plan, on retrouve ce qui peut être qualifié de thérapeutiques non médicamenteuses. L'écoute, la réassurance, l'attention constante portée aux patients permet de soulager beaucoup de symptômes qui normalement seraient habituellement traités par benzodiazépines. Certes, lorsque le patient se retrouve seul, une thérapeutique adaptée médicamenteuse est irremplaçable. Mais dans le cadre de l'hospitalisation, les thérapeutiques non médicamenteuses permettent une première prise en charge qui souvent se révèle efficace. Dans d'autres structures, comme les Unités de Soins

de Longue Durée ou les EHPADs, la musicothérapie, la balnéothérapie, les sorties, les repas communs participent à la prise en charge non médicamenteuse.

Il faut noter une préférence particulière des intervenants pour l'utilisation des Carbamates, dont le profil est proche des benzodiazépines. Une spécialité est particulièrement prescrite, l'EQUANIL®. Les précautions d'emploi et le profil d'effet secondaire très proche des benzodiazépines incitent à une prescription mesurée. La demi-vie comprise entre 6 et 16 heures fait osciller les propriétés pharmacocinétiques entre une durée d'action courte et intermédiaire. Ce qui est intéressant dans cette molécule, c'est la possibilité de moduler les doses entre 100 mg et 1200 à 1600 mg par jour. Cependant comme toute thérapeutique médicamenteuse, l'utilisation des Carbamates n'est pas exempte d'inocuité.

7.6. Changement vers le Zolpidem

Lors des changements de thérapeutique pratiqués dans cette étude, une molécule se distingue plus particulièrement, puisqu'elle est la seule à augmenter en nombre de prescriptions. Le Zolpidem est proposé aux patients plus souvent que les autres molécules. Cela tient au fait que les patients présentent fréquemment des troubles du sommeil. Ceux-ci sont souvent liés à l'hospitalisation et la proposition de Zolpidem pour pallier à ces troubles est envisagée de façon transitoire. Le choix de ce principe actif, dont la demi-vie est parmi l'une des plus courtes des benzodiazépines, semble adapté aux situations cliniques présentées par les patients. Sa persistance dans les ordonnances de sortie est due à un oubli des prescripteurs ou à la demande des patients.

7.7. Pas de données fiables sur les durées de prescription

Il est donc difficile de quantifier précisément les durées de prescriptions. C'est une partie difficile lors de l'étude des benzodiazépines. Les molécules sont prescrites souvent depuis longtemps. En théorie, l'AMM n'autorise une prescription que pour une durée de 12 semaines, période de décroissance incluse... Du fait des caractéristiques du produit, notamment la dépendance, il est extrêmement compliqué de se tenir à une prescription n'excédant pas cette durée. On peut supposer que la durée de prescription est largement supérieure à celle autorisée, mais il n'existe que peu d'études sur le sujet concernant les personnes âgées. Lors du recueil des données, j'ai interrogé des médecins traitants pour connaître cette durée de prescription, mon questionnaire manquant de précision sur le sujet, mes données ne sont donc pas fiables. Intuitivement, on peut supposer un usage à long terme.

7.8. Devenir des modifications thérapeutiques

Les propriétés des benzodiazépines rendent leur arrêt ou diminution relativement difficile. Le cadre hospitalier est propice aux modifications thérapeutiques par le contrôle effectué par les soignants au niveau des prescriptions et sur l'observance. La distribution des médicaments est faite par une infirmière et une molécule non prescrite ne peut être distribuée. A la sortie d'hospitalisation, les patients sortent avec une ordonnance et gèrent eux-mêmes les thérapeutiques prescrites. Cette ordonnance n'a généralement qu'une durée que de 15 jours et le médecin traitant passe voir les patients pour poursuivre ou modifier certains traitements. Les patients n'ont généralement pas de difficulté à se faire prescrire de

nouveau les molécules qu'ils souhaitent (que ce soit par les médecins traitants ou les médecins hospitaliers).

8. Conclusion

Cette étude ne détaille pas la durée de prescription des benzodiazépines du fait de l'inexactitude de cette variable dans mon questionnaire. La durée de prescription faisant partie intégrante de l'AMM de ces molécules, je pense souhaitable de faire une étude à ce sujet.

Il serait intéressant de connaître la réussite à plus long terme des interventions réalisées sur les benzodiazépines au cours de ces hospitalisations. On pourrait envisager la réalisation d'un questionnaire adressé aux médecins traitant afin de connaître les traitements des patients de l'étude d'ici quelque temps ; en que sachant que pour cette population âgée, l'état psychique et physiologique est susceptible d'évoluer rapidement.

L'allègement thérapeutique reste une priorité majeure de ma pratique médicale chez les personnes âgées. Les benzodiazépines m'apparaissent comme une cible de choix dans cette démarche. Mais lorsque leur indication est bien posée, ces thérapeutiques se révèlent efficaces et utiles. Cependant, la pratique hospitalière rend difficile le suivi à long terme des prescriptions initiées lors d'un évènement aigu. Les allègements thérapeutiques incluent tous les acteurs de la filière médicale et particulièrement le médecin traitant qui est en première ligne.

Annexe

Classes ATC

A - VOIES DIGESTIVES ET METABOLISME

- A01 - PREPARATIONS STOMATOLOGIQUES
- A02 - MEDICAMENTS POUR LES TROUBLES DE L'ACIDITE
- A03 - MEDICAMENTS POUR LES DESORDRES FONCTIONNELS GASTRO-INTESTINAUX
- A04 - ANTIEMETIQUES ET ANTINAUSEEUX
- A05 - THERAPEUTIQUE HEPATIQUE ET BILIAIRE
- A06 - LAXATIFS
- A07 - ANTIDIARRHEIQUES, ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTI-INFECTIEUX INTESTINAUX
- A08 - PREPARATIONS CONTRE L'OBESITE, PRODUITS DE REGIME EXCLUS
- A09 - MEDICAMENTS DE LA DIGESTION, ENZYMES INCLUSES
- A10 - MEDICAMENTS DU DIABETE
- A11 - VITAMINES
- A12 - SUPPLEMENTS MINERAUX
- A13 - TONIQUES
- A14 - ANABOLISANTS A USAGE SYSTEMIQUE
- A15 - STIMULANTS DE L'APPETIT
- A16 - AUTRES MEDICAMENTS DES VOIES DIGESTIVES ET DU METABOLISME

B - SANG ET ORGANES HEMATOPOIETIQUES

- B01 - ANTITHROMBOTIQUES
- B02 - ANTIHEMORRAGIQUES
- B03 - PREPARATIONS ANTIANEMIQUES
- B05 - SUBSTITUTS DU SANG ET SOLUTIONS DE PERFUSION
- B06 - AUTRES MEDICAMENTS UTILISES EN HEMATOLOGIE

C - SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

- C01 - MEDICAMENTS EN CARDIOLOGIE
- C02 - ANTIHYPERTENSEURS
- C03 - DIURETIQUES
- C04 - VASODILATATEURS PERIPHERIQUES
- C05 - VASCULOPROTECTEURS
- C07 - BETA-BLOQUANTS
- C08 - INHIBITEURS CALCIQUES
- C09 - MEDICAMENTS AGISSANT SUR LE SYSTEME RENINE-ANGIOTENSINE
- C10 - HYPOLIPIDEMIANTS

D - MEDICAMENTS DERMATOLOGIQUES

- D01 - ANTIFONGIQUES A USAGE DERMATOLOGIQUE
- D02 - EMOLLIENTS ET PROTECTEURS
- D03 - PREPARATIONS POUR LE TRAITEMENT DES PLAIES ET ULCERES
- D04 - ANTIPRURIGINEUX, INCLUANT ANTIHISTAMINIQUES, ANESTHESIQUES, ETC
- D05 - MEDICAMENTS CONTRE LE PSORIASIS
- D06 - ANTIBIOTIQUES ET CHIMIOThERAPIE A USAGE DERMATOLOGIQUE
- D07 - CORTICOIDES, PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES
- D08 - ANTISEPTIQUES ET DESINFECTANTS
- D09 - PANSEMENTS MEDICAMENTEUX
- D10 - PREPARATIONS ANTIACNEIQUES
- D11 - AUTRES PREPARATIONS DERMATOLOGIQUES

G - SYSTEME GENITO URINAIRE ET HORMONES SEXUELLES

- G01 - ANTIINFECTIEUX ET ANTISEPTIQUES A USAGE GYNECOLOGIQUE
- G02 - AUTRES MEDICAMENTS GYNECOLOGIQUES
- G03 - HORMONES SEXUELLES ET MODULATEURS DE LA FONCTION GENITALE
- G04 - MEDICAMENTS UROLOGIQUES

H - HORMONES SYSTEMIQUES, HORMONES SEXUELLES EXCLUES

- H01 - HORMONES HYPHYSAIRES, HYPOTHALAMIQUES ET ANALOGUES
- H02 - CORTICOIDES A USAGE SYSTEMIQUE
- H03 - MEDICAMENTS DE LA THYROIDE

- H04 - HORMONES PANCREATIQUES
- H05 - MEDICAMENTS DE L'EQUILIBRE CALCIQUE

- J - ANTIINFECTIEUX GENERAUX A USAGE SYSTEMIQUE
 - J01 - ANTIBACTERIENS A USAGE SYSTEMIQUE
 - J02 - ANTIMYCOSIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
 - J04 - ANTIMYCOBACTERIENS
 - J05 - ANTIVIRAUX A USAGE SYSTEMIQUE
 - J06 - IMMUNSERUMS ET IMMUNOGLOBULINES
 - J07 - VACCINS

- L - ANTINEOPLASIQUES ET IMMUNOMODULATEURS
 - L01 - ANTINEOPLASIQUES
 - L02 - THERAPEUTIQUE ENDOCRINE
 - L03 - IMMUNOMODULATEURS/-STIMULANTS
 - L04 - IMMUNOSUPPRESSEURS

- M - MUSCLE ET SQUELETTE
 - M01 - ANTIINFLAMMATOIRES ET ANTIRHUMATISMAUX
 - M02 - TOPIQUES POUR DOULEURS ARTICULAIRE ET MUSCULAIRE
 - M03 - MYORELAXANTS
 - M04 - ANTIGOUTTEUX
 - M05 - MEDICAMENTS POUR LE TRAITEMENT DES DESORDRES OSSEUX
 - M09 - AUTRES MEDICAMENTS DES DESORDRES MUSCULO-SQUELETTIQUES

- N - SYSTEME NERVEUX
 - N01 - ANESTHESIQUES
 - N02 - ANALGESIQUES
 - N03 - ANTIEPILEPTIQUES
 - N04 - ANTIPARKINSONIENS
 - N05 - PSYCHOLEPTIQUES
 - N06 - PSYCHOANALEPTIQUES
 - N07 - AUTRES MEDICAMENTS DU SYSTEME NERVEUX

- P - ANTIPARASITAIRES, INSECTICIDES
 - P01 - ANTIPROTOZOAIRE
 - P02 - ANTHELMINTHIQUES
 - P03 - ANTIPARASITAIRES EXTERNES, INCLUANT SCABICIDES, INSECTICIDES

- R - SYSTEME RESPIRATOIRE
 - R01 - PREPARATIONS NASALES
 - R02 - PREPARATIONS POUR LA GORGE
 - R03 - MEDICAMENTS POUR LES SYNDROMES OBSTRUCTIFS DES VOIES AERIENNES
 - R05 - MEDICAMENTS DU RHUME ET DE LA TOUX
 - R06 - ANTIHISTAMINIQUES A USAGE SYSTEMIQUE
 - R07 - AUTRES MEDICAMENTS DE L'APPAREIL RESPIRATOIRE

- S - ORGANES SENSORIELS
 - S01 - MEDICAMENTS OPHTALMOLOGIQUES
 - S02 - MEDICAMENTS OTOLOGIQUES
 - S03 - PREPARATIONS OPHTALMOLOGIQUES ET OTOLOGIQUES

- V - DIVERS
 - V01 - ALLERGENES
 - V03 - TOUS AUTRES MEDICAMENTS
 - V04 - MEDICAMENTS POUR DIAGNOSTIC
 - V06 - NUTRIMENTS
 - V07 - TOUS AUTRES PRODUITS NON THERAPEUTIQUES
 - V08 - PRODUITS DE CONTRASTE
 - V09 - PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE DIAGNOSTIQUE
 - V10 - PRODUITS RADIOPHARMACEUTIQUES A USAGE THERAPEUTIQUE
 - V20 - PANSEMENTS CHIRURGICAUX

Bibliographie

1. Laroche, M.L., et al., [*Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice*]. Rev Med Interne, 2009. **30**(7): p. 592-601.
2. Berdot, S., et al., *Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort*. BMC Geriatr, 2009. **9**: p. 30.
3. Lechevallier-Michel, N., et al., *Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study*. Eur J Clin Pharmacol, 2005. **60**(11): p. 813-9.
4. HAS, *Recommandations pour l'arrêt des benzodiazépines chez les personnes âgées*, in http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/arret_des_bzd_-_argumentaire.pdf, 2007.
5. Braestrup, C. and R.F. Squires, *Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (3H)diazepam binding*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1977. **74**(9): p. 3805-9.
6. Mohler, H., et al., *Biochemical identification of the site of action of benzodiazepines in human brain by 3H-diazepam binding*. Life Sci, 1978. **22**(11): p. 985-95.
7. Paterniti, S., J.C. Bissierbe, and A. Alperovitch, [*Psychotropic drugs, anxiety and depression in the elderly population. The EVA study*]. Rev Epidemiol Sante Publique, 1998. **46**(4): p. 253-62.
8. Fourier, A., et al., *Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use*. Eur J Clin Pharmacol, 2001. **57**(5): p. 419-25.
9. Lechevallier, N., A. Fourier, and C. Berr, [*Benzodiazepine use in the elderly: the EVA Study*]. Rev Epidemiol Sante Publique, 2003. **51**(3): p. 317-26.
10. Lagnaoui, R., et al., *Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population*. Eur J Clin Pharmacol, 2004. **60**(7): p. 523-9.
11. Briot, M., ed. *Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes*. 2006, Office Parlementaire d'Évaluation des Politiques de Santé: Paris. 500.
12. THALES, *Base de Données Patient*. 2007, Cegedim.
13. Leipzig, R.M., R.G. Cumming, and M.E. Tinetti, *Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs*. J Am Geriatr Soc, 1999. **47**(1): p. 30-9.
14. Neutel, C.I., et al., *New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor*. Age Ageing, 1996. **25**(4): p. 273-8.
15. Maxwell, C.J., C.I. Neutel, and J.P. Hirdes, *A prospective study of falls after benzodiazepine use: a comparison of new and repeat use*. Pharmacoepidemiol Drug Saf, 1997. **6**(1): p. 27-35.
16. Ray, W.A., P.B. Thapa, and P. Gideon, *Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents*. J Am Geriatr Soc, 2000. **48**(6): p. 682-5.
17. Landi, F., et al., *Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005. **60**(5): p. 622-6.
18. Pariente, A., et al., *Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders*. Drugs Aging, 2008. **25**(1): p. 61-70.
19. Ryyanen, O.P., et al., *Medications and chronic diseases as risk factors for falling injuries in the elderly*. Scand J Soc Med, 1993. **21**(4): p. 264-71.
20. Gales, B.J. and S.M. Menard, *Relationship between the administration of selected medications and falls in hospitalized elderly patients*. Ann Pharmacother, 1995. **29**(4): p. 354-8.

21. Caramel, V.M., et al., *Benzodiazepine users aged 85 and older fall more often*. J Am Geriatr Soc, 1998. **46**(9): p. 1178-9.
22. Frels, C., et al., *Iatrogenic causes of falls in hospitalised elderly patients: a case-control study*. Postgrad Med J, 2002. **78**(922): p. 487-9.
23. Passaro, A., et al., *Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: The GIFA study*. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano. J Clin Epidemiol, 2000. **53**(12): p. 1222-9.
24. Glass, J., et al., *Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits*. BMJ, 2005. **331**(7526): p. 1169.
25. Barker, M.J., et al., *Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis*. CNS Drugs, 2004. **18**(1): p. 37-48.
26. Verdoux, H., R. Lagnaoui, and B. Begaud, *Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies*. Psychol Med, 2005. **35**(3): p. 307-15.
27. Thomas, R.E., *Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association*. Can Fam Physician, 1998. **44**: p. 799-808.
28. Hemmelgarn, B., et al., *Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly*. JAMA, 1997. **278**(1): p. 27-31.
29. Leveille, S.G., et al., *Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers*. Epidemiology, 1994. **5**(6): p. 591-8.
30. Barbone, F., et al., *Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use*. Lancet, 1998. **352**(9137): p. 1331-6.
31. Curran, H.V., et al., *Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life*. Psychol Med, 2003. **33**(7): p. 1223-37.
32. Vorms, H., et al., *Symptom severity and quality of life after benzodiazepine withdrawal treatment in participants with complicated dependence*. Addict Behav, 2004. **29**(6): p. 1059-65.
33. Oude Voshaar, R.C., et al., *Tapering off benzodiazepines in long-term users: an economic evaluation*. Pharmacoeconomics, 2006. **24**(7): p. 683-94.
34. archambault, P., P. Boyer, and J.J. Crappier, *Etude descriptive sur la prescription et l'arrêt des tranquillisant et des hypnotiques en médecine générale*. Rev Prat Med Gen, 1999. **12**(453): p. 495-500.
35. Schweizer, E., W.G. Case, and K. Rickels, *Benzodiazepine dependence and withdrawal in elderly patients*. Am J Psychiatry, 1989. **146**(4): p. 529-31.
36. Voshaar, R.C., et al., *Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial*. Br J Psychiatry, 2003. **182**: p. 498-504.
37. Petrovic, M., et al., *A programme for short-term withdrawal from benzodiazepines in geriatric hospital inpatients: success rate and effect on subjective sleep quality*. Int J Geriatr Psychiatry, 1999. **14**(9): p. 754-60.
38. Petrovic, M., et al., *Fast withdrawal from benzodiazepines in geriatric inpatients: a randomised double-blind, placebo-controlled trial*. Eur J Clin Pharmacol, 2002. **57**(11): p. 759-64.
39. Rickels, K., et al., *Imipramine and buspirone in treatment of patients with generalized anxiety disorder who are discontinuing long-term benzodiazepine therapy*. Am J Psychiatry, 2000. **157**(12): p. 1973-9.
40. Zitman, F.G. and J.E. Couvee, *Chronic benzodiazepine use in general practice patients with depression: an evaluation of controlled treatment and taper-off: report on behalf of the Dutch Chronic Benzodiazepine Working Group*. Br J Psychiatry, 2001. **178**: p. 317-24.

41. Nakao, M., et al., *Clinical application of paroxetine for tapering benzodiazepine use in non-major-depressive outpatients visiting an internal medicine clinic*. *Psychiatry Clin Neurosci*, 2006. **60**(5): p. 605-10.
42. Baillargeon, L., et al., *Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial*. *CMAJ*, 2003. **169**(10): p. 1015-20.
43. Morin, C.M., et al., *Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia*. *Am J Psychiatry*, 2004. **161**(2): p. 332-42.
44. Cockcroft, D.W. and M.H. Gault, *Prediction of creatinine clearance from serum creatinine*. *Nephron*, 1976. **16**(1): p. 31-41.
45. Levey, A.S., et al., *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group*. *Ann Intern Med*, 1999. **130**(6): p. 461-70.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 3121

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Les benzodiazépines sont des molécules prescrites fréquemment en pratique courante. Une récente recommandation de l'HAS propose des solutions pour arrêter ou diminuer ces thérapeutiques. En observant les prescriptions au sein du Service de Médecine Gériatrique de l'Hôpital de Tulle nous avons établi un état des lieux de ces prescriptions. Dans le même temps d'étude nous avons observé les pratiques des Gériatres attachés à ce service. Sur les 187 observations de cette étude, 90 présentaient des benzodiazépines, ce qui fait 48,1% des patients. 47,3% de ces prescriptions respectaient l'AMM. A l'issue de l'hospitalisation, après intervention, 66,7% des prescriptions étaient dans l'AMM. 70% des benzodiazépines à demi-vie longue ont été modifiées. 58,4% des patients n'avaient pas ou plus de benzodiazépines dans leur traitement.

TITLE

Benzodiazepines and the elderly: intervention habits on prescription in a geriatric unit

ABSTRACT

Benzodiazepines are frequently prescribed in France. Recently, the "Haute Autorité de Santé" published a guideline for decreasing or stopping their prescriptions. A prospective study was carried out in the geriatric unit of Tulle's hospital (Corrèze, France) to evaluate benzodiazepine prescriptions in the elderly (187 patients included from 1/1/2009 to 30/6/2009). On admission, 90 patients (48.1%) were using benzodiazepines and 47.3% of prescriptions complied with the dose recommendations. At discharge, 58.4% of the patients were not using benzodiazepines and 66.7% of prescriptions complied with the summaries of the various products characteristics; 70% of long half-life benzodiazepine prescriptions had been modified during the hospital stay.

DISCIPLINE

Médecine Générale

MOTS-CLES : benzodiazépines, personnes âgées, prescriptions, France

KEY-WORDS : benzodiazepines, elderly, prescriptions, France

Département de Médecine Générale; Faculté de Médecine de Limoges

2, rue du Docteur Marcland

87025 LIMOGES CEDEX