

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

Evolution des prescriptions de benzodiazépines chez les patients âgés hospitalisés en psychiatrie

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 30 octobre 2015

par

Julie MARTIN

née le 16 juillet 1985, à Saint-Junien

Directeur de thèse : M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENTPrésident
Mme le Professeur Nathalie DUMOITIER Juge
M. le Professeur Philippe NUBUKPO Juge
M. le Docteur Maurice PAREAUD Juge
M. le Docteur Jean-François ROCHE Membre invité

UNIVERSITÉ DE LIMOGES

Faculté de Médecine

ANNÉE 2015

Evolution des prescriptions de benzodiazépines chez les patients âgés hospitalisés en psychiatrie

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement

le 30 octobre 2015

par

Julie MARTIN

née le 16 juillet 1985, à Saint-Junien

Directeur de thèse : M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. le Professeur Jean-Pierre CLEMENT Président
Mme le Professeur Nathalie DUMOITIER Juge
M. le Professeur Philippe NUBUKPO Juge
M. le Docteur Maurice PAREAUD Juge
M. le Docteur Jean-François ROCHE Membre invité

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS : Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ABOYANS Victor (CS)	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIODTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
COURATIER Philippe (C.S.)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION

DESCAZEAUD Aurélien
DES GUETZ Gaëtan
DESSPORT Jean-Claude
DRUET-CABANAC Michel (CS)
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)
DURAND-FONTANIER Sylvaine
ESSIG Marie (CS)
FAUCHAIS Anne-Laure (CS)
FEUILLARD Jean (CS)
FOURCADE Laurent (CS)
GAINANT Alain
GUIGONIS Vincent
JACCARD Arnaud
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile
LABROUSSE François (CS)

LACROIX Philippe
LAROCHE Marie-Laure
LIENHARDT-ROUSSIE Anne (CS)
LOUSTAUD-RATTI Véronique
MABIT Christian
MAGY Laurent
MARQUET Pierre (CS)
MATHONNET Muriel
MELLONI Boris (CS)
MOHTY Dania
MONTEIL Jacques (CS)
MOREAU Jean-Jacques (CS)
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)
NUBUKPO Philippe
PARAF François (CS)
PLOY Marie-Cécile (CS)
PREUX Pierre-Marie

ROBERT Pierre-Yves (CS)
SALLE Jean-Yves (CS)

SAUTEREAU Denis (CS)
STURTZ Franck (CS)

UROLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NUTRITION
 MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
 UROLOGIE
 ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
 NEPHROLOGIE
 MEDECINE INTERNE
 HEMATOLOGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 CHIRURGIE DIGESTIVE
 PEDIATRIE
 HEMATOLOGIE
 IMMUNOLOGIE
 ANATOMIE et CYTOLOGIE
 PATHOLOGIQUES
 MEDECINE VASCULAIRE
 PHARMACOLOGIE CLINIQUE
 PEDIATRIE
 HEPATOLOGIE
 ANATOMIE
 NEUROLOGIE
 PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
 CHIRURGIE DIGESTIVE
 PNEUMOLOGIE
 CARDIOLOGIE
 BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
 NEUROCHIRURGIE
 RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
 ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
 ADDICTOLOGIE
 MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
 BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
 EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA
 SANTE ET PREVENTION
 OPHTALMOLOGIE
 MEDECINE PHYSIQUE ET DE
 READAPTATION
 GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET
MALADIES METABOLIQUES

TREVES Richard

RHUMATOLOGIE

TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)

CANCEROLOGIE

VALLEIX Denis (CS)

ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

VERGNENEGRE Alain (CS)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE
DE LA SANTE et PREVENTION

VERGNE-SALLE Pascale

THERAPEUTIQUE

VIGNON Philippe

REANIMATION

VINCENT François (CS)

PHYSIOLOGIE

VIROT Patrice

CARDIOLOGIE

WEINBRECK Pierre(CS)

MALADIES INFECTIEUSES

YARDIN Catherine (CS)

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et
STOMATOLGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MARIN Benoît

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la
SANTE et PREVENTION

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du
VIEILLISSEMENT

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DES MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie

MEDECINE GENERALE

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

MENARD Dominique

MEDECINE GENERALE

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

MEDECINE GENERALE

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul

MERLE Louis

MOULIES Dominique

VALLAT Jean-Michel

Remerciements

Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLEMENT

Professeur des Universités de Psychiatrie d'adultes

Psychiatre des Hôpitaux

Chef de service

Je vous remercie tout d'abord de m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette Thèse. Vos conseils m'ont été précieux, j'ai apprécié votre confiance et la liberté que vous m'avez laissée dans la couleur à donner à ce travail.

Je vous remercie également de présider le jury de cette Thèse car c'est là encore un honneur.

Enfin, merci de m'avoir accueillie à trois reprises dans vos services lors de mon internat. J'y ai trouvé une formation riche et de qualité. Je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler à vos côtés tout en continuant à apprendre.

Remerciements

Madame le Professeur Nathalie DUMOITIER

Professeur associé à mi-temps de Médecine Générale

Médecin libéral

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de Thèse et je vous en remercie.

Mon externat a en effet été marqué par vos interventions sur la Médecine Générale et l'intérêt de son rôle de prévention. Votre bonne humeur et votre énergie avaient été stimulantes, réjouissantes et encourageantes dans des études longues et difficiles.

J'espère que vous trouverez dans ce travail des pistes intéressantes pour améliorer les liens forts qui existent entre la Médecine Générale et la Psychiatrie.

Remerciements

Monsieur le Professeur Philippe NUBUKPO

Professeur des Universités d'Addictologie

Psychiatre des Hôpitaux

Je suis particulièrement fière et émue de vous compter parmi les membres de ce jury. Je vous remercie de votre présence en ce jour singulier.

Les mots ne sont pas faciles à trouver pour vous exprimer toute ma gratitude, je vous dois beaucoup. Merci de m'avoir accueillie lors de mon premier stage d'interne à Saint-Vaury et de m'avoir fait découvrir la pratique de cette belle spécialité. Merci pour votre bienveillance, vos encouragements, votre intelligence et votre rire. Merci de m'avoir guidée jusqu'ici. J'admire vos qualités humaines que vous avez su préserver et votre optimisme à toute épreuve. J'admire vos qualités de praticien et de clinicien. Vous êtes ma pierre de touche. Merci.

Remerciements

Monsieur le Docteur Maurice PAREAUD

Psychiatre des Hôpitaux

Chef de service

C'est un plaisir et un honneur de vous compter parmi les membres de ce jury.

J'ai apprécié de travailler à vos côtés pendant six mois renouvelés. Vos qualités humaines et votre patience m'ont beaucoup apporté. J'ai souvent été impressionnée par votre habileté à mener les entretiens familiaux et j'ai beaucoup appris. Vous m'avez sensibilisée à la clinique du sujet âgé et à la rigueur thérapeutique qu'elle implique et je vous dois ce sujet de Thèse en grande partie.

Je vous remercie pour tout cela. Je suis heureuse de pouvoir continuer à travailler à vos côtés en tant qu'assistante.

Remerciements

Monsieur le Docteur Jean-François ROCHE

Pédopsychiatre

Praticien hospitalier

Chef de service

Je suis particulièrement heureuse de vous compter parmi ce jury de Thèse. Je sais l'intérêt que vous y porterez et je vous en remercie.

Le temps passé à travailler à vos côtés a été trop bref mais je crois pouvoir dire qu'il m'aura marqué. Votre relation auprès des enfants et des adolescents m'a beaucoup touchée sur le plan humain, de même que votre rapport au monde en général. J'admire vos qualités de praticien et votre investissement auprès de vos équipes. J'aurais presque pu me laisser convaincre de passer le DESC de pédopsychiatrie et même si cela n'a pas été le cas, sachez combien je suis sensible à la Psychiatrie de l'Enfant et de l'Adolescent.

Remerciements

Madame le Docteur Murielle GIRARD

Docteur en Sciences

Chef de projet à l'Unité de Recherche du CH Esquirol de Limoges

Je tiens à remercier la Fédération de la Recherche et de l'Innovation en Psychiatrie du Centre Hospitalier Esquirol, et notamment Madame le Docteur Murielle Girard pour ses conseils méthodologiques dans la réalisation de l'étude et pour la réalisation des analyses statistiques. Je vous remercie de votre disponibilité, de votre gentillesse et de votre enthousiasme.

Je tiens également à remercier Mlle Audrey Zambon, étudiante en médecine, de son aide précieuse dans le recueil des données de notre étude. J'espère que ce travail effectué dans le cadre de ton Master aura été intéressant pour toi et que tu pourras en retirer des connaissances pour la poursuite de ton cursus qui, je te le souhaite, sera brillant.

Remerciements

Ca commence par le goût froid et ferreux d'une petite cuillère que mon médecin traitant demandait à ma mère comme abaisse-langue lorsque j'étais malade enfant. C'est aussi le goût du sirop à la fraise pour la toux et le bruit du bouchon se revissant sur le goulot cristallisé de sucre du flacon. Le Dr Jean-Louis Moulin est le premier médecin à avoir marqué, sinon ma carrière, ma vie. Je le soupçonne de complicité lors de mes « je me sens pas bien », prétendus pour rester à la maison avec ma grande sœur qui était elle, bien malade... Merci Docteur.

Je dois également citer le Pr Mouliès qui m'a redressée au sens propre du terme, ou tout du moins ma colonne vertébrale. Je l'en remercie, bien que cela ne soit pas la période médicale la plus réjouissante de ma vie ! En revanche, je le remercie sincèrement de m'avoir encouragée à débiter mes études de médecine et d'avoir cru en moi dès le départ.

Bien d'autres médecins auront croisé ma route pendant ces études fastidieuses. Si je devais n'en citer qu'un, ce serait le regretté Pr Garoux dont j'ai eu l'honneur de suivre les cours, toujours d'une grande richesse. Je le remercie de m'avoir enseigné une partie de la psychiatrie et d'avoir confirmé chez moi le choix de cette spécialité. Je regrette de n'avoir pas eu l'occasion de travailler avec lui et d'assister à ses entretiens.

Je remercie tout particulièrement le Dr Sophie Bonfond de m'avoir permis, lors de mes gardes d'externe aux urgences, d'assister à ses entretiens. Je me rappelle avoir alors pensé : « Si j'arrive à faire des entretiens aussi brillants et complets que les siens tout en restant aussi bienveillante et naturelle avec les patients, alors je serai un bon médecin ! ». Je n'y suis peut-être pas encore totalement parvenue mais tu restes pour moi un exemple. Je te remercie pour cela et pour le reste, car je sais tes qualités de praticienne mais aussi tes qualités humaines. Je te dois beaucoup. Merci Sophie.

Je remercie tous les psychiatres qui m'ont formée lors de mon internat : les inénarrables Dr Fouquet et Dr Humbert, le Dr Danila, le grand Dr Aubreton, l'extraordinaire Dr Merveille, le Dr Valérie Baloutch, l'épatant Dr Jean-Louis Souchaud, le Dr Avakian, le Dr Hamidouche (bravo pour ton courage et merci pour ta gentillesse Rafika), le si gentil et compétent Dr Lortholary, le Dr Ponsonnard (la plus Pomponnette des pédopsychiatres ! merci encore de nous avoir maternées pendant 6 mois, c'était un plaisir !), le Dr Buisson (Gégé pour les intimes ou Dr Correction pour les plus intimes encore ! Merci pour ton aide, tes encouragements et pour le thé ! Ton cadeau t'attend toujours !), le Dr Meynard, le Dr Céline Dumont, le Dr Olliac (Bertrand, merci pour ta gentillesse et tes connaissances enrichissantes), le Dr Rainelli (j'ai énormément apprécié le stage dans votre service et je vous remercie de l'intérêt que vous avez suscité chez moi pour la périnatalité. C'était un réel

plaisir de travailler à vos côtés), le Dr Fabienne Souchaud (merci de m'avoir fait découvrir la clinique du bébé que je ne soupçonnais pas), le Dr Frachet et sa bonne humeur, le Dr Roume (merci pour tout chef !) et le Dr Charles (Eric, merci de m'avoir tant apportée lors de ce dernier stage. Ta rigueur clinique, diagnostique et thérapeutique est un exemple pour tous. J'espère de nouveau avoir l'occasion de travailler avec toi.).

Je remercie :

- toutes les équipes avec lesquelles j'ai travaillé : l'unité Henri Ey du CH la Valette (vous m'avez permis de faire mes armes) ; l'unité Sutter (un vrai travail d'équipe !), l'unité Laborit (une grande équipe !), l'unité Pfitzenmeyer du CH La Valette (vive le 14 !), l'équipe de liaison de l'HME (une petite famille !), l'UHMB (un petit cocon !), l'unité Widlöcher (Lafarge B pour les anciens !). Je salue tout particulièrement Amiotte, maman Marianne, Lulu et ma Nadia.

- les cadres de santé : Mme Hubert, Patricia Lathière (chef !), Brigitte Caron (extraordinaire Brigitte), Mme Claux, Michelle Lascaux (et sa maison !).

- les secrétaires : Elodie (merci pour ton accueil chaleureux), Marlène, Roselyne, Isabelle (un soutien à toute épreuve), Sandrine (tu les surpasses toute ma Sandrine mais c'est pas juste car on se connaît depuis longtemps maintenant et tu es pour moi une amie !), Nicole, Martine et Virginie (merci pour nos petites conversations et petites confidences au coin de l'ordinateur).

- les psychologues et psychomotriciennes : Nathalie Passat (Comme je suis contente de retravailler avec toi !), Claire (un plaisir !), Rachèle, Emanuel (merci de m'avoir fait découvrir la thérapie familiale systémique), Marie-Hélène, Corinne et encore une Nathalie !

Je remercie mes collègues internes et en particulier ceux avec qui j'ai eu le plaisir de travailler : Aurélien (mon compagnon de route à St Vaury), Marina (un excellent médecin dès son 1^{er} stage de FFI et une personne que j'adore), Alex (une belle rencontre que je dois encore à La Valette), Hélène, Auréla (une belle amitié née à l'HME) et Guillaume (je te remercie particulièrement de m'avoir soutenue lors de ce dernier semestre et d'avoir été si disponible. Tu es, en plus d'être un très bon médecin en devenir, une belle personne. Je suis contente de te connaître).

Au tour des copains :

- « Mademoiselle » Nadège Durand, merci pour ton intelligence et tes compétences au travail et merci pour les fous rires et pour les bières, c'est un plaisir de passer des soirées avec toi !

- Les Brassard, merci aussi pour les bières, les punks, les chiens, les punks à chiens, les concerts et n'oublions pas que... Didier Wampas est le Roi ! Laetitia, tu es une belle rencontre.
- Je salue Sophie et Brioches rencontrées lors de mon externat.
- Gaït, partie trop loin de Limoges et qui me manque. Comment réécrire des titres cultes comme la mère Michelle sans toi ?
- Mme Perchet, Corinne, sache que je ne voudrais pas pouvoir aller voir un concert de Delerm sans toi...
- Anne, la pétillante Anne et son John ! Je vous adore !
- Céline, oserais-je dire ma Bichette ? Oui ! Je te dois tellement et ton amitié m'est si précieuse. Je n'aurais pas traversé tout ça sans toi. Les *Lettres à Lucilius* prennent tout son sens grâce à toi. Merci. Merci également à Xavier de supporter nos nombreux coups de téléphone !

Enfin, la famille :

- J'embrasse mes oncles, mes tantes (avec un merci particulier à Christine pour son aide lors de mes premières années d'études à Limoges), mes cousins et mes cousines.
- J'embrasse tendrement ma mamie Simone (merci de m'avoir dorlotée lors de ma 1^{ère} année de médecine) et pense très fort à ma mamie Gabrielle partie trop tôt et qui m'a tant cajolée. Je pense aussi à mes papys que j'ai trop peu connus. J'embrasse fort mon papy d'adoption, André.
- J'embrasse bien tendrement mes petits anges blonds Hector et Evandre et les remercie d'égayer ma vie.
- Je remercie ma grande sœur d'avoir été un si bel exemple pendant toute mon enfance et adolescence. Lise, tu m'as appris à nager et de bien des manières. Merci.
- Je remercie mes parents de m'avoir élevée si bien et si haut. Je vous remercie de votre confiance et de votre amour. Je vous dois tout.
- Je n'oublie pas Minouche, Caramel, Eclipse, Médys, Marcel et Capucine, Marius et Phylloxène. Merci de votre présence affectueuse depuis ma naissance.

Droits d'auteurs



Cette création est mise à disposition selon le Contrat : « **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** » disponible en ligne

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>

Sommaire

REMERCIEMENTS	6
DROITS D'AUTEURS	15
INTRODUCTION	19

PARTIE I: Revue de la littérature et pré-requis

1.LE SUJET AGE	21
2.LE CONCEPT DE DEPRESCRIPTION	35
3.LES BENZODIAZEPINES	54

PARTIE II (étude): Evolution des prescriptions de benzodiazépines chez les patients âgés hospitalisés en psychiatrie

1.CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE	103
2.OBJECTIFS DE L'ETUDE	104
3.MATERIEL ET METHODE	106
4.RESULTATS	109
5.DISCUSSION	117

CONCLUSION	129
------------	-----

TABLE DES ANNEXES	144
-------------------	-----

TABLE DES FIGURES	156
-------------------	-----

TABLE DES TABLEAUX	157
--------------------	-----

TABLE DES MATIERES	157
--------------------	-----

SERMENT D'HIPPOCRATE	160
----------------------	-----

A mamie Gabrielle.

*« Une seule timidité nous est commune :
nous n'osons pas ouvertement avoir besoin les uns des autres. »*
Colette.

Introduction

La population mondiale vieillit rapidement. Selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), entre 2000 et 2050, la proportion de la population mondiale de plus de 60 ans doublera pour passer d'environ 11% à 22%. Le nombre de personnes âgées de 80 ans ou plus aura été multiplié par quatre ou presque pour atteindre 395 millions entre 2000 et 2050.

Selon l'Insee (Institut national de la statistique et des études économiques), au 1^{er} janvier 2050, la France métropolitaine compterait 70,0 millions d'habitants, soit 9,3 millions de plus qu'en 2005. En 2050, un habitant sur trois serait âgé de 60 ans ou plus, contre un sur cinq en 2005.

Le vieillissement entraîne, en autres, deux conséquences : l'augmentation du nombre de patients polypathologiques et donc polymédicamentés, ainsi que des modifications pharmacologiques des médicaments. Ces deux conséquences sont elles-mêmes les causes de l'augmentation des effets indésirables des traitements et donc de la iatrogénie dans cette population. Le patient âgé requiert donc une attention particulière en ce qui concerne la prescription médicamenteuse. Nous exposerons ces différents enjeux dans notre première partie.

Nous verrons également comment de nouveaux concepts tel que celui de déprescription peuvent aider le praticien à faire face à ces problématiques.

Enfin, nous expliquerons en quoi la classe des benzodiazépines est représentative des médicaments potentiellement inappropriés et donc à déprescrire chez le patient âgé, et la vigilance qu'il requiert.

La seconde partie de ce travail sera consacrée à l'étude que nous avons menée. Les benzodiazépines font l'objet de règles de prescriptions et de recommandations précises et nous avons voulu savoir elles avaient un impact sur les pratiques de prescriptions en milieu spécialisé, celui de la psychiatrie du sujet âgé en hospitalisation complète. Pour cela, les prescriptions d'un trimestre de l'année 2012 et celles d'un trimestre 2014 ont été comparées. Ce travail vise à rechercher les caractéristiques de la consommation des benzodiazépines dans un milieu spécialisé. Il s'agit de savoir si en psychiatrie, les recommandations sur la prescription de benzodiazépines chez le sujet âgé sont respectées ou s'il existe encore des champs d'amélioration, et de manière générale, si un effort sur la déprescription des psychotropes est réalisé. Ceci permettrait d'améliorer notre pratique clinique et les soins apportés aux patients en limitant les effets indésirables liés à ces molécules.

PARTIE I :

Revue de la littérature et pré-requis

1. Le sujet âgé

Comme nous allons le voir dans ce chapitre, le sujet âgé est particulièrement exposé au problème de la polymédication mais également à celui des prescriptions inappropriées. Nous allons expliquer ici les raisons de cette exposition et surtout pourquoi le sujet âgé nécessite davantage de précautions dans sa prise en soins et notamment sur le plan chimiothérapeutique.

1.1. Définition

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) définit la personne âgée comme toute personne de 65 ans et plus.

La définition proposée dans le référentiel de la Haute Autorité de Santé (HAS) comprend :

- les personnes de 75 ans et plus
- et les personnes de plus de 65 ans quand elles sont polypathologiques.

1.2. La polypathologie

Il n'existe pas vraiment de définition de la polypathologie. Le terme n'existe pas dans les dictionnaires. On le désigne alors sous différents termes dont aucun n'est un terme MeSH (Medical Subject Heading). Il est couramment utilisé pour parler du cumul de pathologies.

Les patients polypathologiques sont :

- soit des patients présentant de multiples facteurs de risque (par exemple hypertension artérielle, diabète, hyperlipidémie),
- soit des patients présentant plusieurs pathologies chroniques (par exemple insuffisance coronarienne, arthrose, dépression),
- soit les deux.

Le mot «maladie chronique» recouvre des affections différentes dans la pratique médicale du point de vue de la sévérité et de l'issue de la maladie, de la rapidité de son

évolution, de ses manifestations cliniques ou biologiques (par exemples : cancer, arthrose, eczéma, dyslipidémie...). Trois critères sont très souvent retrouvés pour définir la chronicité : la durée de la maladie, (qu'elle soit stable ou non, sévère ou bénigne, qu'elle se manifeste par des épisodes aigus ou non), sa gestion médicale dans le temps et sa répercussion sur la qualité de vie des malades (SERMET and CREDES, 1994).

Le patient polypathologique chronique occupe une place de plus en plus importante au sein de la consultation du médecin généraliste : 40% de ses consultations concernent un patient polypathologique chronique (CLERC et al., 2008).

La polypathologie n'est certes pas un problème réservé aux âges avancés : elle peut également concerner des patients jeunes. Une étude de 2008, montre que 25% des pathologies chroniques concernent des patients de moins de 60 ans (CLERC et al., 2008). Cependant il est avéré que le nombre de pathologies chroniques par patient augmente avec l'âge. Selon l'enquête INSEE-CREDES de 1991, 89% des personnes âgées de plus de 75 ans avaient au moins deux maladies prévalentes traitées sur 1 an, 79% trois maladies et 39% six maladies.

Ainsi, la polypathologie chronique est-elle une conséquence de la double transition épidémiologique et démographique. Distincte de la comorbidité, il n'en existe aujourd'hui aucune définition consensuelle, ce qui rend délicate l'évaluation de son poids épidémiologique et socio-économique, l'organisation raisonnée et adaptée des services de santé ou encore la détermination des compétences nécessaires à l'autonomie des patients. Il n'existe pas de mesure unique de la polypathologie chronique, cette entité étant plus souvent étudiée pour ses conséquences fonctionnelles ou économiques, non pour ses causes (LEFEVRE et al., 2014).

1.3. La polymédication

Il n'existe pas de consensus sur la définition de la polymédication. Certains auteurs proposent une borne à partir de cinq médicaments (FOUCHER et al., 2009). D'autres adoptent une approche plus qualitative, et d'après eux, l'utilisation d'un nombre plus élevé de médicaments que celui cliniquement indiqué est une polymédication.

Parmi les causes retrouvées de polymédication, il existe la polypathologie mais aussi « les prescriptions en cascade », c'est-à-dire lorsque plus de médicaments sont ajoutés en réponse d'apparitions de nouvelles maladies, y compris d'effets indésirables interprétés à tort comme nouvelle maladie. Nous connaissons également les termes de « prescription mille-

feuille » et « prescription fleuve ». Certaines de ces causes sont justifiées, d'autres méritent vigilance du prescripteur.

Les personnes âgées reçoivent plus fréquemment un traitement médicamenteux que les personnes jeunes, et plus souvent aussi des traitements médicamenteux multiples : en France, d'après l'enquête santé et protection sociale (ESPS) effectuée en 2000, les personnes âgées vivant à domicile consomment en moyenne 3,6 médicaments (FOUCHER et al., 2009). Ce chiffre est plus élevé pour les personnes de 80 ans et plus qui consomment en moyenne cinq médicaments par jour (JARDIN et al., 2012). L'étude PREMAGE (observatoire de la PREscription des Médicaments chez le sujets AGE) exprimait, non pas une moyenne, mais un nombre médian de 7 médicaments (1-22) par patient âgé de 75 ans et plus consultant leur médecin généraliste (HINDLET et al., 2014).

En ce qui concerne les patients âgés hospitalisés, la polymédication est élevée, les patients accueillis étant le plus souvent des patients au terrain déjà fragilisé par diverses pathologies. Par exemple, une étude effectuée dans un service de court séjour de gériatrie retrouve une moyenne de $6,8 \pm 3,13$ médicaments prescrits à leur admission et une moyenne de $7,24 \pm 2,77$ à leur sortie (ANDRO et al., 2012). L'auteur précise que cette augmentation significative de médicaments à la sortie du patient peut être notamment due à l'instauration de médicaments traitant la pathologie aiguë et que les données de la littérature retrouvent une tendance identique. De même, la cohorte SAFES (Sujets Âgés Fragiles : Évaluation et suivi) est composée de 1176 sujets âgés de 75 ans et plus hospitalisés en médecine via les urgences et retrouve un nombre moyen de médicaments par patient utilisés avant l'admission de $6,7 \pm 2,7$ (PRUDENT et al., 2009).

Dans les pays développés, environ 30% des patients âgés de 65 ans et plus présentent une ordonnance de 5 médicaments ou plus (SCOTT et al., 2015).

Certes, la polymédication est souvent justifiée du fait de pathologies multiples mais elle augmente fortement le risque d'événements indésirables. Elle est ainsi associée chez le patient âgé à un risque plus important de chutes et de fractures, d'effets indésirables, de dénutrition, de déficit fonctionnel, d'institutionnalisations, d'hospitalisations et de décès (SCHULING et al., 2012; THOMPSON and FARRELL, 2013).

1.4. Vieillesse physiologique et pharmacologie

Le patient âgé requiert une attention particulière en ce qui concerne la prescription médicamenteuse. En effet, le vieillissement, même quand il n'est pas pathologique, modifie

les paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments chez le sujet.

1.4.1. Impacts du vieillissement sur la pharmacocinétique

Nous n'aborderons que les modifications qui ont un impact direct sur la prescription médicamenteuse.

La pharmacocinétique d'un médicament comporte quatre étapes (Figure 1) :

1. Modification de l'absorption : le vieillissement entraîne un allongement du temps de vidange gastrique, une augmentation du pH gastrique ainsi que les diminutions de la surface digestive, de la motilité gastro-intestinale, du flux sanguin splanchnique et de l'efficacité de certains systèmes de transports actifs. Le temps d'absorption du médicament est donc allongé (MARQUET, 2006; WILLEBOIS, 2010).

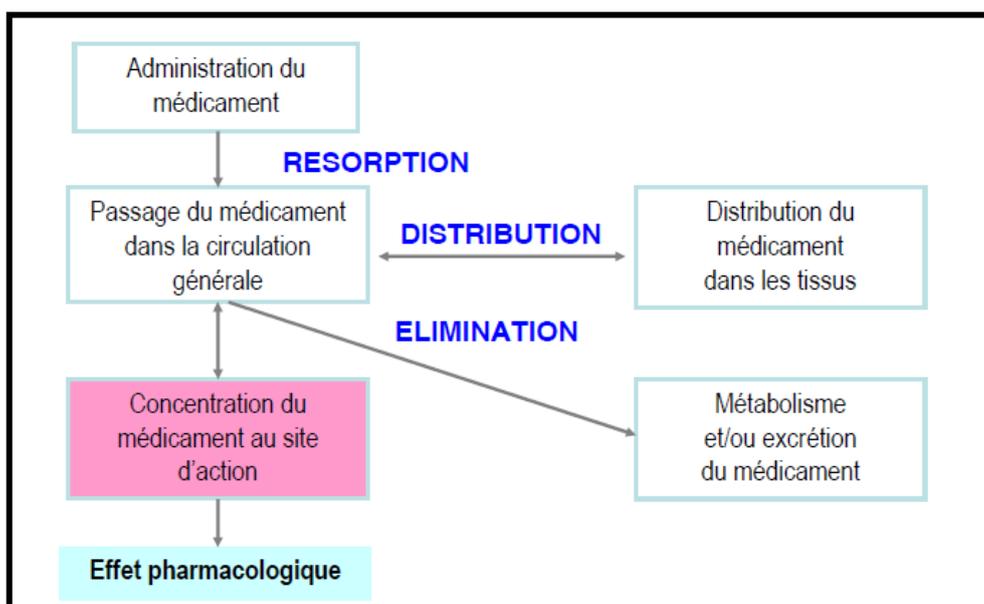
2. Modifications de la distribution :
 - Modification de la fixation protéique plasmatique : le taux d'albumine plasmatique diminue avec l'âge et le nombre de sites de fixation à l'albumine se réduit. La fraction libre (active) des médicaments est donc augmentée chez le patient âgé, entraînant un risque plus élevé de toxicité lors du pic plasmatique.
 - Modification de la composition corporelle : le vieillissement provoque une diminution de l'eau totale et de la masse maigre (tissu musculaire). En revanche, la masse grasse (tissu adipeux) augmente. Ainsi, la distribution d'un médicament sera modifiée en fonction de son hydro- ou de sa liposolubilité. Les médicaments liposolubles, chez la personne âgée, seront donc plus à risque d'accumulation dans l'organisme et de relargage prolongé. Cela touche davantage le sexe masculin.

3. Modifications du métabolisme et de l'élimination : Les médicaments sont fréquemment hydrophobes pour pouvoir franchir les membranes. Mais pour être éliminés aux niveaux biliaire et urinaire, ils doivent devenir hydrophiles.
 - Au niveau hépatique : le foie présente deux propriétés essentielles : une capacité métabolique lui permettant de transformer les composés

endogènes et exogènes et une capacité sécrétoire conduisant à la production de bile permettant d'éliminer notamment les médicaments et leurs métabolites dans les selles. La biotransformation hépatique comprend deux phases de réactions enzymatiques. La phase I est celle de la fonctionnalisation (réactions d'oxydation, réduction, etc.) permettant de dégager un groupement fonctionnel hydrophile. Le matériel enzymatique nécessaire se trouve dans les hépatocytes et notamment le groupement complexe du cytochrome P450. Or, avec l'âge, la masse hépatique diminue de 1/3 et le flux sanguin hépatique baisse également. Les capacités hépatiques à métaboliser sont donc amoindries pour un grand nombre de médicaments. La phase II est celle des réactions de conjugaisons. Le vieillissement n'impacte pas, ou très peu, les activités enzymatiques de cette phase.

- Au niveau rénal : le vieillissement rénal se traduit histologiquement par une réduction néphronique. Il existe également une diminution du flux sanguin rénal. Ainsi, filtration glomérulaire, sécrétion tubulaire et réabsorption tubulaires sont moindres chez le sujet âgé. Il en résulte une clairance plasmatique diminuée des médicaments à élimination rénale et par conséquent un allongement de la demi-vie de ces médicaments par accumulation des métabolites actifs.

Figure 1: Pharmacocinétique d'un médicament



1.4.2. Impact du vieillissement sur la pharmacodynamie

Les données concernant l'impact du vieillissement physiologique sur la pharmacodynamie restent incomplètes et mal connues en raison du peu d'études effectuées chez la personne âgée (MARQUET, 2006; WILLEBOIS, 2010). Les modifications de la sensibilité et du nombre de récepteurs peuvent aller aussi bien dans le sens d'une augmentation que d'une diminution de l'activité du médicament. Il existe à ce niveau une grande variabilité inter individuelle.

Cliniquement, on observe chez les personnes âgées une plus grande sensibilité du système nerveux central aux psychotropes (BOURIN, 2010; LEGRAIN and LACAILLE, 2005). Une étude de 1999 (ALBRECHT et al., 1999) a démontré que les paramètres pharmacocinétiques du midazolam étaient similaires chez les sujets jeunes et âgés et que, malgré cela, une diminution de moitié de la concentration plasmatique chez le sujet âgé suffisait pour obtenir une sédation. Ceci suggère une plus grande sensibilité des récepteurs aux benzodiazépines et donc une pharmacodynamie modifiée.

1.5. Risque iatrogénique

Nous avons donc pu constater que le sujet âgé était plus sensible sur le plan pharmacologique, ce qui par conséquent augmente le risque de iatrogénie dans cette tranche d'âge.

1.5.1. Définitions

Le Haut Comité de la Santé Publique, dans sa contribution de 1998 aux réflexions sur la lutte contre la iatrogénie, caractérisait la iatrogénie (ou iatrogénèse) comme les « conséquences indésirables ou négatives sur l'état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqué ou prescrit par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé ». Cette définition englobe donc tout ce qui est provoqué par le soignant et ses techniques thérapeutiques, à savoir les complications chirurgicales, les complications des techniques instrumentales comme l'imagerie, les infections nosocomiales et enfin la iatrogénie médicamenteuse.

Dans ce chapitre, nous n'aborderons que le sujet qui nous intéresse pour notre étude, à savoir la iatrogénie médicamenteuse. L'OMS (1969) décrit la iatrogénie médicamenteuse

comme « tous les effets nocifs, involontaires et indésirables d'un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme, à des fins prophylactiques, diagnostiques et thérapeutiques, ou pour des modifications des fonctions physiologiques ». Cette définition exclut l'intoxication volontaire ou accidentelle de même que l'abus d'un médicament. En effet, tout médicament a des effets bénéfiques, mais aussi des effets indésirables. Ils peuvent provenir du médicament lui-même, d'une prescription inappropriée (cf. 2.3.1) de son association avec un autre médicament, de son incompatibilité avec le malade ou d'une erreur de prise.

1.5.2. Facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse

Dans sa revue de la littérature concernant la iatrogénie, Labetoulle (LABETOULLE, 2009) relève trois principaux facteurs de risque de la iatrogénie médicamenteuse :

1. Le premier est l'âge et donc le vieillissement physiologique (cf1.4). En effet, le risque individuel d'effet indésirable par médicament est d'environ 15% après l'âge de 65 ans alors qu'il est réduit de plus de plus de moitié (6%) avant l'âge de 60 ans. L'incidence des effets indésirables est deux fois plus fréquente après 65 ans (FOUCHER et al., 2009).
2. Les comorbidités, et en particulier les anomalies métaboliques, sont également à prendre en compte car elles peuvent modifier la pharmacocinétique des médicaments. Les insuffisances rénales, hépatiques et cardiaques sont des pathologies à risque majeur de iatrogénie s'il n'existe pas d'adaptation de la prescription médicamenteuse par le médecin. Or, ce sont des pathologies retrouvées plus fréquemment là encore chez le patient âgé. En outre, ces patients sont aussi ceux qui ne sont habituellement pas inclus dans les études précliniques d'évaluation des nouveaux traitements. Par conséquent, il n'existe pas ou peu de données scientifiques précises sur l'efficacité et la tolérance des médicaments chez ces patients à risque, ce qui exacerbe ce même risque. Cependant, une étude de 2015 réalisée en service de post-urgences à Toulouse relatait un taux moyen de 2,2 comorbidités chez les patients hospitalisés pour effet indésirable médicamenteux (CHAYE et al., 2015).
3. Les médicaments eux-mêmes, et surtout leurs associations et multiplicité (polymédication), augmentent le risque iatrogène. Ainsi, le risque d'effets indésirables est de 5% pour une ordonnance de 6 médicaments, et il est multiplié par 8, soit 40%, pour une ordonnance de quinze médicaments (soit un

nombre de médicaments multiplié par 2,5). Une revue de la littérature rapporte des chiffres plus alarmants avec un risque estimé à 5% pour 2 médicaments, 38% pour 4 et 82% pour 7 ou plus (SCOTT et al., 2014). Pour exemple, citons à nouveau l'étude de Chayé de 2015 qui retrouve un nombre moyen de médicaments de 7,3 chez les patients hospitalisés pour effet indésirable médicamenteux. Les interactions médicamenteuses sont alors majoritairement en cause, mais il faut aussi insister sur les difficultés d'observance du patient face à une ordonnance dépassant 5 médicaments. Outre l'observance, les erreurs de prise sont alors source d'effet indésirable. Ce risque s'accroît avec l'âge et la perte d'autonomie. Les psychotropes sont la classe médicamenteuse la plus fréquemment en cause dans les accidents iatrogéniques avec des chiffres allant de 15 à 60% des effets iatrogènes sévères, suivis par les médicaments à tropisme cardio-vasculaire (12 à 28%), les anti-inflammatoires (13 à 15%), les antibiotiques (8 à 16%), les antidiabétiques (6 à 10%), les antalgiques (2 à 9%), et les anticoagulants (1 à 11%). Une étude française (BEGAUD et al., 2002) démontre en outre que le principal facteur de risque de réactions indésirables aux médicaments est le nombre de traitements médicamenteux et non l'âge lui-même : le taux moyen de notifications des effets indésirables médicamenteux était de 1,94 pour 10 000 habitants et par année avant 60 ans et 5,13 au-delà de cet âge mais cette différence disparaissait avec l'ajustement sur le nombre de médicaments prescrits.

En résumé, la polymédication est un facteur de risque de iatrogénie médicamenteuse au travers de deux conséquences : les interactions médicamenteuses et le risque d'erreur de prise.

Une étude prospective de cohorte portant sur la iatrogénie du sujet de plus de 75 ans dans un service de post-urgence (FAUCHAIS et al., 2006) soulève d'autres facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse. En effet, 34 % des patients avaient des ordonnances émanant d'au moins deux prescripteurs. Ainsi, la multiplicité des prescripteurs, certainement de spécialités diverses, semble également être un facteur à prendre en compte dans le risque de iatrogénie. Le rôle du médecin généraliste traitant est alors de première importance afin de coordonner ces prescriptions et d'éviter les accidents iatrogènes. Le banal renouvellement d'ordonnance, pouvant conduire rapidement à une iatrogénie, est donc à proscrire. De plus, 22% des patients de cette étude comportait une modification récente du traitement. On peut supposer que, outre les interactions médicamenteuses, des personnes

âgées présentent des difficultés à intégrer des modifications thérapeutiques accentuant le risque de mauvaise prise.

Enfin, on peut également considérer qu'un autre facteur de risque de iatrogénèse médicamenteuse est la prescription médicamenteuse inappropriée (cf. 2.3.1).

1.5.3. Conséquences médico-socio-économiques de la iatrogénie médicamenteuse

Nous constaterons dans ce chapitre à travers les chiffres présentés, que la population âgée est fortement représentée.

1.5.3.1. Conséquences médicales

Plusieurs études ont estimé que les effets indésirables des médicaments étaient responsables de 0,5 à 2% des consultations de médecine ambulatoire (LABETOULLE, 2009).

Une deuxième conséquence médicale de la iatrogénie médicamenteuse est l'hospitalisation. L'incidence des hospitalisations pour effet indésirable médicamenteux a été estimée dans plusieurs études (CHAYE et al., 2015) et, en France, elle varie de 3,6 à 21,7%, ce dernier chiffre étant atteint pour des patients âgés de plus de 65 ans.

Une étude prospective comparant les motifs d'admission aux urgences de deux populations, supérieure ou inférieure à 70 ans, montrait que la part des effets indésirables médicamenteux et leur gravité, s'avéraient significativement plus importants chez les sujets de plus de 70 ans (TRINH-DUC et al., 2007).

La iatrogénèse médicamenteuse est la cause de près de 130 000 hospitalisations par an en France, soit près de 10 % de toutes les hospitalisations en général (MICHEL et al., 2003). Et 10% de ces hospitalisations liées aux médicaments seraient imputables aux benzodiazépines (GUILLOU-LANDREAT et al., 2008).

De même, aux Etats-Unis, une méta-analyse de 39 études prospectives retrouvait une incidence d'admission hospitalière pour effet indésirable médicamenteux de 4,83% (LAZAROU, 1998).

En ce qui concerne les réhospitalisations pour effet indésirable médicamenteux, il existe peu de données. Une étude rétrospective sur 2 ans menée dans le service de post-urgences médicales du centre hospitalier de Toulouse relevait 3,6% de réhospitalisations pour effet indésirable médicamenteux (soit 18 pour 1000 patients-année) avec un couple effet indésirable-médicament identique dans 1.1% des cas (CHAYE et al., 2015). On note également à travers cette étude que la population âgée est particulièrement touchée puisque l'âge moyen des patients était de 82 ans.

Réciproquement, des études, moins nombreuses, ont évalué le taux d'effets indésirables médicamenteux entraînant une hospitalisation. Ainsi, une étude prospective fondée sur la notification spontanée d'effets indésirables au centre de pharmacovigilance de Bordeaux a été menée avec un suivi des patients sur six mois et retrouvait un taux de 60,8% d'effets indésirables ayant entraîné une hospitalisation (APRETNA et al., 2005). A noter que l'âge moyen des patients inclus s'élevait à 59,5 ans. Les auteurs précisent que les cas notifiés ne sont pas forcément représentatifs de l'ensemble des effets indésirables du fait de la probable sous-notification mais également de la probable surreprésentation des effets indésirables graves. En comparaison, une précédente étude menée en médecine générale sur les effets indésirables graves relatait que ces derniers entraînaient un taux d'hospitalisation de 84,6% (LACOSTE-ROUSSILLON et al., 2001). D'autres études rapportent des chiffres moins importants, de l'ordre de 10 à 20% (BEGAUD et al., 2002)

Une autre conséquence médicale de la iatrogénie médicamenteuse est la mortalité. Toujours dans l'étude d'Aprenna, on retrouvait un taux de décès de 7% avec un âge moyen des sujets décédés de 75 ans. Dans celle de Lacoste-Roussillon, le chiffre est de 5,4%.

De même, le risque de décès lors d'une hospitalisation pour effet indésirable sévère varie de 0,8 à 7% (LABETOULLE, 2009), soit un taux deux fois supérieur à celui d'un patient hospitalisé sans affection iatrogène. Dans la méta-analyse de Lazarou, ce taux est de 0.13%.

Inversement, la iatrogénèse médicamenteuse serait impliquée dans 2 à 12% de la mortalité hospitalière.

La mortalité par iatrogénie est considérée comme la quatrième cause de mortalité aux Etats-Unis, avec une estimation de 100 à 200 000 décès par an (LAZAROU, 1998). De même, les effets indésirables des médicaments sont devenus la cinquième cause de décès au Royaume Uni (DE MEYERE, 2005).

Il faut noter qu'aucune des études suscitées ne distingue l'origine de l'effet indésirable (médicament lui-même ; prescription inappropriée ; interaction avec un autre médicament ; incompatibilité avec une comorbidité ou erreur d'administration ?).

1.5.3.2. Conséquences sociales

Nous pouvons citer les arrêts de travail (43% d'interruption d'activité chez les actifs dans l'étude d'Aprтна), les plaintes et les séquelles, sources de handicap.

1.5.3.3. Conséquences économiques

Les conséquences économiques découlent des conséquences médico-sociales suscitées.

Le coût global moyen par effet indésirable était de 5305€ dans l'étude d'Aprтна avec 97% du total représentant le coût direct (hospitalisations, consultations, SAMU, rééducation, examens paracliniques, etc.). L'hospitalisation constituait 99% du coût direct. Le coût indirect représentait essentiellement les arrêts de travail, avec une durée moyenne des arrêts de 22,8 jours, signifiant une perte de productivité pour la société (ce qui sous-estime le coût indirect). Ce coût global moyen était le double de celui observé dans une étude française de 1998. De même, une autre étude rapporte que le coût de l'hospitalisation pour effet indésirable médicamenteux est de 2400€ (CHAYE et al., 2015).

1.6. Psychotropes et sujet âgé

Nous avons évoqué les particularités de la prescription médicamenteuse globale chez le patient âgé. Il convient à présent de voir plus précisément ce qu'il en est de la prescription des psychotropes dans cette classe d'âge, afin de nous rapprocher de notre sujet, les benzodiazépines chez le sujet âgé.

1.6.1. Quelques chiffres concernant la consommation

Les données pour chaque classe de psychotrope sont variables selon que les patients sont à domicile, en institution, ou à l'hôpital. La plupart des études concerne les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD) et souvent les patients atteints de démence.

Le rapport de l'Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé de 2006 retrouve l'usage d'un médicament psychotrope chez une personne sur deux de plus de 70 ans, sans distinction (GUENEGOU et al., 2014).

Une étude de 2534 dossiers de personnes résidants dans des maisons de retraite du Rhône entre 2004 et 2012, a retrouvé que 80% d'entre eux prenaient au moins un psychotrope (ARDIET et al., 2013). Une légère diminution était observée en 2012 avec un taux de 75%. Sur l'ensemble de la période, 30,5% des patients prenaient un anxiolytique avec une augmentation significative entre 2004 (28%) et 2012 (43%). En ce qui concerne les hypnotiques, 41% des patients en utilisaient. Près de la moitié de l'échantillon recevait un antidépresseur, soit 44%. Le taux de patients sous neuroleptique (classique et antipsychotique confondus) est passé de 32,6% en 2004 à 28,4% en 2012. A noter que ces chiffres comptabilisaient également les neuroleptiques cachés surestimant ainsi le taux de prescriptions de neuroleptiques. Enfin, les doses pour chaque classe étaient faibles, de 10 à 20% des doses des autorisations de mise sur le marché.

Des chiffres similaires sont retrouvés dans une étude portant sur des patients âgés atteints de démence (Alzheimer et autres) en unité de soins de longue durée (BIGET et al., 2012). En effet, 83% d'entre eux avaient reçu au moins un psychotrope sur une période de 1 an, 30% une benzodiazépine anxiolytique, 40% un hypnotique, 42% un antidépresseur et 21% un neuroleptique.

Une autre étude française comparait la prescription de psychotropes entre les patients âgés déments vivant en EHPAD et ceux vivant à domicile (JACQUIN et al., 2014). Les données avaient été collectées à partir de la Banque Nationale Alzheimer en 2012. Parmi les 171 656 patients, 40,1% avaient reçu un psychotrope avec une disparité selon le lieu de vie puisque le taux était de 79% en institution et de 21% à domicile. De même, résider en institution était significativement associé à une prise accrue d'anxiolytiques (OR=1,55 (1,45-1,66), d'hypnotiques (OR=1,55 (1,43-1,69)) et d'antipsychotique (OR=2,21 (2,04-2,39)). Cette différence s'explique par le fait que les institutions accueillent des patients atteints de démences souvent plus évoluées avec des troubles du comportement plus importants.

Une étude de cohorte a permis d'évaluer notamment la consommation de psychotropes chez les patients vivant à domicile. Il s'agit de l'étude PAQUID, menée sur 3777 personnes âgées de plus de 65 ans et vivant à leur domicile en Gironde ou en Dordogne, depuis 1988. Deux périodes ont été comparées : 1988-1998 et 2001-2008 chez les sujets de 75 ans et plus (LACUEILLE et al., 2014). Sur les deux périodes, plus de la moitié des sujets prenait des psychotropes et la consommation d'antidépresseurs avait plus que doublé. Une étude de moindre puissance a été menée chez les assurés de la Mutuelle Générale de l'Education Nationale (MGEN) âgés d'au moins 65 ans et retrouvait un total de 38,4% d'assurés comptant au moins un remboursement de psychotrope sur l'année (SEMOUN and SEVILLA-DEDIEU, 2012).

Les données concernant des patients âgés hospitalisés sont pauvres. On retrouve deux études quantifiant la prescription de neuroleptiques. La première a été effectuée entre 2000 et 2010 dans un hôpital gériatrique et révélait une progression de 15% des doses prescrites (GUENEGOU et al., 2014). En revanche, il existait une nette diminution de la prescription des neuroleptiques classiques au profit des antipsychotiques dont la prescription était passée de 9,9 à 68,3% en 10 ans. La prévalence des patients atteints de démence était de 50%. Une autre étude a été effectuée entre novembre 2003 et novembre 2004 dans une unité de psychiatrie générale à orientation du sujet âgé (VAILLE-PERRET et al., 2007). A l'inverse, cette étude retrouvait une diminution des prescriptions des neuroleptiques atypiques et une utilisation plus importante des neuroleptiques classiques tels que le tiapride (indication spécifique dans l'agitation et l'agressivité du sujet âgé) et la cyamémazine. Les patients de l'échantillon qui étaient atteints de démence et sous neuroleptique voyaient leur nombre diminué (de 50 à 20%).

1.6.2. Caractéristiques associées à cette consommation

Comme le montrent les données épidémiologiques précédentes, le fait de présenter une démence semble être un facteur augmentant le risque de se voir prescrire un psychotrope. Les études suscitées relataient également une proportion de femmes plus importante.

Ainsi retrouve-t-on ces facteurs dans l'étude sur l'évolution au cours du temps des caractéristiques associées à la prise de psychotropes chez le sujet âgé. Cette étude a été effectuée à partir de la cohorte PAQUID (LACUEILLE et al., 2014). Outre le fait de retrouver une consommation globale de psychotropes supérieure à 50% chez les sujets âgés de plus

de 70 ans, les auteurs mettaient en évidence les caractéristiques suivantes, comme facteurs augmentant la probabilité de consommer des psychotropes :

- être une femme
- présenter une démence
- présenter une dépression
- être dépendant pour les activités de la vie quotidienne
- consommer plus de 9 médicaments.

Nous retrouvons certaines de ces caractéristiques dans une autre étude (PRUDENT, 2008). Il s'agissait à partir de la cohorte SAFES, d'étudier la consommation des médicaments potentiellement inappropriés chez des sujets de plus de 75 ans. La moitié des patients consommait au moins un psychotrope (conforme aux données de la littérature) et cette prescription était liée en analyse multivariée à :

- la présence d'un syndrome démentiel
- la présence d'un syndrome dépressif
- la vie en institution
- l'usage de plus de 5 médicaments
- la présence d'une comorbidité.

2. Le concept de déprescription

2.1. Définitions

Plus qu'un mot, la déprescription, ou science de déprescrire, est un concept.

Si l'on s'en tient à l'étymologie, le terme « déprescription » résulte :

- de l'adjonction du préfixe « dé- », issu du latin « *dis-* » signifiant l'éloignement, la séparation ou la négation (Dictionnaire étymologique Larousse) ;
- au nom commun « prescription », emprunté au latin *praescriptio* (dérivé lui-même de *praescribere* « prescrire ») signifiant « titre, intitulé, préambule, clause préliminaire ou préambule définissant l'objet d'un procès, puis par extension objection préalable limitative soulevée par le défendeur, fondée notamment sur l'écoulement d'un certain laps de temps et règle, précepte, prescription ». En 1586, le terme se rapproche du domaine des sciences et se retrouve employé en pharmacologie pour désigner la « formule d'un médicament » (J. Suau, *Traitez contenant la pure et vraye doctrine de la peste*). Ce n'est qu'en 1823 que le mot se rattache au domaine médical en désignant « ordre ou recommandation émanant d'un médecin » (Boiste, *Add. et corr.*).

Le verbe « prescrire », venant du latin « *praescribere* », signifie « écrire en tête, mettre en titre, mentionner d'avance, mettre en avant, opposer à quelqu'un une exception, faire opposition (droit), indiquer, fixer, déterminer, prescrire (médecine) ». « *Praescribere* » étant composé de *prae-* « avant, devant » (*pré-*) et *scribere* « écrire ». Ce n'est qu'en 1738 que l'on retrouve ce terme dans le champ médical (Ch. Rollin, *Hist. anc. des Égyptiens*, t.6, p.582).

Initialement rattaché au domaine du droit, le terme prescrire et ses dérivés se sont donc étendus au domaine médical. La définition actuelle du mot « prescription » recouvre ces deux dimensions (Dictionnaire du Petit Larousse) :

- *Ordre formel et détaillé énumérant ce qu'il faut faire : les prescriptions de la loi.*
- *Recommandation thérapeutique, éventuellement consignée sur ordonnance, faite par le médecin.*
- *Document écrit dans lequel est consigné ce qui est prescrit par le médecin.*
- *Action d'un prescripteur.*

- *Écoulement d'un délai à l'expiration duquel une action judiciaire ne peut plus être exercée, ou bien une situation de droit ou de fait est acquise.*

Ce qui est intéressant à relever à travers cette étymologie est que, si la signification dans le domaine du droit revêt d'un caractère obligatoire, d'un ordre, il ne s'agit que d'un conseil dans le domaine de la médecine. On utilise pourtant bien une « ordonnance » pour écrire notre prescription...

Revenons au concept de la déprescription. Il s'agit donc d'un néologisme construit simplement à partir du radical « prescription » et du préfixe « dé ». On ne retrouve ce mot ni dans un dictionnaire de langue française, ni dans celui de l'Académie Française, ni dans un dictionnaire médical, et il n'apparaît pas non plus comme un terme MeSH (QUENEAU, 2004). Le préfixe est utilisé pour exprimer la cessation d'un état ou d'une action, ou l'état, l'action inverse. Ainsi, littéralement, déprescription signifie l'action « d'arrêter la prescription, de la défaire pour revenir à un état antérieur ». Ainsi, on comprend aisément à travers ce terme qu'il s'agit d'arrêter la prescription d'un médicament. Or, ce mot revêt une signification plus large. C'est un processus qui consiste en une réflexion menée sur l'ensemble de la prescription d'un patient afin d'en diminuer voire arrêter certains traitements, dans le but d'améliorer l'état de santé du patient et de gérer parfois une polymédication (SCOTT et al., 2014).

Ce terme aurait été utilisé la première fois par un médecin gériatre australien en 2003. Il s'agit du Pr Woodward qui l'a utilisé dans l'article « Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medication » (ALLDRED, 2014). La traduction de déprescription étant « deprescribing ». Ce terme anglo-saxon regroupe ainsi différents termes : tapering, stopping, discontinuing, withdrawing (THOMPSON and FARRELL, 2013). Selon le Pr Woodward, « les principes de déprescription comprennent l'examen de tous les médicaments actuels, l'identification des médicaments devant être arrêtés, substitués ou réduits, la planification d'un « régime » de déprescription en partenariat avec le patient, un examen fréquent et un soutien » (WOODWARD, 2003).

Scott précise sa définition en 2015 : « nous définissons la déprescription comme le processus systématique d'identification et d'arrêt des médicaments dans les cas où les préjudices existants ou potentiels l'emportent sur les avantages existants ou potentiels dans le cadre des soins, des objectifs de fonctionnement, d'espérance de vie, des valeurs et des préférences de chaque patient. » (SCOTT et al., 2015)

Déprescrire n'est donc pas simplement retirer un médicament, il s'agit d'une démarche médicale complexe dont il convient à présent d'en expliquer la nécessité.

2.2. Motifs et objectifs de la déprescription

Les premières pistes de réponses sont évoquées dans les chapitres 1 et 2.1. En effet, le concept de déprescription est né en gériatrie, médecine de la personne âgée, car il s'agit bien de la population la plus exposée aux problèmes de prescription médicamenteuse (polymédication, iatrogénie médicamenteuse).

2.2.1. Pourquoi déprescrire ?

Quand penser à déprescrire ? Les motifs de déprescription sont simples et de bon sens. Il convient cependant de les rappeler, car comme le soulignent les données épidémiologiques, les prescriptions inappropriées sont nombreuses. Ainsi, l'arrêt ou la diminution de dose d'un médicament s'impose en cas de :

- manque d'efficacité
- effet indésirable actuel ou potentiel
- non observance
- guérison
- apparition d'une contre-indication
- introduction d'un nouveau médicament interagissant avec les médicaments déjà prescrits (ALLDRED, 2014; QUENEAU et al., 2007)
- absence de preuve d'efficacité thérapeutique au-delà d'une certaine durée de traitement ou encore un médicament indiqué pour une durée limitée mais suivi au long cours (cas des benzodiazépines).

En outre, il existe des situations particulières:

- Premièrement, un traitement pris au long cours doit faire l'objet de réévaluations régulières afin de définir la permanence de l'efficacité du médicament, la vérification de l'absence d'effets secondaires cliniques ou paracliniques, en fait de réévaluer la balance bénéfice-risque du traitement (QUENEAU, 2004). En effet, une pathologie est évolutive, elle peut s'améliorer, s'aggraver ou se stabiliser. Ainsi, la thérapeutique doit être adaptée en permanence et ce d'autant pour les pathologies chroniques.

- Deuxièmement, il faut faire preuve de vigilance chez les personnes à risque. Il s'agit des nourrissons, des personnes âgées, des femmes enceintes, des insuffisants rénaux ou hépatiques, chez qui une prescription inutile peut s'avérer « inutilement dangereuse » pour reprendre la formule du Dr Queneau.
- Troisièmement, la polymédication est la situation la plus évidente mais aussi la plus complexe, devant faire l'objet d'une telle démarche. Comme nous l'avons vu, elle est source de iatrogénie médicamenteuse, essentiellement par le fait des interactions médicamenteuses, et « d'escalades » thérapeutiques. Selon certains auteurs, la polymédication et ses conséquences sont à l'origine du concept de déprescription (SCOTT et al., 2014).
- Quatrièmement, un traitement inapproprié est source d'effets indésirables venant se surajouter à une pathologie, d'absence d'efficacité voire d'aggravation de l'état de santé. Puis par conséquent, cela augmente les admissions à l'hôpital, la morbidité, la mortalité et les coûts pour la société.

Si l'on prend le cas d'une personne âgée, on peut cibler plusieurs raisons plus spécifiques motivant un processus de déprescription (GERSON, 2015) :

- On retrouve la polymédication qui concerne particulièrement cette tranche d'âge.
- L'apparition d'une nouvelle comorbidité, fréquente là encore dans cette population et qui demande une révision entière de l'ordonnance avant d'instaurer un nouveau traitement.
- Des objectifs thérapeutiques sont revus à la baisse chez les patients très âgés, par exemple pour le traitement du diabète ou de l'hypertension artérielle.
- Un traitement préventif n'est plus indiqué en raison d'une espérance de vie limitée, ceci concerne par exemple le traitement par statine.
- Une espérance de vie plus courte que le temps nécessaire à un traitement pour agir et obtenir une efficacité (GAVILAN-MORAL et al., 2012).

Une étude récente française relatait les déterminants de la déprescription à travers un dossier adressé à des médecins généralistes sur trois jours (BOISDIN et al., 2012). Les principaux motifs de déprescription étaient la disparition de l'indication dans 16,2% des cas,

l'excès de médicaments dans 15 7% des cas et la présence d'un effet indésirable dans 13,4% des cas.

En conclusion, il faut déprescrire quand la prescription est devenue inutile ou délétère, quand la balance bénéfice/risque est négative.

2.2.2. Pour quoi déprescrire ?

Quels sont les bénéfices attendus ? Les objectifs théoriques de la déprescription découlent logiquement de ses motifs (QUENEAU, 2004; REEVE et al., 2014a) :

- Diminuer les accidents iatrogéniques
- Diminuer les effets indésirables
- Diminuer la morbidité
- Diminuer la mortalité
- Diminuer les coûts de la santé de manière directe et indirecte (certains auteurs s'en défendent, mais avoir une conscience économique de la santé est une réalité et une nécessité pour faire perdurer notre système)
- Augmenter l'observance des autres médicaments (REEVE and WIESE, 2014)
- Améliorer la santé du patient.

Les études montrent que déprescrire réduit l'utilisation des médicaments et donc les coûts. En revanche, peu d'études en étudient les résultats cliniques. Certaines ne retrouvent d'ailleurs pas de différence en termes de résultats fonctionnels, d'hospitalisations et de mortalité. Mais ces études présentent une durée de suivi insuffisante et une faible puissance statistique (THOMPSON and FARRELL, 2013). Une revue de la littérature récente des méthodes utilisées pour réduire la polymédication relève que seulement la moitié d'entre elles étudiaient les répercussions cliniques, et qu'un tiers seulement ayant mesuré ces résultats, montraient un bénéfice (GNJIDIC et al., 2012).

Cependant, une étude portant sur des patients de plus de 75 ans, vivant au domicile et prenant plus de 5 médicaments, a montré que la qualité de la prescription était associée avec la qualité de vie des patients. En effet, les échelles EQ-5D et EQ VAS montraient des

scores significativement plus bas quand l'index de prescription approprié était bas (OLSSON et al., 2011).

Enfin, une revue de la littérature relève l'efficacité de la déprescription dans deux domaines : l'arrêt des psychotropes diminue le risque de chute et l'arrêt des psychotropes et la réduction de la polymédication améliorent l'état cognitif (van der CAMMEN et al., 2014).

2.3. Comment déprescrire ?

2.3.1. Concepts de prescription sub-optimale et de médicament potentiellement inapproprié

2.3.1.1. Définitions

Les prescriptions ne sont pas toujours optimales et cela a conduit la Haute Autorité de Santé (HAS) à publier des recommandations sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé (programme PMSA) en juillet 2008. Dans ce texte, il est proposé au médecin d'effectuer une lecture globale de son ordonnance en utilisant les concepts émergents de « prescriptions inadaptées ou sub-optimales » en les déclinant ainsi (LEGRAIN, 2005) :

- L'excès de traitement ou overuse : utilisation de médicaments prescrits en l'absence d'indication, qui n'ont pas prouvé leur efficacité, ou pour des durées et/ou à des posologies plus importantes que celles recommandées. C'est une notion qualitative, à distinguer de celle de polymédication qui est davantage une notion quantitative ;
- La prescription inappropriée ou misuse : utilisation de médicaments, associés ou non, dont les risques dépassent les bénéfices attendus ;
- L'insuffisance de traitement ou underuse : absence d'instauration de traitement efficace chez les sujets ayant une pathologie pour laquelle une ou plusieurs classes médicamenteuses ont démontré leur efficacité. Cette notion inclut également le sous-dosage et le sous-diagnostic. Il s'agit de la notion la moins connue, autant dans les pratiques médicales que dans la littérature

Le misuse est le concept le plus étudié, il est proche de celui de MPI, Médicaments Potentiellement Inappropriés. Cette notion a été introduite en gériatrie par Beers dans les

années 90 aux Etats-Unis (ALLOUETTEAU et al., 2011). Il s'agit donc d'un concept antérieur à celui de la déprescription, déprescrire étant un moyen de remédier aux prescriptions inadaptées.

Les médicaments potentiellement inappropriés sont des médicaments dont le rapport bénéfique/risque est défavorable ou qui ont une efficacité douteuse par rapport à d'autres solutions thérapeutiques plus sûres (CHARMES et al., 2008).

2.3.1.2. Outils d'identification des médicaments potentiellement inappropriés

Des listes explicites de médicaments potentiellement inappropriés ont été établies chez les personnes âgées, adaptées aux situations médicales des différents pays et régulièrement mises à jour en fonction des connaissances.

Ces listes constituent à la fois un outil épidémiologique et un guide de prescription. Elles permettent d'évaluer la qualité de la prescription en gériatrie et d'estimer la fréquence de consommation des MPI. Ainsi, plus de la moitié de la population française âgée de 75 ans se trouve exposée aux MPI, les plus prescrits étant les vasodilatateurs cérébraux, les benzodiazépines à demi-vie longue et tous les produits aux propriétés anticholinergiques. Ces listes permettent également d'alerter sur des situations médicamenteuses dangereuses et inutiles à éviter chez les personnes âgées, sans toutefois constituer de contre-indications formelles.

Ces listes ont toutes été établies à partir de la méthode DELPHI, processus visant à obtenir un consensus à travers la consultation organisée d'experts sur un sujet précis.

Les principales listes sont les suivantes (REY, 2012) :

- En 1991, aux Etats-Unis, Beers est le premier à établir une liste de critères explicites pour identifier la prescription de médicaments inappropriés. Elle s'adresse aux personnes âgées les plus fragiles et les plus malades, c'est-à-dire celles âgées de 65 ans ou plus et résidant en maisons de retraite.

En 1997, Beers met à jour la liste de 1991 et la généralise à toute la population âgée de 65 ans ou plus, quels que soient le degré de fragilité ou le lieu de résidence. Il associe également un degré relatif de sévérité à chaque critère et identifie, selon le diagnostic clinique, certaines situations à risque. La sévérité

est définie comme la probabilité de survenue d'un effet indésirable et sa significativité clinique s'il survient.

En 2012, la Société Américaine de Gériatrie est à l'origine de la dernière actualisation des critères de Beers (Annexe 1).

- Au Canada, McLeod a développé sa propre liste en 1997. Naugler, en 2000, simplifie cette liste en ne gardant que les critères réellement rencontrés en pratique clinique. Ce nouvel outil, pratique et d'utilisation rapide (moins de deux minutes), est appelé IPET (Improving Prescribing in the Elderly Tool).
- En Irlande, deux outils complémentaires ont été développés. Le premier en 2007 par Barry et al., la START (Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment), est utilisé pour identifier les médicaments appropriés chez le sujet âgé de 65 ans ou plus, dans certaines situations cliniques, en l'absence de contre-indication. Il est classé par système physiologique et permet de repérer les omissions de prescription. Le second en 2008 par Gallagher et O'Mahony, la STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions), est également classé par système physiologique. Il incorpore les prescriptions inappropriées les plus fréquentes chez le sujet âgé, y compris les interactions médicamenteuses, les interactions médicament-maladie, la redondance thérapeutique et les médicaments particulièrement à risque chez les sujets âgés chuteurs.
- En France, Marie-Laure Laroche, du CHU de Limoges, développe en 2007, une liste de médicaments inappropriés adaptée à la pratique française (LAROUCHE et al., 2007). Cette liste concerne les personnes âgées de 75 ans et plus. Elle se compose de 34 critères : 29 médicaments ou classes thérapeutiques et 5 critères dans une situation clinique particulière. Ces 34 critères peuvent également être classés en trois catégories : 25 considérés comme inappropriés car la balance bénéfico-risque est défavorable ; 1 car l'efficacité est discutable ; et 8 car la balance est défavorable et l'efficacité discutable. Elle est la première à proposer des alternatives thérapeutiques plus sûres ou plus efficaces. La liste est actualisée en 2012 dans un travail de thèse de Lydie Rey, docteur en pharmacie (Annexe 2).

Ces listes consistent en des approches « populationnelles » ne tenant pas compte pour la plupart ni de la posologie, ni de la durée ni de l'indication des médicaments. En cela, ces méthodes diffèrent de celle de la déprescription qui est une approche plus individuelle,

évaluant l'ordonnance au cas par cas, prenant en compte le patient dans sa globalité. Scott précise que la déprescription ne considère pas seulement le risque associé à un seul médicament mais aussi le risque cumulé de multiples médicaments et leurs interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (SCOTT et al., 2015).

2.3.1.3. Epidémiologie

En France, à partir de la cohorte 3C qui a recruté 9294 sujets vivant à domicile en 1999 dans 3 villes françaises (Bordeaux, Dijon et Montpellier), une prévalence de la consommation de médicaments inappropriés a été estimée (LECHEVALLIER-MICHEL et al., 2004). Près de 40% des sujets utilisaient au moins un MPI : 23,4% des patients consommaient un vasodilatateur cérébral, 9,6% une benzodiazépine à longue demi-vie d'action et 6,4% des médicaments ayant des propriétés anticholinergiques.

La prévalence de MPI était de 28% parmi les sujets de la cohorte Safes (PRUDENT et al., 2009).

L'estimation de la prévalence de prescription des médicaments inappropriés en France a été effectuée en utilisant l'Échantillon Généralisé des Bénéficiaires (EGB) de l'Assurance Maladie (LAROUCHE et al., 2010). Une cohorte de 35 985 patients âgés de 75 ans et plus ayant au moins un médicament remboursé entre mars 2007 et février 2008 a été constituée. La liste française des MPI a été utilisée pour identifier ces produits. La prévalence de la prescription des MPI était de 53,6 % [IC 95 % : 53,0–54,1 %]. Les MPI les plus prescrits étaient les vasodilatateurs cérébraux (19,7 %), les antimuscariniques (19,3 %) et les benzodiazépines à longue demi-vie (17,7 %). On observait une grande disparité de la prescription des MPI entre les régions : de 46,4 % (Basse-Normandie) à 61,6 % (Limousin).

Une étude effectuée au CHU de Brest a cherché à évaluer les prescriptions sous-optimales des patients admis dans le service de court séjour gériatrique (ANDRO et al., 2012). Parmi les sujets inclus, 77% présentaient une prescription sous-optimale en overuse, 64,5% en underuse et 47,5% en misuse. A noter que l'overuse et le misuse étaient plus élevés chez les patients vivant en institution, polypathologiques et polymédicamentés tandis que l'underuse était plus fréquent chez les patients vivants à domicile et polypathologiques. Il n'existait pas de lien significatif entre ces prescriptions sous-optimales et l'âge, le sexe ou l'état cognitif du patient.

La prévalence de la prescription de MPI chez les sujets âgés de 75 ans et plus, vivant au domicile, a été évaluée en analysant les prescriptions médicales de ville à l'admission en

gériatrie au CHU de Grenoble et dans une officine de ville. Pour les patients inclus lors de leur hospitalisation, on retrouvait 34,9% de MPI selon la liste de Laroche, 58,6% selon celle de Beers et 33,3% selon la STOPP. Concernant les patients inclus à la pharmacie, il existait 34,1% de MPI selon Laroche et 43,2% selon Beers (REY, 2012).

Une étude réalisée au CHU de Strasbourg dans le service de médecine interne relève que 16,9% de médicaments prescrits à domicile sont potentiellement inappropriés après analyse combinée des listes de Beers, Laroche et Priscus (JOUIN et al., 2014).

Une étude parisienne des prescriptions des patients âgés admis en soins de longue durée entre janvier et juin 2013 a mis en évidence un taux de 41% de prescriptions inappropriées dans l'indication selon les critères du programme PMSA, 16% concernant les durées et 23% les doses (MERAD et al., 2015).

Dans l'enquête PREMAGE (patients suivis par leur médecin traitant en ambulatoire et âgés de plus de 75 ans), selon les critères de Beers, près de la moitié des patients (45,2%) disposait d'une prescription contenant au moins un médicament inapproprié et 9% des lignes de prescription étaient jugées inappropriées (HINDLET et al., 2014).

Malgré des méthodologies différentes, les études estiment presque toutes que près de la moitié des prescriptions des sujets âgés sont inappropriées (ou misuse) en France.

Aux Etats-Unis, les études sont plus nombreuses. Selon les critères de Beers de 1991, les études retrouvent des prévalences de MPI allant de 2,9 à 23,5% chez les patients âgés vivant à domicile et de 17,9 à 48,8% pour ceux vivant en maison de retraite. La liste corrigée de 1997 retrouve des chiffres similaires ainsi que celle de 2003 (LAROCHE, 2007).

En Europe, les études sont moins nombreuses. La prévalence de la consommation des médicaments potentiellement inappropriés varie de 5,8% au Danemark à 41,4% en République Tchèque chez les personnes âgées vivant à domicile, et de 9,0% en Norvège à 28,6% en Italie pour les personnes hospitalisées.

Parmi les MPI, les benzodiazépines à demi-vie longue sont une des trois classes médicamenteuses les plus fréquemment retrouvées.

Les études rapportent des facteurs de risque d'utilisation des médicaments potentiellement inappropriés tels que le sexe féminin, l'âge supérieur à 80 ans, la polymédication, le faible niveau socioculturel, la dépression, l'état cognitif dégradé.

2.3.2. Processus de déprescription

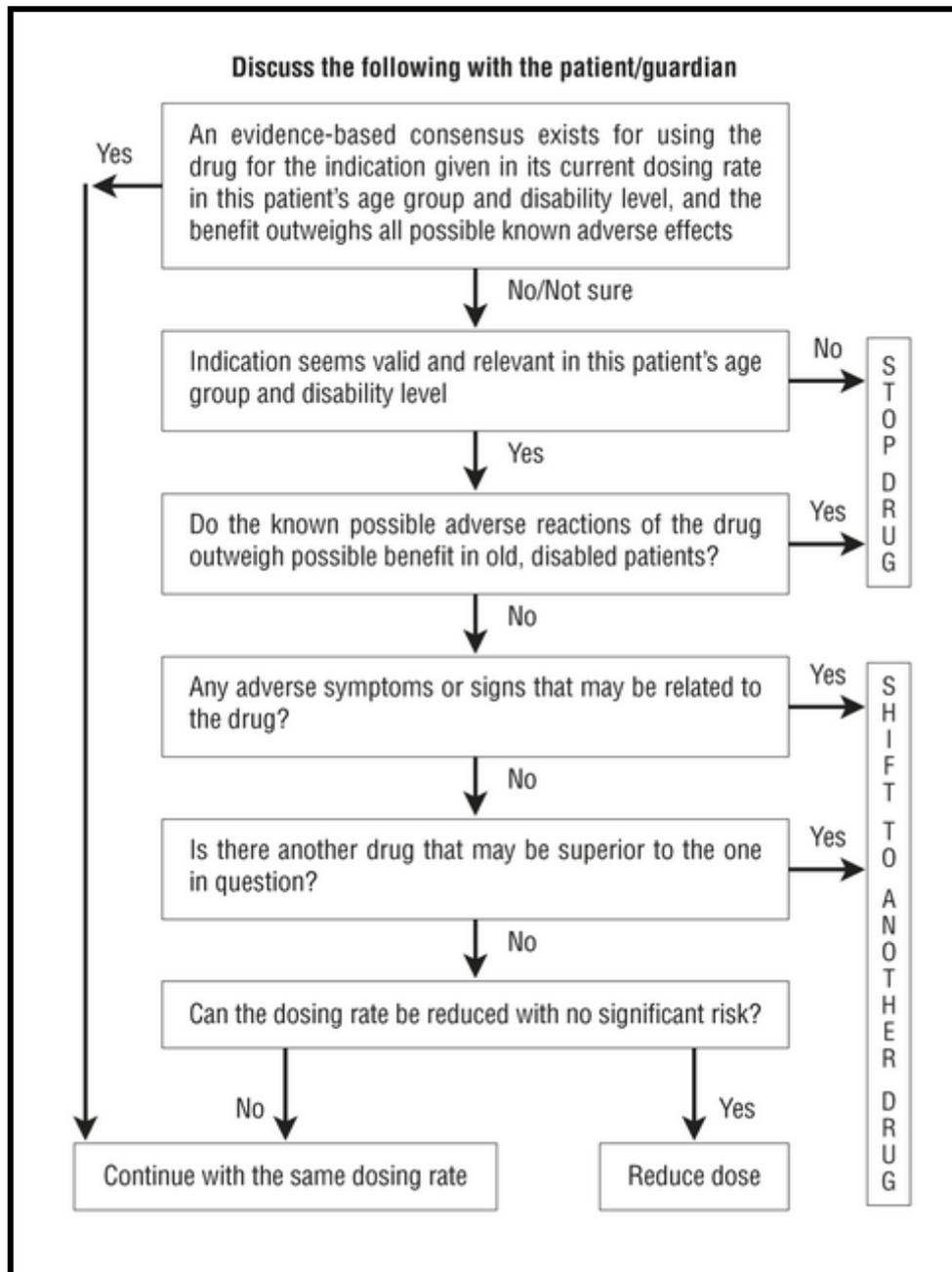
Il existe de multiples types d'interventions pour réduire l'utilisation de médicaments inappropriés comme l'examen des médicaments par un pharmacien ou un médecin, des programmes d'éducation, de vérification et de rétroaction, l'évaluation gériatrique et les approches par équipe multidisciplinaire.

Un questionnaire nommé « ALTI » a été élaboré en 2012 afin de permettre aux médecins généralistes d'élaborer une réflexion sur leurs prescriptions et donc de les encourager à la déprescription (GADAT, 2012).

Une étude effectuée auprès de médecins généralistes de Haute-Normandie retrouve que selon l'échantillon des 31 médecins, le temps est un facteur clé dans la réussite de la déprescription (MOREL, 2014). En effet, le temps est nécessaire pour plusieurs raisons : hiérarchiser les pathologies, analyser l'ordonnance actuelle, en tirer les conclusions des médicaments à déprescrire, programmer une décroissance éventuellement nécessaire impliquant plusieurs consultations, informer le patient et prendre le temps de l'éducation thérapeutique, etc. L'auteur suggérait également diverses pistes pouvant participer à l'optimisation des prescriptions, comme l'amélioration des logiciels de prescription, la formation des professionnels de santé et des algorithmes de déprescription.

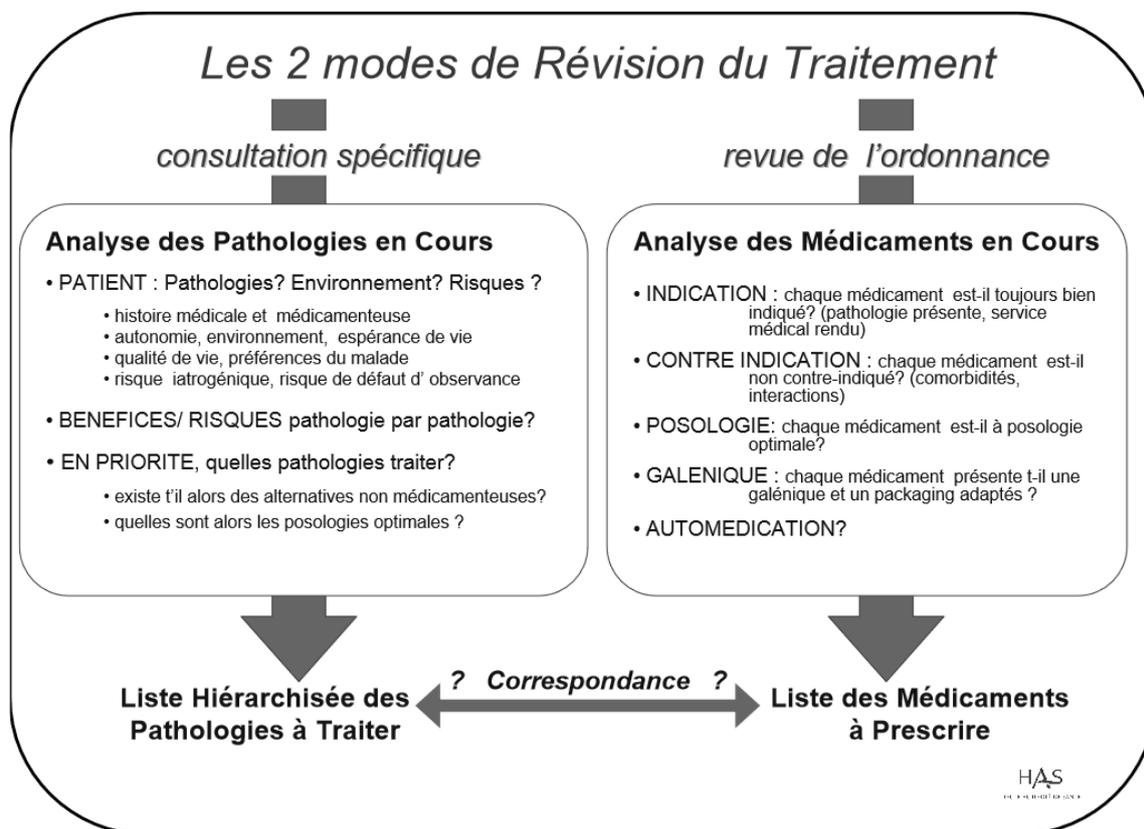
En 2007, un algorithme de déprescription a d'ailleurs été créé afin de lutter contre la polymédication. Il s'agit de la Good Palliative Geriatric Practice algorithm (GARFINKEL et al., 2007). Son utilisation diminuait les taux de mortalité et de morbidité, augmentait la qualité de vie des patients et diminuait les coûts d'accès aux soins.

Figure 2 : Good-Palliative-Geriatric Practice algorithm (GARFINKEL et al., 2007)



En 2012, la HAS propose dans son programme PMSA une approche plus globale de la prescription à travers deux modes de révision du traitement de la personne âgée.

Figure 3 : Propositions de révision du traitement dans le programme PMSA de la HAS

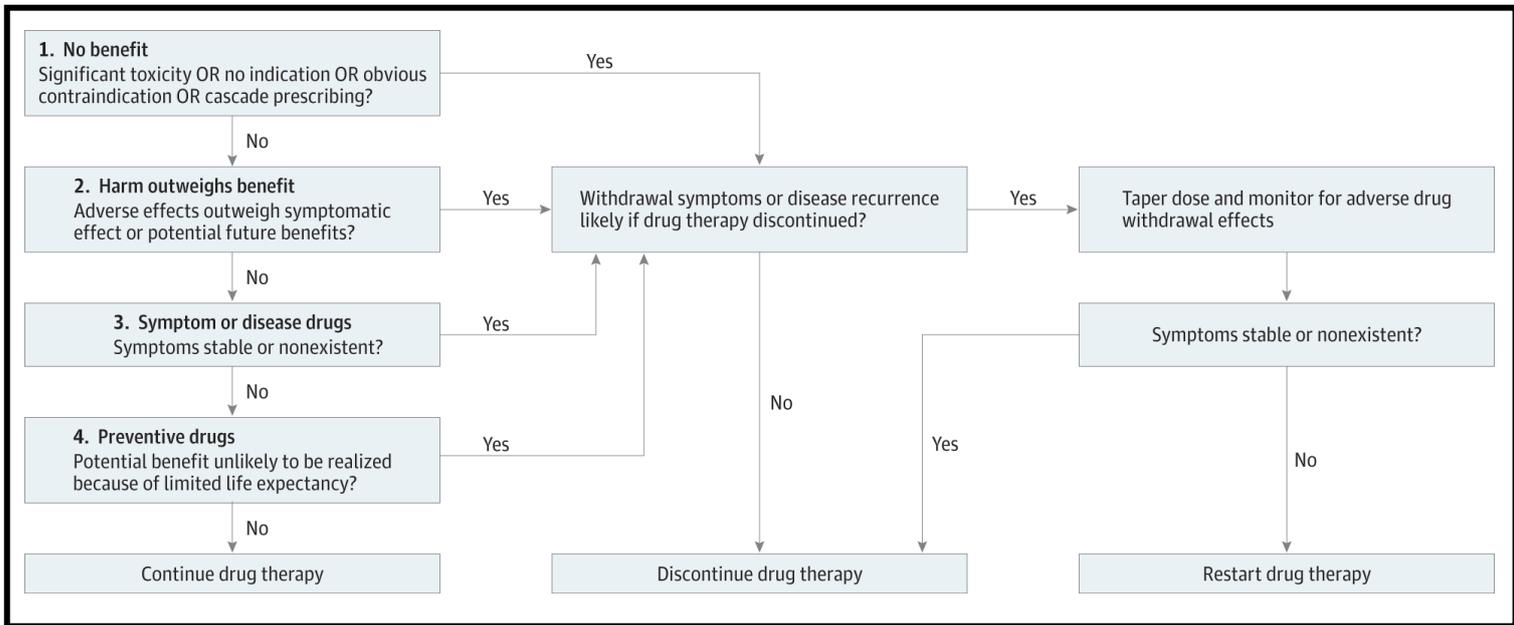


Un auteur australien propose également en 2012 puis 2013 de dégager les principes de déprescription (SCOTT et al., 2014, 2013). En 2015, associé à divers auteurs ayant déjà travaillé sur le sujet (REEVE et al., 2014a, 2014b), il propose cette fois-ci un protocole en 5 étapes et un algorithme de déprescription (SCOTT et al., 2015).

Figure 4 : Protocole de déprescription en cinq étapes de SCOTT (SCOTT et al., 2015).

Table. The Deprescribing Protocol	
Key Step	Detailed Processes
1. Ascertain all drugs the patient is currently taking and the reasons for each one	Ask patients (and carers) to bring all drugs (prescribed, complementary and alternative medicine, and over the counter) and drug delivery aids to consultation or home visit Ask patients (in a nonjudgmental way) about any regularly prescribed drugs not being taken and if so why not (eg, too expensive, adverse effects)
2. Consider overall risk of drug-induced harm in individual patients in determining the required intensity of deprescribing intervention	Ascertain and assess risk according to <ul style="list-style-type: none"> • Drug factors: number of drugs (single most important predictor), use of “high-risk” drugs (see text), past or current toxicity • Patient factors: age >80 y, cognitive impairment, multiple comorbidities, substance abuse, multiple prescribers, past or current nonadherence
3. Assess each drug for its eligibility to be discontinued: <ul style="list-style-type: none"> • No valid indication • Part of a prescribing cascade • Actual or potential harm of a drug clearly outweighs any potential benefit • Disease and/or symptom control drug is ineffective or symptoms have completely resolved • Preventive drug is unlikely to confer any patient-important benefit over the patient’s remaining lifespan • Drugs are imposing unacceptable treatment burden 	<p>Identify drugs being prescribed</p> <ul style="list-style-type: none"> For a diagnosis that is in doubt, ie, not confirmed; highly atypical presentations; For a confirmed diagnosis but in which evidence of efficacy is nonexistent (eg, ivabradine being prescribed for stable angina despite randomized trials showing no benefit); or That confer no additional benefit after a certain period of continuous use (such as bisphosphonates taken for more than 5 y) or after a certain age (such as hormone therapy in patients older than 70 y) <p>Identify drugs prescribed to counteract adverse effects of other drugs (eg, potassium supplements to counteract effects of diuretics prescribed for ankle swelling secondary to calcium channel blocker use)</p> <p>Reconsider the indications for the initial culprit drug or its substitution by an alternative drug with superior tolerability</p> <p>Identify “drugs to avoid” in older patients (see text)</p> <p>Identify drugs contraindicated in particular patients (eg, β-blockers in an asthmatic patient)</p> <p>Identify drugs causing well-known adverse effects (eg, constipation with calcium antagonists; postural symptoms with α-blockers)</p> <p>Ask patient, “Since you started this medicine, has it made such a difference to how you feel that you would prefer to stay on it?” and consider discontinuing the drug if the response is no or probably not</p> <p>Ask, “Are you still experiencing any troublesome symptoms (cough, headache, dyspepsia, etc)? Do you feel the medicine is still required?”</p> <p>Consider discontinuing use of the drug if the target condition is self-limiting, mild, intermittent, or amenable to nondrug interventions (eg, change in diet, alcohol use)</p> <p>Estimate patient’s life expectancy using risk prediction tools or asking “surprise” question (see text)</p> <p>Determine the patient’s expectations and preferences—is present-day quality of life more important than prolonging life or preventing future morbid events?</p> <p>Identify drugs unlikely to confer benefit (and that may cause harm) over the patient’s remaining lifespan</p> <p>Ask the patient, “Apart from side effects, are there any other concerns you have with your medicines?”</p> <p>Identify drugs that are particularly burdensome (eg, difficulty swallowing large tablets, out-of-pocket expense, monitoring requirements [such as warfarin sodium])</p>
4. Prioritize drugs for discontinuation	Deciding the order of discontinuation of drugs may depend on integrating 3 pragmatic criteria: <ol style="list-style-type: none"> (1) those with the greatest harm and least benefit; (2) those easiest to discontinue, ie, lowest likelihood of withdrawal reactions or disease rebound; (3) those that the patient is most willing to discontinue first (to gain buy-in to deprescribing other drugs) <p>Suggested approach is to rank drugs from high harm/low benefit to low harm/high benefit and discontinue the former in sequential order (Figure)</p>
5. Implement and monitor drug discontinuation regimen	<p>Explain and agree with patient on management plan</p> <p>Cease 1 drug at a time so that harms (withdrawal reactions or return of disease) and benefits (resolution of adverse drug effects) can be attributed to specific drugs and rectified (if necessary)</p> <p>Wean patients off drugs more likely to cause adverse withdrawal effects, instruct patient (or carer) on what to look for and report in the event of such effects occurring, and what actions they can self-initiate if these were to occur</p> <p>Communicate plan and contingencies to all health professionals and other relevant parties (carers, family) involved in patient’s care</p> <p>Fully document the reasons for, and outcomes of, deprescribing</p>

Figure 5 : Algorithme de déprescription de SCOTT (SCOTT et al., 2015).



Nous pouvons citer des outils plus spécifiques qui ont été validés dans une optique d'étude sur la déprescription comme le Drug Burden Index (DBI) défini en 2007 par Hilmer et son équipe afin de pouvoir estimer l'exposition cumulée des patients âgés aux anticholinergiques et aux sédatifs (KOULADJIAN et al., 2014).

Depuis 2001, il existe également les critères ACOVE (Assessing Care Of Vulnerable Elder) élaborés aux Etats-Unis pour les patients âgés fragiles (SPINEWINE et al., 2007). On peut citer encore le MAI (Medication Appropriateness Index) créé en 1992.

Enfin, il existe un questionnaire validé permettant d'évaluer le regard des patients sur la déprescription, le PATD (the Patients' Attitudes Toward Deprescribing questionnaire) (REEVE et al., 2013a).

2.4. Les obstacles à la déprescription

La déprescription, comme la prescription, s'appuie sur l'Evidence Based Medicine, les guidelines, les recommandations. Cependant, ces consensus sont évolutifs dans le temps et sujets à controverses, ce qui représente une première difficulté dans la prescription ou déprescription (QUENEAU, 2004).

Deuxièmement, comme nous l'avons dit, les études sur le sujet manquent ou bien sont de faible puissance, d'une durée trop courte, ne permettant pas de prouver l'efficacité d'une telle démarche. Ceci constitue un obstacle à la déprescription puisque les praticiens pourraient, à juste titre, ne pas s'astreindre à ce processus complexe n'ayant pas de preuve scientifique de son impact clinique.

L'hospitalisation offre l'opportunité de travailler sur une déprescription du patient mais certains témoignages montrent que pour le praticien hospitalier, il s'agit du travail du médecin traitant qui gère la prise en charge globale et coordonne les soins. A l'inverse, les médecins généralistes sont réticents à stopper le traitement d'un spécialiste. Ils pensent souvent que l'ordonnance a été revue par le médecin spécialiste, que le traitement est donc le plus approprié et qu'il convient de le renouveler (ALLDRED, 2014; SCOTT et al., 2014). En effet, une étude chez les médecins généralistes de Haute-Loire montrait que ces derniers déprescrivaient significativement moins quand un praticien hospitalier était initiateur de la prescription (GADAT, 2012). Ainsi pouvons-nous constater que personne ne prend la responsabilité de la révision globale du traitement. Une autre étude fait remarquer qu'un des obstacles à la déprescription à l'hôpital est le manque d'information sur la pertinence de la prescription, en particulier concernant l'indication ou la non-indication de ces médicaments (JOUIN et al., 2014).

Le manque de temps lors des consultations est également un obstacle à une démarche si complexe.

L'arrêt d'un médicament en lui-même peut représenter un obstacle à la déprescription. En effet, il est rapporté que 26% des arrêts de traitement entraîne un syndrome de sevrage et que 36% de ces syndromes augmentent l'accès au service de soins. Cependant, cela représenterait seulement 1% des admissions aux urgences (REEVE et al., 2014a). Ces traitements requièrent un arrêt progressif qui n'est pas toujours aisé en médecine ambulatoire. Le risque et la peur d'un rebond de la maladie sont également notables.

En outre, l'arrêt de certains médicaments modifie la pharmacologie des autres traitements. Ainsi faut-il penser par exemple qu'en arrêtant un médicament inhibiteur du cytochrome P450, cela va augmenter la clairance des autres médicaments métabolisés par cette enzyme et diminuer leur taux dans le sérum.

L'étude de Gadat montrait également que les médecins généralistes déprescrivaient moins, de manière significative, en ce qui concerne certaines classes thérapeutiques : les antihypertenseurs et les antidiabétiques.

Cliniquement, la disparition des symptômes peut signifier 2 choses : soit le traitement instauré est efficace, soit la cause de la pathologie a disparu et le patient est guéri. Cette situation représente une difficulté pour le médecin dans sa démarche de déprescription car il lui faut déterminer quel est le bon scénario.

En ce qui concerne les patients, leurs croyances peuvent rendre difficile la déprescription (SCHULING et al., 2012). Arrêter un médicament prescrit depuis de nombreuses années peut être source d'anxiété. En effet, l'arrêt d'un traitement peut entraîner un syndrome de sevrage (benzodiazépines par exemple) mais le patient peut également s'angoisser du fait d'avoir l'impression que le médecin pense que ce n'est pas la peine de le soigner ou qu'il l'abandonne (et dans le cas du patient âgé, que son espérance de vie est limitée). La déprescription doit s'accompagner d'une éducation thérapeutique.

De plus, certains patients refusent l'arrêt de certains traitements. Une étude sur les déterminants de la déprescription en médecine générale montre que le refus du patient représente 43,5% des échecs de la déprescription (BOISDIN et al., 2012).

Une revue de la littérature sur les obstacles et les facilitateurs de la déprescription rapportait que le point de vue du patient était primordial dans la réussite du processus (REEVE et al., 2013b). Cette notion se retrouve dans une étude comparant la perception des patients et des médecins du bénéfice et du risque à utiliser des benzodiazépines au long cours (MAH and UPSHUR, 2002). On note une discordance significative avec des scores de perception du bénéfice plus hauts chez les patients que chez les médecins, et inversement pour le score de la perception du risque.

Enfin, une étude australienne montrait que le nombre de médicaments prescrits, l'âge et le nombre de comorbidités n'étaient pas des éléments corrélés avec la volonté du patient d'arrêter un traitement (REEVE et al., 2013c).

2.5. Concernant les psychotropes

Comme le souligne le Dr Queneau, les psychotropes illustrent la démarche de déprescription. En effet, la prolongation excessive de certains psychotropes est l'une des causes essentielles de leur mauvais usage avec celles des indications illégitimes.

Des études retrouvent des inadéquations entre la prescription médicale de psychotropes et le diagnostic retrouvé à partir de questionnaires, illustrant ainsi la réalité des prescriptions inappropriées de psychotropes.

L'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000 évaluait l'usage des psychotropes et les troubles psychiatriques en France entre 2001 et 2003 à partir du questionnaire WMH-CIDI (GASQUET et al., 2005). La durée recommandée de traitement était dépassée chez les consommateurs d'anxiolytiques et d'hypnotiques : 14% des sujets avaient utilisé le médicament pendant 1 à 3 mois, 6,7% entre 3 et 6 mois et 23% pendant plus de 6 mois. Parmi les usagers d'anxiolytiques ou d'hypnotiques, 68% ne répondaient ni au diagnostic de trouble dépressif ni à celui de trouble anxieux sur l'année et ils étaient 46% au cours de la vie. Parmi les usagers d'antidépresseurs, 56% sur l'année ne répondaient ni au diagnostic de trouble dépressif ni à celui de trouble anxieux, ils étaient 20% au cours de la vie.

Une étude vie entière sur la population générale française a été effectuée en 2007, évaluant la congruence entre usage de traitements à visée psychotrope et diagnostic psychiatrique (GROLLEAU et al., 2008). Le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) avait été utilisé. Outre les sous-diagnostic (la moitié des sujets avec un diagnostic MINI n'avait jamais pris de psychotrope et moins d'un tiers avec un diagnostic de trouble de l'humeur avait déjà utilisé un antidépresseur), on notait des prescriptions inappropriées : chez les sujets ne présentant aucun trouble selon le MINI : un quart avaient consommé des neuroleptiques, un tiers un thymorégulateur et la moitié un antidépresseur ou un anxiolytique.

Une étude réalisée dans la région de Montpellier chez 1151 patients consultant leur médecin généraliste retrouvait que 80% des patients recevant la prescription d'un anxiolytique ou d'un antidépresseur avaient un trouble psychiatrique d'après le médecin et que 48,8% avaient un diagnostic de trouble dépressif majeur ou de trouble anxieux selon le patient health questionnaire (NORTON et al., 2009).

De plus, certains auteurs ont cherché à évaluer les pratiques médicales et notamment le respect des recommandations dans la prescription des psychotropes. Une étude rétrospective menée en Lorraine et Champagne-Ardenne chez les patients traités en ambulatoire par antidépresseurs retrouvait une prescription conforme aux recommandations à 91,2% pour les posologies d'IRS (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine) et IRSNa (Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline) (HERIQUE and KAHN, 2009). En revanche, 71% des prescriptions de tricycliques étaient en underuse (<75mg/j). Si l'on associait conformité de posologie et conformité de durée de prescription, le taux descendait à 40,2% pour les ISRS et IRSNa, à 18,8% pour les tricycliques et à 21,3% pour les autres classes d'antidépresseurs. La principale cause de non-conformité était l'arrêt prématuré du traitement à l'initiative du malade (sentiment de guérison dans 47,6% des cas et effets indésirables dans 23,6% des cas).

Une étude prospective réalisée chez les patients d'un service de court séjour gériatrique du CHU de Brest a analysé la prévalence de prescriptions sous-optimales (ANDRO et al., 2012). Parmi les médicaments prescrits en overuse, on retrouvait en premier lieu les benzodiazépines prescrites au long cours chez 33% des patients puis les neuroleptiques chez 12% d'entre eux, données retrouvées dans la littérature. En ce qui concerne les médicaments en misuse, les hypnotiques en représentaient la première classe médicamenteuse avec 17% des patients concernés. Enfin, cette étude retrouvait aussi une sous-utilisation des antidépresseurs dans 22% des cas.

Une étude effectuée parmi les médecins généralistes montrait que les médicaments psychotropes étaient ceux concernés le plus souvent par la volonté de déprescrire (27%) mais avec le taux de succès le plus faible (32,9%) (BOISDIN et al., 2012). Une autre étude similaire montrait également de manière significative que les psychotropes étaient la classe médicamenteuse la plus déprescrite (GADAT, 2012).

Comme nous l'avons vu, c'est parmi cette classe thérapeutique que l'on retrouve des études démontrant l'efficacité d'une telle démarche, des études démontrant la diminution du risque de chute et l'amélioration de l'état cognitif à l'arrêt des psychotropes. En outre, Alldred rappelle qu'un essai randomisé contrôlé contre placebo a montré une diminution de la mortalité chez les patients atteints de démence pour qui l'on avait arrêté un antipsychotique prescrit pour des troubles du comportement.

3. Les benzodiazépines

3.1. Historique

Dans les années 1950, de nouveaux composés étaient recherchés pour remplacer les barbituriques qui avaient des effets secondaires trop importants et graves, voire mortels en cas de surdosage. A cette période, Léo Sternbach travaillait pour le laboratoire pharmaceutique suisse La Roche, sur les dérivés de la quinoline en vue de la production de colorants alimentaires. Il synthétisait alors par « erreur » la première benzodiazépine : le chlordiazépoxyde. La plupart des molécules obtenues lors de ce programme de recherche s'étant révélées sans activité pharmacologique, Sternbach abandonne l'expérimentation de ces produits. Cependant, l'un de ses élèves, E. Reader, soumet ces molécules à des tests et découvre des effets pharmacologiques inattendus. C'est dans ce contexte que L. Randall met en évidence, en avril 1957, leurs propriétés sédatives, myorelaxantes, anticonvulsivantes et souligne d'emblée leur bonne tolérance. Un brevet est déposé en mai 1958 pour un médicament : le Librium®.

En 1963, le diazépam (Valium®) est apparu comme une autre benzodiazépine intéressante. Les années suivantes, d'autres benzodiazépines ont été commercialisées, et sont encore prescrites actuellement : chlorazépatate (Tranxène®), oxazépam (Seresta®), bromazépam (Lexomil®) (AFECT, 2011).

3.2. Pharmacologie

3.2.1. Structure chimique

Décomposons le terme *benzo-di-azépine* pour comprendre sa structure chimique :

- *azépine* désigne un hétérocycle : un cycle de benzène auquel un atome de carbone a été remplacé par un atome d'azote
- *di* signifie que deux atomes de carbone ont été remplacés de cette manière
- *benzo* désigne l'adjonction d'un cycle benzénique au diazépam

La structure générale des benzodiazépines est la suivante :

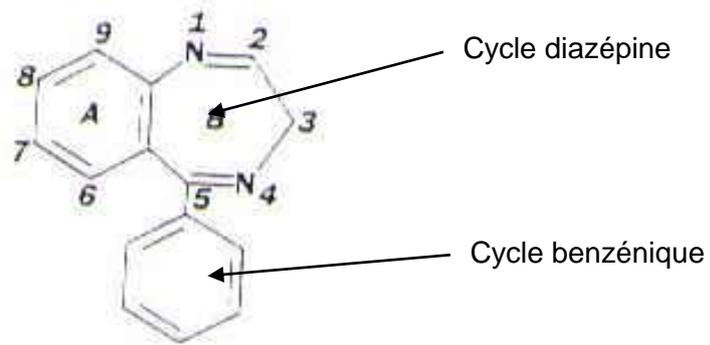


Figure 6 : Structure générale d'une molécule de benzodiazépine

La plupart des benzodiazépines commercialisées sont des benzodiazépines de la famille des benzodiazépines 1-4. C'est-à-dire que les atomes d'azote du cycle diazépine se trouvent aux positions 1 et 4. Il existe également des benzodiazépines 1-5 et des benzodiazépines 2-3.

De plus, toutes les benzodiazépines sont substituées en position 7 : l'atome d'hydrogène du cycle benzène présent en position 7 est remplacé. La puissance et la nature de l'activité de la molécule va dépendre de l'électronégativité du substituant :

- la substitution de l'hydrogène par l'atome chlore (Cl) va lui donner un effet anxiolytique,
- un groupe nitro (NO₂) lui donnera un effet hypnotique.

Ainsi, la molécule de diazépam C₁₆H₁₃ClN₂O (Valium®) a un effet anxiolytique de par sa structure chimique :

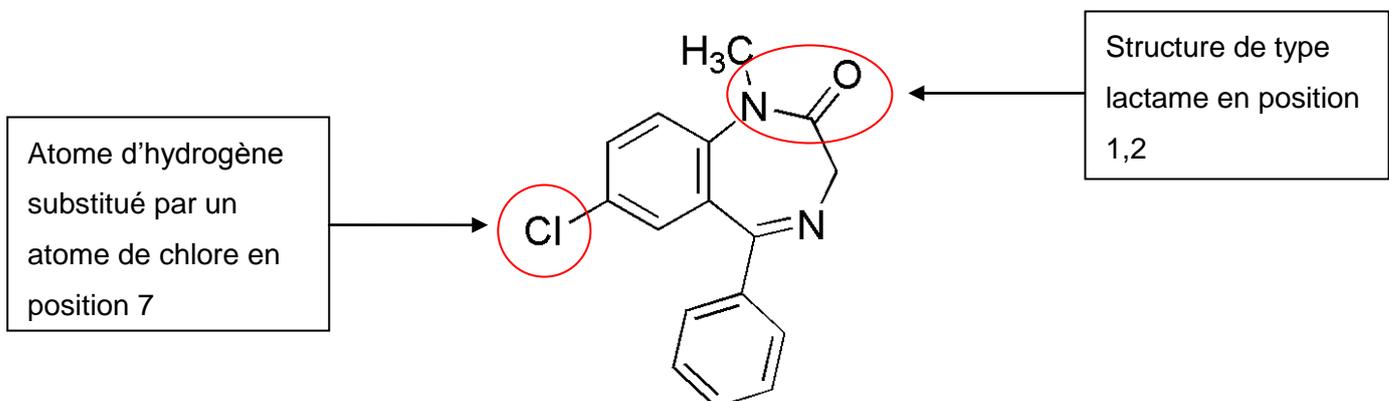


Figure 7 : Structure d'une molécule de diazépam (VALIUM®)

Voici quelques exemples de la structure chimique de benzodiazépines 1-4 hypnotiques :

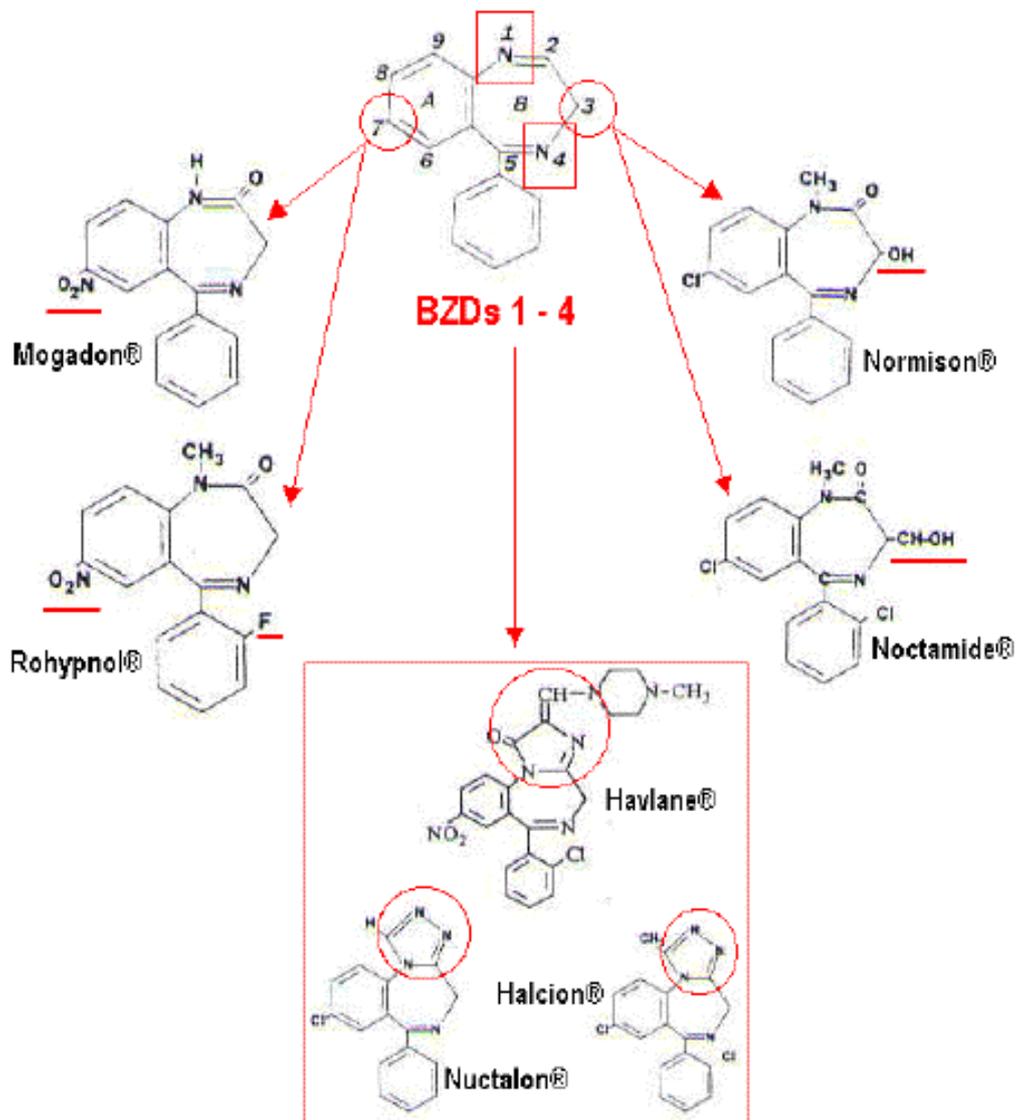


Figure 8 : Structure de benzodiazépines 1-4

L'action hypnotique du flunitrazépam (Rohypnol®), par exemple, est forte grâce à la présence du groupe nitro, très électro-négatif, en 7, et est augmentée par la substitution de fluor (F) sur le cycle benzénique en 5.

Les molécules de loprazolam (Havlance®), d'estazolam (Nuctalon®) et de triazolam (Halcion®) font partie de la seconde génération des benzodiazépines, caractérisée par l'adjonction de cycles supplémentaires (composés tricycliques) : le premier fait donc partie des imidazo-benzodiazépines, et les deux autres de la famille des triazolo-benzodiazépines.

Il existe également les benzodiazépinones qui sont des structures de type lactame 1,2. Les lactames sont une famille de composés organiques caractérisés par une fonction amide (un atome d'azote lié à son groupe carbonyle) incluse dans un cycle carboné.

Il est à noter que la Dénomination Commune Internationale (DCI) des benzodiazépines comporte certains suffixes caractéristiques définis par l'OMS :

- « -pam » est attribué aux 1,4-benzodiazépines,
- « -zam » est réservé aux 1,5-benzodiazépines (ex : clobazam),
- « -azolam » est utilisé pour les composés tricycliques (ex : loprazolam),
- « -azépam » pour les benzodiazépinones (ex : diazépam).

3.2.2. Pharmacodynamie

Si l'on se réfère à la définition du VIDAL (VIDAL, 2015), voici la pharmacodynamie d'une benzodiazépine très utilisée, l'alprazolam (Xanax®) :

« L'alprazolam appartient à la classe des 1,4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

1. *myorelaxante*
2. *anxiolytique*
3. *sédative*
4. *hypnotique*
5. *anticonvulsivante*
6. *amnésiante*

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA, également appelés BZ1 et BZ2, et modulant l'ouverture du canal chlore. »

La définition est semblable pour les autres benzodiazépines.

Les benzodiazépines sont donc des agonistes du récepteur GABA ayant pour effets les 6 activités suscitées. Nous allons expliquer plus précisément le fonctionnement de cette molécule. Pour cela, il faut d'abord définir ce qu'est le système GABAergique.

3.2.2.1. Le système GABAergique

3.2.2.1.1. Le neurotransmetteur GABA

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neuromédiateur dont la synthèse se fait par des neurones (présynaptiques) localisés à plusieurs endroits dans le système nerveux central (SNC). Le GABA constitue le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu dans le SNC chez l'humain : on considère que 10 à 40% des neurones du cortex et de l'hippocampe utilisent le GABA comme neuromédiateur.

Il régule donc l'activité neuronale en diminuant l'activité de nombreux neurones, notamment ceux de l'amygdale et des boucles cortico-striato-thalamo-corticales impliqués dans les émotions de peur et d'inquiétude respectivement.

Le GABA facilite l'entrée du chlore dans les neurones et augmente ainsi la charge négative du neurone. Ce processus physiologique favorise l'inhibition de l'activité cellulaire et ralentit la transmission nerveuse.

Figure 9 : Schématisation de l'action du neurotransmetteur GABA sur un neurone

GABA → entrée de Cl⁻ dans le neurone → hyperpolarisation → ↓ potentiel d'action

3.2.2.1.2. Les récepteurs GABA

Le neurotransmetteur GABA, une fois libéré dans la fente synaptique, en réponse à une stimulation du bouton présynaptique, va se fixer sur un récepteur spécifique post-synaptique.

➤ Il existe trois types de récepteur GABA :

- GABA_A : canal ionique ligand-dépendant ; complexe macromoléculaire ; canal chlore inhibiteur,
- GABA_B : liés à une protéine G,
- GABA_C : canal ionique ligand-dépendants; complexe macromoléculaire ; canal chlore inhibiteur.

➤ Le récepteur GABA_A, seule cible des benzodiazépines, est une protéine composée de cinq sous-unités organisées sous la forme d'une rosette avec le canal chlore en son centre, inséré dans la membrane du neurone post-synaptique.

➤ Les sous-unités du récepteur GABA_A comprennent les types :

- α avec six isoformes (α_1 à α_6)
- β avec trois isoformes
- γ avec trois isoformes
- δ
- ϵ
- π
- θ
- ρ avec trois isoformes

Les fonctions d'un récepteur GABA_A varient selon les cinq sous-unités qui le constituent.

➤ Le récepteur GABA_A possède plusieurs sites de liaison, localisés entre deux sous-unités :

- 2 sites agonistes, pour 2 molécules GABA, situés entre les sous-unités α et β .
- Les autres sites se trouvant à des endroits différents du précédent sont appelés sites de modulation allostérique (et les agents qui s'y fixent modulateurs allostériques). Ainsi, le récepteur GABA_A peut être modulé par les benzodiazépines, les hypnotiques, les barbituriques, l'alcool, les neurostéroïdes, les anesthésiants.

L'entrée d'ions de chlore se fait par le canal situé au centre de la rosette et l'ouverture du canal est modulée par le GABA, qui induit des changements dans la configuration des protéines de la rosette en se liant surtout à la sous-unité β .

3.2.2.1.3. Sensibilité du récepteur GABA_A aux benzodiazépines

- Les récepteurs GABA_A insensibles aux benzodiazépines contiennent la sous-unité γ_1 ou δ associée à la sous-unité α_4 ou α_6 . Ses récepteurs se lient aux neurostéroïdes naturels, à l'alcool et à certains anesthésiants généraux.

- Les récepteurs GABA_A sensibles aux benzodiazépines doivent contenir :
 - Deux sous-unités β
 - + une sous-unité γ (2 ou 3)
 - + deux sous-unités α (1, 2 ou 3)

- Une seule molécule de benzodiazépine peut se fixer sur un complexe récepteur, entre les sous-unités γ et α .

- Les études les plus récentes suggèrent un rôle spécifique pour chacune des sous-unités de la rosette :
 - Les récepteurs GABA_A possédant une sous-unité α_1 (localisés surtout dans le tronc cérébral) seraient particulièrement impliqués dans le sommeil ;
 - Ceux possédant une sous-unité α_2 (localisés dans le système limbique) et/ou α_3 seraient particulièrement impliqués dans la régulation de l'anxiété.

Le mode d'action des benzodiazépines consiste à potentialiser l'effet inhibiteur du GABA (SANNA et al., 2002). Les benzodiazépines seules n'ont aucun effet sur l'activité neurale. Leur efficacité provient du fait qu'elles potentialisent l'effet inhibiteur du GABA en augmentant l'entrée du chlore dans les neurones. Les benzodiazépines se fixent sur un site des récepteurs GABA_A distinct de celui du GABA, ce qui induit une plus grande affinité de ces récepteurs pour le GABA. On parle d'effet allostérique positif. Pour une même quantité de GABA, la fréquence d'ouverture du canal ionique sera plus importante, ce qui permettra le passage de plus d'ions chlorures et *de facto*, une inhibition plus forte (LANDRY et al., 2008).

3.2.2.2. Le sujet âgé

Avec l'âge, la structure et le nombre de récepteurs GABA se modifieraient, ce qui pourrait être une explication à la sensibilité accrue des sujets âgés aux benzodiazépines tant pour l'augmentation des effets que pour l'induction d'effets indésirables (CLEMENT and al., 2010).

Il existerait également une augmentation de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique (GUILLOU-LANDREAT et al., 2008).

3.2.3. Pharmacocinétique

Les modifications pharmacocinétiques chez le sujet âgé ont été rappelées au chapitre 1.4.1.

Reprenons les quatre étapes de la pharmacocinétique pour les benzodiazépines :

1. L'absorption :

Plus la vitesse et le degré d'absorption d'une benzodiazépine sont grands, plus la molécule a un pic plasmatique élevé. Cela se traduit par des effets thérapeutiques rapides mais aussi par des effets indésirables qui risquent d'être plus marqués. Une plus grande rapidité d'absorption risque également de favoriser davantage une dépendance psychologique en raison d'un soulagement thérapeutique plus rapide. Le temps d'absorption diffère selon les molécules (Tableau 4). Pour la plupart des benzodiazépines prises per os, l'effet apparaît 30 minutes à deux heures après leur ingestion.

Le vieillissement entraîne un allongement du temps d'absorption du médicament. En ce qui concerne les benzodiazépines, cela évite un pic plasmatique trop rapide qui entraînerait un état de sédation (BOURIN, 2010).

2. La distribution :

- la fixation protéique plasmatique :

Les benzodiazépines ont une grande affinité pour les protéines plasmatiques, de 79 à 99%. Chez le sujet âgé, le taux de ces protéines baisse, augmentant la biodisponibilité des benzodiazépines.

- la composition corporelle :

La grande affinité des benzodiazépines pour les lipides favorise non seulement leur distribution dans le cerveau mais également leur redistribution vers les tissus adipeux périphériques. La phase de redistribution dans les tissus adipeux périphériques a lieu d'autant plus vite que la benzodiazépine a une liposolubilité élevée (Tableau 4). Une plus grande liposolubilité est davantage associée à l'apparition d'un trouble mnésique. Parmi les benzodiazépines, la liposolubilité est la plus grande pour le diazépam, suivi du clorzébate, puis du triazolam.

Le vieillissement provoque une augmentation de la masse grasse (tissu adipeux). Les benzodiazépines sont fortement lipophiles et sont donc plus à risque d'accumulation dans l'organisme. Les benzodiazépines ont alors un effet prolongé (demi-vie augmentée) et il existe des relargages tardifs. Cela touche davantage le sexe masculin (BOURIN, 2010; LEGRAIN and LACAÏLLE, 2005). Par exemple, la demi-vie du flunitrazépam (Rohypnol®) d'une durée habituelle de 18 à 26 heures, peut être augmentée de 20 à 30 heures et même jusqu'à 85 heures (WILLEBOIS, 2010).

3. Métabolisme et élimination :

- Au niveau hépatique :

Toutes les benzodiazépines sont hautement métabolisées par le système enzymatique hépatique. Certaines subissent une première réaction qui aboutit à la formation de métabolites actifs ayant une longue demi-vie (Figure 10). Les benzodiazépines avec des métabolites actifs peuvent s'accumuler et causer plus d'effets secondaires, notamment au niveau mnésique à moyen et long terme, que les molécules sans métabolite actif.

Le vieillissement n'impacte pas, ou très peu, les activités enzymatiques de cette phase. Certaines benzodiazépines empruntent la voie métabolique de l'oxydation, d'autres de la conjugaison (ou les deux) (BOURIN, 2010) (Tableau 1). Toutes présentent une clairance réduite chez le sujet âgé et ce phénomène semble là encore plus important chez l'homme que chez la femme.

A noter qu'à cette étape, il existe des risques d'interactions médicamenteuses pour plusieurs mais pas pour toutes les benzodiazépines. Ces interactions concernent principalement les réactions d'oxydation médiées par le CYP3A4 (Tableau 2).

Figure 10 : Métabolisme hépatique des principales benzodiazépines

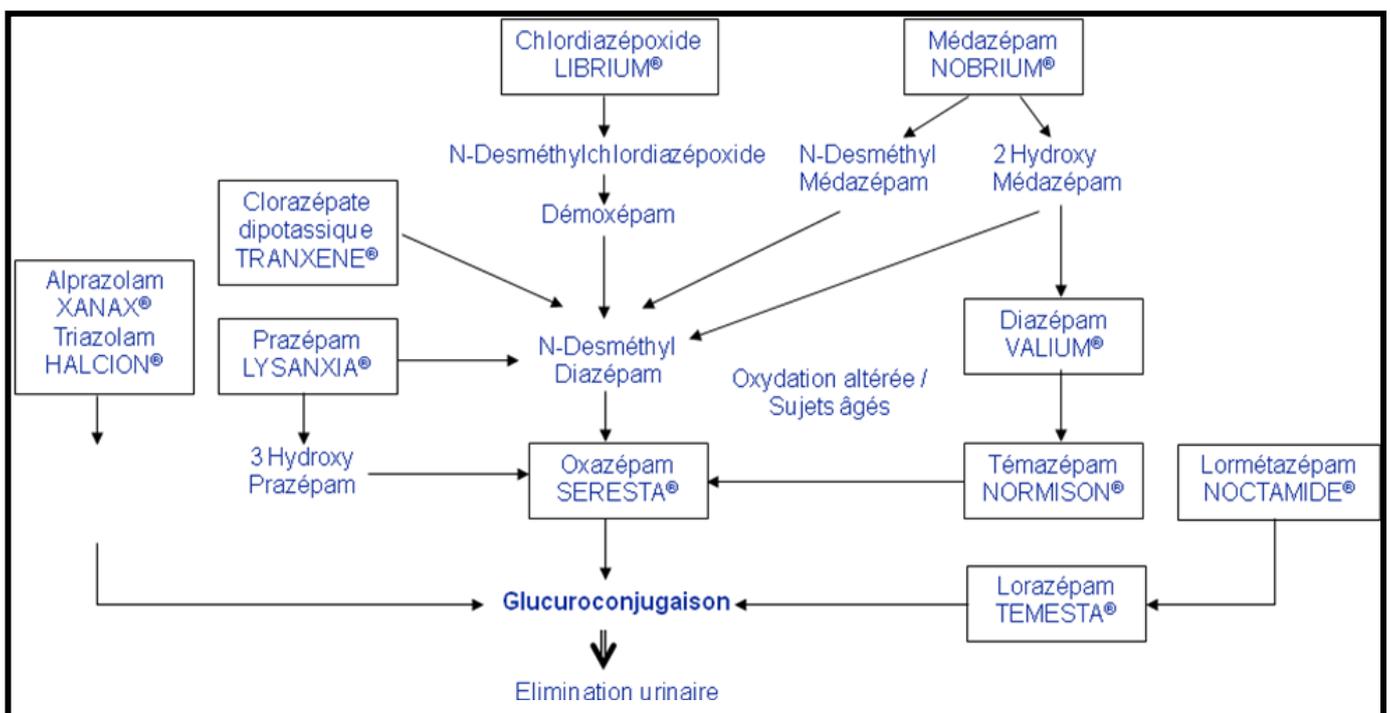


Tableau 1 : Voies métaboliques des principales benzodiazépines (DM : desméthylation ; DA : déalkylation ; OH : hydroxylation)

Molécule initiale	Spécialité	Voie métabolique	Substances actives dans le sang
Chlordiazépoxyde	LIBRIUM® LIBRAX®	Oxydation (DM)	Chlordiazépoxyde Desméthyl diazépam Oxazépam
Clobazam	URBANYL®	Oxydation (DM)	Clobazam Desméthylclobazam
Clorazépate	TRANXENE®	Oxydation (DM)	Desméthyl diazépam Oxazépam
Diazépam	VALIUM®	Oxydation (DM)	Diazépam Desméthyl diazépam Oxazépam
Flunitrazépam	ROHYPNOL®	Conjugaison	Flunitrazépam
Lorazépam	TEMESTA	Conjugaison	Lorazépam
Nitrazépam	NORDAZ®	Oxydation	Nitrazépam
Oxazépam	SERESTA®	Conjugaison	Oxazépam
Prazépam	LYSANXIA®	Oxydation	Desméthyl diazépam Oxazépam
Alprazolam	XANAX®	Oxydation (OH)	Alprazolam
Témazépam	NORMISON®	Conjugaison	Témazépam
Lormétazépam	NOCTAMIDE®	Conjugaison	Lormétazépam
Clotiazépam	VERATRAN®	Oxydation (OH, DM)	Clotiazépam Hydroxycloctiazépam Desméthylclotiazépam
Midazolam	HYPNOVEL®	Oxydation (OH)	Midazolam

Tableau 2 : Inhibiteurs et inducteurs de l'isoenzyme hépatique CYP3A4 interagissant avec certaines benzodiazépines

Substrats de l'enzyme	Inhibiteurs du CYP3A4	Inducteurs du CYP3A4
Alprazolam	<i>ISRS</i>	<i>Antiépileptiques</i>
Bromazepam	Fluoxétine	Carbamazépine
Clonazepam	Fluvoxamine	Barbituriques
Diazepam	Paroxétine	Oxacarbazépine
Midazolam	Sertraline	Phénytoïne
Triazolam	<i>Antibiotiques</i>	<i>Glucocorticoïdes</i>
	Ciprofloxacine	Dexaméthasone
	Clarithromycine	<i>Autres</i>
	Érythromycine	Oméprazole
	Kétoconazole	Millepertuis
	Itraconazole	Pioglitazone
	Norfloxacine	Rifampine
	<i>Bloqueurs calciques</i>	
	Diltiazèm	
	Vérapamil	
	<i>Inhibiteur de la protéase</i>	
	Indinavir	
	Ritonavir	
	<i>Autres</i>	
	Cimétidine	
	Contraceptifs oraux	
	Corticostéroïdes	
	Jus de pamplemousse	
	Néfazodone	

- Au niveau rénal :

L'élimination des benzodiazépines et de leurs dérivés par métabolisme hépatique et excrétion rénale se fait à un taux propre à chaque molécule. Ce taux est représenté par le temps de demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$). Ces temps de demi-vie servent à classer les benzodiazépines en molécules à demi-vie courte ($t_{1/2} < 5h$), intermédiaire ($t_{1/2} = 5$ à $24h$) ou longue ($t_{1/2} > 24h$). A noter que, selon les auteurs, les limites prises pour classer les benzodiazépines en fonction de leur demi-vie sont variables. De même, la fourchette d'estimation de la demi-vie d'une benzodiazépine peut varier sensiblement d'une étude à l'autre (Tableau 3). Cela étant dit, même si une benzodiazépine a une plus longue demi-vie

d'élimination, elle n'a pas nécessairement une durée d'action plus longue. Par exemple, le diazépam a une plus longue demi-vie que le lorazépam mais sa plus grande liposolubilité réduit la durée de son action. Le diazépam est donc plus promptement redistribué en périphérie que le lorazépam, ce qui met fin plus rapidement à son action sur ses récepteurs centraux.

Avec l'âge, la clairance plasmatique diminue et la demi-vie des médicaments s'allonge par accumulation des métabolites actifs. Cette accumulation se poursuit jusqu'à ce que la benzodiazépine atteigne une concentration plasmatique à l'équilibre. La plupart des médicaments, y compris les benzodiazépines et leurs métabolites, y parviennent après cinq demi-vies. L'élimination plasmatique d'un médicament nécessite également cinq demi-vies.

C'est pourquoi, les benzodiazépines à demi-vie longues et celles à métabolites actifs sont déconseillées chez le sujet âgé. De même, les posologies doivent être réduites et les prises espacées (BOURIN, 2010).

Tableau 3 : Demi-vie d'élimination et affinité (estimée en fonction de la concentration de produit inhibant 50% de la liaison du diazépam ou du flunitrazépam tritié) des principales benzodiazépines (d'après Anseau et Franck, 1987, Nouvelles de la Science et de la technologie)

Substance active Dénomination commune internationale	Spécialités®	Affinité	½ vie d'élimination (heures)	Métabolismes actifs principaux	½ vie d'élimination des métabolites actifs (heures)
Alprazolam	Xanax	++++	10 à 15	Dérivé hydroxy	10 à 15
Bromazépam	Lexomil	+++	10 à 20	Hydroxybromazépam	rapide
Clotiazépam	Vératran	+++	4 à 7	nombreux	3 à 5
Ethyl loflazépate	Victan		Pro-drogue	nombreux	50 à 10
Lorazépam	Temesta	++++	10 à 20	0	
Oxazépam	Séresta	+++	4 à 15	0	
Prazépam	Lysanxia		40 à 80	Desméthyldiazépam (DMD)	30 à 200

Chlordiazépoxide (+clidinium bromure)	Librax	+	6 à 28	DMD et autres	30 à 200
Clabazam	Urbanyl	+	18 à 20	Desméthylclobazam	35 à 40
Clarazébate potassique	Tranxène	++	40 à 80	DMD	30 à 200
Diazépam	Valium	+++	20 à 100	DMD	30 à 200
Estazolam	Nuctalon		10 à 30	nombreux	
Flunitrazépam	Rohypnol,	++++	15 à 30	norflunitrazépam	20 à 40
Loprazolam	Havlane	+++	8 à 10	0	
Lormétazépam	Noctamide	++++	10 à 12	0	
Nitrazépam	Mogadon	+++	18 à 30	0	
Témazépam	Normison	++++	5 à 8	oxazépa	4 à 15
Clonazépam	Rivotril	++++	32 à 38		
Zolpidem	Stilnox		2 à 10	0	
Zopiclone	Imovane		5 à 8	N-Oxyde	4.5

3.2.4. Comment classer les benzodiazépines ?

Elles peuvent être classées selon (CHARLES, 2015) :

- leur début d'action, fonction du pic plasmatique (Tableau 4)
- leur durée d'action, fonction de leur demi-vie d'élimination (Tableau 3)
- leur propriété : principalement anxiolytique ou hypnotique (Tableau 6).
- leur puissance : les benzodiazépines ont une affinité différente pour un récepteur (Tableau 3).

En ce qui concerne leur début d'action, il faut préciser l'importance de la galénique. Ainsi, les préparations sublinguales agirait plus rapidement que les formes orales

standards. On croyait, en effet, qu'elles seraient rapidement absorbées à travers la muqueuse buccale, malgré une petite surface d'absorption, et qu'en drainant directement dans la veine cave supérieure, elles seraient vite acheminées vers leurs organes cibles. Les études sont contradictoires à ce sujet.

En ce qui concerne la voie intramusculaire, elle provoque un pic plasmatique plus rapide et marqué que la voie orale en raison d'une vitesse et d'un taux d'absorption accrus. Il y a donc un effet clinique plus soudain et intense et cet outil thérapeutique s'avère très utile et sécuritaire en situation d'urgence.

L'usage intraveineux des benzodiazépines permet à 100 % de la médication d'être distribuée, puisqu'elle se retrouve d'emblée dans la circulation sanguine. L'action commence en quelques secondes à peine. Cette approche est habituellement réservée pour le traitement de crises convulsives, en anesthésie ou chez le patient en delirium.

Tableau 4 : Début d'action et liposolubilité des principales benzodiazépines

Nom générique	Début d'action	Liposolubilité [39] ^a
Alprazolam	1-2 heures	0,54
Bromazépam	0,5-4 heures	0,24
Chlordiazépoxyde	1-4 heures	-
Clonazépam	1-4 heures	0,28
Clorazépate	0,5-2 heures	0,79
Diazépam	1-2 heures	1,00
Flurazépam	0,5-1 heures	-
Lorazépam	1-6 per os 45-75 minutes intramusculaire	0,48
Midazolam	0,5-1 minutes intraveineuse	-
Nitrazépam	0,5-7 heures	0,29
Oxazépam	1-4 heures	0,45
Témazépam	2,5 heures	0,50
Triazolam	1-2 heures	0,64

a Un chiffre élevé indique une plus grande liposolubilité.

3.2.5. Les équivalences de dose

L'équivalence de dose des benzodiazépines avec le diazépam a été établie à partir de travaux anciens de Higgit, Lader et Fonagy en 1985, Bourin en 1989 et Hashton en 2002.

Des auteurs français synthétisent ces données dans une étude récente (SERRA et al., 2012) :

Tableau 5 : Equivalences de dose des benzodiazépines (SERRA et al., 2012)

Substance active Dénomination commune internationale	Spécialités®	Equivalence en mg avec diazépam 10 mg	Proposition Ashton
Alprazolam	Xanax	0.5-1	0.5
Bromazépam	Lexomil	4.5-9	5-6
Clotiazépam	Vératran	10	
Ethyl loflazépate	Victan	1-3	1-2
Lorazépam	Temesta	1-8	1
Oxazépam	Séresta	15-100	20
Prazépam	Lysanxia	30-60	10-20
Clabazam	Urbanyl	10-30	20
Clarazépate potassique	Tranxène	10-30	15
Diazépam	Valium	10	10
Estazolam	Nuctalon	1-2	1-2
Flunitrazépam	Rohypnol,	0.5-2	10
10Loprazolam	Havlane	0.5-2	1-2
Lormétazépam	Noctamide	1-2	1-2
Nitrazépam	Mogadon	5-10	10
Témazépam	Normison	15-60	20
Clonazépam	Rivotril	0.5-2	0.5
Zolpidem	Stilnox	20	
Zopiclone	Imovane	2.5	10

3.3. Indications

Les indications des benzodiazépines découlent de leurs six propriétés chimiques suscitées. Quelques soient leurs indications d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), ces propriétés sont communes à toutes les molécules. Ainsi, certaines benzodiazépines ont plusieurs indications.

On dénombre six indications (VIDAL, 2015):

1. Les troubles du sommeil : insomnie occasionnelle ou transitoire ;
2. L'anxiété : manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ; crise d'angoisse paroxystique ;
3. La prévention et le traitement du délirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique ;
4. Les crises convulsives : épilepsies généralisées ; syndrome de Lennox-Gastaut ; épilepsies partielles ; prévention des convulsions fébriles à l'occasion d'une fièvre ; traitement d'urgence de l'état de mal épileptique de l'adulte et de l'enfant ;
5. La sédation : crise d'agitation ; prémédication à certaines explorations fonctionnelles ; induction et potentialisation de l'anesthésie ; sédation vigile avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale ; sédation en unité de soins intensifs ;
6. Les contractions musculaires : tétanos uniquement.

Le tableau suivant (Tableau 6) regroupe les benzodiazépines commercialisées en France en fonction de leur(s) classe(s) thérapeutique(s) et de leur(s) indication(s) (VIDAL, 2015) :

Tableau 6 : Indications et classes thérapeutiques des benzodiazépines actuellement commercialisées en France

Substance active Dénomination commune internationale	Noms des spécialités commercialisées en France	Indications (AMM)	Classe thérapeutique (VIDAL)
Anxiolytiques			
Alprazolam	Xanax et génériques	- Anxiété - Sevrage	
Bromazépam	Lexomil et génériques	<i>idem</i>	
Clotiazépam	Vératran	<i>idem</i>	
Ethyl loflazépate	Victan	<i>idem</i>	
Lorazépam	Temesta et génériques	<i>idem</i>	
Nitrazépam	Nordaz	<i>idem</i>	
Oxazépam	Séresta et génériques	<i>idem</i>	
Prazépam	Lysanxia et génériques	<i>idem</i>	
Clabazam	Urbanyl	- <i>idem</i> - Crises convulsives (partielles, généralisées)	+antiépileptique
Clarazépate potassique	Tranxène	- Anxiété - Sevrage - Sédation (<i>agitation, prémédication</i>) - Tétanos	
Diazépam	Valium	- Anxiété - Sevrage - Sédation (<i>agitation, prémédication, anesthésie</i>) - Tétanos	+antiépileptique +hypnotique +anesthésiant

		- Crises convulsives (fébriles, état de mal)	
Chlordiazépoxyde (+clidinium bromure)	Librax	- Anxiété s'accompagnant de troubles fonctionnels digestifs à composante spasmodique	Antispasmodique anticholinergiques (Antispasmodique anticholinergique + anxiolytique)
Hypnotiques			
Estazolam	Nuctalon	Trouble du sommeil	
Flunitrazépan	Rohypnol, Narcozep Ne sont plus commercialisés depuis avril 2013		
Loprazolam	Havlane	<i>idem</i>	
Lormétazépan	Noctamide	<i>idem</i>	
Nitrazépan	Mogadon	<i>idem</i>	
Témazépan	Normison	<i>idem</i>	
Midazolam	Hypnovel, Versed Ne sont plus commercialisés Et Génériques	Sédation (<i>prémédication, anesthésie, soins intensifs, sédation vigile</i>)	+anesthésiant
Myorelaxants			
Tétrazépan	Myolastan et génériques Retirés du marché en juillet 2013		
Antiépileptiques			
Clonazépan	Rivotril	Crises convulsives (<i>partielles, généralisées, état de mal</i>)	
Midazolam	Buccolam	Crises convulsives (<i>aiguës prolongées, enfant de 3 mois à <18 ans</i>)	

3.4. Règles de prescription

3.4.1. Rappels législatifs (classification des médicaments)

L'Organisation des Nations Unies (O.N.U.) a établi plusieurs conventions internationales afin de contrôler les stupéfiants et les psychotropes au niveau mondial. La Convention de 1971 (Convention de Vienne) sur les substances psychotropes est de compétence nationale. L'inscription d'une substance sur un tableau de la Convention de 1971 repose sur l'évaluation du potentiel de dépendance et de l'activité sur le système nerveux central ou de l'existence d'un potentiel d'abus et d'effets nocifs comparables à ceux de substances déjà inscrites ainsi que sur l'évaluation des risques de santé publique ou sociaux encourus. Les psychotropes sont classés au niveau international en 4 tableaux :

- Le tableau I liste les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque grave pour la santé publique et une faible valeur thérapeutique ;
- Le tableau II liste les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique et une valeur thérapeutique faible à moyenne ;
- Le tableau III liste les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque sérieux pour la santé publique mais une valeur thérapeutique moyenne à grande ;
- Le tableau IV liste les substances ayant un potentiel d'abus présentant un risque faible pour la santé publique mais une valeur thérapeutique faible à grande.

La transposition en droit français a été effectuée par un arrêté en date du 22 février 1990 modifié. Le classement français des psychotropes se fait selon 3 parties :

- La première partie correspond aux tableaux III et IV de la Convention internationale sur les psychotropes ;
- La deuxième partie est composée des préparations de substances classées comme stupéfiants en France ;
- La troisième partie est un classement à titre français, c'est-à-dire qu'elle regroupe des substances non classées au niveau internationale (ANSM, 2013a).

Pour encadrer les substances médicamenteuses à risque, la France a sa propre réglementation dite des "substances vénéneuses", issue d'une loi de 1845. Cette réglementation a pris ensuite en compte les conventions internationales. Ceci explique la coexistence dans le Code de la Santé Publique de la classification française d'origine (listes I, II et des stupéfiants) et de la notion de "médicaments psychotropes", termes issus de la Convention de Vienne. Dans la classification française d'origine, l'ensemble des médicaments psychotropes commercialisés en France est inscrit sur la liste I des substances vénéneuses ("Zolpidem : classé comme psychotrope à risque d'abus," 2002).

En résumé, les benzodiazépines sont classées :

- dans le tableau IV de la Convention de Vienne ;
- dans la première partie du classement français des psychotropes ;
- dans la liste I des substances vénéneuses.

3.4.2. Durée de prescription

Par arrêté du 7 octobre 1991, la durée de prescription des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques a été réduite (ANSM, 2013b).

La durée du traitement doit être la plus courte possible, à la dose efficace la plus faible, sauf si le médecin prescripteur l'indique expressément :

- pas plus de 12 semaines (y compris la période de sevrage) pour le traitement de l'anxiété sauf Tranxene 50 ET 20[®] limité à 4 semaines et apparenté aux stupéfiants ;
- pas plus de 4 semaines (y compris la période de sevrage) pour le traitement de l'insomnie.

Au-delà de ces durées, les effets favorables des benzodiazépines s'épuisent et des effets secondaires peuvent apparaître.

La délivrance des médicaments figurant sur la liste I ne peut être renouvelée que si la prescription le mentionne expressément. Elle doit dans tous les cas respecter la durée maximale de traitement (CODE DE SANTE PUBLIQUE, n.d.).

Depuis le 2 janvier 2012, le Rivotril® (clonazépam) est prescrit uniquement sur ordonnance initiale hospitalière sécurisée par les spécialistes en neurologie et pédiatrie.

3.4.3. Règles de bon usage des benzodiazépines :

Ces règles ont été rappelées par l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) en 2012 dans une note d'information interpellant sur les risques des benzodiazépines dont celui de démence (ANSM, 2012) :

- la prescription des benzodiazépines à visée anxiolytique et hypnotique ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses. La première prescription chez un patient est une prescription à risque qui peut entraîner le patient dans un processus de consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique sera épuisé ;
- cette prescription doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans le cadre de l'AMM. ;
- cette prescription doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables ;
- le patient doit être informé des risques liés à cette consommation et accompagné dans l'arrêt de sa consommation dont on sait qu'il peut être difficile quand la dépendance est installée.

3.5. Recommandations récentes et plans d'action en France

Recommandations et plans d'action concernent essentiellement les patients âgés.

Il existe de nombreux rapports ministériels concernant les benzodiazépines (SENON and GOMES, 2011) :

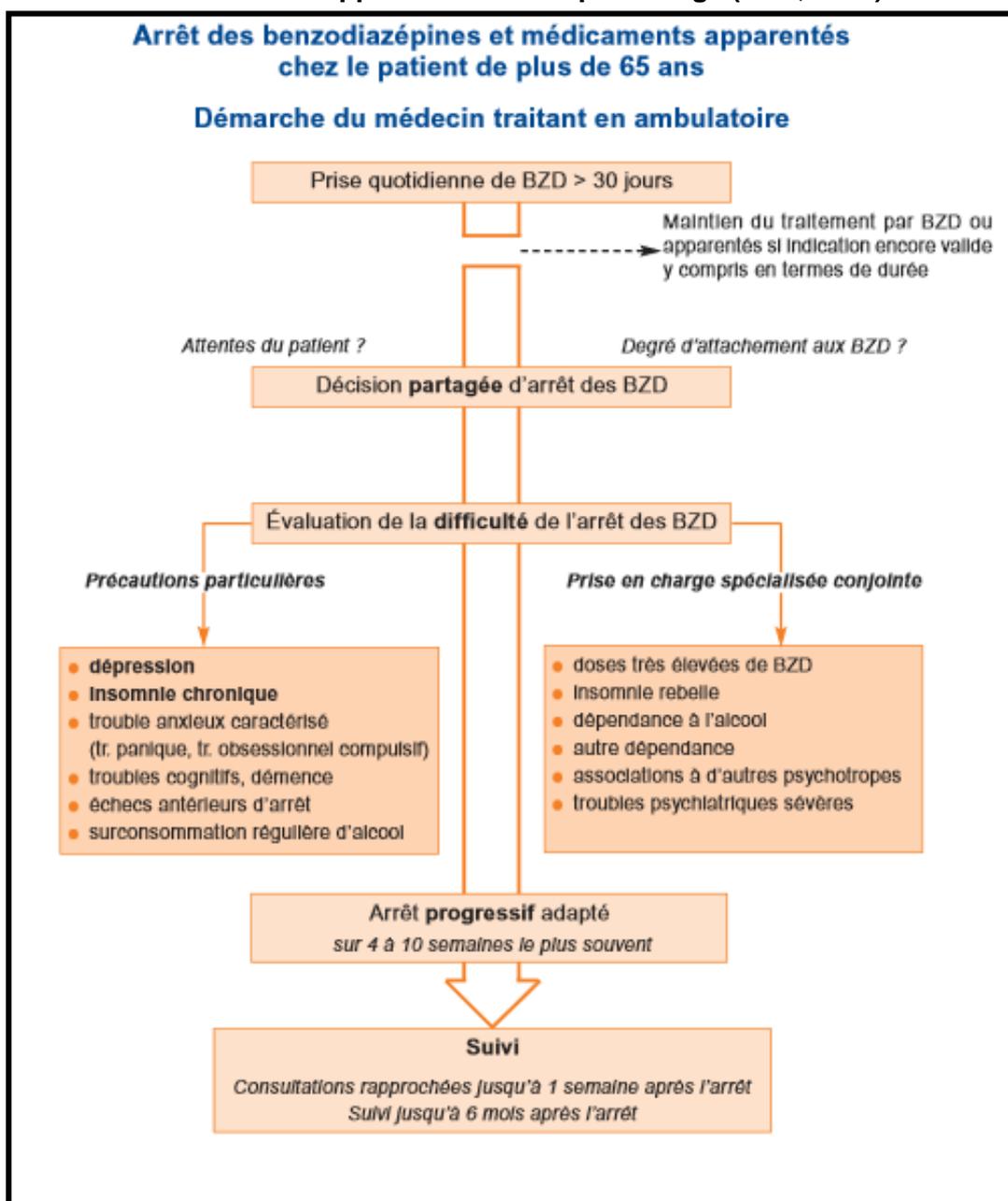
- Rapport Legrain (1990)
- Rapport Zarifian (1995)
- Rapport Baumann (2001)
- Rapport Verdoux (2006).

En décembre 2006, la HAS sort des recommandations pour la prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. La HAS préconise de ne pas renouveler une prescription d'hypnotique de façon systématique et de ne pas associer deux anxiolytiques ou deux hypnotiques. Concernant les personnes âgées, lorsque l'usage d'hypnotique paraît nécessaire (insomnies sévères), le choix de produits à demi-vie courte et de demi-doses par rapport à celles de l'adulte jeune est préconisé. Les anxiolytiques sont ici à éviter. Lorsqu'un traitement par benzodiazépine est indiqué, l'AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, institution remplacée par l'ANSM en 2012) recommande de privilégier les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (dites « à demi-vie courte »), car il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées.

Le programme pilote (2006-2013) « Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé » (PMSA) de la HAS avait pour objectifs d'améliorer la prescription et de repérer et maîtriser le risque iatrogénique. Il comportait une partie spécifique concernant les psychotropes : le PsychoSA (Prescription des Psychotropes chez le Sujet Agé). Ses objectifs étaient de réduire la prescription de psychotropes dans cette classe d'âge et d'améliorer la prise en charge des situations cliniques à l'origine de ces prescriptions. D'après le Dr Desplanques, les priorités étaient de diminuer les surprescriptions d'anxiolytiques et d'hypnotiques, de diminuer l'utilisation des neuroleptiques dans les troubles du comportement et de mieux prescrire dans les cas de dépression.

Ainsi, en octobre 2007, la HAS actualise ses recommandations sur les « Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé » proposant notamment un arbre décisionnel (Figure 11). La HAS recommande de tenir un agenda du sommeil, de faire un message d'information par écrit à son patient et de dresser une échelle ECBA (Echelle d'Attachement Aux Benzodiazépines).

Figure 11 : Arbre décisionnel des modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé (HAS, 2007)



Depuis 2012, la Direction Générale de la Santé (DGS) a engagé un vaste plan d'actions qu'elle a mis en place en concertation avec ses partenaires (ANSM, HAS, CNAMTS, DGOS, DSS,...). Le plan de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines comprend l'analyse des données scientifiques, des mesures d'ordre réglementaire, des actions d'information et de communication auprès des professionnels de santé. L'ensemble des benzodiazépines fait l'objet d'une surveillance par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance. Deux des pistes d'action des mesures réglementaires serait l'extension de la prescription de l'ensemble des benzodiazépines sur

ordonnance sécurisée et la réduction de la taille des conditionnements afin de l'adapter à la durée maximale de prescription prévue. Ce plan prévoyait également l'étude du lien suspecté entre prise de benzodiazépine et démence (cf. 3.7.3).

La Commission de Transparence de la HAS a achevé en juin 2014 la réévaluation du Service Médicale Rendu (SMR) des benzodiazépines hypnotiques. Elle a conclu à un intérêt limité de ces médicaments et a dégradé le SMR d'important à faible entraînant une diminution du taux de remboursement de 65 à 15%. En juin 2015, la Commission de la Transparence a estimé que l'intérêt thérapeutique des benzodiazépines dans l'anxiété était toujours important. Cet avis est une recommandation au maintien du taux de remboursement à 65%. La HAS publie en parallèle une fiche mémo afin d'aider les médecins à proposer une stratégie d'arrêt progressif des benzodiazépines.

En octobre 2014, la CNAM propose le mémobenzo (Annexe 3) permettant de choisir une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet âgé de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans.

En décembre 2014, le Pr Bégaud propose de limiter la prescription des benzodiazépines aux seuls psychiatres (MOORE et al., 2014).

3.6. Le cas des Z-drugs

Dans les années 90, une nouvelle classe d'hypnotiques apparaît en France. Il s'agit de molécules apparentées aux benzodiazépines de part leur pharmacodynamie. Elles regroupent :

- le Zopiclone (Imovane®)
- le Zolpidem (Stilnox®)
- le Zaléplon aux Etats-Unis.

Commençant toutes par un z, elles sont nommées Z-drugs.

La différence entre les Z-drugs et les benzodiazépines réside dans leur classe de composé chimique différente :

-les benzodiazépines sont formées d'un cycle de diazépine fusionné avec un cycle de benzène ;

- le zopiclone est une cyclopyrrolone ;

- le zolpidem est une imidazopyridine.

Les Z-drugs sont dites apparentées aux benzodiazépines en raison d'une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe (myorelaxante ; anxiolytique ; sédative ; hypnotique ; anticonvulsivante ; amnésiante) en agissant sur les récepteurs GABA_A. En effet, Z-drugs et benzodiazépines sont toutes deux des modulateurs allostériques positifs GABA_A (MAP GABA_A). Chacune diffère dans la manière dont les produits se fixent au récepteur GABA_A (DE HAAS et al., 2010; SANNA et al., 2002; STAHL, 2010).

Le zolpidem est un agent agissant au niveau du récepteur GABA_A. Il affiche une forte affinité pour la sous-unité α 1, une affinité intermédiaire pour les sous-unités α 2 et α 3 et ne parvient pas à se lier aux sous-unités α 5. En comparant des souris sauvages avec des souris dont la sous-unité α 1 a été mutée (H101R) (la rendant ainsi insensible au zolpidem), Florence Crestani et al. montrent que l'action sédative du zolpidem est exclusivement médiée par la sous-unité α 1 (CRESTANI et al., 2000; FITZGERALD et al., 2014; SANCAR et al., 2007).

Le zolépion est également α_1 -sélectif. La signification fonctionnelle de la sélectivité n'a pas encore été démontrée (STAHL, 2015).

Comme les benzodiazépines, le zopiclone peut se lier aux mêmes sous-unités α : 1, 2 et 3.

Les Z-drugs se lieraient au récepteur GABA d'une manière qui n'entraînerait pas un haut degré de tolérance (STAHL, 2015). En particulier pour le zolpidem, sa sélectivité α_1 contribuerait à diminuer le risque de tolérance. Le contraire est démontré dans une étude de 2013 de Wright et al. (WRIGHT et al., 2013) comparant les effets du zolpidem et du diazépam : tous deux induisent des effets de manque et des changements au niveau des ARN_m (WRIGHT et al., 2013). En outre, Fischer et al. la même année (FISCHER et al., 2013), soulèvent même la possibilité que le sous-unité α_1 joue un rôle majeur dans les comportements liés à la dépendance physique à travers l'administration croisée de différents produits possédant des affinités différentes pour chaque sous-unité du récepteur GABA_A dont le zolpidem (VLAINIC et al., 2012) (JACOB et al., 2012). De plus, ayant une courte demi-vie et des métabolites inactifs, le zolpidem présente un risque plus élevé d'effet rebond, ceci joue un rôle important au niveau du risque d'abus.

Dans un premier rapport d'enquête en 2002, la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) avait montré l'existence d'un potentiel de dépendance au zolpidem (STILNOX®)(ANSM, 2011). On pouvait y distinguer deux populations : la première composée de personnes ayant consommé le zolpidem dans une finalité hypnotique, conforme à l'AMM, et une seconde consommant le même produit pour rechercher des effets psychiques positifs. Les résultats de cette enquête avait conduit à une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) afin de sensibiliser patients et prescripteurs au risque de dépendance.

Le 16 juin 2011, la CNSP a présenté une nouvelle évaluation du potentiel d'abus et de dépendance du zolpidem. La dépendance au zolpidem a été caractérisée à travers un score de gravité (VICTORRI-VIGNEAU et al., 2014, 2007). Il en ressort que le zolpidem a un profil de dépendance différent de la zopiclone et des benzodiazépines de part des populations et des contextes différents. Ce risque d'abus et de dépendance au zolpidem a donc donné lieu à des discussions sur les règles de prescription du produit. La CNSP conclue que les données sur le potentiel d'abus et de dépendance du zolpidem sont préoccupantes. Comparée au rapport de 2002, ces nouvelles données montrent des situations de dépendance plus sévères, une émergence de consommation de doses maximales très

élevées et une surreprésentation féminine. La CNSP a voté pour l'obligation de prescription du zolpidem sur ordonnance sécurisée.

En novembre 2013, la CNSP de l'ANSM s'est appuyée sur les différentes enquêtes réalisées par le CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance) ainsi que sur des notifications du laboratoire Sanofi et des données de la littérature afin de se prononcer sur la pharmacodépendance du zolpidem (ANSM, 2013c). Afin de favoriser le bon usage et de limiter les risques d'utilisation des benzodiazépines et apparentés, l'ANSM a préparé un plan d'actions spécifiques. Des mesures concernant la consommation des benzodiazépines avaient été proposées par l'ANSM et un avis avait été rendu par la Commission en juin 2013, dans le cadre de la mise en place de ce plan.

3.7. Les effets indésirables

Chez nos aînés en particulier, il existe de nombreux risques liés à la consommation de benzodiazépines. Après 65 ans, les effets indésirables seraient deux fois plus fréquents (CLEMENT and al., 2010). Mais ces effets chez le sujet âgé ne sont souvent que la conséquence des effets pharmacologiques de la molécule (CAMUS et al., 2015).

A tout âge, les effets indésirables des benzodiazépines peuvent être les suivants (VIDAL, 2015) : sensation d'ivresse, maux de tête, ralentissement des idées, fatigue, sensation de faiblesse musculaire, baisse de la libido, éruption cutanée avec ou sans démangeaisons, vision double, réactions paradoxales (avec augmentation de l'anxiété, agitation, agressivité, confusion des idées, hallucinations), amnésie antérograde.

Nous nous attacherons à détailler trois effets indésirables présentant des particularités chez le patient âgé : la sédation (et ses conséquences), la dépendance et les troubles cognitifs.

3.7.1. Sédation

Nous avons vu sur le plan pharmacocinétique ce qui expliquait la plus grande sensibilité du sujet âgé à l'action sédative des benzodiazépines. L'effet myorelaxant serait également lié aux conséquences suivantes :

- Augmentation du risque de chutes et de fractures : la consommation de benzodiazépines augmente de 48% le risque de chutes et de 34% le risque de

fractures (CLEMENT and al., 2010). Ces risques seraient plus marqués en cas de consommation de benzodiazépines à demi-vie longue (ce qui n'est pas confirmé dans toutes les études) (GUILLOU-LANDREAT et al., 2008). Plus le patient est âgé, plus le risque de chute est élevé. Plus la prise de benzodiazépines est récente, plus le risque de chute est élevé : les patients prenant des benzodiazépines depuis moins de 7 jours ont plus de risque de chuter que ceux ayant une consommation régulière. L'exposition à deux de ces médicaments augmente le risque de chute. Les Z-drugs sont également concernées puisque le zolpidem multiplie par 2 le risque de fractures du col du fémur. L'un des faits les mieux établis est d'ailleurs celui d'une forte association entre consommation de benzodiazépines et risque de fracture de hanche.

- Augmentation du risque d'accidents de la voie publique.
- Episode confusionnel : le risque est plus élevé avec les molécules à demi-vie longue, en cas de doses élevées ou d'association (CAMUS et al., 2015).

3.7.2. Dépendance

Pharmacologiquement, l'usage prolongé d'une benzodiazépine modifie l'expression génétique et réduit la synthèse des ARN messagers codant pour les sous-unités α_1 , α_2 , α_3 et possiblement β , des récepteurs GABA_A. Cette modification dans la composition du récepteur GABA est en fait une autorégulation du récepteur et expliquerait le phénomène de tolérance aux benzodiazépines et apparentés (FISCHER et al., 2013). C'est ce qu'on appelle la « Down regulation » : diminution du nombre ou de l'affinité des récepteurs (l'apport de benzodiazépines diminue la densité des récepteurs GABA qui s'internalisent) (NUBUKPO, 2011).

Chez les sujets âgés, la définition de la dépendance aux benzodiazépines est controversée. La symptomatologie clinique du syndrome de sevrage est peut-être moins prégnante qu'en population adulte plus jeune. De plus, les données de la littérature suggèrent que le sujet âgé n'a pas tendance à augmenter les doses pour obtenir un effet identique. Les conséquences des consommations, qu'elles soient médicales ou sociales, peuvent volontiers être mises sur le compte du vieillissement ou bien des comorbidités du sujet. Plusieurs auteurs, en percevant ces particularités, se sont interrogés sur ces définitions.

Certains suggèrent de cibler l'usage prolongé de benzodiazépines plutôt que les symptômes de dépendance. Selon eux, l'usage prolongé et continu des benzodiazépines dans cette tranche d'âge est le critère essentiel de la dépendance. Mais ce critère de limite de temps est discuté, puisque certains estiment que la limite entre un usage approprié et un usage prolongé se situe au-delà de 135 jours, alors que d'autres la fixent au-delà de 30 jours.

D'autres, comme Busto, ont essayé d'élaborer des critères spécifiques pour le diagnostic d'abus/dépendance aux benzodiazépines, quelle que soit la tranche d'âge. Ces critères ciblent la dose cumulée en plus de l'usage prolongé, et ils accordent une importance particulière aux essais infructueux d'arrêt et aux prises de doses importantes :

- usage prolongé de benzodiazépines continu durant 90 jours et quantité cumulée au cours de la vie entière supérieure à l'équivalent de 2700 mg de diazépam ;
- au moins un des trois des critères suivants :
 - effets secondaires attribuables à l'usage du médicament,
 - incapacité à interrompre la consommation en raison de symptômes de sevrage,
 - augmentation des doses au-delà des posologies quotidiennes recommandées.

Aucune de ces définitions n'est consensuelle et la définition la plus valide au niveau international reste à l'heure actuelle celle de la dépendance aux substances du DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) (Annexe 4).

De manière générale, en ce qui concerne le syndrome de sevrage, son risque et sa sévérité sont d'autant plus importants que la posologie est diminuée rapidement, que la dose de départ est élevée, la demi-vie courte et qu'il existe des comorbidités psychiatriques.

Très peu d'études se sont intéressées à la dépendance aux benzodiazépines chez les sujets âgés de 65 ans ou plus. De plus, les rares études disponibles évaluant la prévalence de la dépendance aux benzodiazépines chez les sujets âgés sont peu comparables du fait de la variabilité des populations étudiées et surtout des critères diagnostiques employés (GUILLOU-LANDREAT et al., 2008).

3.7.3. Troubles cognitifs, démence

L'impact cognitif des benzodiazépines est bien connu en ce qui concerne la mémoire à court terme, la baisse de la rapidité des processus sensoriels, la résolution des problèmes, des performances dans les activités visuo-spatiales et de la mémoire non-verbale. Cependant, ces performances motrices et cognitives s'améliorent au bout de 6 à 12 mois à l'arrêt des consommations.

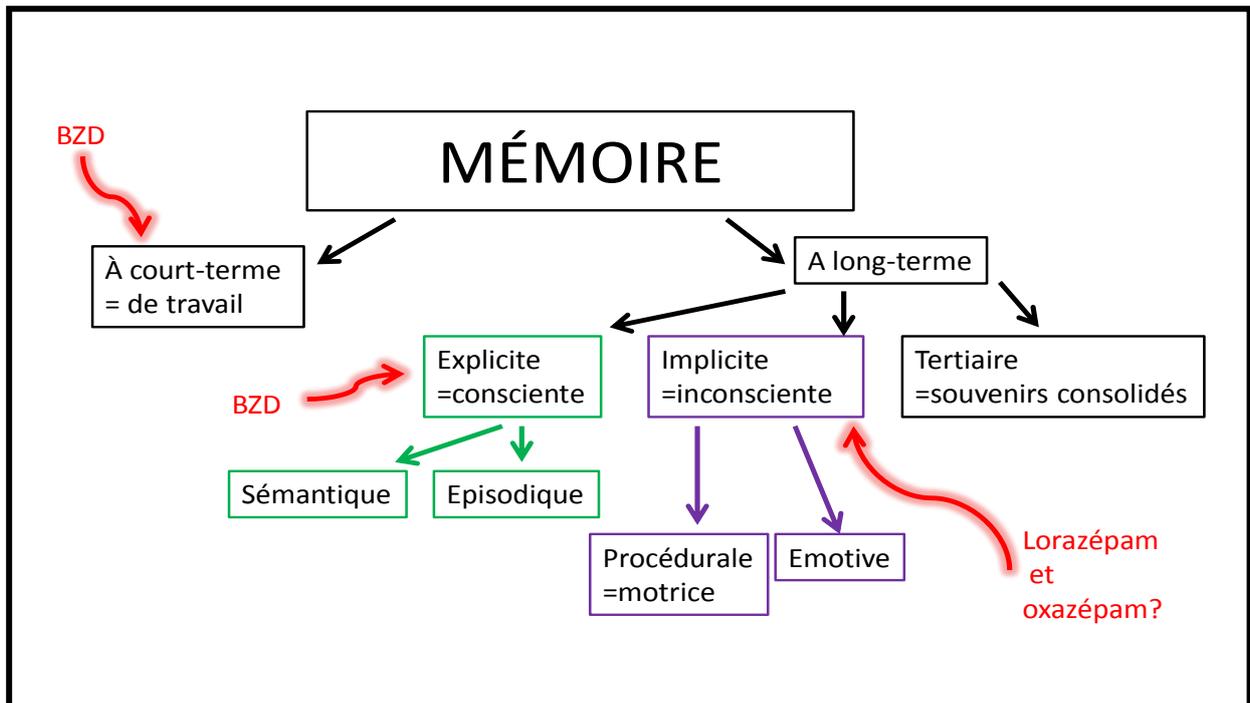
De manière plus précise, si l'on prend les différentes façons de définir la mémoire (Figure 12), nous pouvons résumer ainsi l'impact des benzodiazépines (BERACOCHEA, 2006) :

- La mémoire en fonction de la durée (mémoire à court-terme ou mémoire de travail / mémoire à long-terme) : les benzodiazépines provoquent des épisodes de déficit de la mémoire épisodique aussi bien au niveau de la mémoire à long-terme qu'à court-terme.
- La mémoire en fonction de son contenu (mémoire explicite / mémoire implicite) : les benzodiazépines provoquent des altérations des tâches de la mémoire explicite, la mémoire implicite serait épargnée. Cependant certaines études ont montré que le lorazépam et l'oxazépam auraient également des effets sur cette dernière.
- La mémoire en fonction des stades de mémorisation (encodage, stockage, récupération) : les benzodiazépines altèrent particulièrement les processus d'encodage de l'information en fonction de la dose administrée.

Ainsi, les benzodiazépines provoquent de manière connue une amnésie antérograde (lors de laquelle la mémoire à court terme et la mémoire implicite sont conservées). Pour la plupart des auteurs, ces molécules ne provoquent pas d'amnésie rétrograde car les processus de récupération de l'information ne sont pas altérés. Cependant, chez l'animal, des altérations de la mémoire rétrograde spatiale ont été démontrées. Mais ces atteintes résulteraient davantage d'un déficit à consolider les informations. Paradoxalement, dans certaines circonstances, les processus de récupérations de l'information acquise avant la prise de benzodiazépine sont non seulement épargnés mais améliorés par la réduction des interférences produite par l'amnésie antérograde.

Depuis le début des années 2000, et même avant, les auteurs s'attachent à rechercher un lien entre cette consommation et le processus démentiel et notamment la maladie d'Alzheimer.

Figure 12 : Schématisation de la mémoire et de ses composantes



3.7.3.1. Définition générale de la démence

L'American Psychiatric Association (APA) a défini les critères de démence dans le DSM. Ainsi, selon le DSM-IV-R, c'est un état marqué par l'altération d'au moins deux fonctions cognitives (mémoire, langage, praxies, gnosies, jugement, pensée abstraite) avec un retentissement sur les activités de la vie quotidienne.

Si l'on adopte une démarche catégorielle, les démences sont souvent classées selon le mécanisme physiopathologique en cause (CLEMENT and al., 2010) :

- Dégénératives
 - Démence de type Alzheimer
 - Démence frontotemporale, dont la maladie de Pick
 - Démence à corps de Lewy
 - Démence sous-corticale (maladies de Parkinson, de Huntington)
 - Aphasie progressive primaire
- Cérébrovasculaires
 - Démence par infarctus unique ou multiple
 - Maladie de Binswanger
- Traumatiques ou apparentées
 - Post-traumatisme crânien
 - Post-anoxique
 - Hématome sous-dural chronique
 - Hydrocéphalie à pression normale
 - Métastases ou tumeur primitive cérébrale
 - Démence des boxeurs (dementia pugilistica)
- Infectieuses
 - Démence liée au VIH
 - Syphilis tertiaire
 - Maladie de Creutzfeldt-Jakob
- Toxiques ou carentielles
 - Alcoolique
 - Hypothyroïdie
 - Carences en vitamine B₁₂, en folates
 - Solvants organiques

La démence est donc une détérioration intellectuelle acquise, progressive, retentissant sur la vie sociale (modifications de la personnalité) et sur les activités de la vie courante

(autonomie) (CLEMENT, 2012). Il est désormais nommé « Trouble Neuro-Cognitif Majeur » dans le nouveau DSM-5 (Tableau 7).

Tableau 7 : Résumé des critères du diagnostiques Trouble neuro-cognitif, selon le DSM-5 (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2015)

Critères	Trouble neurocognitif majeur	Trouble neurocognitif mineur
A	Déclin cognitif significatif, comparativement à un niveau de performance antérieur, dans ≥ 1 domaine cognitif, tel qu'en font foi : <ol style="list-style-type: none"> 1. Une suspicion de déclin cognitif par le patient, un tiers ou le clinicien ET 2. Une atteinte <i>substantielle</i> de la performance cognitive démontrée par une évaluation neuropsychologique standardisée (préféablement) ou une autre évaluation clinique quantitative 	Déclin cognitif significatif, comparativement à un niveau de performance antérieur, dans ≥ 1 domaine cognitif, tel qu'en font foi : <ol style="list-style-type: none"> 1. Une suspicion de déclin cognitif par le patient, un tiers ou le clinicien ET 2. Une atteinte <i>modeste</i> de la performance cognitive démontrée par une évaluation neuropsychologique standardisée (préféablement) ou une autre évaluation clinique quantitative
B	Les déficits cognitifs <i>empêchent</i> de réaliser seul les activités quotidiennes	Les déficits cognitifs <i>n'interfèrent pas</i> avec le fonctionnement
C	Les déficits cognitifs ne surviennent pas exclusivement au cours d'un délirium	
D	Les déficits cognitifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental	
	Préciser : <ul style="list-style-type: none"> • La cause • Avec ou sans trouble du comportement • La sévérité 	Préciser : <ul style="list-style-type: none"> • La cause • Avec ou sans trouble du comportement

En 2009, on dénombrait 36 millions de personnes atteintes de démence dans le monde. Leur nombre doublerait tous les 20 ans.

On estime les cas de démence à plus 81 millions en 2040 et 115 millions en 2050.

3.7.3.2. Consommation de benzodiazépines et risque de démence

Les articles traitant ce sujet se multiplient depuis le début des années 2000. Les résultats sont contradictoires et discutables. Voici une revue non exhaustive.

- Articles effectuant une revue de la littérature :

En 2005, une première revue de la littérature concernait la consommation de benzodiazépines et le risque de déclin cognitif. 6 articles étaient retrouvés : 2 études montraient un faible risque de déclin cognitif chez les anciens et les nouveaux utilisateurs de benzodiazépines ; 2 ne trouvaient aucune association ; 3 études trouvaient une augmentation du risque de déclin cognitif chez les utilisateurs de benzodiazépines (VERDOUX et al., 2005).

En février 2015, des auteurs français bordelais ont effectué une revue de la littérature étudiant les liens entre consommation de benzodiazépines et démence : sur 10 articles, 9 recensaient une augmentation du risque de démence. Ce risque augmentait avec la dose cumulée, la durée du traitement et avec les molécules à longue-durée d'action (BILLIOTI DE GAGE et al., 2015).

- Etudes ne retrouvant pas de lien significatif :

En 2003, une petite étude montrait qu'à l'arrêt des benzodiazépines, les sujets récupéraient rapidement des capacités d'attention et de rapidité de traitement de l'information (PAT MCANDREWS et al., 2003).

L'étude d'une cohorte de 599 sujets âgés de plus de 85 ans et suivis sur 5 ans ne retrouvait pas d'association avec la fonction cognitive. En revanche, elle relevait que les sujets ayant arrêté les benzodiazépines au bout d'un an avaient 4 points de plus au MMSE par rapport à l'année précédente (VAN VLIET et al., 2009).

En 2009, sur une cohorte de 590 femmes de plus de 65 ans vivant au Canada recrutées sur deux périodes, 1991-92 et 1996-97, 73 ont reçu un diagnostic de déficience cognitive (dont 14 démences). L'utilisation actuelle de benzodiazépines n'était pas associée au risque de déclin cognitif tandis que l'utilisation ancienne augmentait ce risque de 50% mais de manière non significative. A noter que les consommatrices anciennes incluaient à la fois les utilisatrices à long-terme et celles à court-terme (LAGNAOUI et al., 2009).

En 2013, l'étude de Mura effectuée sur 7 ans à partir de la population de l'étude des 3-Cités (5195 sujets de plus de 65 ans) ne retrouvait pas de lien significatif entre les consommateurs chroniques de benzodiazépines et l'accélération du déclin cognitif. En revanche, elle mettait en évidence une association entre un faible niveau cognitif et les utilisateurs chroniques (MURA et al., 2013). Les résultats étaient notamment ajustés sur la dépression et l'alcool.

Une étude réalisée chez les résidents des maisons de retraite belges ne retrouvait pas de différence significative des performances cognitives entre les consommateurs de benzodiazépines et de Z-drugs et les non consommateurs (BOURGEOIS et al., 2015).

- Etudes retrouvant une augmentation du risque de démence chez les consommateurs de benzodiazépines :

En 2007, une étude hollandaise s'attachait à étudier les liens entre consommation chronique de benzodiazépines et impact sur le fonctionnement cognitif (sans objectiver de démence). 2105 sujets de plus de 62 ans ont été recrutés et vus en entretien à 4 reprises sur 9 années. Un effet négatif très faible de la consommation des benzodiazépines sur les performances cognitives a été retrouvé. Durée d'exposition et dose cumulée de benzodiazépines avaient un faible effet négatif sur la fonction cognitive à long-terme (BIERMAN et al., 2007).

En 1997, une étude retrouvait un lien entre déclin cognitif et utilisation de benzodiazépines. Ce risque était même multiplié par 5,02 chez les nouveaux utilisateurs en comparaison des non utilisateurs (DEALBERTO et al., 1997).

En 2002, une équipe parisienne étudie le lien entre consommation de benzodiazépines et déclin cognitif (perte supérieure à 3 points au MMSE). Il ne s'agit pas encore d'étudier les liens avec la démence. 1389 sujets de la cohorte de l'Epidemiology of Vascular Aging study ont été recrutés. Parmi eux, 10% étaient des utilisateurs épisodiques de benzodiazépines, 6% des utilisateurs récurrents et 7% des utilisateurs chroniques. Seuls les utilisateurs chroniques présentaient un risque significatif plus important de déclin cognitif que les non utilisateurs. Les utilisateurs épisodiques et récurrents avaient des scores cognitifs plus faibles que les non utilisateurs mais non de manière significative (PATERNITI et al., 2002).

En 2002, une étude cas-témoin est réalisée dans la région bordelaise sur 3777 personnes âgées de 65 ans et plus et suivis de 1989 à 1997 (LAGNAOUI et al., 2002). Parmi elles, 150 reçoivent le diagnostic de démence (toutes confondues). L'analyse révélait que le risque de démence était multiplié de manière significative par 1,7 chez les sujets ayant déjà

consommé des benzodiazépines. Ce risque s'élevait à 2,3 pour les anciens consommateurs. En revanche, ce risque n'était pas significatif pour les consommateurs récents.

A partir de 2004, Barker s'intéresse avec ses collaborateurs aux effets cognitifs de la consommation de benzodiazépines à long-terme. Sa méta-analyse de 13 études retrouvait en moyenne 33,5 utilisateurs de benzodiazépines pour 27,9 sujets contrôles. La durée de consommation de benzodiazépines était de 9,9 années en moyenne (de 1 à 34 ans). Les utilisateurs chroniques de benzodiazépines étaient atteints de manière constante dans tous les domaines cognitifs en comparaison avec les témoins. L'année suivante, il montre que chez les utilisateurs chroniques de benzodiazépines, les capacités de mémoire verbale et non verbale et de contrôle moteur sont diminuées mais pas celles des compétences visuo-spatiales et de concentration. De plus, ces atteintes persisteraient à l'arrêt du traitement (BARKER et al., 2005, 2004).

L'impact de l'arrêt de consommation des benzodiazépines sur le risque de démence a été également étudié à Taïwan en 2011. 8434 cas de démences étaient appariés chacun avec 2 témoins. Le risque de démence était multiplié par 2,71 chez les utilisateurs courants de benzodiazépines. Ce risque diminuait parallèlement avec la durée d'abstinence chez les anciens consommateurs de benzodiazépines : à 1 mois d'arrêt, risque de 2,40, à plus de 6 mois à 1,43 et à 3 ans à 1,08.

En 2012, l'ANSM appuie une note d'information destinée aux médecins, concernant la consommation de benzodiazépines et le risque de démence, sur une étude menée par le Pr. Bégaud et al. (BILLIOTI DE GAGE et al., 2012). 1063 participants issus de la cohorte PAQUID, indemnes de démence et n'ayant pas consommé de benzodiazépine (Z-drugs inclus) avant la troisième année de suivi sont recrutés. Pendant les 15 années de suivi, 253 cas de démence sont diagnostiqués : 30 chez les utilisateurs et 223 chez les non utilisateurs. Le risque de développer une démence était multiplié par 1,6 (soit 50%) chez les nouveaux consommateurs de benzodiazépines. Ce résultat était stable après ajustement sur des facteurs de confusion comme le déclin cognitif avant de commencer ce traitement et la dépression.

En 2012, l'étude de Gallacher d'une cohorte de 1134 hommes suivis sur 22 ans (5 entretiens) montrait que ceux ayant pris régulièrement des benzodiazépines avaient un risque multiplié par 3,5 de développer une démence malgré un ajustement sur des troubles psychiatriques et d'autres facteurs. Ceux qui avaient été exposés plus tôt présentaient une association plus forte que ceux dont l'exposition était récente, ce qui mettait en doute l'hypothèse de réversibilité des troubles (GALLACHER et al., 2012).

En 2014, une étude canadienne retrouvait que l'utilisation de benzodiazépines était associée à une augmentation du risque de Maladie d'Alzheimer avec un Odd ratio de 1,51 (IC_{95%} 1,36 à 1,69). Ce risque augmentait avec l'exposition aux benzodiazépines (ROSENBERG, 2015).

En 2014, une étude s'est intéressée à l'effet-dose des benzodiazépines sur ce risque. Une étude cas-témoins a été construite à partir des données de l'Assurance Maladie québécoise. On comptait 1796 cas atteints de démence suivis depuis au moins 6 ans avant et 7184 témoins. Les benzodiazépines étaient consommées au moins 5 ans avant le diagnostic. La dose cumulée était exprimée en dose quotidienne prescrite (3 catégories) et on tenait compte de la demi-vie d'élimination de la benzodiazépine. Les patients ayant déjà consommé une benzodiazépine présentaient un risque multiplié par 1,51 de développer une démence par rapport aux non-consommateurs. Ce risque demeurait malgré l'ajustement sur les cofacteurs de dépression, d'anxiété et d'insomnie. Les résultats n'étaient pas significatifs pour les patients ayant consommé des benzodiazépines pendant moins de 3 mois mais l'étaient pour ceux les ayant utilisées pendant plus de 3 mois et plus de 6 mois. Ce risque persistait après ajustement sur les cofacteurs, mais seulement pour les consommateurs de plus de 6 mois. Le risque était plus élevé avec les benzodiazépines à demi-vie longue (BILLIOTI DE GAGE et al., 2014).

Enfin, une étude étendue aux psychotropes en général a été réalisée sur 230 participants suivis sur 3,7 ans. L'utilisation des psychotropes était associée à des démences plus sévères. Un plus grand indice de persistance des traitements de toutes les classes était associé à un déclin plus rapide des performances cognitives. Les auteurs soulignaient que les psychotropes étaient souvent prescrits à des sujets présentant des symptômes déjà très sévères et que les perspectives d'amélioration étaient minces. La prescription des psychotropes était plus importante chez les sujets les plus jeunes, ce qui est aussi reconnu comme un facteur de risque de déclin cognitif rapide (ROSENBERG et al., 2012).

- Des résultats discutables :

Les méthodologies ne sont pas homogènes, la plupart des types d'étud choisis ne permettent pas un niveau de preuve élevé. Les études montrent un lien sans pour autant pouvoir affirmer un lien de causalité, tous les critères de causalité de Bradford Hill ne sont pas remplis (notamment la force de l'association, la spécificité de l'association et sa constance). Aucune étude n'est multicentrique.

Les dernières études prenant en compte les possibles facteurs de confusion comme la dépression, peuvent les sous-évaluer car ces facteurs peuvent ne pas être considérés par le

médecin comme diagnostic principal. De même, des études ajustent leurs analyses sur des cofacteurs mais jamais sur les antécédents familiaux de Maladie d'Alzheimer par exemple. L'insomnie, la dépression et l'anxiété sont à la fois des prodromes de la démence et des indications de prescription de benzodiazépines. Ces molécules pourraient donc être prescrites en réalité pour les premiers signes de la maladie dont on sait que le diagnostic n'est fait que bien des années plus tard. Aucune étude ne relève les indications de prescription des benzodiazépines.

En outre, la plupart des études ne prennent pas en compte les autres traitements, notamment psychotropes, pris par ces sujets, et susceptibles également d'avoir des effets sur le système nerveux central.

Dans la plupart des études, le mode de recueil des antécédents de prise de benzodiazépines est critiquable puisque réalisé sur simple interrogatoire sans recueil des doses ni des durées de traitement. Les critères utilisés pour diagnostiquer une démence ne sont pas uniformes, certaines études ne prennent en compte que la maladie d'Alzheimer, d'autres élargissent au déclin cognitif. De même, certaines études ne relèvent ce diagnostic qu'en fonction de bases de données, augmentant le risque qu'il y ait un délai entre l'enregistrement de ce diagnostic et le début réel de la maladie.

- Quelques hypothèses physiopathologiques avancées pour expliquer ce possible lien :

Les benzodiazépines, en perturbant le fonctionnement cognitif, pourraient précipiter le début de la démence ou du déclin cognitif. La toxicité cognitive à court-terme des benzodiazépines réduirait la capacité des patients à compenser les déficits cognitifs lors des prodromes de la démence, réduisant la plasticité neuronale des autres déficits.

Cependant, en amplifiant les anomalies relatives à la démence, les benzodiazépines pourraient permettre un diagnostic à un stade plus précoce mais sans altérer fondamentalement le cours de la maladie.

Enfin, l'augmentation de la transmission GABAergique entraînée par les benzodiazépines s'oppose aux effets neurotoxiques du glutamate qui pourraient être impliqués dans l'émergence de la démence.

3.8. Données épidémiologiques

3.8.1. Consommation

Les benzodiazépines représentent les psychotropes les plus consommés par les aînés dans les pays industrialisés, avec une prévalence variant selon les études, entre 7 et 43% (BILLIOTI DE GAGE et al., 2014; NKHOGO MENGUE et al., 2014).

En France, 30% des personnes de 65 ans et plus (23% dans la cohorte EVA) consomment des benzodiazépines (BILLIOTI DE GAGE et al., 2012). Notre pays présente la surconsommation la plus élevée des pays occidentaux. Ils sont 20% au Canada et en Espagne, et 15% en Australie. Leur utilisation est moins répandue mais toujours élevée chez les personnes âgées aux Etats-Unis et au Royaume-Uni. En effet, une étude américaine (la première estimant la consommation de benzodiazépines aux Etats-Unis) relevait qu'en 2008, 5,2% des Américains âgés de 18 à 80 ans avaient utilisé une benzodiazépine et les taux augmentaient avec l'âge, jusqu'à 8,7% pour la tranche 65-80ans (OLFSON et al., 2015). En Suisse, une étude rétrospective rapportait que sur les 9,1% des personnes ayant reçu une prescription de benzodiazépines au cours des 6 derniers mois, 50% avaient plus de 65 ans alors que cette tranche ne représente que 13% de la population (EBBING, 2010)

En France, l'ANSM a conduit un état des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines (ANSM, 2014). Les principaux résultats montrent que :

- 131 millions de boîtes de médicaments contenant des benzodiazépines ou apparentées ont été vendues en France en 2012 (dont 53,2 % d'anxiolytiques et 40,5 % d'hypnotiques). Ceci représente près de 4 % de la consommation totale de médicaments en 2012.
- Environ 11,5 millions de français (soit 17,5% de la population) ont consommé au moins une fois une benzodiazépine en France en 2012 (7 millions une benzodiazépine anxiolytique, 4,2 millions une benzodiazépine hypnotique et 0,3 millions du clonazépam).
- 22,2 % des utilisateurs consomment 2 benzodiazépines simultanément ou non et 0,7 % en consomment 3.
- L'alprazolam devient en 2012 la molécule la plus consommée suivie par le zolpidem et le bromazépam.

- Les consommateurs de benzodiazépines âgés en moyenne de 56 ans sont principalement des femmes pour près des 2/3 d'entre eux. Un tiers des femmes de plus de 65 ans consomme une benzodiazépine anxiolytique et près d'une sur cinq (18 %) une benzodiazépine hypnotique.
- Les principaux prescripteurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques sont des médecins libéraux (90 %) parmi lesquels les médecins généralistes prescrivent près de 90 % des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques.
- Les temps d'exposition aux benzodiazépines sont parfois très supérieurs aux recommandations de l'AMM avec une utilisation annuelle de 4 à 5 mois pour les molécules hypnotiques et anxiolytiques. A noter qu'une proportion importante de patients les utilise en continu sur plusieurs années.

En institution, la consommation de benzodiazépines est également élevée avec des taux de 15 à 30% selon les enquêtes (peu nombreuses).

Les études retrouvent des critères associés à cette consommation (CUNNINGHAM et al., 2010):

- le genre féminin (dans l'étude suisse citée précédemment, elles représentaient 67,9% des utilisateurs ; elles étaient 2 fois plus nombreuses que les hommes dans l'étude américaine de Olfson, dans une étude néerlandaise (STEWART et al., 2007) et dans une étude française (LAGNAOUI et al., 2004) qui calcul un risque multiplié par 1,7 ; ce risque est de 2 à 2,6 dans la cohorte EVA (LECHEVALLIER et al., 2003))
- un faible revenu (la consommation était également plus élevée chez les chômeurs dans l'étude de Lagnaoui de 2004)
- la vieillesse (risque multiplié par 3,6 entre 35 et 44 ans et jusqu'à 10,9 chez les plus de 60 ans selon l'étude de Lagnaoui)
- un mauvais état de santé (physique et mental)
- l'anxiété (risque multiplié par 2,2 dans l'étude de Lagnaoui)
- les troubles de l'humeur (risque multiplié par 4,4 et par 8,8 en cas d'anxiété associée)
- les fumeurs

- le niveau d'études secondaires dans une étude canadienne tandis que l'étude de Lechevallier retrouve que les femmes au niveau d'études élevé sont moins consommatrices
- un nombre élevé de médecins consultés selon une étude canadienne effectuée chez des patients âgés (FORTIN et al., 2005)
- l'institutionnalisation selon une étude menée chez des patients âgés de plus de 85 ans (VAN VLIET et al., 2009)

En ce qui concerne le type de benzodiazépines utilisé, les molécules à demi-vie longue peuvent atteindre 50% des prescriptions (CAMUS et al., 2015; LECHEVALLIER et al., 2003). Elles en représentaient ¼ dans l'étude américaine de Olsson et dans l'étude néerlandaise de Stewart. Dans cette dernière étude, la proportion des prescriptions de molécules à demi-vie longue diminuait davantage que celle des prescriptions combinées de molécules à demi-vie courte associées à un hypnotique. Une étude française chez des sujets âgés de plus de 70 ans montrait que la prévalence des prescriptions de benzodiazépines à demi-vie longue augmentait significativement avec l'âge chez les hommes et diminuait avec l'âge chez les femmes (JARDIN et al., 2012). Ces prévalences varient de 2,2 à 17,6% selon les études (ZANDSTRA et al., 2014). Cette prévalence était de 9,2% dans la cohorte des « 3-cités » (donc chez des sujets âgés), de 2 à 2,7% en population générale selon une étude taïwanaise (FANG et al., 2009) qui précisait que ces taux étaient similaires dans des études canadiennes et hollandaises.

L'usage des benzodiazépines est caractérisé chez les sujets âgés par sa chronicité, avec une durée moyenne estimée à 10 ans. En France, 70% des prescriptions sont initiées depuis plus de 5 ans (SENON and GOMES, 2011). Dans une étude effectuée sur la population suisse, 56% des traitements par benzodiazépines dépassaient 90 jours. On estime que 2 à 76% sont des utilisateurs à long-terme (plus de 6 mois) (FANG et al., 2009). L'étude américaine citée précédemment relève que la proportion de sujets utilisant les benzodiazépines sur le long-terme augmente avec l'âge : 14,7% entre 18 et 35 ans à 31,4% entre 65 et 80 ans.

Cette utilisation à long-terme est associée aux caractéristiques suivantes :

- les plus bas revenus
- être divorcé

- avoir plus de 65 ans
- un mauvais état de santé, en particulier les pathologies somatiques chroniques (l'hypertension artérielle)
- la douleur (les arthralgies notamment) et le stress
- la perception d'un mauvais état de santé général
- le recours plus élevé aux services de santé
- des antécédents psychiatriques personnels
- le genre féminin dans trois études : une étude australienne (JORM et al., 2000), une étude française (JARDIN et al., 2012) et une étude canadienne (FORTIN et al., 2005) ; le genre masculin dans une seule étude (FANG et al., 2009)
- des symptômes de dépression (LUIJENDIJK et al., 2008), consommer des antidépresseurs (NEUTEL, 2005)
- les benzodiazépines à demi-vie courte selon l'étude taïwanaise de Fang
- la présence de consommateurs de benzodiazépines dans le ménage dans l'étude canadienne de Fortin.

Dans l'étude de Luijendijk, le fait de vivre seul serait un facteur protecteur.

Dans la population recrutée pour l'étude Epidemiology of Vascular Aging study, 6% des sujets étaient des consommateurs récurrents de benzodiazépines, 7% des consommateurs chroniques et 10% des consommateurs épisodiques.

En France, selon les données de la cohorte EVA, l'indication anxiolytique est majoritaire chez les personnes âgées (71%). Les benzodiazépines anxiolytiques sont également davantage prescrites dans l'étude de Luijendijk.

Anxiolytiques et hypnotiques sont souvent associés : 25% des patients dans l'étude de Stewart. L'association d'une benzodiazépine et d'un apparenté ne représentait que 2% des ordonnances dans une population psychiatrique hospitalière (DEJEAN et al., 2014). Parmi les résidents de maison de retraite au Canada, 8.2% des consommateurs de benzodiazépines en utilisaient 2 ou plus (BARLETT et al., 2004).

Selon certaines études, la consommation de benzodiazépines est associée à la prise d'un ou de plusieurs autres psychotropes dans près de 20% des cas.

Dans la cohorte EVA, l'utilisation de benzodiazépines était associée à la prescription de plus de 3 médicaments non psychotropes.

Plus de 80% des prescriptions de benzodiazépines sont réalisées en médecine générale (PELISSOLO et al., 2007). L'étude de Olfson montre que contrairement à la moyenne générale, les prescriptions de benzodiazépines faites par un psychiatre diminuent avec l'âge des patients : 15% des prescriptions de benzodiazépines sont faites par un psychiatre entre 18 et 25 ans et seulement 5,7% entre 65 et 80 ans. Ainsi, une étude française a été menée auprès de médecins généralistes du Puy-de-Dôme pour retrouver les causes qui pourraient expliquer selon eux le maintien de ces traitements (VERMASSEN, 2010). On retrouve : le lieu d'exercice, l'âge et la culture médicale des praticiens, le contexte socio-économique et la durée moyenne insuffisante des consultations en médecine générale. Les délais nécessaires pour obtenir une consultation spécialisée et le manque ressenti de compétences face à la prise en charge de ces patients ont été également fréquemment évoqués.

Les données concernant l'association entre consommation de benzodiazépines et mortalité sont contradictoires (CHARLSON et al., 2009). De même, les études sur leur implication dans les accidents de la route ne sont pas concluantes.

3.8.2. Les benzodiazépines, des médicaments potentiellement inappropriés

Dans le chapitre précédent, nous avons pu voir qu'il existait des chiffres inquiétants concernant les prescriptions de benzodiazépines, tant en ce qui concerne leur nombre que leur durée de prescription, ou l'adaptation de la demi-vie à l'âge. Nous allons maintenant essayer de situer ces prescriptions de benzodiazépines au sein des prescriptions médicamenteuses inappropriées globales. Et force est de constater qu'il s'agit d'une des molécules les plus mal prescrites, surtout chez le patient âgé.

Dans la liste de Beers révisée de 2012 (Annexe 1), il est recommandé fortement d'éviter les benzodiazépines chez les sujets âgés dans les indications de traitement de l'insomnie, de l'agitation et de la confusion, et ce, que la demi-vie soit longue ou courte. En revanche, elles peuvent être utilisées dans l'épilepsie, le REM sleep disorder (rapid eye

movement), les syndromes de manque en benzodiazépines ou en alcool, le trouble anxieux généralisé sévère, l'anesthésie et les soins palliatifs. Il s'agit donc plus d'une notion d'indication.

Dans les critères de la STOPP, on retrouve les benzodiazépines à demi-vie longue utilisée pendant plus d'un mois. Ici, on prend en compte le type et la durée de la prescription.

Enfin, dans la mise à jour 2012 de la liste de Laroche (Annexe 2), les benzodiazépines et molécules apparentées à demi-vie longue ($\geq 20h$) sont considérées comme potentiellement inappropriées chez le sujet de 75 ans et plus. Il s'agit : du bromazépam (Lexomil®), diazépam (Valium®), chlórdiazépoxyde (Librax®), prazépam (Lysanzia®), clobazam (Urbanyl®), nordazépam (Nordaz®), loflazépate (Victan®), nitrazépam (Mogadon®), clorzépate (Tranxène®), estazolam (Nuctalon®, alors que sa demi-vie est de 17h, il est d'ailleurs considéré comme une demi-vie courte dans le mémobenzo de la CNAM). En ce qui concerne les benzodiazépines et molécules apparentées à demi-vie courte ou intermédiaire, elles sont considérées comme potentiellement inappropriées quand elles sont utilisées à une dose supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune, soit :

- lorazépam (Temesta®) >3mg
- oxazépam (Seresta®) >60mg
- alprazolam (Xanax®) >2mg
- témazépam (Normison®) >15mg
- clotiazépam (Veratran®) >5mg
- loprazolam (Havlane®) >0.5mg
- lormétazépam (Noctamide®) >0.5mg
- zolpidem (Stilnox®) >5 mg
- zopiclone (Imovane®) >3.75 mg

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 2.3.1, les benzodiazépines à demi-vie longue sont une des trois classes médicamenteuses les plus fréquemment retrouvées parmi les MPI. Dans l'étude de Laroche, les benzodiazépines à demi-vie longue sont effectivement les troisièmes MPI les plus prescrits avec un taux de 17,7%. Dans une autre étude française portant sur des sujets de 70 ans ou plus, elles représentent 14,9% des MPI (JARDIN et al., 2012). Dans une étude en service de court séjour de gériatrie, les benzodiazépines

représentent les premières molécules (à 33%) à être prescrites en overuse (ANDRO et al., 2012).

En ce qui concerne la durée de prescription recommandée, elle était dépassée pour 13,88% des prescriptions de benzodiazépines chez les patients admis en soins de longue durée (MERAD et al., 2015). Les consommations au long cours de benzodiazépines représentaient 21,5% des prescriptions potentiellement inappropriées dans l'étude de Jardin.

De même, un grand nombre de prescriptions de benzodiazépines n'est pas approprié de part leur indication. Ainsi, dans l'étude de Merad, 50% des prescriptions de benzodiazépines étaient arrêtées en raison d'une non indication (misuse ou overuse).

Les coprescriptions de deux benzodiazépines représentent quant à elles 7,5% des MPI dans l'étude de Jardin et ceci augmentait significativement avec l'âge.

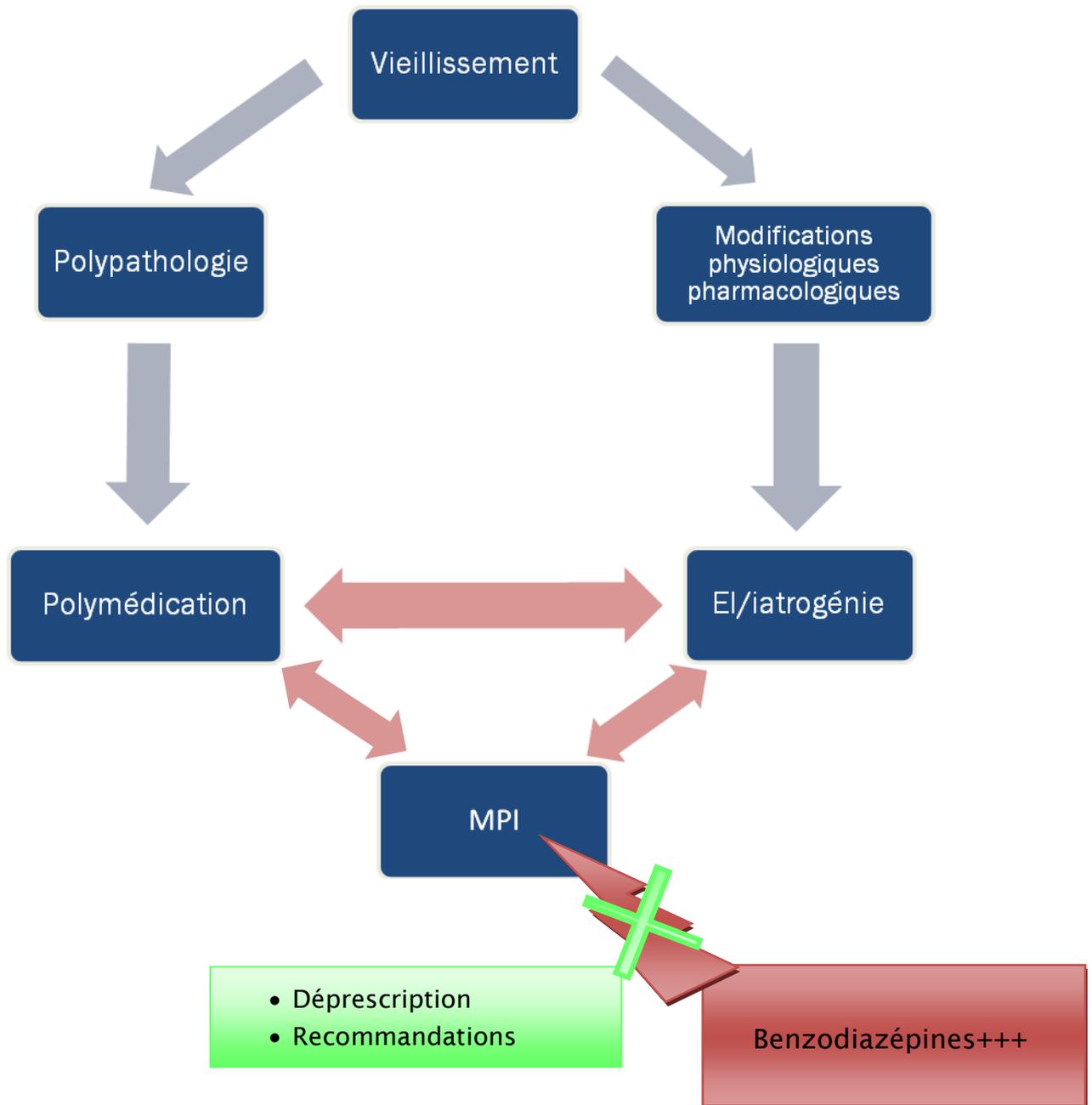
Enfin, en ce qui concerne la posologie, il existe également des prescriptions inappropriées. Dans l'étude de Merad, 5,88% des prescriptions de benzodiazépines avaient une posologie inadaptée. Un article rapporte les chiffres d'une étude canadienne qui retrouvait 17% de prescriptions inappropriées en considérant à la fois une dose d'équivalent diazépam supérieure à 20mg par jour et une consommation supérieure à 2 mois (CAMUS et al., 2015).

3.9. Dépression et benzodiazépines

Les benzodiazépines sont souvent prescrites chez les patients souffrant de dépression. Initialement, leur coprescription visait à éviter la levée d'inhibition décrite à l'initiation d'un antidépresseur. De plus, l'anxiété est souvent associée à la dépression. Cependant, l'efficacité de cette coprescription n'a jamais été démontrée de manière robuste comparée à la prescription seule d'un antidépresseur. Les benzodiazépines n'ont pas d'effet antidépresseur, elles réduisent même la transmission sérotoninergique via leur action GABAergique sur les neurones sérotoninergiques (MARTIN, 2006). Des études montrent même que la dépendance des aînés à cette molécule augmenterait le risque de dépression mineure chez la femme (NKHOGO MENGUE et al., 2014).

Malheureusement, il est fréquent que les dépressions ainsi que les troubles anxieux ne soient soignés que par les seules benzodiazépines. Une étude réalisée chez 4425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale, a montré que 66,9% de ces patients souffraient d'un trouble anxieux actuel, et que 60% présentaient un épisode dépressif. Ces pathologies n'étaient donc pas amendées par les benzodiazépines. 41,9% des patients avaient un diagnostic comorbide anxiété/dépression. Seulement 2,2% des patients sous benzodiazépines étaient asymptomatiques. Cela souligne également un repérage insuffisant des symptômes dépressifs et leur masquage par les anxiolytiques, ainsi qu'une utilisation insuffisante des traitements de fond de ces pathologies que sont les antidépresseurs (PELISSOLO et al., 2007). Les benzodiazépines ne sont pas des traitements efficaces à long terme sur la dépression. Une étude menée sur des souris montrait qu'à court terme, le diazépam améliorait la plasticité neuronale de l'hippocampe et ses bénéfices sur le stress chronique ralentissant ainsi les processus de dépression. Cependant ces effets s'inversaient au-delà de 4 semaines (ZHAO et al., 2012).

Résumé de la partie I :



PARTIE II (étude) :
**Evolution des prescriptions de
benzodiazépines chez les patients âgés
hospitalisés en psychiatrie**

1. Contexte et justification de l'étude

La consommation des benzodiazépines en population générale, et chez le sujet âgé en particulier, fait l'objet de nombreuses études. De même, les modes de consommation en termes de durée de prescription, de dose, de type de benzodiazépines commencent à être étudiés. En France, durant l'année 2013, près d'1 français sur 6 a consommé une benzodiazépine et près d'1 sur 3 chez les plus de 65 ans. Il existe des recommandations et des règles d'utilisation précises de ces molécules, délivrées notamment par la HAS et l'ANSM. Cette classe médicamenteuse fait également partie de la liste de médicaments inappropriés de Laroche réactualisée en 2012. Force est de constater que beaucoup de prescriptions restent non conformes aux recommandations dans cette tranche d'âge, avec notamment des durées de prescription pouvant s'étaler sur des années. Un vaste plan d'actions organisé en France par la Direction Générale de la Santé et visant à réduire le mésusage des benzodiazépines est d'ailleurs en cours depuis 2012.

Ainsi, cette étude a pour objectif de savoir si ce plan d'actions débuté en 2012, les recommandations antérieures ainsi que la liste de Laroche, ont eu un impact sur les pratiques de prescriptions des benzodiazépines en milieu spécialisé, celui de la psychiatrie du sujet âgé en hospitalisation complète. Pour cela, les prescriptions d'un trimestre de l'année 2012 et celles d'un trimestre 2014 seront comparées. Ce travail vise à rechercher les caractéristiques de la consommation des benzodiazépines dans un milieu spécialisé. Il s'agit de savoir si en psychiatrie, les recommandations concernant la prescription de benzodiazépines chez le sujet âgé sont respectées ou s'il existe encore des champs d'amélioration, et de manière générale, si un effort concernant la déprescription des psychotropes est réalisée. Ceci permettrait d'améliorer notre pratique clinique et les soins apportés aux patients en limitant les effets indésirables liés à ces molécules.

2. Objectifs de l'étude

2.1. Objectif principal

Estimer l'impact des règles de bon usage des benzodiazépines entre 2012 et 2014 sur le nombre de benzodiazépines et molécules apparentées introduites pendant l'hospitalisation chez les patients âgés hospitalisés en psychiatrie.

2.2. Objectifs secondaires

1. Comparer les ordonnances des patients entre 2012 et 2014 en termes de :
 - Nombre de médicaments, de psychotropes et de benzodiazépines à l'entrée et à la sortie
 - Nombre de patients polymédicamentés à l'entrée et à la sortie
 - Dose moyenne, demi-vie et classe thérapeutique des benzodiazépines à l'entrée et à la sortie
 - Durée moyenne de prescription des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques pendant l'hospitalisation.
2. Mettre en évidence un meilleur respect pendant l'hospitalisation entre 2012 et 2014 :
 - de la durée maximale de prescription des benzodiazépines anxiolytiques (84 jours) et hypnotiques (28 jours)
 - de la dose maximale journalière des benzodiazépines (selon la liste de Laroche, une dose \leq 10mg d'équivalent diazépam)
 - une diminution d'initiation de prescriptions de benzodiazépines à demi-vie longue
 - une diminution du nombre de benzodiazépines coprescrites
 - une meilleure réévaluation et justification dans le dossier médical des prescriptions de benzodiazépines

- une augmentation des conseils délivrés dans le compte-rendu d'hospitalisation ou l'ordonnance de sortie concernant les règles de prescription des benzodiazépines et notamment leur arrêt
- une augmentation de la recherche de la durée antérieure de prise de benzodiazépine
- une baisse des prescriptions de benzodiazépines aux patients atteints de troubles cognitifs
- une baisse de l'initiation de psychotropes.

3. Rechercher les facteurs associés à une prescription de benzodiazépines chez les sujets âgés en termes de :

- Polyprescription
- Genre
- Age supérieur à 80 ans
- Lieu de vie
- Motif d'hospitalisation
- Durée d'hospitalisation
- Antécédent de dépression
- Diagnostic de troubles cognitifs et type de trouble cognitifs.

3. Matériel et méthode

3.1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude épidémiologique, observationnelle, analytique, rétrospective, comparative et monocentrique.

3.2. Population étudiée

La population cible était celle de patients âgés (selon la définition de la HAS) hospitalisés en psychiatrie. Ainsi notre échantillon a-t-il été recruté au sein du service de psychiatrie de la personne âgée de l'hôpital psychiatrique Esquirol de Limoges (Centre Jean-Marie Léger), comprenant deux unités (Sutter et Wertheimer) fermées de 35 lits chacune.

Nous avons choisi deux périodes de recrutement de 3 mois : la première s'étendait du 1^{er} août 2012 au 31 octobre 2012 et la seconde du 1^{er} octobre 2014 au 31 décembre 2014.

Les patients inclus étaient tous les patients dont la date d'admission dans le service était comprise dans une de ces deux périodes. Il n'y avait aucun critère d'exclusion étant donné que le but de l'étude était d'avoir une représentation fiable de la population cible sur une période donnée.

3.3. Recueil d'informations

Les données ont été recueillies par deux intervenants, une interne de psychiatrie en 8^{ème} semestre ainsi qu'une étudiante en médecine inscrite en master 1 des Sciences de la vie et de la santé dans le cadre de ses travaux d'Initiation à la recherche au cours d'un stage réalisé au CMRR du Limousin relié à l'équipe INSERM UMR 1094 NET.

Les données ont été recherchées à partir du logiciel « CARIATIDES » créé par SYMARIS qui est un groupement d'intérêt public spécialisé dans la gestion des systèmes d'information. Ce logiciel propose le dossier informatisé par patient et intègre dans un seul et même système l'ensemble des activités médicales, soignantes et administratives de l'établissement.

Les données collectées sont issues d'une requête exécutée avec le logiciel « Business Objects » par le Département d'Information Médicale du Centre hospitalier Esquirol. Elles étaient anonymées.

Les données recueillies étaient les suivantes :

- Le genre
- L'âge
- Le lieu de vie
- La durée de l'hospitalisation
- Le motif d'hospitalisation
- Le diagnostic de trouble cognitif
- Le score MMSE (Le mini-mental state (MMS) ou mini-mental state examination (MMSE) ou test de Folstein est un test d'évaluation des fonctions cognitives et de la capacité mnésique d'une personne. Le mini mental test est employé à visée d'orientation diagnostique devant une suspicion de démence.)
- La présence de comorbidités somatiques
- La présence d'un antécédent de dépression
- Le nombre de médicaments à l'entrée et à la sortie du service
- Le nombre de médicaments psychotropes à l'entrée et à la sortie du service
- Le nombre de benzodiazépines et molécules apparentées à l'entrée et à la sortie du le service
- La demi-vie des benzodiazépines et molécules apparentées à l'entrée et à la sortie du service
- La classe thérapeutique selon le VIDAL des benzodiazépines et molécules apparentées à l'entrée et à la sortie du service
- La présence dans le dossier médical d'une notion de recherche de la durée de la prise d'une benzodiazépine ou molécule apparentée quand celle-ci était prescrite sur l'ordonnance à l'entrée (donc avant l'hospitalisation)
- La durée de prescription des benzodiazépines ou des molécules apparentées pendant l'hospitalisation

- La dose journalière totale, en équivalent diazépam, de toutes les benzodiazépines et molécules apparentées prescrites à l'entrée puis à la sortie (selon la moyenne de la fourchette d'équivalence proposée par Serra (SERRA et al., 2012) (cf. 3.2.5))
- La présence dans le dossier médical d'une argumentation expliquant le maintien, l'introduction (et donc l'indication), la posologie, la durée ou la demi-vie d'une benzodiazépine ou d'une molécule apparentée sur l'ordonnance
- La présence sur l'ordonnance de sortie remise au patient ou dans le compte-rendu d'hospitalisation de conseils sur une stratégie d'arrêt ou un rappel des règles de prescription des benzodiazépines
- La présence dans le dossier médical d'une notion d'effet indésirable imputable aux benzodiazépines ou molécules apparentées.

3.4. Analyse statistique

Les variables quantitatives sont présentées sous forme de moyenne et écart-type. Les variables qualitatives sont décrites selon les pourcentages et effectifs.

Les comparaisons entre groupes pour les variables quantitatives ont été effectuées avec le test de Mann Whitney. Le test de Chi2 a été utilisé pour comparer les groupes avec des variables qualitatives.

Les analyses ont été effectuées au Pôle Recherche du Centre Hospitalier Esquirol avec le logiciel SPSS 22.0.

4. Résultats

4.1. Echantillon d'étude

Notre échantillon comprenait tous les patients hospitalisés au Centre Jean-Marie Léger durant les deux trimestres 2012 et 2014 définis ci-dessus, sans exclusion.

La population totale étudiée représentait 276 patients. Pour le trimestre 2012, on comptait 153 patients hospitalisés et 123 pour le trimestre 2014.

4.2. Caractéristiques socio-démographiques et cliniques des sujets

Tableau 8 : Analyse comparative des caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients en 2012 et 2014 (n=276 : 153 en 2012 et 123 en 2014)

Variables	2012	2014	2012 et 2014	p
Genre masculin (%)	40,52	34,96	38,04	0,344
Age moyen (moyenne ± écart-type en années)	78,75±7,75	79,20±7,94	78,95±7,83	0,630
Lieu de vie (%) :				0,637
• domicile	75,66	77,24	76,36	
• institution	24,34	22,76	23,64	
Comorbidité somatique (%) :				0,614
• aucune	7,95	6,50	7,30	
• une seule	18,54	19,51	18,98	
• plus d'une	73,51	73,99	73,72	
Antécédent de dépression (%)	47,22	52,84	48,20	0,016*
Durée d'hospitalisation (moyenne ± écart-type en jours)	42,80±35,45	46,46±32,37	44,43±34,10	0,377

Motif d'hospitalisation (%) :				0,727
• Troubles du comportement	39,22	34,15	36,96	
• Dépression	17,65	15,45	16,67	
• Délire	10,46	12,19	11,23	
• Anxiété	2,61	4,88	3,62	
• Confusion	1,96	4,88	3,26	
• Tentative de suicide	5,23	5,69	5,43	
• Autre	22,87	22,76	22,83	
Diagnostic de trouble cognitif (%) :				<0,001*
• aucun	35,16	31,40	33,33	
• Maladie d'Alzheimer	28,12	21,49	24,90	
• Démence frontotemporale	1,56	3,31	2,41	
• Démence à corps de Lewy	3,91	2,48	3,21	
• Démence vasculaire	3,13	10,74	6,83	
• Autre trouble cognitif	28,12	30,58	29,32	

Les groupes 2012 et 2014 sont globalement comparables (Tableau 8), ils ne présentent pas de différence au niveau de leurs caractéristiques socio-démographiques. Cependant, dans le groupe 2014, on observe davantage de patients avec un antécédent de dépression et davantage avec un trouble cognitif (notamment la démence frontotemporale et la démence vasculaire).

4.3. Analyse principale

Tableau 9: Analyse principale (n=276 : 153 en 2012 et 123 en 2014)

Variables	2012	2014	p
Proportion de patients pour qui 1 ou plusieurs benzodiazépines ont été introduites pendant l'hospitalisation (%)	13,73	14,63	0,829
Nombre moyen de benzodiazépines introduites (moyenne±écart-type)	1,38±0,49	1,06±0,23	0,018*

Une minorité de patient, aussi bien en 2012 qu'en 2014, s'est vue prescrire une benzodiazépine ou une molécule apparentée pendant l'hospitalisation (Tableau 9). En revanche, le nombre moyen de benzodiazépines ou molécules apparentées introduites par patient était significativement plus élevé en 2012.

4.4. Comparaison des ordonnances des sujets

Tableau 10: Analyse comparative des ordonnances des patients en 2012 et 2014 (n=276 : 153 en 2012 et 123 en 2014)

Variables	2012	2014	2012 et 2014	p
Nombre de médicaments (moyenne ± écart-type)				
• à l'admission	7,97±3,51	7,04±3,49	7,56±3,53	0,029*
• à la sortie	9,24±3,44	7,89±3,51	8,63±3,53	0,002*
Patients polymédicamentés (%) :				
• à l'admission	83,01	78,05	80,80	0,299
• à la sortie	90,20	84,55	89,30	0,021
Nombre de psychotropes (moyenne ± écart-type) :				
• à l'admission	2,59±1,44	2,21±1,40	2,42±1,43	0,027*
• à la sortie	2,95±1,27	2,48±1,17	2,74±1,25	0,002*

L'ordonnance d'admission reflétant la prescription habituelle des patients, nous notons une baisse significative du nombre de médicaments mais aussi du nombre de psychotropes par ordonnance entre 2012 et 2014 (Tableau 10). De même, on observe une baisse significative de ces paramètres sur les ordonnances de sortie, ces dernières reflétant la prescription spécialisée des psychiatres. En revanche, une grande majorité de patients reste polymédicamentée entre 2012 et 2014.

4.5. Comparaison des prescriptions de benzodiazépines

Tableau 11: Analyse comparative des prescriptions de benzodiazépines et molécules apparentées des patients en 2012 et 2014 (n=276 : 153 en 2012 et 123 en 2014)

Variables	2012	2014	2012 et 2014	p
Patients sous benzodiazépines à l'admission (%) :				0,652
-aucune benzodiazépine	36,60	38,52	37,45	
-au moins une benzodiazépine :	63,40	61,48	62,55	
• 1	49,68	50,82	50,18	
• 2	13,07	10,66	12	
• 3	0,65	0	0,37	
Patients sous benzodiazépines à la sortie (%) :				0,071
-aucune benzodiazépine	36,05	37,40	36,67	
-au moins une benzodiazépine :	63,95	62,60	63,33	
• 1	48,99	47,97	48,52	
• 2	12,24	14,63	13,33	
• 3	2,72	0	1,48	
Nombre moyen de benzodiazépines par utilisateurs (moyenne ± écart-type) :				
• à l'admission	1,23±0,44	1,17±0,38	1,20±0,42	0,466
• à la sortie	1,28±0,53	1,23±0,42	1,26±0,49	0,877
Dose journalière moyenne en équivalent diazépam des benzodiazépines (moyenne ± écart-type en mg) :				
• à l'admission	9,83±8,59	7,84±5,90	8,94±7,55	0,088
• à la sortie	9,67±8,84	7,39±6,43	8,64±7,91	0,062
Benzodiazépine à demi-vie longue (%) :				
• à l'admission	26,89	26,14	26,57	0,907
• à la sortie	27,51	25,26	26,51	0,712

Classe thérapeutique de la benzodiazépine à l' admission (%) :				0,591
• anxiolytique	69,74	73,86	71,50	
• hypnotique	29,42	26,14	28,02	
• myorelaxante	0,84	0	0,48	
Classe thérapeutique de la benzodiazépine à la sortie (%) :				0,322
• anxiolytique	60,83	67,37	63,55	
• hypnotique	39,17	32,63	36,45	
• myorelaxante	0	0	0	
Durée de prescription des benzodiazépines pendant l'hospitalisation (moyenne ± écart-type en jours) :				
• de classe anxiolytique	32±31,50	40,73±32,64	35,84±32,10	0,028*
• de classe hypnotique	32,65±32,87	38,76±34,84	35,14±33,82	0,395
Patients avec une durée de prescription des anxiolytiques > 84 jours pendant l'hospitalisation (%) :	7,61	11,11		0,440
Patients avec une durée de prescription des hypnotiques > 28 jours pendant l'hospitalisation (%) :	33,33	42,42		0,405
Patients avec une dose journalière en équivalence diazépam de benzodiazépine > 10 mg s à la sortie (%) :	31,91	20,78		0,113
Patients avec introduction de benzodiazépines à demi-vie longue (%) :	33,33	16,67		0,235
Patients avec une coprescription de benzodiazépines à la sortie (%) :	23,40	23,38		0,997
Argumentation de la prescription d'une benzodiazépine dans le dossier médical (%) :	28,83	47,25	37,13	0,042*
Conseils de prescription des benzodiazépines dans le CRH ou l'ordonnance de sortie (%) :	3,45	15,85	9,47	0,014*
Notion de recherche de la durée de la prescription d'une benzodiazépine prescrite avant l'admission (%) :	11,71	7,78		0,354
Notion d' effet indésirable imputable aux benzodiazépines dans le dossier médical (%) :	14,56	10,99	12,89	0,427

Patients avec des troubles cognitifs avec au moins une benzodiazépine à la sortie (%) :	55,42	61,45	58,43	0,431
--	-------	-------	-------	-------

Les prescriptions de benzodiazépines ou molécules apparentées comportent peu de différence entre 2012 et 2014 (Tableau 11). On note quand même une augmentation significative de la durée de prescription des benzodiazépines ou molécules apparentées de classe anxiolytique en 2014 pendant le séjour hospitalier. En outre, il existe une amélioration significative en 2014 de la volonté d'argumenter la prescription de benzodiazépines dans le dossier médical du patient ainsi que de signifier sur l'ordonnance de sortie ou le compte-rendu d'hospitalisation les règles de prescription et d'arrêt de la molécule.

4.6. Recherche de facteurs associés à la prescription de benzodiazépines

Tableau 12 : Analyse comparative des patients utilisateurs de benzodiazépines ou molécules apparentées et des patients non utilisateurs, les deux années confondues

Variables	Utilisateurs	Risque relatif (Intervalle de Confiance 95%)	p
Patients polymédicamentés (%) :			
• à l'admission	67,71	3,10 (1,66 ; 5,76)	0,001*
• à la sortie	68,18	2,30 (1,06 ; 4,93)	0,032*
Patients de genre féminin (%) :			
• à l'admission	68,82	2,01 (1,21 ; 3,31)	0,006*
• à la sortie	67,86	1,67 (1,00 ; 2,77)	0,048*
Patients d'âge > 80ans (%) :			
• à l'admission	49,42	0,83 (0,51 ; 1,37)	0,744
• à la sortie	47,95	0,92 (0,56 ; 1,50)	0,469
Patients vivant en institution (%) :			
• à l'admission	69,23	1,48 (0,82 ; 2,69)	0,318
• à la sortie	65,62	1,15 (0,64 ; 2,07)	0,672

Patients à la sortie avec pour motif			0,025*
d'hospitalisation (%) :			
• Troubles du comportement	53,92	0,59 (0,36 ; 0,97)	
• Dépression	80,43	2,95 (1,36 ; 6,4)	
• Délire	51,61	0,51 (0,24 ; 1,08)	
• Anxiété	80	2,53 (0,53 ; 12,15)	
• Confusion	55,56	0,76 (0,2 ; 2,9)	
• Tentative de suicide	66,67	1,24 (0,41 ; 3,73)	
• Autre	63,49	1,09 (0,61 ; 1,95)	
Moyenne du séjour (moyenne ± écart- type en jours) :			
• A l'admission	43,23±33,76	Non calculé	0,459
• A la sortie	42,94±35,45	Non calculé	0,321
Patients avec antécédent de dépression (admission) (%) :	70,45	1,93 (1,17 ; 3,21)	0,034*
Patients à l'admission avec un trouble cognitif (admission) (%) :	58,79	0,68 (0,39 ; 1,18)	0,13
Patients avec un trouble cognitif à l'admission (%) :			0,744
• Maladie d'Alzheimer	58,06	0,98 (0,52 ; 1,85)	
• Démence frontotemporale	66,67	1,44 (0,26 ; 8,09)	
• Démence à corps de Lewy	50	0,70 (0,17 ; 2,9)	
• Démence vasculaire	58,82	1,02 (0,37 ; 2,83)	
• Autre trouble cognitif	58,90	0,97 (0,52 ; 1,81)	

Polymédication, genre féminin, motif d'hospitalisation (dépression et anxiété notamment) et antécédent de dépression, sont 4 paramètres associés significativement à la présence d'au moins une benzodiazépine ou molécule apparentée sur une ordonnance (Tableau 12).

5. Discussion

5.1. Discussion des résultats de l'étude

5.1.1. Comparaison entre 2012 et 2014

L'objectif principal de l'étude était d'analyser l'impact des recommandations et des différents plans d'actions français (initiés fin 2012) (ANSM, 2012) sur la prescription de benzodiazépines par les psychiatres exerçant en milieu hospitalier, et en particulier sur une population de sujets âgés.

5.1.1.1. Objectif principal

L'analyse principale visait donc à savoir si on avait davantage cherché à supplanter la prescription de benzodiazépines par d'autres techniques non médicamenteuses. Ainsi, nous avons comparé le nombre de patients pour lesquels avait été introduite une benzodiazépine pendant l'hospitalisation entre 2012 et 2014. Il n'y avait pas de différence significative mais le pourcentage de patients concernés était faible et inférieur à 15% (soit moins de 2 patients sur 10). Une étude rapporte des prescriptions initiales de benzodiazépines faites par les psychiatres encore plus faible dans cette tranche d'âge, de l'ordre de 5,7% (OLFSON et al., 2015). Ceci n'objective pas réellement la volonté de trouver une alternative non médicamenteuse face à des symptômes tels que l'anxiété ou l'agitation, mais il traduit quand même un effort de moins prescrire ces molécules. Toutefois, ce faible taux d'initiation de prescriptions peut également s'expliquer par le fait que plus de la moitié des patients étaient déjà sous benzodiazépine à l'admission. Ce qui est notable est que le nombre moyen de benzodiazépines introduites par patient exclusivement pendant le séjour était significativement plus bas en 2014 (1,06 contre 1,38 en 2012), montrant un meilleur respect de la recommandation de ne pas associer de benzodiazépines ou molécules apparentées.

5.1.1.2. Proportion d'utilisation des benzodiazépines

Dans notre étude, près des 2 tiers des patients, aussi bien en 2012 qu'en 2014, et aussi bien à l'admission qu'à la sortie d'hospitalisation, utilisaient au moins 1 benzodiazépine

ou molécule apparentée. Cette prévalence d'utilisation est 2 fois plus importante qu'en population générale (BILLIOTI DE GAGE et al. , 2012), ce qui est facilement expliqué par le fait que nous étions d'une part en milieu psychiatrique (et donc avec des patients hospitalisés pour une symptomatologie psychique susceptible d'être apaisée par ces molécules) et d'autre part, par le fait que nous étions en milieu hospitalier (et donc que nous avons affaire à des patients à la problématique plus aiguë et plus grave).

5.1.1.3. Dose journalière

Entre 2012 et 2014, la dose journalière moyenne de benzodiazépines en équivalent diazépam ne baissait pas de manière significative, certainement du fait de l'importance des écarts-types. Cependant, on pouvait noter une baisse d'environ 2mg en moyenne, aussi bien à l'admission qu'à la sortie, ce qui montre qu'un effort a été effectué à la fois par les médecins généralistes et par les psychiatres. De plus, la dose journalière moyenne était toujours inférieure à 10mg d'équivalent diazépam, dose maximale à administrer aux personnes âgées si l'on applique les conseils de la liste de MPI de Laroche (LAROCHÉ et al., 2010 ; LAROCHÉ et al., 2009 ; LAROCHÉ et al., 2007). Malgré cela, près d'un tiers des patients utilisateurs de benzodiazépines en 2012 avaient une dose moyenne journalière supérieure à 10mg d'équivalent diazépam. Ils n'étaient plus qu'1 sur 5 en 2014 mais la différence entre les 2 années n'étaient pas significative. Le seul chiffre retrouvé dans la littérature concerne une étude réalisée en USLD. Elle rapportait que seulement 5,88% des prescriptions de benzodiazépines étaient inadaptées de part leur posologie (MERAD et al., 2015). Notre résultat plus élevé s'explique encore une fois du fait du milieu psychiatrique hospitalier dans lequel les patients ont parfois des symptômes difficiles à contrôler avec des posologies respectant l'AMM.

5.1.1.4. Demi-vie

En ce qui concerne la demi-vie des benzodiazépines, les recommandations concernant les sujets âgés suggèrent de ne pas utiliser celles à demi-vie longue en raison du risque d'accumulation du produit (HAS, 2006a). Dans la littérature, on retrouve malgré tout 2 à 50% de molécules à demi-vie longue prescrites (CAMUS et al., 2015; FANG et al., 2009; LECHEVALLIER et al., 2003; OLFSON et al., 2015; ZANDSTRA et al., 2002). Il faut également rappeler que la prescription d'une benzodiazépine à demi-vie longue représente le troisième MPI en France à 17,7%(Laroche et al., 2010). Dans notre population, les

molécules à demi-vie longue constituent environ un quart des prescriptions, que ce soit à l'admission ou à la sortie, et quelque soit l'année. En revanche, le nombre de benzodiazépines à demi-vie longue introduites exclusivement pendant l'hospitalisation est 2 fois moins important en 2014, même si cela n'est pas significatif statistiquement. Ceci montre un meilleur respect des recommandations et un possible impact des plans d'actions de la DGS depuis 2012.

5.1.1.5. Durée de prescription pendant l'hospitalisation

Même si la méthodologie de l'étude ne permettait pas de prendre en compte la durée de prescriptions des benzodiazépines déjà prescrites sur l'ordonnance d'admission, nous avons voulu savoir si déjà, au cours du séjour hospitalier, nous respectons la durée de prescription préconisée de ces molécules. La durée moyenne d'hospitalisation, les 2 années confondues, étant d'environ 44 jours, cette évaluation était d'ores et déjà très intéressante et pertinente pour les molécules hypnotiques dont la durée maximale de prescription est de 4 semaines (soit 28 jours) (ANSM, 2013b). Ainsi, pour cette classe thérapeutique, on comptait un tiers des prescriptions dépassant la durée recommandée durant le semestre 2012 étudié. Ce qui est inquiétant est que cette proportion augmentait en 2014 avec 42,42% des prescriptions, même s'il n'y avait pas de différence significative entre 2012 et 2014. La plupart des patients ressortant avec la molécule hypnotique, cela laisse malheureusement présager d'une utilisation au long cours. Concernant les benzodiazépines de classe anxiolytique, il est recommandé de ne pas dépasser 12 semaines d'utilisation (sevrage compris, ce qu'on oublie souvent), soit 84 jours. Alors que la durée moyenne d'hospitalisation était inférieure à cette durée recommandée, on retrouvait déjà 7,61% de prescriptions inappropriées en 2012 et davantage en 2014, soit 11,11% (augmentation non significative cependant). Cette prescription au long cours suppose un échec des traitements de fond et des thérapeutiques non médicamenteuses d'une part, mais aussi un manque de rigueur de la part des prescripteurs d'autre part. De même, et de manière plus alarmante, la durée moyenne des prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques était significativement plus haute en 2014 (de 32 jours en 2012 et de 40 jours en 2014). Pour pondérer ce résultat, il faut relever que le taux de patients aux antécédents de dépression était significativement plus élevé en 2014 (de manière inexplicable), et que cette même année, on comptait près de 2 fois plus de patients hospitalisés pour anxiété. En revanche, la durée moyenne de prescriptions des molécules hypnotiques pendant l'hospitalisation était comparable en 2012 et 2014. Il existe peu de données à comparer dans la littérature, si ce n'est une étude réalisée en USLD (MERAD et al., 2015) qui retrouvait 13,88% de prescriptions de

benzodiazépines (toutes classes thérapeutiques confondues) dont la durée recommandée était dépassée. L'auteur citait une autre étude avec une proportion de MPI similaires de 21,5%.

5.1.1.6. Classe thérapeutique

La classe thérapeutique de benzodiazépines majoritairement utilisée en France est la classe anxiolytique. En 2013, tout âge confondu, elle représentait 53% des benzodiazépines et molécules apparentées prescrites. L'étude EVA chiffrait cette utilisation à 71% chez les sujets âgés (LECHEVALLIER et al., 2003). On retrouve des chiffres du même ordre dans notre travail, la comparaison des deux années étudiées ne montrant pas de différence significative. Cependant, si l'on compare, non pas les années, mais l'entrée et la sortie, on remarque qu'il existe une baisse systématique des benzodiazépines de classe anxiolytique (69,74% à l'admission et 60,83% à la sortie en 2012 ; 73,86% et 67,37% en 2014). Plusieurs hypothèses explicatives : les psychiatres ont davantage prescrits des molécules hypnotiques, inversant les proportions d'utilisation des classes thérapeutiques ; les psychiatres ont davantage déprescrit les molécules anxiolytiques. Comment expliquer cette prédominance d'utilisation de la classe anxiolytique ? Le symptôme anxieux serait-il plus prévalent que celui de trouble de l'endormissement ? Notre pratique quotidienne nous montre surtout que la classe anxiolytique est souvent utilisée à visée hypnotique, ce qui est rarement l'inverse. Notre étude ne pouvait pas prendre en compte l'indication réelle de la prescription. Nous n'avons donc pas pu analyser la cohérence entre indication/classe thérapeutique.

5.1.1.7. Coprescriptions

L'état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France mené par l'ANSM en 2013 rapportait que 22,2% des utilisateurs consommaient 2 benzodiazépines et 0,7% plus de 3 (ANSM, 2014). Or, il n'est pas recommandé de coprescrire ces molécules car cela augmente le risque d'effets indésirables, surtout chez les plus âgés. Nous avons voulu connaître la part de coprescriptions parmi les utilisateurs, à la sortie d'hospitalisation seulement afin de connaître la pratique des psychiatres. Il apparaissait alors des chiffres similaires à la population générale sans évolution entre 2012 et 2014. Ainsi, près d'1 patient sur 4 utilisateurs de benzodiazépines en consomme au moins 2, à la fois dans la population générale et chez les patients âgés hospitalisés. Cependant, nous n'avons pas pris en

compte le type de coprescriptions : 2 hypnotiques, 2 anxiolytiques ou hypnotique et anxiolytique. Or, la HAS précise en 2006 qu'il s'agit de ne pas associer 2 benzodiazépines de même classe thérapeutique. Elle ne contre-indique pas l'association d'un hypnotique et d'un anxiolytique, cas le plus fréquemment retrouvé en pratique. Il faut rappeler cependant que d'un point de vue pharmacodynamique, une benzodiazépine anxiolytique est également hypnotique et inversement, et cela même si la part d'activité de chacune de ces actions est différente d'une molécule à une autre. Les effets indésirables sont donc les mêmes et l'association des molécules quelles qu'elles soient augmentent donc les risques. Chez nos aînés les plus fragiles, ce qui est le cas des patients accueillis dans nos services, la coprescription devrait donc être proscrite. Cependant, il faut une nouvelle fois prendre en compte le fait qu'il s'agit d'une population hospitalisée et donc aux symptômes aigus et difficiles. Ceci peut justifier en partie des taux de coprescriptions aussi élevés. Nous avons de même voulu savoir si le nombre moyen de benzodiazépines prescrites par patient utilisateur diminuait en 2014, ce qui est le cas mais de manière très faible et non significative.

5.1.1.8. Recherche de la date d'initiation de prescription

Une benzodiazépine prescrite sur l'ordonnance habituelle du patient devrait faire l'objet d'une recherche lors de l'hospitalisation, afin d'en connaître l'indication et la date d'initiation. Nous savons qu'en pratique, cela est rarement réalisé ou bien que lorsque la démarche est faite, on se confronte à de multiples difficultés (le médecin traitant n'est pas toujours l'initiateur, etc.). Notre étude relate bien cette lacune de notre pratique avec une recherche effectuée dans moins de 10% des cas. Et si la différence n'est pas significative, cette recherche était encore moins effectuée en 2014. Ceci préjuge des risques d'utilisation au long cours.

5.1.1.9. Effets indésirables

Malgré tout cela, les taux d'effets indésirables imputables aux benzodiazépines rapportés dans les dossiers sont bas (14,56% en 2012 et 10,99% en 2014). Ceci pourrait paraître encourageant mais les résultats sont à nuancer. Certains effets indésirables ont pu ne pas être pris en compte car peu invalidants ; d'autres ont pu être attribués à d'autres molécules psychotropes ou encore s'ajouter aux effets indésirables de ces derniers ;

enfin ils ont pu être attribués au vieillissement physiologique ou à des pathologies comorbides.

5.1.1.10. Argumentation des prescriptions

Deux résultats sont prometteurs et représentatifs de l'effort des praticiens hospitaliers à améliorer leur pratique. Le premier résultat est l'augmentation significative de plus de 60% de l'argumentation de la prescription de benzodiazépines dans le dossier, le taux atteignant près de la moitié des prescriptions en 2014. Ce paramètre est important car il reflète la démarche thérapeutique du médecin, la prise en compte des bénéfices et des risques. En effet, toute prescription est légitime, même hors recommandations et AMM, du moment qu'elle est justifiée et adaptée individuellement. Cependant, notre critère était large et peu sévère, il fallait retrouver une argumentation soit sur l'indication, soit sur la posologie, soit sur la demi-vie, soit sur la durée de la prescription.

5.1.1.11. Conseils de prescriptions

Le second résultat encourageant de cette étude est la hausse significative de plus de 30% du taux de conseils sur la stratégie d'arrêt des benzodiazépines (ou du rappel des règles de prescription des benzodiazépines) signifiés, soit sur le compte-rendu d'hospitalisation envoyé au médecin traitant, soit sur l'ordonnance de sortie du patient. Même si ce nombre n'est toujours que de 15,85% en 2014, l'évolution est positive et montre une volonté des psychiatres d'aider leurs confrères à améliorer leurs prescriptions de benzodiazépines, et ce dans l'esprit de mieux soigner leurs patients. Ce paramètre est là encore très important quand on sait que plus de 80% des prescriptions de ces molécules sont effectuées en médecine générale.

5.1.1.12. Patients atteints de trouble cognitif sous benzodiazépine

Parmi les patients atteints de troubles cognitifs, la proportion utilisant au moins une benzodiazépine à la sortie était stable durant les 2 années.

5.1.1.13. Ordonnance globale

Notre étude permettait enfin d'analyser de manière plus globale la prescription des psychiatres à l'hôpital. Si les taux de patients polymédicamentés restaient très élevés en 2014 avec près de 8 patients sur 10, le nombre moyen de médicaments par patient diminuait de manière significative par rapport à 2012 (de $9,24 \pm 3,44$ à $7,89 \pm 3,51$). Ceci témoigne de l'impact du programme PMSA (Le programme pilote (2006-2013) « Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé ») (HAS, 2006b) même au sein d'une pratique hospitalière spécialisée. Les études montrent des chiffres comparables de l'ordre de 6,7 médicaments à l'admission et de 7,24 à la sortie lors d'hospitalisations dans des services de médecine (ANDRO et al., 2012; PRUDENT et al., 2009). La baisse du nombre moyen de médicaments par ordonnance était également significative sur l'ordonnance d'admission reflétant une démarche de déprescription en ambulatoire. Cette baisse en psychiatrie était expliquée par une déprescription significative des psychotropes. En effet, entre 2012 et 2014, le nombre moyen de psychotropes prescrits par patient est passé de $2,95 \pm 1,27$ à $2,48 \pm 1,17$. Ceci est peu quand on sait qu'il s'agit ici du milieu hospitalier psychiatrique et que déjà en ambulatoire, plus de la moitié des personnes âgées de plus de 75 ans prennent au moins un psychotrope (cohorte PAQUID) (LACUEILLE et al., 2014). De même, il existait une diminution du nombre moyen de psychotropes sur les ordonnances d'entrée, témoignant là encore d'un effort des médecins libéraux pour ajuster les prescriptions médicamenteuses.

5.1.2. Comparaison entre les utilisateurs et les non utilisateurs de benzodiazépines

Des facteurs associés à la prescription de benzodiazépines ont été également recherchés en confondant les populations 2012 et 2014 et en séparant cette nouvelle population en 2 groupes : les utilisateurs et les non utilisateurs de benzodiazépines ou molécules apparentées.

5.1.2.1. Le genre

Un des premiers facteurs de risque de consommer une benzodiazépine cité dans la littérature est le genre féminin. Notre étude retrouvait ce paramètre de manière significative aussi bien sur l'ordonnance d'admission que celle de sortie. Elles étaient en effet de 68 à 69% à avoir au moins une benzodiazépine sur leur ordonnance, soit plus de 2/3. Le risque

d'avoir une benzodiazépine quand on est une femme est multiplié par 1,7 à 2,6 selon les études (LAGNAOUI et al., 2004 ; LECHEVALLIER et al., 2003). Dans notre étude, ce risque est du même ordre, de 1,67 à 2. Ce risque pourrait être corrélé au fait que l'anxiété est un symptôme lui-même plus fréquemment retrouvé chez la femme.

5.1.2.2. L'antécédent de dépression

Notre étude retrouvait également que l'antécédent de dépression était un facteur associé significativement à la prescription de benzodiazépines et qu'il multiplié presque par 2 ce risque de prescription. En effet, 70% des patients présentant un antécédent de dépression consommaient au moins une benzodiazépine à l'admission. Ce chiffre est inquiétant car il suppose que les patients ayant eu une dépression dans leur vie se voient prescrire une benzodiazépine sur le long terme, constat d'ailleurs retrouvé dans la littérature. Des études relatent une prescription fréquente de benzodiazépines en cas de dépression (MARTIN, 2006). D'ailleurs, dans notre étude, 80% des patients hospitalisés pour dépression avaient encore une benzodiazépine prescrite à la sortie. Cependant, il faut rappeler que cette molécule n'est pas un traitement de fond de la dépression et que certaines études rapportent même qu'elle pourrait être source de dépression chez nos aînés (NKHOGO MENGUE et al., 2014). Un trouble de l'humeur multiplie par 4,4 à 8,8 le risque de prescriptions de benzodiazépines (LAGNAOUI et al., 2004).

5.1.2.3. Le motif d'hospitalisation

Le motif d'hospitalisation était significativement associé à la prescription de benzodiazépines sur l'ordonnance de sortie. Comme nous l'avons vu, 80% des patients hospitalisés pour dépression avaient une benzodiazépine. La pathologie dépressive multiplie le risque de se voir prescrire une benzodiazépine par 2,95. Une étude de Lagnaoui retrouve un risque de 4,4. De même, 80% des patients hospitalisés pour anxiété sortaient du service avec une benzodiazépine, cependant, ce motif ne constituait pas un facteur de risque significatif, certainement du fait que le nombre de patients admis précisément pour ce motif était très faible (10 patients sur 276). Il faut rappeler une nouvelle fois que comme pour la dépression, les benzodiazépines ne sont pas un traitement de fond de l'anxiété. Ces chiffres peuvent ainsi relater un certain échec de la prise en charge spécialisée à instaurer des traitements de fond efficaces. Toutefois, cette réflexion peut être pondérée par le fait que le temps d'hospitalisation ne permet pas toujours d'attendre des résultats optimaux des

traitements de fond, et qu'ainsi, les benzodiazépines peuvent être laissées à la sortie à moindre dose. D'où l'importance alors de signifier ceci dans le compte-rendu d'hospitalisation pour la suite de la prise en charge. Les patients hospitalisés pour tentative de suicide repartent fréquemment (à 67%) avec une benzodiazépine, ce qui peut poser question quand on sait la proportion de tentatives de suicides effectuée avec ces mêmes molécules. Enfin, notre étude rapporte qu'être hospitalisé pour trouble du comportement constituerait un facteur protecteur de 0,59, ce qui pourrait paraître étonnant. Cependant, cela peut s'expliquer par l'utilisation préférentielle de neuroleptiques sédatifs dans ces cas souvent difficiles.

5.1.2.4. La polymédication

Les patients polymédicamentés dans notre étude, c'est-à-dire avec au moins 5 médicaments (FOUCHER et al., 2009), avaient significativement plus de risque d'avoir une benzodiazépine, aussi bien à l'admission qu'à la sortie. Ce risque était environ multiplié par 3 à l'entrée et par plus de 2 à la sortie. Ce risque est retrouvé dans la littérature, et ce, même à partir d'une ordonnance de 3 médicaments (LECHEVALLIER et al., 2003). L'hypothèse explicative pourrait être qu'un patient polymédicamenté étant à risque d'avoir des MPI, il est donc aussi à risque d'avoir une prescription de benzodiazépines, elles-mêmes souvent sources de MPI. Une autre hypothèse pourrait être que la polymédication étant corrélée à la polyopathie, elle-même pourvoyeuse d'anxiété, les benzodiazépines seraient davantage prescrites chez ces sujets. D'ailleurs, la littérature montre que les comorbidités somatiques multiples sont un facteur de risque de prescriptions de benzodiazépines à long terme.

5.1.2.5. L'âge

En revanche, notre étude ne retrouvait pas le vieillissement comme facteur de risque de prescriptions de benzodiazépines, contrairement aux données de la littérature (CUNNINGHAM et al., 2010; LAGNAOUI et al., 2004). Ceci s'explique par le fait que notre échantillon était par définition constitué de sujets âgés. Une étude comparative des classes d'âges aurait peut-être montré une différence.

5.1.2.6. Le mode de vie

Le mode de vie des patients ne constituait pas non plus un facteur de risque d'après notre étude, même si les deux tiers des patients vivant en institution consommaient une benzodiazépine. Ceci peut s'expliquer par le fait que la majorité des patients hospitalisés vivaient à leur domicile avant l'admission. En revanche, certains de ces derniers sortaient pour intégrer une institution. Cette donnée n'ayant pas été prise en compte dans l'étude, ceci a pu fausser les résultats. En effet, une étude retrouve l'institution comme facteur de risque de prescriptions de benzodiazépines mais seulement pour un âge supérieur à 85 ans (VAN VLIET et al., 2009). Cette association peut trouver son explication dans le fait que les patients intégrant des EHPAD par exemple, sont souvent en perte d'autonomie, polypathologiques ou avec des troubles cognitifs et du comportement.

5.1.2.7. Les troubles cognitifs

Le diagnostic de trouble cognitif, quel qu'il soit, n'était pas associé à la présence d'une benzodiazépine sur l'ordonnance d'admission, même s'ils étaient près de 60 % à en avoir une. Nous pouvions considérer que l'ordonnance d'admission reflétait la prescription habituelle du patient effectuée par son médecin généraliste. Ainsi, notre étude ne corrobore pas les données selon lesquelles les benzodiazépines sont des facteurs de risque de démence (BARKER et al., 2004; BILLIOTI DE GAGE et al., 2014, 2012; GALLACHER et al., 2012; LAGNAOUI et al., 2002). Il est à souligner que notre étude n'avait pas été construite pour démontrer ce lien et qu'elle ne différenciait pas notamment les patients avec un diagnostic de trouble cognitif posé avant l'admission et ceux avec un diagnostic posé pendant l'hospitalisation. Ce que l'on peut conclure des résultats que nous avons trouvés est que, même si cela n'est pas significatif, le fait que davantage de patients atteints aient des benzodiazépines peut s'expliquer de 2 façons : d'une part la démence est source d'anxiété et l'anxiété elle-même est un prodrome de la maladie ; d'autre part, la démence est à l'origine de symptômes comportementaux comme l'agitation, traitée souvent par les benzodiazépines. Nous avons ensuite essayé de voir si la prescription de benzodiazépines était associée à un type de démence en particulier, mais les résultats n'étaient pas significatifs. On remarque cependant de manière logique qu'il y a 2 fois plus de patients utilisateurs de benzodiazépines parmi les sujets atteints de démence frontotemporale (démence caractérisée notamment par l'importance des troubles du comportement).

5.1.2.8. La durée moyenne d'hospitalisation

Enfin, la moyenne du séjour hospitalier n'était pas influencée par l'utilisation de benzodiazépines de manière significative. On note cependant une tendance à avoir des temps d'hospitalisation plus courts (environ de 3 ou 4 jours en moyenne) chez les patients utilisateurs de benzodiazépines aussi bien à l'entrée qu'à la sortie. Nous avançons l'hypothèse que les benzodiazépines permettant un meilleur contrôle des symptômes tels que l'agitation et l'anxiété, le retour à domicile peut s'envisager plus rapidement.

5.2. Biais et critiques de l'étude

Un biais de sélection aurait pu être mis en avant puisqu'il s'agissait de patients admis dans un hôpital. Or, la population cible de l'étude concernait les patients hospitalisés en psychiatrie. Il n'y a donc pas de biais d'admission. En revanche, il existait un biais de recrutement à travers le caractère monocentrique de l'étude, influençant certainement les résultats, qui ne peuvent ainsi refléter totalement la prescription spécialisée par les psychiatres français. De plus, le Centre hospitalier Esquirol, s'il comporte un centre spécialisé dans les soins psychiatriques aux personnes âgées, n'accueille toutefois pas l'ensemble de la population âgée dans ce centre. Certains sont admis dans des unités pour adultes, que ce soit dans la filière anxio-dépressive, psychotique, de réhabilitation-réadaptation ou d'addictologie. Les patients hospitalisés dans les unités Sutter et Wertheimer sont souvent d'âges plus avancés (plus de 80 ans), atteints de pathologies multiples, en perte d'autonomie ou avec des troubles cognitifs. Le Centre Jean-Marie Léger accueille donc une population particulièrement fragile.

Il existait des facteurs de confusion comme la multiplicité des critères. Une analyse multivariée aurait permis de diminuer ce biais en ajustant les facteurs les uns aux autres. Par exemple, on ne sait pas dire si la polyprescription est un facteur de risque associé à la prescription de benzodiazépines indépendamment du genre féminin, d'un antécédent de dépression ou du motif d'hospitalisation. La non prise en compte des benzodiazépines (ou molécules apparentées) prescrites sous forme injectable et celles délivrées seulement en cas de besoin pouvait également constituer un facteur de confusion. En effet, cela a pu minimiser certains de nos résultats. Cependant, le fait même que la prescription soit mise « en si besoin » corrige ce biais potentiel, car ces prises de benzodiazépines sont alors logiquement délivrées exceptionnellement et ne rentrent donc pas dans le cadre de

prescriptions potentiellement inappropriées. De même, nous avons fait le choix de ne pas différencier benzodiazépines et molécules apparentées (Z-drugs). Ceci est justifié par le fait que ces 2 types de molécules ont une action pharmacodynamique identique et par le fait que notre étude voulait montrer l'impact des recommandations sur les prescriptions. Or, ces recommandations ne différencient pas benzodiazépines et molécules apparentées. Un dernier biais de confusion à relever est le fait de ne pas avoir différencié les patients comptant plusieurs hospitalisations sur un trimestre. En effet, ceci a pu impacter les résultats car certaines réhospitalisations n'étaient en fait que la poursuite du séjour initial. Administrativement, un patient qui quitte le service pour plus de 48h est considéré comme sortant définitivement. Or, il n'est pas rare que les patients du centre Jean-Marie Léger, étant souvent très âgés et polypathologiques, soient transférés temporairement dans un service de médecine adapté pour traiter une pathologie somatique acutisée. De même, certains patients étaient initialement hospitalisés dans d'autres services du CH Esquirol faute de place au centre Jean-Marie Léger, ainsi des changements de prescriptions avaient déjà pu être effectués dans ces services.

Enfin, notre étude comportait des biais de classement. Si les conditions de recueil de l'information étaient standardisées, ce recueil était effectué par 2 opérateurs différents. Ainsi, malgré l'effort effectué pour préciser au maximum les critères de jugement, certaines données recueillies pouvaient donner lieu à différentes interprétations (nous pensons notamment à ces 2 données : la présence dans le dossier médicale d'une argumentation expliquant le maintien, l'introduction ou la posologie d'une benzodiazépine ou d'une molécule apparentée sur l'ordonnance ; la présence sur l'ordonnance de sortie remise au patient ou dans le compte-rendu d'hospitalisation d'une stratégie d'arrêt ou d'un rappel des règles de prescription des benzodiazépines). Cependant, le critère principal de jugement (nombre de benzodiazépines introduites pendant l'hospitalisation) était bien défini et objectif. La présence de quelques données manquantes constituait un biais d'information. Cela a surtout eu un impact sur la variable MMSE qui n'a pu être analysée en raison d'un trop grand nombre de scores non reportés sur le dossier informatique. Ceci aurait pu être corrigé en recherchant l'information dans les dossiers papiers.

Conclusion

Les benzodiazépines font polémique, aussi bien dans la presse spécialisée que dans le tout média : surconsommées, mal prescrites, de nombreux effets secondaires, facteur de risque de la Maladie d'Alzheimer, etc. Oui, les benzodiazépines ne sont pas sans risque, mais comme toute molécule pharmacologiquement active. Néanmoins, leurs bénéfices restent supérieurs, ce qu'a confirmé la Commission de Transparence de la HAS en juin 2015. Les benzodiazépines restent le meilleur traitement symptomatique de l'anxiété et on ne saurait s'en passer. Cependant, il est vrai qu'elles sont sources de iatrogénie et que les prescriptions dépassent largement les durées recommandées.

Notre étude s'attachait à savoir si les psychiatres prescrivaient de manière conforme aux recommandations, et somme toute, s'ils prescrivaient mieux. La population cible était celle des patients âgés. En ce qui concerne les prescriptions en elles-mêmes, l'amélioration entre 2012 et 2014 n'était pas significative. Toutefois, on notait une tendance à prescrire des doses moins importantes, à introduire 2 fois moins de molécules à demi-vie longue, à diminuer l'initiation des coprescriptions, ce qui va dans le sens des recommandations. En revanche, les durées de prescriptions tendaient à s'allonger, ce qui était inquiétant, car la durée calculée dans l'étude n'était que celle pendant l'hospitalisation. Or, la durée de la prescription est le paramètre essentiel conditionnant certains effets secondaires tels que l'accoutumance et le risque de démence, même si ce dernier fait encore l'objet de débats. Deux résultats étaient encourageants, d'une part l'augmentation significative des conseils délivrés sur le compte-rendu de sorti sur l'arrêt des benzodiazépines et, d'autre part, celle de l'argumentation de la prescription dans le dossier médical. Ces deux paramètres dénotent de la volonté des psychiatres d'améliorer et de mieux penser la prescription des benzodiazépines en l'intégrant dans un processus de soins complexes.

Notre étude confirmait également certains facteurs associés à l'utilisation des benzodiazépines tels que le genre féminin, la polymédication, le motif d'hospitalisation (dont la dépression) et en démontrait un nouveau, l'antécédent de dépression.

L'étude mettait enfin en évidence une volonté globale des psychiatres du sujet âgé à se battre contre le phénomène de polymédication puisque le nombre moyen de psychotropes diminuait significativement entre 2012 et 2014, de même que le nombre globale moyen de médicaments par patient.

Ainsi, notre étude démontre un certain impact des différents plans d'action de la HAS et de l'ANSM sur les prescriptions chez le sujet âgé : programmes PMSA, PsychoSA (Prescription des Psychotropes chez le Sujet Agé), plan d'actions contre le mésusage des benzodiazépines 2012, ... De même, elle incite à ce nouveau concept qu'est la déprescription, au travers de ces résultats encourageants.

Cependant, notre étude souligne également les efforts qu'il reste à fournir pour ajuster nos ordonnances, les améliorer, et par la même, limiter les effets indésirables mais aussi mieux soigner tout en assurant une bonne qualité de vie à nos patients.

Beaucoup d'études analysent les effets, thérapeutiques ou indésirables, des benzodiazépines. Beaucoup d'autres étudient leur consommation en population générale. Mais trop peu porte sur la prescription spécialisée. Les travaux futurs sur les benzodiazépines devront s'attacher à continuer d'évaluer leurs prescriptions, à la fois en médecine générale et dans les spécialités concernées telles que la psychiatrie, la neurologie et la pédiatrie. Les études devront porter sur les plus âgés mais aussi l'adulte, car c'est peut-être d'ores et déjà chez ce dernier que se joue la problématique des prescriptions de benzodiazépines au long cours.

Les benzodiazépines ne soignent peut-être pas, en ce sens qu'elles ne guérissent pas, mais elles soulagent. Elles ne sont pas dénuées d'effets indésirables, mais ne revient-il pas au médecin de savoir calculer la balance bénéfique/risque ? Recommandations, guidelines sont là pour guider notre pratique et nous amener les bases pour réfléchir en connaissance de cause sur chaque patient. Ceci rejoint un des préceptes fondamentaux enseigné aux futurs médecins : « Primum non nocere ».

Références bibliographiques

1. AFECT. *Traité de chimie thérapeutique Volume 7: Médicaments actifs sur le système nerveux central* : Lavoisier, 2011. 947 p. ISBN : 978-2-7430-1373-8.
2. ALBRECHT S., IHMSEN H., HERING W., GEISLINGER G., DINGEMANSE J., SCHWILDEN H., SCHUTTLER J. « The effect of age on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam. » *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1 juin 1999. Vol. 65, n°6, p. 630-639
3. ALLDRED D. P. « Deprescribing: a brave new word? ». *The International Journal of Pharmacy Practice*. février 2014. Vol. 22, n°1, p. 2-3
4. ALLOUETTEAU S., LAROCHE M.-L., MERLE L., CHARMES J.-P. « Les médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie. » *Actualités Pharmaceutiques*. décembre 2011. Vol. 50, n°511, p. 24-29
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5e édition : Elsevier Masson, 2015. 1176 p. (Broché). ISBN : 2-294-73929-9.
6. ANDRO M., ESTIVIN S., GENTRIC A. « Prescriptions médicamenteuses en gériatrie : overuse (sur-utilisation), misuse (mauvaise utilisation), underuse (sous-utilisation). Analyse qualitative à partir des ordonnances de 200 patients entrant dans un service de court séjour gériatrique. » *La Revue de Médecine Interne*. mars 2012. Vol. 33, n°3, p. 122-127
7. ANSM. "CNSP - Evaluation du potentiel d'abus et de dépendance du zolpidem (données 2003/2010)", juin 2011. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/fc636dd65bb327b11ceb1725e097bf6e.pdf >
8. ANSM. *Classement des stupéfiants et des psychotropes au niveau international* [. avril 2013a. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Stupefiants-et-psychotropes> >
9. ANSM. *Durée maximale de prescription des médicaments classés comme anxiolytiques ou hypnotiques*. avril 2013b. Disponible sur : < http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Reglementation/%28offset%29/6#paragraph_628 >
10. ANSM. "Compte-rendu - Commission des Stupéfiants & Psychotropes n° 5 du 21 novembre 2013", novembre 2013c. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ab78fffb49da3bf1ef109c45afc4a72a.pdf >
11. ANSM. « Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence. », 2012. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Consommation-des-benzodiazepines-Bien-respecter-les-regles-de-bon-usage-pour-limiter-les-risques-dont-celui-de-demence-Point-d-information> >

12. ANSM. « Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France. », 2014. Disponible sur : < <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information> >
13. APRETNA E., HARAMBURU F., TABOULET F., BEGAUD B. « Conséquences médicales et socio-économiques des effets indésirables médicamenteux. » *La Presse Médicale*. février 2005. Vol. 34, n°4, p. 271-276
14. ARDIET G., MONNIER N., POLI A. « Évolution des traitements psychotropes pour les personnes âgées en institution, entre 2004 et 2012, dans le Rhône. » *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. mai 2013. Vol. 171, n°4, p. 257-261
15. BARKER M. J., GREENWOOD K. M., JACKSON M., CROWE S. F. « An evaluation of persisting cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use. » *Journal of International Neuropsychological Society*. mai 2005. Vol. 11, n°3, p. 281-289
16. BARKER M. J., GREENWOOD K. M., JACKSON M., CROWE S. F. « Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. » *CNS Drugs*. 2004. Vol. 18, n°1, p. 37-48.
17. BARLETT G., ABRAHAMOVICZ M., TAMBLYN R., GRAD R., CAPEK R., BERGER R. Du. « Longitudinal patterns of new Benzodiazepine use in the elderly. » *Pharmacoepidemiology and Drug Safe*. 2004. Vol. 13, n°10, p. 669-682
18. BEGAUD B., MARTIN K., FOURRIER A., HARAMBURU F. « Does age increase the risk of adverse drug reactions? ». *British Journal of Clinical Pharmacology* novembre 2002. Vol. 54, n°5, p. 550-552
19. BERACOCHEA D. « Anterograde and retrograde effects of benzodiazepines on memory. » *Scientific World Journal*. 2006. Vol. 6, p. 1460-1465
20. BIERMAN E. J. M., COMIJS H. C., GUNDY C. M., SONNENBERG C., JONKER C., BEEKMAN A. T. F. « The effect of chronic benzodiazepine use on cognitive functioning in older persons: good, bad or indifferent? ». *International Journal of Geriatric Psychiatry*. décembre 2007. Vol. 22, n°12, p. 1194-1200
21. BIGET G., ALZIEU L., CHAMPOLLION S., MANETTI A., DAVRINCHE P. « Revue de prescription de psychotropes chez le patient âgé atteint de démence en unité de soins de longue durée (USLD). » *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. février 2012. Vol. 47, Supplément 1, p. S60
22. BILLIOTI DE GAGE S., BEGAUD B., BAZIN F., VERDOUX H., DARTIGUES J.-F., PERES K., KURTH T., PARIENTE A. « Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. » *BMJ*. 27 septembre 2012. Vol. 345, n°sep27 4, p. e6231-e6231
23. BILLIOTI DE GAGE S., MORIDE Y., DUCRUET T., KURTH T., VERDOUX H., TOURNIER M., PARIENTE A., BEGAUD B. « Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. » *BMJ*. 9 septembre 2014. Vol. 349, n°sep09 2, p. g5205-g5205

24. BILLIOTI DE GAGE S., PARIENTE A., BEGAUD B. « Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? ». *Expert Opinion on Drug Safety*. 18 février 2015. p. 1-15
25. BOISDIN E., DOUCET J., NICOL O., DUFOUR M., SAVARY P. « Étude prospective préliminaire sur les déterminants de la déprescription des médicaments. » *La Revue de Médecine Interne*. décembre 2012. Vol. 33, Supplément 2, p. A135
26. BOURGEOIS J., ELSEVIERS M. M., VAN BORTEL L., PETROVIC M., VANDER STICHELE R. H. « The impact of chronic benzodiazepine use on cognitive evolution in nursing home residents. » *Human Psychopharmacology*. 8 janvier 2015
27. BOURIN M. « Les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé. » *L'Encéphale*. septembre 2010. Vol. 36, n°4, p. 340-347
28. CALVET B. « Cours du DES - Le DSM-5: actualités et controverses. » In : *Dropbox*, 2013. <https://www.dropbox.com/sh/af9ctdnlmk7p8hu/AAB3mPaWHFgi3q1Ma9czdVzTa/Cours%202013-2014/13-12-10%20-%20Calvet%20-%20Le%20DSM-5.pdf?dl=0> >
29. Van der CAMMEN T. J., RAJKUMAR C., ONDER G., STERKE C. S., PETROVIC M. « Drug cessation in complex older adults: time for action. » *Age and Ageing*. 1 janvier 2014. Vol. 43, n°1, p. 20-25
30. CAMUS V., DE MENDONCA LIMA C. A., BULA C. « Usage et abus des benzodiazépines chez la personne âgée. » *Revue médicale Suisse*. 2015. n°2365
31. CHARLES E. *Les anxiolytiques (cours de DES, CH Esquirol, Limoges)*. 2015. https://www.dropbox.com/sh/af9ctdnlmk7p8hu/AABe4jkVvrOqzz08OZh7_O9a/Cours%202014-2015/Anxiolytiques.pdf?dl=0 >
32. CHARLSON F., DEGENHARDT L., MCLAREN J., HALL W., LYNSKEY M. « A systematic review of research examining benzodiazepine-related mortality. » *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. 2009. Vol. 18, n°2, p. 93-103
33. CHARMES J.-P., LAROCHE M.-L., BOUTHIER F., MERLE L. « Intérêt d'une liste de médicaments potentiellement inappropriés en gériatrie adaptée à la pratique médicale française. » *La Revue de Médecine Interne*. juin 2008. Vol. 29, Supplément 1, p. S68
34. CHAYE H., BERNARD M., TUBERY M., ROUSSEAU V., ECOIFFIER M., MONTASTRUC J.-L., BAGHERI H. « Réhospitalisations d'origine médicamenteuse : étude pilote dans un service de post-urgences médicales d'un hôpital universitaire français. » *La Revue de Médecine Interne* 2015. 10.1016/j.revmed.2014.11.016
35. CLEMENT J.-P. *Démence (cours de DES, Limoges)*. 17 avril 2012. https://www.dropbox.com/sh/af9ctdnlmk7p8hu/AACUa6spSMkb5_znaqP-9i_2a/Cours%202011-2012/12-04-17%20-%20C1%3%A9ment%20-%20D%3%A9mences.pdf?dl=0 >
36. CLEMENT J.-P., Al. *Psychiatrie de la personne âgée*. MÉDECINE SCIENCES FLAMMARION : Lavoisier, 2010. 674 p.(Psychiatrie). ISBN : 978-2-257-22546-7.
37. CLERC P., LEBRETON J., MOUSQUES J., HEBBRECHT G., DE POURVOUVILLE G. « Etude Polychrome : construction d'une typologie des pathologies chroniques en

médecine générale, pour une analyse de la poly-prescription. » *Pratiques et organisation des soins*. 2008. Vol. 39, n°1, p. 43-51.

38. CODE DE SANTE PUBLIQUE. *Article R5132-32*
39. CRESTANI F., MARTIN J. R., MOHLER H., RUDOLPH U. « Mechanism of action of the hypnotic zolpidem in vivo. » *British Journal of Pharmacology*. 1 décembre 2000. Vol. 131, n°7, p. 1251-1254
40. CUNNINGHAM C. M., HANLEY G. E., MORGAN S. « Patterns in the use of benzodiazepines in British Columbia: Examining the impact of increasing research and guideline cautions against long-term use. » *Health Policy*. octobre 2010. Vol. 97, n°2-3, p. 122-129
41. DEALBERTO M. J., MCAVAY G. J., SEEMAN T., BERKMAN L. « Psychotropic drug use and cognitive decline among older men and women. » *International Journal of Geriatric Psychiatry*. mai 1997. Vol. 12, n°5, p. 567-574.
42. DEJEAN C., CHABAUD F., PIGEOT E., BOUET R., RICHARD D., LEVY-CHAVAGNAT D. « Évolution des pratiques de prescription des benzodiazépines et apparentés. Qu'en est-il de leur association ? ». *European Psychiatry*. novembre 2014. Vol. 29, n°8, Supplément, p. 655
43. EBBING K. « Consommation d'alcool et de benzodiazépines au troisième âge. » *Psychogériatrie*. 14 avril 2010. Vol. Volume 244, n°14, p. 762-766.
44. FANG S.-Y., CHEN C.-Y., CHANG I.-S., WU E. C.-H., CHANG C.-M., LIN K.-M. « Predictors of the incidence and discontinuation of long-term use of benzodiazepines: A population-based study. » *Drug and Alcohol Dependence*. 1 septembre 2009. Vol. 104, n°1-2, p. 140-146
45. FAUCHAIS A.-L., PLOQUIN I., LY K., RHAJEM K., BEZANAHARY H., TARNAUD T., SORIA P., LIOZON E., LOUSTAUD-RATTI V., VIDAL E. « Intoxication chez le sujet âgé de plus de 75 ans dans un service de posturgences. Étude prospective de cohorte avec suivi à six mois. » *La Revue de Médecine Interne*. mai 2006. Vol. 27, n°5, p. 375-381
46. FISCHER B. D., TEIXEIRA L. P., VAN LINN M. L., NAMJOSHI O. A., COOK J. M., ROWLETT J. K. « Role of gamma-aminobutyric acid type A (GABAA) receptor subtypes in acute benzodiazepine physical dependence-like effects: evidence from squirrel monkeys responding under a schedule of food presentation. » *Psychopharmacology (Berl.)*. mai 2013. Vol. 227, n°2, p. 347-354
47. FITZGERALD A. C., WRIGHT B. T., HELDT S. A. « The behavioral pharmacology of zolpidem: evidence for the functional significance of α 1-containing GABAA receptors. » *Psychopharmacology (Berl.)*. 22 février 2014
48. FORTIN D., PREVILLE M., DUCHARME C., HEBERT R., ALLARD J., GREGOIRE J.-P., TROTTIER L., BERARD A. « Facteurs associés à la consommation de courte et de longue durée des benzodiazépines chez les personnes âgées du Québec. » *Canadian Journal on Aging/La Revue canadienne du vieillissement*. janvier 2005. Vol. 24, n°02, p. 103-113

49. FOUCHER N., LAHILLE B., BERNARD N., POUTREL S., PEDEBOSQ S., BONNET F., MORLAT P., POMETAN J.-P. « Influence de l'hospitalisation sur la polymédication des sujets de plus de 60 ans. » *La Revue de Médecine Interne*. janvier 2009. Vol. 30, n°1, p. 20-24
50. GADAT E. *Déprescription: ALTI, un essai réussi en Haute-Loire*. Thèse d'exercice. France : Université de Clermont I, 2012. 46 p. Library Catalog - www.sudoc.abes.fr
51. GALLACHER J., ELWOOD P., PICKERING J., BAYER A., FISH M., BEN-SHLOMO Y. « Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). » *Journal of Epidemiology and Community Health*. octobre 2012. Vol. 66, n°10, p. 869-873
52. GARFINKEL D., ZUR-GIL S., BEN-ISRAEL J. « The war against polypharmacy: a new cost-effective geriatric-palliative approach for improving drug therapy in disabled elderly people. » *The Israel Medical Association journal: IMAJ*. juin 2007. Vol. 9, n°6, p. 430-434.
53. GASQUET I., NEGRE-PAGES L., FOURRIER A., NACHBAUR G., EL-HASNAOUI A., KOVESS V., LEPINE J.-P. « Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France: résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale. » *L'Encéphale*. avril 2005. Vol. 31, n°2, p. 195-206
54. GAVILAN-MORAL E., VILLAFAINA-BARROSO A., JIMENEZ-DE-GRACIA L., GOMEZ SANTANA M. del C. « [Polypharmacy in frail elderly patients: is deprescribing the answer?]. » *Revista Española De Geriátria Y Gerontología*. août 2012. Vol. 47, n°4, p. 162-167
55. GERSON M. « Savoir déprescrire chez la personne âgée. » *John Libbey Eurotext - Médecine* -. janvier 2015. Vol. 11, n°1, p. 8.
56. GNJIDIC D., LE COUTEUR D. G., KOULADJIAN L., HILMER S. N. « Deprescribing trials: methods to reduce polypharmacy and the impact on prescribing and clinical outcomes. » *Clinics in Geriatric Medicine*. mai 2012. Vol. 28, n°2, p. 237-253
57. GROLLEAU A., COUGNARD A., BEGAUD B., VERDOUX H. « Usage et congruence diagnostique des traitements à visée psychotrope : résultats de l'enquête santé mentale en population générale en France métropolitaine. » *L'Encéphale*. septembre 2008. Vol. 34, n°4, p. 352-359
58. GUENEGOU A.-L., NINO C., PERRIER-CORNET E., LEGLISE P., MOBARAK W., BALLANGER É., HUCHON-BECEL D., VEYSSEYRE O. « Prescription des neuroleptiques chez le sujet âgé : analyse comparative des prescriptions entre 2000 et 2010 dans un hôpital gériatrique. » *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. février 2014. Vol. 14, n°79, p. 32-37
59. GUILLOU-LANDREAT M., GRALL-BRONNEC M., VICTORRI-VIGNEAU C., VENISSE J.-L. « Sujets âgés et benzodiazépines : de la consommation à la dépendance. » *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. août 2008. Vol. 8, n°46, p. 9-16
60. DE HAAS S. L., SCHOEMAKER R. C., VAN GERVEN J. M. A., HOEVER P., COHEN A. F., DINGEMANSE J. « Pharmacokinetics, pharmacodynamics and the

pharmacokinetic/ pharmacodynamic relationship of zolpidem in healthy subjects. » *Journal of Psychopharmacology (Oxford)*. novembre 2010. Vol. 24, n°11, p. 1619-1629

61. HAS. « Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. », 2006a. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_522637/fr/prise-en-charge-du-patient-adulte-se-plaignant-d-insomnie-en-medecine-generale >
62. HAS. « Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Agé (PMSA) - Programme Pilote 2006-2013. », 2006b. http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_675707/fr/prescription-medicamenteuse-chez-le-sujet-age-pmsa-programme-pilote-2006-2013 >
63. HERIQUE A., KAHN J.-P. « Réalités et recommandations dans la prescription et l'observance des antidépresseurs en médecine générale : évaluation des pratiques dans le traitement de la dépression en Lorraine et Champagne-Ardenne. » *L'Encéphale*. février 2009. Vol. 35, n°1, p. 73-79
64. HINDLET P., BUYSE M., MILLE F., SAVOLDELLI V., BRUNIE, FARINOTTI R., FERNANDEZ C. « Observatoire de la prescription médicamenteuse de ville chez la personne âgée : résultats de l'étude PREMAGE. » *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*. juin 2014. Vol. 49, n°2, p. e16-e17
65. JACOB T. C., MICHELS G., SILAYEVA L., HAYDON J., SUCCOL F., MOSS S. J. « Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABA(A) receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 6 novembre 2012. Vol. 109, n°45, p. 18595-18600
66. JACQUIN A., SACCO G., TAVASSOLI N., ROUAUD O., VELLAS B., ROBERT P., BONIN-GUILLAUME S. « Prescription de psychotropes chez les patients institutionnalisés ayant une maladie d'Alzheimer ou un syndrome apparenté. » *Revue Neurologique*. avril 2014. Vol. 170, Supplément 1, p. A6
67. JARDIN M., BOCQUIER A., CORTAREDONA S., NAULEAU S., MILLON C., SAVARD-CHAMBARD S., ALLARIA-LAPIERRE V., SCIORTINO V., BOUVENOT G., VERGER P. « Prescriptions médicamenteuses potentiellement inadaptées chez les personnes âgées : une étude en Provence-Alpes-Côte d'Azur à partir des données de remboursements de l'Assurance maladie. » *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. avril 2012. Vol. 60, n°2, p. 121-130
68. JORM A. F., GRAYSON D., CREASEY H., WAITE L., BROE G. A. « Long-term benzodiazepine use by elderly people living in the community. » *Australian and New Zealand Journal of Public Health*. février 2000. Vol. 24, n°1, p. 7-10.
69. JOUIN G., PAYA D., MICHEL B., ANDRES E., GOURIEUX B. « Ré-évaluation thérapeutique des personnes âgées à l'occasion d'une hospitalisation : étude prospective auprès de 97 patients. » *La Revue de Médecine Interne*. juin 2014. Vol. 35, Supplément 1, p. A77-A78
70. KOULADJIAN L., GNJIDIC D., CHEN T. F., MANGONI A. A., HILMER S. N. « Drug Burden Index in older adults: theoretical and practical issues. » *Clinical Interventions in Aging*. 2014. Vol. 9, p. 1503-1515

71. LABETOULLE M. « La iatrogénie : quelle ampleur, pourquoi et comment la réduire ? ». *Journal Français d'Ophthalmologie*. janvier 2009. Vol. 32, n°1, p. 79-82
72. LACOSTE-ROUSSILLON C., POUYANNE P., HARAMBURU F., MIREMONT G., BEGAUD B. « Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: A prospective study. » *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 1 juin 2001. Vol. 69, n°6, p. 458-462
73. LACUEILLE C., BEGAUD B., BILLIOTI DE GAGE S., TOURNIER M. « Évolution au cours du temps des caractéristiques associées à la prise de psychotropes chez le sujet âgé. » *European Psychiatry*. novembre 2014. Vol. 29, n°8, Supplément, p. 655
74. LAGNAOUI R., BEGAUD B., MOORE N., CHASLERIE A., FOURRIER A., LETENNEUR L., DARTIGUES J.-F., MORIDE Y. « Benzodiazepine use and risk of dementia: A nested case-control study. » *Journal of Clinical Epidemiology*. mars 2002. Vol. 55, n°3, p. 314-318
75. LAGNAOUI R., DEPONT F., FOURRIER A., ABOUELFATH A., BEGAUD B., VERDOUX H., MOORE N. « Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. » *European Journal of Clinical Pharmacology*. 28 août 2004. Vol. 60, n°7, p. 523-529
76. LAGNAOUI R., TOURNIER M., MORIDE Y., WOLFSON C., DUCRUET T., BEGAUD B., MOORE N. « The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. » *Age and Ageing*. mars 2009. Vol. 38, n°2, p. 226-228
77. LANDRY P., GERVAIS M., O'CONNOR K. P. « Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. » *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. août 2008. Vol. 166, n°7, p. 585-594
78. LAROCHE M.-L. *Le risque iatrogène chez la personne âgée : à propos des médicaments potentiellement inappropriés*, 2007. Thèse d'exercice. <http://epublications.unilim.fr/theses/2007/laroche-marie-laure/laroche-marie-laure.pdf>
79. LAROCHE M.-L., BONGUE B., GUTTON S., MERLE L., CHARMES J.-P., COLVEZ A. « Médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées en France à partir de la base de données de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires, France, 2010. » *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. septembre 2010. Vol. 58, Supplément 2, p. S62
80. Laroche M.-L., Bongué B., Gutton S., Merle L., Charmes J.-P., Colvez A. « Médicaments potentiellement inappropriés chez les personnes âgées en France à partir de la base de données de l'Échantillon généraliste des bénéficiaires, France, 2010. » *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. septembre 2010. Vol. 58, Supplement 2, p. S62
81. LAROCHE M.-L., BOUTHIER F., MERLE L., CHARMES J.-P. « Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française. » *La Revue de Médecine Interne*. juillet 2009. Vol. 30, n°7, p. 592-601
82. LAROCHE M.-L., CHARMES J.-P., MERLE L. « Consensus Delphi pour une liste française de médicaments potentiellement inappropriés chez les sujets âgés. »

83. LAZAROU J. « Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients: A Meta-analysis of Prospective Studies. » *JAMA*. avril 1998. Vol. 279, n°15, p. 1200-1205
84. LECHEVALLIER-MICHEL N., GAUTIER-BERTRAND M., ALPEROVITCH A., BERR C., BELMIN J., LEGRAIN S., SAINT-JEAN O., TAVERNIER B., DARTIGUES J.-F., FOURRIER-REGLAT A., Group O. behalf of the 3C S. « Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. » *European Journal of Clinical Pharmacology*. 14 décembre 2004. Vol. 60, n°11, p. 813-819
85. LECHEVALLIER N., FOURRIER A., BERR C. « Utilisation de benzodiazépines chez le sujet âgé: données de la cohorte eva. » *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2003. Vol. 51, n°3, p. 317-326.
86. LEFEVRE T., D'IVERNOIS J.-F., DE ANDRADE V., CROZET C., LOMBRIL P., GAGNAYRE R. « Qu'entendons-nous par: « polypathologie chronique »? Une analyse de la littérature des mesures, des facteurs associés et de l'impact sur l'organisation des soins de la polypathologie chronique. » *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. octobre 2014. Vol. 62, n°5, p. 305-314
87. LEGRAIN S. « Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé - Consommation, Prescription, Iatrogénie et Observance. » 2005. http://has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf >
88. LEGRAIN S., LACAÏLLE S. « Prescription médicamenteuse du sujet âgé. » *EMC - Médecine*. avril 2005. Vol. 2, n°2, p. 127-136
89. LUIJENDIJK H. J., TIEMEIER H., HOFMAN A., HEERINGA J., STRICKER B. H. C. « Determinants of chronic benzodiazepine use in the elderly: A longitudinal study. » *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2008. Vol. 65, n°4, p. 593-599
90. MAH L., UPSHUR R. E. « Long term benzodiazepine use for insomnia in patients over the age of 60: discordance of patient and physician perceptions. » *BMC Family Practice*. 8 mai 2002. Vol. 3, n°1, p. 9
91. MARQUET P. *Cours du module de pharmacologie de DCEM1 (faculté de médecine de LIMOGES)*. 2007 2006.
92. MARTIN P. « L'association antidépresseur et anxiolytique aujourd'hui: bilan et prospective: Coadministration benzodiazepine and antidepressant drugs: the state of art. » *L'Encéphale*. octobre 2006. Vol. 32, n°5, Part 1, p. 753-766
93. MERAD A., DJEBBAS M., NSER N., HACHEMI K., GUAIRAD A., KADI-HANIFI N., AMIRAT A., MEDJAHED S. « Évaluation systématique et suivi des prescriptions médicamenteuses des patients admis en soins de longue durée. » *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*. février 2015. Vol. 15, n°85, p. 12-20
94. DE MEYERE M. « Une polymédication inéluctable en EBM? ». *Minerva EBM*. 2005. Vol. 4, n°8, p. 115-116.

95. MICHEL P., QUENON J., DE SARASQUETA A., SCEMAMA O. « L'estimation du risque iatrogène grave dans les établissements de santé en France. » *Etudes et résultats-DREES*. février 2003. Vol. 219
96. MOORE N., PARIENTE A., BEGAUD B. « Why Are Benzodiazepines Not Yet Controlled Substances? ». *JAMA Psychiatry*. 17 décembre 2014. <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2014.2190> >
97. MOREL C. « Comment aborder et réussir une déprescription chez les sujets âgés ? Une étude qualitative auprès de médecins généralistes. » 2 septembre 2014. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01072460/>
98. MURA T., PROUST-LIMA C., AKBARALY T., AMIEVA H., TZOURIO C., CHEVASSUS H., PICOT M.-C., JACQMIN-GADDA H., BERR C. « Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study. » *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*. mars 2013. Vol. 23, n°3, p. 212-223
99. NEUTEL C. I. « The epidemiology of long-term benzodiazepine use. » *International Review of Psychiatry*. 1 janvier 2005. Vol. 17, n°3, p. 189-197
100. NKHOGO MENGUE P.-G., ABDOUS B., BERBICHE D., PREVILLE M., VOYER P. « La dépendance aux benzodiazépines et le risque de troubles anxieux et de dépression : étude sur la santé des aînés. » *L'Encéphale*. juin 2014. Vol. 40, n°3, p. 216-222
101. NORTON J., DE ROQUEFEUIL G., DAVID M., BOULENGER J.-P., RITCHIE K., MANN A. « Prévalence des troubles psychiatriques en médecine générale selon le patient health questionnaire : adéquation avec la détection par le médecin et le traitement prescrit. » *L'Encéphale*. décembre 2009. Vol. 35, n°6, p. 560-569
102. NUBUKPO P. « Neurobiologie des addictions-Cours de DES-Université de Limoges. » In : *Dropbox*, 2011. <https://www.dropbox.com/sh/af9ctdnlmk7p8hu/y2aSelUex4/Cours%202013-2014/14-03-11-%20Nubukpo%20-%20Neurobiologie%20des%20addictions.pdf> >
103. OLFSON M., KING M., SCHOENBAUM M. « Benzodiazepine use in the United States. » *JAMA Psychiatry*. 1 février 2015. Vol. 72, n°2, p. 136-142
104. OLSSON I. N., RUNNAMO R., ENGFELDT P. « Medication quality and quality of life in the elderly, a cohort study. » *Health and Quality of Life Outcomes*. 2011. Vol. 9, p. 95
105. PATERNITI S., DUFOUIL C., ALPEROVITCH A. « Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. » *Journal of Clinical Psychopharmacology*. juin 2002. Vol. 22, n°3, p. 285-293.
106. PAT MCANDREWS M., WEISS R. T., SANDOR P., TAYLOR A., CARLEN P. L., SHAPIRO C. M. « Cognitive effects of long-term benzodiazepine use in older adults. » *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2003. Vol. 18, n°1, p. 51-57
107. PELISSOLO A., MANIERE F., BOUTGES B., ALLOUCHE M., RICHARD-BERTHE C., CORRUBLE E. « Troubles anxieux et dépressifs chez 4 425 patients

consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale. » *L'Encéphale*. février 2007. Vol. 33, n°1, p. 32-38

108. PRUDENT M. « Iatrogénie médicamenteuse potentielle chez le sujet de 75 ans et plus : responsabilité des psychotropes. » *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. avril 2008. Vol. 56, n°2, p. 132
109. PRUDENT M., DRAME M., JOLLY D., TRENQUE T., PARJOIE R., LANG P.-O., SOMME D., LANIECE I., GAUVAIN J.-B., NOVELLA J.-L. « Consommation de médicaments potentiellement inappropriés chez des sujets âgés hospitalisés en France. Une analyse transversale d'une cohorte prospective multicentrique (Cohorte SAFES). » *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. mai 2009. Vol. 57, Supplement 1, p. S49
110. QUENEAU P. « La thérapeutique est aussi la science et l'art de "dé-prescrire". » *La Presse Médicale*. mai 2004. Vol. 33, n°9, Part 1, p. 583-585
111. QUENEAU P., DOUCET J., PAILLE F. « Quand « déprescrire » les médicaments chez les personnes âgées pour améliorer leur santé ? ». *Bulletin de l'Académie nationale de médecine*. 2007. Vol. 191, n°2, p. 271-285.
112. REEVE E., SHAKIB S., HENDRIX I., ROBERTS M. S., WIESE M. D. « The benefits and harms of deprescribing. » *The Medical Journal of Australia*. 6 octobre 2014a. Vol. 201, n°7, p. 386-389.
113. REEVE E., SHAKIB S., HENDRIX I., ROBERTS M. S., WIESE M. D. « Review of deprescribing processes and development of an evidence-based, patient-centred deprescribing process. » *British Journal of Clinical Pharmacology* octobre 2014b. Vol. 78, n°4, p. 738-747
114. REEVE E., SHAKIB S., HENDRIX I., ROBERTS M. S., WIESE M. D. « Development and validation of the patients' attitudes towards deprescribing (PATD) questionnaire. » *The International Journal of Pharmacy Practice*. février 2013. Vol. 35, n°1, p. 51-56
115. REEVE E., TO J., HENDRIX I., SHAKIB S., ROBERTS M. S., WIESE M. D. « Patient barriers to and enablers of deprescribing: a systematic review. » *Drugs Aging*. octobre 2013. Vol. 30, n°10, p. 793-807
116. REEVE E., WIESE M. D. « Benefits of deprescribing on patients' adherence to medications. » *International Journal of Clinical Pharmacy*. février 2014. Vol. 36, n°1, p. 26-29
117. REEVE E., WIESE M. D., HENDRIX I., ROBERTS M. S., SHAKIB S. « People's attitudes, beliefs, and experiences regarding polypharmacy and willingness to Deprescribe. » *Journal of the American Geriatrics Society*. septembre 2013. Vol. 61, n°9, p. 1508-1514
118. REY L. « Médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée : analyse de prévalence à partir des prescriptions médicales de ville. » 25 septembre 2012. p. 92. <http://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00738491/document>
119. ROSENBERG P. B. « Benzodiazepine exposure increases risk of Alzheimer's disease. » *Evidence-Based Medicine*. 9 février 2015

120. ROSENBERG P. B., MIELKE M. M., HAN D., LEOUTSAKOS J. S., LYKETSOS C. G., RABINS P. V., ZANDI P. P., BREITNER J. C. S., NORTON M. C., WELSH-BOHMER K. A., ZUCKERMAN I. H., RATTINGER G. B., GREEN R. C., CORCORAN C., TSCHANZ J. T. « The association of psychotropic medication use with the cognitive, functional, and neuropsychiatric trajectory of Alzheimer's disease. » *International Journal of Geriatric Psychiatry*. décembre 2012. Vol. 27, n°12, p. 1248-1257
121. SANCAR F., ERICKSEN S. S., KUCKEN A. M., TEISSERE J. A., CZAJKOWSKI C. « Structural Determinants for High-Affinity Zolpidem Binding to GABA-A receptors. » *Molecular Pharmacology*. 1 janvier 2007. Vol. 71, n°1, p. 38-46
122. SANNA E., BUSONERO F., TALANI G., CARTA M., MASSA F., PEIS M., MACIOCCO E., BIGGIO G. « Comparison of the effects of zaleplon, zolpidem, and triazolam at various GABAA receptor subtypes. » *European Journal of Pharmacology*. 13 septembre 2002. Vol. 451, n°2, p. 103-110
123. SCHULING J., GEBBEN H., VEEHOF L. J. G., HAAIJER-RUSKAMP F. M. « Deprescribing medication in very elderly patients with multimorbidity: the view of Dutch GPs. A qualitative study. » *BMC family practice*. 2012. Vol. 13, p. 56
124. SCOTT I. A., ANDERSEN K., FREEMAN C. R., STOWASSER D. A. « First do no harm: a real need to deprescribe in older patients. » *The Medical Journal of Australia*. 6 octobre 2014. Vol. 201, n°7, p. 390-392.
125. SCOTT I. A., GRAY L. C., MARTIN J. H., PILLANS P. I., MITCHELL C. A. « Deciding when to stop: towards evidence-based deprescribing of drugs in older populations. » *Evidence-Based Medicine*. août 2013. Vol. 18, n°4, p. 121-124
126. SCOTT I. A., HILMER S. N., REEVE E., POTTER K., LE COUTEUR D., RIGBY D., GNJIDIC D., DEL MAR C. B., ROUGHEAD E. E., PAGE A., JANSEN J., MARTIN J. H. « Reducing Inappropriate Polypharmacy: The Process of Deprescribing. » *JAMA internal medicine*. 23 mars 2015
127. SEMOUN O., SEVILLA-DEDIEU C. « Psychotropes chez les 65 ans et plus : une majorité de prescriptions inappropriées, France. » *Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique*. septembre 2012. Vol. 60, Supplément 2, p. S79
128. SENON J.-L., GOMES J. « Benzodiazépines : des recommandations à la réalité clinique. » *L'Encéphale*. septembre 2011. Vol. 37, n°4, Supplément 2, p. H32
129. SERMET C., CREDES. *La polyopathie des personnes âgées*. Paris, France : CREDES, 1994. 22 p. ISBN : 2-87812-125-2.
130. SERRA É., CARON N., TINCQ R., DOUAY L. « Table d'équivalence des benzodiazépines. À propos du clonazépam. » *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. septembre 2012. Vol. 13, n°4, p. 181-184
131. SPINEWINE A., SCHMADER K. E., BERBER N., HUGUES C., LAPANE K. L., SWINE C., HANLON J. T. « Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? ». *The Lancet*. 20 juillet 2007. Vol. 370, n°9582, p. 173-184
132. STAHL S. *Psychopharmacologie essentielle* (4° Éd.) STAHL Stephen M.: Librairie Lavoisier. , 2015

133. STAHL S. M. *Psychopharmacologie essentielle Bases neuroscientifiques et applications pratiques-2ème édition*: MÉDECINE SCIENCES PUBLICATIONS / LAVOISIER, 2010.
134. STEWART R., NIESSEN W. J. M., BROER J., SNIJDERS T. A. B., HAAIJER-RUSKAMP F. M., MEYBOOM-DE JONG B. « General Practitioners reduced benzodiazepine prescriptions in an intervention study: a multilevel application. » *Journal of Clinical Epidemiology*. octobre 2007. Vol. 60, n°10, p. 1076.e1-1076.e10
135. THOMPSON W., FARRELL B. « Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? ». *The Canadian Journal of Hospital Pharmacy*. mai 2013. Vol. 66, n°3, p. 201-202.
136. TRINH-DUC A., DOUCET J., BANNWARTH B., TROMBERT-PAVIOT B., CARPENTIER F., BOUGET J., QUENEAU P. « Admissions des sujets âgés aux Services d'Accueil des Urgences pour effets indésirables médicamenteux. » *Thérapie*. septembre 2007. Vol. 62, n°5, p. 437-441
137. VAILLE-PERRET E., TOURTAUCHAUX R., GALLAND F., LEVALLOIS S., BONEBEAU S., CHOPINEAU J., JALENQUES I. « Les neuroleptiques dans une unité de psychiatrie pour sujets âgés de plus de 60 ans : étude de leur prescription, règles de bon usage. » *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*. novembre 2007. Vol. 165, n°9, p. 664-670
138. VERDOUX H., LAGNAOUI R., BEGAUD B. « Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. » *Psychological Medicine*. avril 2005. Vol. null, n°03, p. 307-315
139. VERMASSEN N. « Quels bénéfices pour leurs patients attendent les médecins généralistes lorsqu'ils prescrivent un traitement par benzodiazépines? (étude réalisée par entretiens auprès de médecins généralistes du Puy-de-Dôme). » Thèse d'exercice, 2010. <http://hdl.handle.net/10068/852938>
140. VICTORRI-VIGNEAU C., DAILLY E., VEYRAC G., JOLLIET P. « Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. » *British Journal of Clinical Pharmacology* août 2007. Vol. 64, n°2, p. 198-209
141. VICTORRI-VIGNEAU C., GERARDIN M., ROUSSELET M., GUERLAIS M., BRONNEC M., JOLLIET P. « An update on Zolpidem abuse and dependence. » *J Addict Dis*. 27 janvier 2014. <http://dx.doi.org/10.1080/10550887.2014.882725> >
142. VIDAL. *Dictionnaire VIDAL* 91ème édition: Vidal, 2015. 3648 p.
143. VLAINIC J., JEMBREK M. J., VLAINIC T., STRAC D. Š., PERICIC D. « Differential effects of short- and long-term zolpidem treatment on recombinant $\alpha 1\beta 2\gamma 2s$ subtype of GABA(A) receptors in vitro. » *Acta pharmacologica Sinica*. décembre 2012. Vol. 33, n°12, p. 1469-1476
144. VAN VLIET P., VAN DER MAST R. C., VAN DEN BROEK M., WESTERNDOP R. G. J., DE CRAEN A. J. M. « Use of benzodiazepines, depressive symptoms and cognitive function in old age. » *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2009. Vol. 24, n°5, p. 500-508

145. WILLEBOIS S. *Pharmacologie et vieillissement (cours DCEM4, module gériatrie, faculté de médecine de LIMOGES)*. 2010.
146. WOODWARD M. C. « Deprescribing: achieving better health outcomes for older people through reducing medications. », 2003. *Journal of Pharmacy Practice and Research*, Vol. 33, No. 4, 2003 Dec: 323-8
147. WRIGHT B. T., GLUSZEK C. F., HELDT S. A. « The effects of repeated zolpidem treatment on tolerance, withdrawal-like symptoms, and GABAA receptor mRNAs profile expression in mice: Comparison with diazepam. » *Psychopharmacology* février 2013. p. 1-13. Disponible sur : < <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-014-3473-x> >
148. ZANDSTRA S. M., FURER J. W., LISDONK E. H., HOF M., BOR J. H. J., WEEL C., ZITMAN F. G. « Different study criteria affect the prevalence of benzodiazepine use. » *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. mars 2002. Vol. 37, n°3, p. 139-144.
149. ZHAO Y., WANG Z., DAI J., CHEN L., HUANG Y., ZHAN Z. « Beneficial effects of benzodiazepine diazepam on chronic stress-induced impairment of hippocampal structural plasticity and depression-like behavior in mice. » *Behavioural Brain Research*. 17 mars 2012. Vol. 228, n°2, p. 339-350
150. « Zolpidem : classé comme psychotrope à risque d'abus. » *La revue Prescrire* 15 décembre 2002 *Revue Prescrire* 2002 ; 22 (234) ; 819. 2002

Table des annexes

ANNEXE 1. LISTE DES CRITERES DE BEERS 2012.....	145
ANNEXE 2. MISE A JOUR 2012 DES MEDICAMENTS DE LA LISTE FRANÇAISE DE LAROCHE DES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES.....	149
ANNEXE 3. MEMOBENZO PROPOSE PAR LA CNAM EN OCTOBRE 2014 AUX MEDECINS GENERALISTES.....	153
ANNEXE 4. CRITERES COMPARATIFS DES DSM-IV-R ET 5 DES ADDICTIONS ET TROUBLES LIES A UNE SUBSTANCE (CALVET, 2013).....	155

AGS BEERS CRITERIA FOR POTENTIALLY INAPPROPRIATE MEDICATION USE IN OLDER ADULTS

FROM THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY

This clinical tool, based on *The AGS 2012 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults (AGS 2012 Beers Criteria)*, has been developed to assist healthcare providers in improving medication safety in older adults. Our purpose is to inform clinical decision-making concerning the prescribing of medications for older adults in order to improve safety and quality of care.

Originally conceived in 1991 by the late Mark Beers, MD, a geriatrician, the *Beers Criteria* catalogues medications that cause adverse drug events in older adults due to their pharmacologic properties and the physiologic changes of aging. In 2011, the AGS undertook an update of the criteria, assembling a team of experts and funding the development of the AGS 2012 *Beers Criteria* using an enhanced, evidence-based methodology. Each criterion is rated (quality of evidence and strength of evidence) using the American College of Physicians' Guideline Grading System, which is based on the GRADE scheme developed by Guyatt et al.

The full document together with accompanying resources can be viewed online at www.americangeriatrics.org.

INTENDED USE

The goal of this clinical tool is to improve care of older adults by reducing their exposure to Potentially Inappropriate Medications (PIMs).

- This should be viewed as a guide for identifying medications for which the risks of use in older adults outweigh the benefits.
- These criteria are not meant to be applied in a punitive manner.
- This list is not meant to supersede clinical judgment or an individual patient's values and needs. Prescribing and managing disease conditions should be individualized and involve shared decision-making.
- These criteria also underscore the importance of using a team approach to prescribing and the use of non-pharmacological approaches and of having economic and organizational incentives for this type of model.
- Implicit criteria such as the STOPP/START criteria and Medication Appropriateness Index should be used in a complementary manner with the 2012 AGS *Beers Criteria* to guide clinicians in making decisions about safe medication use in older adults.

The criteria are not applicable in all circumstances (eg, patients receiving palliative and hospice care). If a clinician is not able to find an alternative and chooses to continue to use a drug on this list in an individual patient, designation of the medication as potentially inappropriate can serve as a reminder for close monitoring so that the potential for an adverse drug effect can be incorporated into the medical record and prevented or detected early.

Organ System/ Therapeutic Category/Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Anticholinergics (excludes TCAs)	Avoid.
First-generation antihistamines (as single agent or as part of combination products)	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; increased risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects/toxicity.
■ Brompheniramine	
■ Carbinoxamine	
■ Chlorpheniramine	
■ Clemastine	
■ Cyproheptadine	
■ Dexbrompheniramine	
■ Dextchlorpheniramine	
■ Diphenhydramine (oral)	
■ Doxylamine	
■ Hydroxyzine	
■ Promethazine	
■ Triprolidine	
■ Antiparkinson agents	
■ Benztropine (oral)	
■ Trihexyphenidyl	
	Avoid. Not recommended for prevention of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more effective agents available for treatment of Parkinson disease. QE = Moderate; SR = Strong

Table 1 (Continued from page 1)

Organ System/ Therapeutic Category/Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Antispasmodics	Avoid except in short-term palliative care to decrease oral secretions. Highly anticholinergic, uncertain effectiveness. QE = Moderate; SR = Strong
■ Belladonna alkaloids	
■ Clidinium-chlorzazepoxide	
■ Dicyclomine	
■ Hyoscynamine	
■ Propantheline	
■ Scopolamine	
Antithrombotics	
Dipyridamole, oral short-acting* (does not apply to the extended-release combination with aspirin)	Avoid. May cause orthostatic hypotension; more effective alternatives available; IV form acceptable for use in cardiac stress testing. QE = Moderate; SR = Strong
Ticlopidine*	Avoid. Safer effective alternatives available. QE = Moderate; SR = Strong
Anti-infective	
Nitrofurantoin	Avoid for long-term suppression; avoid in patients with CrCl <60 mL/min. Potential for pulmonary toxicity; safer alternatives available; lack of efficacy in patients with CrCl <60 mL/min due to inadequate drug concentration in the urine. QE = Moderate; SR = Strong
Cardiovascular	
Alpha blockers	
■ Doxazosin	
■ Prazosin	
■ Terazosin	
Alpha agonists	
■ Clonidine	
■ Guanabenz*	
■ Guanfacine*	
■ Methyldopa*	
■ Reserpine (>0.1 mg/day)*	
Antiarrhythmic drugs (Class Ia, Ic, III)	
■ Amiodarone	
■ Dofetilide	
■ Dronedarone	
■ Flecainide	
■ Ibutilide	
■ Propafenone	
■ Quinidine	
■ Sotalol	
■ Disopyramide*	
	Avoid antiarrhythmic drugs as first-line treatment of atrial fibrillation. Data suggest that rate control yields better balance of benefits and harms than rhythm control for most older adults. Amiodarone is associated with multiple toxicities, including thyroid disease, pulmonary disorders, and QT interval prolongation. QE = High; SR = Strong
Dronedarone	Avoid. Disopyramide is a potent negative inotrope and therefore may induce heart failure in older adults; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred. QE = Low; SR = Strong
	Avoid in patients with permanent atrial fibrillation or heart failure. Worse outcomes have been reported in patients taking dronedarone who have permanent atrial fibrillation or heart failure. In general, rate control is preferred over rhythm control for atrial fibrillation. QE = Moderate; SR = Strong
Digoxin >0.125 mg/day	Avoid. In heart failure, higher dosages associated with no additional benefit and may increase risk of toxicity; decreased renal clearance may increase risk of toxicity. QE = Moderate; SR = Strong

Therapeutic Category/Drug(s)	Organ System/ Therapeutic Category/Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Nifedipine, immediate release*		Avoid. Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia. QE = High; SR = Strong
Spirinolactone >25 mg/day		Avoid in patients with heart failure or with a CrCl <30 mL/min. In heart failure, the risk of hyperkalemia is higher in older adults if taking >25 mg/day. QE = Moderate; SR = Strong
Central Nervous System		
Tertiary TCAs, alone or in combination:		
■ Amitriptyline		Avoid.
■ Clordiazepoxide-amitriptyline		Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; the safety profile of low-dose doxepin (≤ 6 mg/day) is comparable to that of placebo.
■ Clomipramine		QE = High; SR = Strong
■ Doxepin >6 mg/day		
■ Imipramine		
■ Perphenazine-amitriptyline		
■ Trimipramine		
Antipsychotics, first- (conventional) and second- (atypical) generation (see online for full text)		Avoid use for behavioral problems of dementia unless non-pharmacologic options have failed and patient is threat to self or others. Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia. QE = Moderate; SR = Strong
Thioridazine		Avoid.
Mesoridazine		Highly anticholinergic and greater risk of QT-interval prolongation. QE = Moderate; SR = Strong
Barbiturates		Avoid.
■ Amobarbital*		High rate of physical dependence; tolerance to sleep benefits; greater risk of overdose at low dosages.
■ Butabarbital*		QE = High; SR = Strong
■ Butalbital		
■ Mephobarbital*		
■ Pentobarbital*		
■ Phenobarbital		
■ Secobarbital*		
Benzodiazepines		Avoid benzodiazepines (any type) for treatment of insomnia, agitation, or delirium.
Short- and intermediate-acting:		Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents. In general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle accidents in older adults.
■ Alprazolam		May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep disorders, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, perioperative anesthesia, end-of-life care.
■ Estazolam		QE = High; SR = Strong
■ Lorazepam		
■ Oxazepam		
■ Temazepam		
■ Triazolam		
Long-acting:		
■ Chlorazepate		
■ Clordiazepoxide		
■ Clordiazepoxide-amitriptyline		
■ Clonidine-chlordiazepoxide		
■ Clonazepam		
■ Diazepam		
■ Flurazepam		
■ Quazepam		
Chloral hydrate*		Avoid. Tolerance occurs within 10 days and risk outweighs the benefits in light of overdose with doses only 3 times the recommended dose. QE = Low; SR = Strong
Meprobamate		Avoid. High rate of physical dependence; very sedating. QE = Moderate; SR = Strong

Therapeutic Category/Drug(s)	Organ System/ Therapeutic Category/Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Nonbenzodiazepine hypnotics		Avoid chronic use (>90 days) Benzodiazepine-receptor agonists that have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (e.g., delirium, falls, fractures); minimal improvement in sleep latency and duration. QE = Moderate; SR = Strong
Eszopiclone		
Zolpidem		
Zaleplon		
Ergot mesylates*		Avoid. Lack of efficacy. QE = High; SR = Strong
Isoxsuprine*		
Endocrine		
Androgens		Avoid unless indicated for moderate to severe hypogonadism.
■ Methyltestosterone*		Potential for cardiac problems and contraindicated in men with prostate cancer.
■ Testosterone		QE = Moderate; SR = Weak
Desiccated thyroid		Avoid. Concerns about cardiac effects; safer alternatives available. QE = Low; SR = Strong
Estrogens with or without progestins		Avoid oral and topical patch. Topical vaginal cream: Acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for the management of dyspareunia, lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms. Evidence of carcinogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women. Evidence that vaginal estrogens for treatment of vaginal dryness is safe and effective in women with breast cancer, especially at doses of estradiol <25 mcg twice weekly. QE = High (Oral and Patch), Moderate (Topical); SR = Strong (Oral and Patch), Weak (Topical)
Growth hormone		Avoid, except as hormone replacement following pituitary gland removal. Effect on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecostasia, impaired fasting glucose. QE = High; SR = Strong
Insulin, sliding scale		Avoid. Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting. QE = Moderate; SR = Strong
Megestrol		Avoid. Minimal effect on weight; increases risk of thrombotic events and possibly death in older adults. QE = Moderate; SR = Strong
Sulfonyleureas, long-duration		Avoid. Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes SIADH
■ Chlorpropamide		Glyburide: higher risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults. QE = High; SR = Strong
■ Glyburide		
Gastrointestinal		
Metoclopramide		Avoid, unless for gastroparesis. Can cause extrapyramidal effects including tardive dyskinesia; risk may be further increased in frail older adults. QE = Moderate; SR = Strong
Mineral oil, given orally		Avoid. Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available. QE = Moderate; SR = Strong
Trimethobenzamide		Avoid. One of the least effective antiemetic drugs; can cause extrapyramidal adverse effects. QE = Moderate; SR = Strong

Therapeutic Category/Drug(s)	Organ System/ Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Pain Medications		
Meperidine		Avoid. Not an effective oral analgesic in dosages commonly used; may cause neurotoxicity; safer alternatives available. QE = High; SR = Strong
Non-COX-selective NSAIDs, oral		Avoid chronic use unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton pump inhibitor or misoprostol).
<ul style="list-style-type: none"> ■ Aspirin >325 mg/day ■ Diclofenac ■ Diflunisal ■ Etodolac ■ Fenoprofen ■ Ibuprofen ■ Ketoprofen ■ Maclofenamate ■ Mefenamic acid ■ Meloxicam ■ Nabumetone ■ Naproxen ■ Oxaprozin ■ Piroxicam ■ Sulfindac ■ Tolmetin 		Increases risk of GI bleeding/peptic ulcer disease in high-risk groups, including those ≥75 years old or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents. Use of proton pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper GI ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in approximately 1% of patients treated for 3–6 months, and in about 2%–4% of patients treated for 1 year. These trends continue with longer duration of use. QE = Moderate; SR = Strong
Indomethacin Ketorolac, includes parenteral		Avoid. Increases risk of GI bleeding/peptic ulcer disease in high-risk groups (See Non-COX selective NSAIDs) Of all the NSAIDs, indomethacin has most adverse effects. QE = Moderate (Indomethacin), High (Ketorolac); SR = Strong
Pentazocine*		Avoid. Opioid analgesic that causes CNS adverse effects, including confusion and hallucinations, more commonly than other narcotic drugs; is also a mixed agonist and antagonist; safer alternatives available. QE = Low; SR = Strong
Skeletal muscle relaxants		Avoid. Most muscle relaxants poorly tolerated by older adults, because of anticholinergic adverse effects, sedation, increased risk of fractures; effectiveness at dosages tolerated by older adults is questionable. QE = Moderate; SR = Strong
<ul style="list-style-type: none"> ■ Carisoprodol ■ Chlorzoxazone ■ Cyclobenzaprine ■ Metaxalone ■ Methocarbamol ■ Orphenadrine 		
*Infrequently used drugs: Table 1 Abbreviations: ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB, angiotensin receptor blockers; CNS, central nervous system; COX, cyclooxygenase; CrCl, creatinine clearance; GI, gastrointestinal; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SR, Strength of Recommendation; TCAs, tricyclic antidepressants; QE, Quality of Evidence		

Disease or Syndrome	Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Cardiovascular		
Heart failure	NSAIDs and COX-2 inhibitors	Avoid.
	Non-dihydropyridine CCBs (avoid only for systolic heart failure)	Potential to promote fluid retention and/or exacerbate heart failure.
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Diltiazem ■ Verapamil 	QE = Moderate (NSAIDs, CCBs, Dronedarone), High (Thiazolidinediones [glitazones]); Low (Cilostazol); SR = Strong
	<ul style="list-style-type: none"> ■ Pioglitazone, rosiglitazone ■ Cilostazol ■ Dronedarone 	

Disease or Syndrome	Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Syncope	Acetylcholinesterase inhibitors (AChEIs) Peripheral alpha blockers <ul style="list-style-type: none"> ■ Doxazosin ■ Prazosin ■ Terazosin Tertiary TCAs Chlorpromazine, thioridazine, and olanzapine	Avoid. Increases risk of orthostatic hypotension or bradycardia. QE = High (Alpha blockers), Moderate (AChEIs, TCAs and antipsychotics); SR = Strong (AChEIs and TCAs), Weak (Alpha blockers and antipsychotics)
Central Nervous System		
Chronic seizures or epilepsy	Bupropion Chlorpromazine Clozapine Maprotiline Olanzapine Thioridazine Thiothixene Tramadol	Avoid. Lowers seizure threshold; may be acceptable in patients with well-controlled seizures in whom alternative agents have not been effective. QE = Moderate; SR = Strong
Delirium	All TCAs Anticholinergics (see online for full list) Benzodiazepines Chlorpromazine Corticosteroids H ₂ -receptor antagonist Meperidine Sedative hypnotics Thioridazine	Avoid. Avoid in older adults with or at high risk of delirium because of inducing or worsening delirium in older adults; if discontinuing drugs used chronically, taper to avoid withdrawal symptoms. QE = Moderate; SR = Strong
Dementia & cognitive impairment	Anticholinergics (see online for full list) Benzodiazepines H ₂ -receptor antagonists Zolpidem Antipsychotics, chronic and as-needed use	Avoid. Avoid due to adverse CNS effects Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia unless non-pharmacologic options have failed and patient is a threat to themselves or others. Antipsychotics are associated with an increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and mortality in persons with dementia. QE = High; SR = Strong
History of falls or fractures	Anticonvulsants Antipsychotics Benzodiazepines Nonbenzodiazepine hypnotics <ul style="list-style-type: none"> ■ Eszopiclone ■ Zaleplon ■ Zolpidem TCAs/SSRIs	Avoid unless safer alternatives are not available; avoid anticonvulsants except for seizure. Ability to produce ataxia, impaired psychomotor function, syncope, and additional falls; shorter-acting benzodiazepines are not safer than long-acting ones. QE = High; SR = Strong
Insomnia	Oral decongestants Pseudoephedrine Phenylephrine Stimulants <ul style="list-style-type: none"> ■ Amphetamine ■ Methylphenidate ■ Pemoline ■ Theobromine ■ Theophylline ■ Caffeine TCAs/SSRIs	Avoid. CNS stimulant effects. QE = Moderate; SR = Strong
Parkinson's disease	All antipsychotics (see online publication for full list, except for quetiapine and clozapine) <ul style="list-style-type: none"> ■ Antiemetics ■ Metoclopramide ■ Prochlorperazine ■ Promethazine 	Avoid. Dopamine receptor antagonists with potential to worsen parkinsonian symptoms. Quetiapine and clozapine appear to be less likely to precipitate worsening of Parkinson disease. QE = Moderate; SR = Strong

Disease or Syndrome	Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Gastrointestinal		
Chronic constipation	<ul style="list-style-type: none"> Oral antimuscarinics for urinary incontinence ■ Darifenacin ■ Fesoterodine ■ Oxybutynin (oral) ■ Solifenacin ■ Tolterodine ■ Trospium Nondihydropyridine CCB ■ Diltiazem ■ Verapamil First-generation antihistamines as single agent or part of combination products ■ Brompheniramine (various) ■ Carbinoxamine ■ Chlorpheniramine ■ Clemastine (various) ■ Cyproheptadine ■ Dexbrompheniramine ■ Dextchlorpheniramine (various) ■ Diphenhydramine ■ Doxylamine ■ Hydroxyzine ■ Promethazine ■ Triprolidine 	<p>Avoid unless no other alternatives.</p> <p>Can worsen constipation; agents for urinary incontinence; antimuscarinics overall differ in incidence of constipation; response variable; consider alternative agent if constipation develops.</p> <p><i>QE = High (For Urinary Incontinence), Moderate/Low (All Others); SR = Strong</i></p>
History of gastric or duodenal ulcers	<ul style="list-style-type: none"> Anticholinergics/antispasmodics (see online for full list of drugs with strong anticholinergic properties) ■ Antipsychotics ■ Belladonna alkaloids ■ Clidinium-chlordiazepoxide ■ Dicyclomine ■ Hyoscyamine ■ Propantheline ■ Scopolamine ■ Tertiary TCAs (amitriptyline, clomipramine, doxepin, imipramine, and trimipramine) 	<p>Avoid unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol).</p> <p>May exacerbate existing ulcers or cause new/additional ulcers.</p> <p><i>QE = Moderate, SR = Strong</i></p>
Kidney/Urinary Tract		
Chronic kidney disease stages IV and V	<ul style="list-style-type: none"> NSAIDs Triamterene (alone or in combination) 	<p>Avoid.</p> <p>May increase risk of kidney injury.</p> <p>May increase risk of acute kidney injury.</p> <p><i>QE = Moderate (NSAIDs), Low (Triamterene); SR = Strong (NSAIDs), Weak (Triamterene)</i></p>
Urinary incontinence (all types) in women	<ul style="list-style-type: none"> Estrogen oral and transdermal (excludes intravaginal estrogen) 	<p>Avoid in women.</p> <p>Aggravation of incontinence.</p> <p><i>QE = High; SR = Strong</i></p>

Disease or Syndrome	Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Lower urinary tract symptoms, benign prostatic hyperplasia	<ul style="list-style-type: none"> Inhaled anticholinergic agents Strongly anticholinergic drugs, except antimuscarinics for urinary incontinence (see Table 9 for complete list). 	<p>Avoid in men.</p> <p>May decrease urinary flow and cause urinary retention.</p> <p><i>QE = Moderate; SR = Strong (Inhaled agents), Weak (All others)</i></p>
Stress or urinary incontinence	<ul style="list-style-type: none"> Alpha-blockers ■ Doxazosin ■ Prazosin ■ Terazosin 	<p>Avoid in women.</p> <p>Aggravation of incontinence.</p> <p><i>QE = Moderate; SR = Strong</i></p>

Table 2 Abbreviations: CCBs, calcium channel blockers; AChEIs, acetylcholinesterase inhibitors; CNS, central nervous system; COX, cyclooxygenase; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; SR, Strength of Recommendation; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; TCAs, tricyclic antidepressants; QE, Quality of Evidence

TABLE 3: 2012 AGS Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medications to Be Used with Caution in Older Adults

Drug(s)	Recommendation, Rationale, Quality of Evidence (QE) & Strength of Recommendation (SR)
Aspirin for primary prevention of cardiac events	<p>Use with caution in adults ≥80 years old.</p> <p>Lack of evidence of benefit versus risk in individuals ≥80 years old.</p> <p><i>QE = Low; SR = Weak</i></p>
Dabigatran	<p>Use with caution in adults ≥75 years old or if CrCl <30 mL/min.</p> <p>Increased risk of bleeding compared with warfarin in adults ≥75 years old; lack of evidence for efficacy and safety in patients with CrCl <30 mL/min</p> <p><i>QE = Moderate; SR = Weak</i></p>
Prasugrel	<p>Use with caution in adults ≥75 years old.</p> <p>Greater risk of bleeding in older adults; risk may be offset by benefit in highest-risk older patients (eg, those with prior myocardial infarction or diabetes).</p> <p><i>QE = Moderate; SR = Weak</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> Antipsychotics ■ Carbamazepine ■ Carboplatin ■ Cisplatin ■ Mirzapine ■ SSRIs ■ TCAs ■ Vincristine 	<p>Use with caution.</p> <p>May exacerbate or cause SIADH or hyponatremia; need to monitor sodium level closely when starting or changing dosages in older adults due to increased risk.</p> <p><i>QE = Moderate; SR = Strong</i></p>
Vasodilators	<p>Use with caution.</p> <p>May exacerbate episodes of syncope in individuals with history of syncope.</p> <p><i>QE = Moderate; SR = Weak</i></p>

Table 3 Abbreviations: CrCl, creatinine clearance; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors; SR, Strength of Recommendation; TCAs, tricyclic antidepressants; QE, Quality of Evidence

The American Geriatrics Society gratefully acknowledges the support of the John A. Hartford Foundation, Retirement Research Foundation and Robert Wood Johnson Foundation.

AGS THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY
 Geriatrics Health Professionals
 Leading change. Improving care for older adults.

40 Fulton Street, 18th Floor
 New York, NY 10038
 800-247-4779 or 212-308-1414
 www.americangeriatrics.org



Annexe 2. Mise à jour 2012 des médicaments de la liste française de Laroche des médicaments potentiellement inappropriés

Critère / DCI	Classe thérapeutique	Spécialités	Raisons	Alternatives thérapeutiques
Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable				
<i>Antalgiques</i>				
1 Indométacine par voie générale	AINS indolique	CHRONO INDOCID, INDO PAED, INDOCID, INDOCIN	EI neuropsychiques, à éviter chez les personnes âgées. Prescription de 2ème intention.	Autres AINS sauf phénylbutazone
2 Phénylbutazone	AINS pyrazolé	BUTAZOLIDINE, DEXTRARINE pmd	EI hématologiques sévères, à éviter.	Autres AINS sauf indométacine par voie générale
3 Association d'au moins 2 AINS			Pas d'augmentation de l'efficacité et multiplication du risque d'EI.	Un seul AINS
<i>Médicaments ayant des propriétés anticholinergiques</i>				
4 Clomipramine, amoxapine, amitriptyline, maprotiline, dosulépine, doxépine, trimipramine, imipramine	Antidépresseurs imipraminiques	ANAFRANIL, DEFANYL, LAROXYL, ELAVIL, LUDIOMIL, PROTHIADEN, QUITAXON, SURMONTIL, TOFRANIL	Effets anticholinergiques et effets cardiaques sévères. Les antidépresseurs imipraminiques semblent plus efficaces que les IRS sur certaines dépressions, toutefois le rapport bénéfice/risque chez les personnes âgées est moins favorable. Prescription de 2ème intention.	Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine (IRS) : fluoxétine (PROZAC), citalopram (SEROPRAM), paroxétine (DEROXAT), sertraline (ZOLOFT), fluvoxamine (FLOXYFRAL), escitalopram (SEROPLEX) ; Inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) : venlafaxine (EFFEXOR), milnacipran (IXEL), duloxétine (CYMBALTA)
5 Chlorpromazine, fluphénazine, propérialazine, lévomépromazine, pipotiazine, cyamémazine, perphénazine	Neuroleptiques phénothiazines	LARGACTIL, MODECATE, NEULEPTIL, NOZINAN, PIPORTIL, TERCIAN, DECENTAN (ATU)	Effets anticholinergiques. Prescription de 2ème intention.	Neuroleptiques non phénothiazines avec une activité anticholinergique moindre : clozapine (LEPONEX), risperidone (RISPERDAL), olanzapine (ZYPREXA-ARKOLAMYL), amisulpride (SOLIAN), quétiapine (XEROQUEL) ; meprobamate (EQUANIL, MEPROBAMATE)
6 Doxylamine ; allémazine . acéprométazine en association	Hypnotiques aux propriétés anticholinergiques	LIDENE, NOCTYL, DONORMYL ; THERALENE ; MEPRONIZINE	Effets anticholinergiques et effets négatifs sur la cognition	Hypnotiques benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
7 Prométhazine, méquitazine, allémazine, hydroxyzine, bromphéniramine, dexchlorphéniramine ± bétaméthasone, cyproheptadine	Anti-histaminiques H1	PHENERGAN, PRIMALAN, THERALENE, ATARAX, DIMEGAN, POLARAMINE ± CELESTAMINE, PERIACTINE	Effets anticholinergiques, somnolences, vertiges	Cétirizine (ZYRTEC, VIRLIX, ALAIRGIX...), desloratadine (AERIUS), loratadine (CLARITYNE)...
8 Oxybutinine, toltérodine, solifénacine	Antispasmodiques avec des propriétés anticholinergiques	DITROPAN, DRIPTANE, DETRUSITOL, VESICARE	Effets anticholinergiques, doivent être évités dans la mesure du possible	Trospium (CERIS) ou autre médicaments avec moins d'effet anticholinergique
9 Association de médicaments ayant des propriétés anti-cholinergiques			Association dangereuse chez les personnes âgées	Pas d'association
<i>Anxiolytiques, Hypnotiques</i>				

10	Bromozépam, diazépam, chlordiazépoxide, prazépam, clobazam, nordazépam, loflazépate, nitrazépam, flunitrazépam, ciorazépate, estazolam	Benzodiazépines et apparentés à longue demi-vie (~ 20 heures)	LEXOMIL (20h), VALIUM (30-150h), LIBRAX (20-24h), LYSANXIA (30-150h), URBANYL (20h), NORDAZ (30-150h), VICTAN (77h), MOGADON (16-48h), ROHYPNOL (16-35h), TRANXENE (30-150h), NUCTALON (17h)	Action plus marquée des benzodiazépines à longue demi-vie avec l'âge : augmentation du risque d'effets indésirables (sommolence, chute...)	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
Antihypertenseurs					
11	Méthildopa, clonidine, moxonidine, rilménidine	Anti-hypertenseurs à action centrale	ALDOMET, CATAPRESSAN, PHYSIOTENS, HYPERIUM,	Personnes âgées plus sensibles à ces médicaments : effet sédatif central, hypotension, bradycardie, syncope	Autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et réserpine
12	Nifédipine, nicardipine	Inhibiteurs calciques à libération Immédiate	ADALATE, TENORDATE, LOXEN 20mg	Hypotension orthostatique, accident coronaire ou cérébral	Autres anti-hypertenseurs, sauf antihypertenseurs à action centrale et réserpine
13	Réserpine	Autre (déplétion centrale et périphérique des stocks de catécholamines, avec levée des résistances artérielles périphériques)	TENSIONORME	Sommolence, syndrome dépressif et troubles digestifs	Autres anti-antihypertenseurs, sauf inhibiteurs calciques à libération immédiate et anti-hypertenseurs à action centrale
Antiarythmiques					
14	Digoxine > 0,125mg/j OU digoxine avec concentration plasmatique >1,2ng/ml	Glucoside cardiotonique	DIGOXINE NATIVELLE 0,250mg	Personnes âgées plus sensibles à l'action de la digoxine. Il est plus juste de considérer une dose de digoxine qui conduirait à une concentration plasmatique > 1,2 ng/ml comme inappropriée ; à défaut de cette information, la dose moyenne de 0,125 mg/j est recommandée pour minimiser le risque d'EI	Digoxine ≤ 0,125 mg/j (HEMIGOXINE NATIVELLE 0,125mg) OU digoxine avec concentration plasmatique entre 0,5 et 1,2 ng/ml
15	Disopyramide	Antiarythmique de classe Ia, inhibiteur des canaux sodiques	ISORYTHM, RYTHMODAN	Insuffisance cardiaque et effets anticholinergiques	Amiodarone (CORDARONE), autres anti-arythmiques
Antiagrégant plaquettaire					
16	Ticlopidine		TICLID	Et hématologiques et hépatiques sévères	Clopidogrel (PLAVIX), aspirine (KARDEGIC, ASPIRINE...)
Médicaments gastro-intestinaux					
17	Cimétidine	Antihistaminique H2	TAGAMET, STOMEDINE	Confusion, plus d'IM que les autres anti-H2	Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : omeprazole (MOPRAL), pantoprazole (INIPOMP, EUPANTOL), lansoprazole (LANZOR, OGAST), rabeprazole (PARIET), esomeprazole (INEXIUM) ; éventuellement autres anti-H2 (ranitidine AZANTAC RANIPLEX, famotidine PEPCIDAC PEPCIDUO, nizatidine NIZAXID) ayant moins d'IM.
18	Bisacodyl ; docusate ; huile de ricin ; picosulfate ; laxatifs anthracéniques à base de cascara, sennosides, séné, bourdaine, aloès du Cap...	Laxatifs stimulants	CONTALAX, DULCOLAX ; JAMYLENE ; HUILE DE RICIN ; FRUCTINES ; FUCA, REX, TONILAX, PURSENNIDE, VALS, IDEOLAXYL, AGIOLAX, MODANE, SENOKOT, BOLDOFLORINE, DEPURATUM...	Exacerbation de l'irritation colique	Laxatifs osmotiques : lactulose (DUPHALAC, LAXARON), lectitol (IMPORTAL), pentaérythritol (AUXITRANS), macrogol (FORLAX, TRANSIPEG), sorbitol (SORBITOL)

<i>Hypoglycémisants</i>					
19	Glipizide	Sulfamide hypoglycémiant à longue durée d'action	OZIDIA LP (état d'équilibre à 5 jours)	Hypoglycémies prolongées	Sulfonamides hypoglycémisants à durée d'action courte ou intermédiaire : glibenclamide (DAONIL, 4-11h), gliclazide (DIAMICRON, 12-20h), glimépiride (AMAREL, 5-8h) ; metformine (GLUCOPHAGE) ; inhibiteurs de l'alpha-glucosidase : acarbose (GLUCOR), miglitol (DIASTABOL) ; insuline
<i>Autres relaxants musculaires</i>					
20	Méthocarbamol, baclofène, tétrazépam	Relaxants musculaires sans effet anticholinergique	LUMIRELAX, LIORESAL, MYOLASTAN, PANOS	Somnolence, chutes et troubles mnésiques (tétrazépam)	Thiocolchicoside (COLTRAMYL, MIOREL, MYOPLEGE), méphénésine (DECONTRACTYL)
<i>En fonction de la situation clinique</i>					
21	En cas d'hypertrophie de la prostate, de rétention urinaire chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques			Augmentation du risque de rétention urinaire aiguë	
22	En cas de glaucome par fermeture de l'angle : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34)			Augmentation du risque de glaucome aigu	
23	En cas d'incontinence urinaire : alpha-bloquants à visée cardiologique : urapidil (EUPRESSYL, MEDIATENSYL), prazosine (ALPRESS, MINIPRESS)			Aggravation de l'incontinence urinaire, hypotension orthostatique	
24	En cas de démence : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), antiparkinsoniens anticholinergiques (trihéxypénédiyle ARTANE PARKINANE, tropatépine LEPTICUR, bipéridène AKINETON), neuroleptiques sauf olanzapine (ZYPREXA, ARKOLAMYL) et risperidone (RISPERDAL), benzodiazépines et apparentés			Aggravation de l'état cognitif du malade	
25	En cas de constipation chronique : médicaments ayant des propriétés anticholinergiques (critères 4 à 9, 15, 29, 30, 34), anti-hypertenseurs à action centrale (critère 11)			Risque d'occlusion intestinale, hypotension orthostatique	
<i>Critère avec une efficacité discutable</i>					
26	Dihydroergotoxine ; dihydrergocryptine ; dihydroergocristine-raubasine ; ginkgo biloba ; ginkgo-troxerutine ; nicergoline ; naftidofuryl ; pentoxifylline ; piribédil ; moxislyte ; vinburnine ; troxerutine ; vincamine-rutoside ; piracétam	Vasodilatateurs cérébraux	HYDERGINE, VASOBRAL ; ISKEDYL ; TANAKAN, TRAMISAL, GINKGOGINK, VITALOGINK ; GINKOR FORT ; SERMION ; NAFTILUX, PRAXILENE, GEVATRAN, DIACTANE ; PENTOFLEX ; TRIVASTAL ; CARLYTENE ; CERVOXAN ; RHEOFLEX, VEINAMITOL ; VINCARUTIDE ; GABACET, NOOTROPYL	Pas d'efficacité clairement démontrée, pour la plupart risque d'hypotension orthostatique et de chutes chez les personnes âgées	Abstention médicamenteuse
<i>Critères avec un rapport bénéfice/risque défavorable et une efficacité discutable</i>					
<i>Anxiolytiques. Hypnotiques</i>					
27	Lorazépam >3mg/j, oxazépam >60mg/j, alprazolam >2mg/j, témezépam >15mg/j, clotiazépam >5mg/j, loprazolam >0,5mg/j, lormétazépam >0,5mg/j, zolpidem >5mg/j, zolpicon >3,75mg/j	Dose de benzodiazépines et apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire supérieure à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune	TEMESTA >3mg/j, SERESTA >60mg/j, XANAX >2mg/j, NORMISON >15mg/j, VERATRAN >5mg/j, HAVLANE >0,5mg/j, NOCTAMIDE >0,5mg/j, STILNOX >5mg/j, IMOVANE >3,75mg/j	Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables lors de l'augmentation de la dose journalière au-delà la demi-dose proposée chez l'adulte jeune	Benzodiazépines ou apparentés à demi-vie courte ou intermédiaire, à la dose inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune
<i>Médicaments gastro-intestinaux</i>					
28	Méprobamate		KAOLOGEAS	Somnolence, confusion	

29	Tiémonium-colchicine, scopolamine, cildinium bromure-chlordiazépoxide, dihexyvérine, belladone, diphénoxylyste-atropine	Antispasmodiques gastrointestinaux aux propriétés anticholinergiques	COLCHIMAX, SCOBUREN, SCOPODERM, LIBRAX, SPASMODEX, CEPHYL, LOMOTIL	Pas d'efficacité clairement démontrée, des effets indésirables anticholinergiques	Phloroglucinol (SPASFON, SOLISPASM, METEOXANE, SPASMOCALM), mébévérine (DUSPATALIN, SPASMOPRIV)
Autres médicaments aux propriétés anticholinergiques					
30	Diménhydrinate, diphenhydramine, métopimazine, alitazpride, méclozine	Anti-nauséux ayant des propriétés anticholinergiques	MERCALM, NAUSICALM, NAUTAMINE, VOGALENE, VOGALUB, PLITICAN, AGYRAX	Pas d'efficacité clairement démontrée ; syndromes anticholinergiques, confusion et sédation	Dompéridone (MOTILUM, BIPERIDYS...)
	Diphénhydramine, prométhazine, phéniramine, triprolidine, chlorphénamine	Anti-rhinite ayant des propriétés anticholinergiques	ACTIFED jour&nuit, ALGOTROPYL, PHENERGAN, FERVEK, ACTIFED rhume, HUMEX		Abstention, sérum physiologique
	Piméthixène, prométhazine, oxomémazine, chlorphénamine	Antitussif ayant des propriétés anticholinergiques	CALMIXENE, FLUISEDAL, TUSSISEDAL, RHINATHIOL, TOPLEXIL, HUMEX, HEXAPNEUMINE		Antitussifs non opiacés, non antihistaminiques : oxéladine (PAXELADINE)
	Méclozine	Anti-vertigineux ayant des propriétés anticholinergiques	AGYRAX		Béta-histine (BETASERC, EXTOVYL, LECTIL, SERC), acétylleucine (TANGANIL)
Antiagrégant plaquettaire					
31	Dipyridamole		ASASANTINE, CLERIDIUM, PERSANTINE	Moins efficace que l'aspirine, action vasodilatatrice à l'origine d'hypotension orthostatique	Antiagrégants plaquettaires sauf ticlopidine
Antimicrobien					
32	Nitrofurantoïne	Nitrofuranes	FURADANTINE, FURADOINE, MICRODOINE	Traitement de l'infection urinaire non compliquée symptomatique de la personne âgée, peut être à l'origine d'insuffisance rénale, de pneumopathies, de neuropathies périphériques, de réactions allergiques. En cas d'emploi prolongé, apparition de résistances.	Antibiotique à élimination rénale adapté à l'antibiogramme
Associations médicamenteuses					
33	Association de 2 ou plus de 2 psychotropes de la même classe pharmacothérapeutique : ≥ 2 benzodiazépines ou apparentés ; ≥ 2 neuroleptiques ; ≥ 2 antidépresseurs			Pas d'amélioration de l'efficacité et plus de risque d'effets indésirables	Pas d'association
34	Association de médicaments ayant des propriétés anticholinergiques avec des anticholinestérasiques : rivastigmine (EXELON), galantamine (REMINYL), donepezil (ARICEPT)			Association non logique puisqu'elle conduit à donner conjointement un médicament bloquant les récepteurs muscariniques et un médicament qui élève le taux d'acétylcholine au niveau synaptique. Existence d'effets anticholinergiques, diminution de l'efficacité des anticholinestérasiques	Pas d'association

Mise à jour des spécialités sur le marché avec la base de données Theriaque (www.theriaque.org), dernière consultation le 30/01/2012

Médicaments en italique supprimés du marché entre 2007 et 2012

EI : effet indésirable ; IM : interaction médicamenteuse

Annexe 3. Mémobenzo proposé par la CNAM en octobre 2014 aux médecins généralistes



BENZODIAZEPINES

Choix d'une benzodiazépine¹

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

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

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

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

Nom commercial	Molécule	Demi-vie (mesurée chez l'adulte)	Métabolite actif cliniquement pertinent	Durée de prescription à ne pas dépasser
STILNOX® et Génériques	Zolpidem	2 h 30 mn	non	4 semaines
IMOVANE® et Génériques	Zopiclone	5 h	non	4 semaines
NORMISON®	Témazépam	5 à 8 h	non	4 semaines
HAVLANE®	Loprazolam	8 h	non	4 semaines
NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10 h	non	4 semaines
NUCTALON®	Estazolam	17 h	non	4 semaines
VERATRAN®	Clofazépam	4 h	non	12 semaines
SERESTA®	Oxazépam	8 h	non	12 semaines
TEMESTA® et Génériques	Lorazépam	10 à 20 h	non	12 semaines
XANAX® et Génériques	Alprazolam	10 à 20 h	non	12 semaines

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

MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48 h	non	4 semaines
LEXOMIL® et Génériques	Bromazépam	20 h	non	12 semaines
URBANYL®	Clobazam	20 h	oui	12 semaines
VALIUM® et Génériques	Diazépam	32 à 47 h	oui	12 semaines
VICTAN®	Ethyle loflazépate	77 h	non	12 semaines
LYSANXIA® et Génériques	Prazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
TRANXENE®	Clorazépate dipotassique	30 à 150 h	oui	12 semaines : gel, 5/10 mg ou injectable limitée à 28 j + ordonnance sécurisée : gel, 20 mg

¹ Liste non exhaustive concernant les benzodiazépines et apparentés épurés des récepteurs aux benzodiazépines.

² Métabolites oraux des benzodiazépines et métabolites apparentés chez le patient âgé, recommandations IAS - octobre 2007.

³ Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, rapport d'expertise ANSM - décembre 2013.

⁴ Définition adoptée dans une étude conduite dans le contexte des 3 clubs Mutualité Lachapelle-Michele (et al. : European Journal of Clinical Pharmacology 2004).

Fiche actualisée sur la base de la fiche réalisée avec la contribution des Prs J. Doucet et S. Legrain et en accord avec la HAS (2008).

Annexe 4. Critères comparatifs des DSM-IV-R et 5 des addictions et troubles liés à une substance (CALVET, 2013)

	DSM-IV Abuse ^a		DSM-IV Dependence ^b		DSM-5 Substance Use Disorders ^c	
Hazardous use	X	} ≥1 criterion	-	} ≥3 criteria	X	} ≥2 criteria
Social/interpersonal problems related to use	X		-		X	
Neglected major roles to use	X		-		X	
Legal problems	X		-		-	
Withdrawal ^d	-		X		X	
Tolerance	-		X		X	
Used larger amounts/longer	-		X		X	
Repeated attempts to quit/control use	-		X		X	
Much time spent using	-		X		X	
Physical/psychological problems related to use	-		X		X	
Activities given up to use	-		X		X	
Craving	-		-	X		

^a One or more abuse criteria within a 12-month period *and* no dependence diagnosis; applicable to all substances except nicotine, for which DSM-IV abuse criteria were not given.

^b Three or more dependence criteria within a 12-month period.

^c Two or more substance use disorder criteria within a 12-month period.

^d Withdrawal not included for cannabis, inhalant, and hallucinogen disorders in DSM-IV. Cannabis withdrawal added in DSM-5.

Table des figures

<i>Figure 1: Pharmacocinétique d'un médicament.....</i>	<i>25</i>
<i>Figure 2 : Good-Palliative–Geriatric Practice algorithm.....</i>	<i>46</i>
<i>Figure 3 : Propositions de révision du traitement dans le programme PMSA de la HAS</i>	<i>47</i>
<i>Figure 4 : Protocole de déprescription en cinq étapes de SCOTT.</i>	<i>48</i>
<i>Figure 5 : Algorithme de déprescription de SCOTT.....</i>	<i>49</i>
<i>Figure 6 : Structure générale d'une molécule de benzodiazépine</i>	<i>55</i>
<i>Figure 7 : Structure d'une molécule de diazépam (VALIUM®).....</i>	<i>55</i>
<i>Figure 8 : Structure de benzodiazépines 1-4.....</i>	<i>56</i>
<i>Figure 9 : Schématisation de l'action du neurotransmetteur GABA sur un neurone</i>	<i>58</i>
<i>Figure 10 : Métabolisme hépatique des principales benzodiazépines</i>	<i>63</i>
<i>Figure 11 : Arbre décisionnel des modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé</i>	<i>77</i>
<i>Figure 12 : Schématisation de la mémoire et de ses composantes.....</i>	<i>85</i>

Table des tableaux

<i>Tableau 1 : Voies métaboliques des principales benzodiazépines</i>	<i>64</i>
<i>Tableau 2 : Inhibiteurs et inducteurs de l'isoenzyme hépatique CYP3A4 interagissant avec certaines benzodiazépines</i>	<i>65</i>
<i>Tableau 3 : Demi-vie d'élimination et affinité des principales benzodiazépines.....</i>	<i>66</i>
<i>Tableau 4 : Début d'action et liposolubilité des principales benzodiazépines.....</i>	<i>68</i>
<i>Tableau 5 : Equivalences de dose des benzodiazépines</i>	<i>69</i>
<i>Tableau 6 : Indications et classes thérapeutiques des benzodiazépines actuellement commercialisées en France</i>	<i>71</i>
<i>Tableau 7 : Résumé des critères du diagnostique Trouble neuro-cognitif, selon le DSM-5</i>	<i>87</i>
<i>Tableau 8 : Analyse comparative des caractéristiques socio-démographiques et cliniques des patients en 2012 et 2014.....</i>	<i>109</i>
<i>Tableau 9: Analyse principale.....</i>	<i>111</i>
<i>Tableau 10: Analyse comparative des ordonnances des patients en 2012 et 2014.....</i>	<i>112</i>
<i>Tableau 11: Analyse comparative des prescriptions de benzodiazépines et molécules apparentées des patients en 2012 et 2014.....</i>	<i>113</i>
<i>Tableau 12 : Analyse comparative des patients utilisateurs de benzodiazépines ou molécules apparentées et des patients non utilisateurs, les deux années confondues</i>	<i>115</i>

Table des matières

REMERCIEMENTS	6
DROITS D'AUTEURS.....	15
INTRODUCTION.....	19

PARTIE I: Revue de la littérature et pré-requis

1. LE SUJET AGE	21
1.1. DEFINITION.....	21
1.2. LA POLYPATHOLOGIE.....	21
1.3. LA POLYMEDICATION	22
1.4. VIEILLISSEMENT PHYSIOLOGIQUE ET PHARMACOLOGIE	23
1.4.1. <i>Impacts du vieillissement sur la pharmacocinétique</i>	24
1.4.2. <i>Impact du vieillissement sur la pharmacodynamie</i>	26
1.5. RISQUE IATROGENIQUE	26
1.5.1. <i>Définitions</i>	26
1.5.2. <i>Facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse</i>	27
1.5.3. <i>Conséquences médico-socio-économiques de la iatrogénie médicamenteuse</i>	29
1.6. PSYCHOTROPES ET SUJET AGE	31
1.6.1. <i>Quelques chiffres concernant la consommation</i>	32
1.6.2. <i>Caractéristiques associées à cette consommation</i>	33
2. LE CONCEPT DE DEPRESCRIPTION	35
2.1. DEFINITIONS	35
2.2. MOTIFS ET OBJECTIFS DE LA DEPRESCRIPTION.....	37
2.2.1. <i>Pourquoi déprescrire ?</i>	37
2.2.2. <i>Pour quoi déprescrire ?</i>	39
2.3. COMMENT DEPRESCRIRE ?.....	40
2.3.1. <i>Concepts de prescription sub-optimale et de médicament potentiellement inapproprié</i>	40
2.3.2. <i>Processus de déprescription</i>	45
2.4. LES OBSTACLES A LA DEPRESCRIPTION.....	50
2.5. CONCERNANT LES PSYCHOTROPES	52
3. LES BENZODIAZEPINES	54
3.1. HISTORIQUE.....	54
3.2. PHARMACOLOGIE.....	54
3.2.1. <i>Structure chimique</i>	54
3.2.2. <i>Pharmacodynamie</i>	57
3.2.3. <i>Pharmacocinétique</i>	61
3.2.4. <i>Comment classer les benzodiazépines ?</i>	67
3.2.5. <i>Les équivalences de dose</i>	68
3.3. INDICATIONS.....	70
3.4. REGLES DE PRESCRIPTION.....	73
3.4.1. <i>Rappels législatifs (classification des médicaments)</i>	73
3.4.2. <i>Durée de prescription</i>	74
3.4.3. <i>Règles de bon usage des benzodiazépines :</i>	75
3.5. RECOMMANDATIONS RECENTES ET PLANS D'ACTION EN FRANCE.....	75
3.6. LE CAS DES Z-DRUGS.....	79
3.7. LES EFFETS INDESIRABLES.....	81
3.7.1. <i>Sédation</i>	81
3.7.2. <i>Dépendance</i>	82
3.7.3. <i>Troubles cognitifs, démence</i>	84
3.8. DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES.....	93

3.8.1. Consommation	93
3.8.2. Les benzodiazépines, des médicaments potentiellement inappropriés.....	97
3.9. DEPRESSION ET BENZODIAZEPINES	100

PARTIE II (étude): Evolution des prescriptions de benzodiazépines chez les patients âgés hospitalisés en psychiatrie

1. CONTEXTE ET JUSTIFICATION DE L'ETUDE	103
2. OBJECTIFS DE L'ETUDE	104
2.1. OBJECTIF PRINCIPAL.....	104
2.2. OBJECTIFS SECONDAIRES	104
3. MATERIEL ET METHODE	106
3.1. SCHEMA DE L'ETUDE.....	106
3.2. POPULATION ETUDIEE	106
3.3. RECUEIL D'INFORMATIONS.....	106
3.4. ANALYSE STATISTIQUE.....	108
4. RESULTATS.....	109
4.1. ECHANTILLON D'ETUDE	109
4.2. CARACTERISTIQUES SOCIO-DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES SUJETS	109
4.3. ANALYSE PRINCIPALE	111
4.4. COMPARAISON DES ORDONNANCES DES SUJETS	112
4.5. COMPARAISON DES PRESCRIPTIONS DE BENZODIAZEPINES	113
4.6. RECHERCHE DE FACTEURS ASSOCIES A LA PRESCRIPTION DE BENZODIAZEPINES	115
5. DISCUSSION	117
5.1. DISCUSSION DES RESULTATS DE L'ETUDE	117
5.1.1. Comparaison entre 2012 et 2014.....	117
5.1.2. Comparaison entre les utilisateurs et les non utilisateurs de benzodiazépines.....	123
5.2. BIAIS ET CRITIQUES DE L'ETUDE	127
CONCLUSION.....	129
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	131
TABLE DES ANNEXES	144
ANNEXE 1. LISTE DES CRITERES DE BEERS 2012	145
ANNEXE 2. MISE A JOUR 2012 DES MEDICAMENTS DE LA LISTE FRANÇAISE DE LAROCHE DES MEDICAMENTS POTENTIELLEMENT INAPPROPRIES	149
ANNEXE 3. MEMOBENZO PROPOSE PAR LA CNAM EN OCTOBRE 2014 AUX MEDECINS GENERALISTES.....	153
ANNEXE 4. CRITERES COMPARATIFS DES DSM-IV-R ET 5 DES ADDICTIONS ET TROUBLES LIES A UNE SUBSTANCE (CALVET, 2013)	155
TABLE DES FIGURES.....	156
TABLE DES TABLEAUX.....	157
SERMENT D'HIPPOCRATE	160

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 moeurs 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.

Julie MARTIN

Evolution des prescriptions de benzodiazépines chez les patients âgés hospitalisés en psychiatrie

Résumé :

En 2013, 1 Français sur 3 de plus de 65 ans avait consommé une benzodiazépine. De plus, les règles de prescriptions des benzodiazépines sont peu respectées en ambulatoire mais peu d'études analysent la pratique des psychiatres. Or, les psychotropes sont la 1ère classe médicamenteuse pourvoyeuse d'effets indésirables et les benzodiazépines à demi-vie longue sont les troisièmes médicaments potentiellement inappropriés en France. Ainsi, l'objectif de cette étude était de savoir si les recommandations sur ces molécules avaient eu un impact sur leurs prescriptions par les psychiatres du sujet âgé en hospitalisation. Nous avons étudié les ordonnances des patients hospitalisés dans le service de psychiatrie du sujet âgé du Centre Hospitalier Esquirol de Limoges en Limousin. 2 trimestres étaient comparées, un de l'année 2012 et un de l'année 2014. Tous les patients étaient inclus. Les résultats montrent une tendance à l'amélioration, excepté pour la durée de prescription. 2 résultats significatifs dénotent de la volonté des psychiatres d'améliorer leurs prescriptions : l'augmentation des conseils délivrés sur le compte-rendu de sorti sur l'arrêt des benzodiazépines et l'argumentation de la prescription dans le dossier médical. Il existe donc un retentissement en milieu spécialisé des différents plans d'actions menés en France contre le mésusage des benzodiazépines. Toutefois les résultats restent modestes et il conviendra de mener d'autres travaux afin d'analyser la pratique des psychiatres du sujet âgé dans d'autres régions françaises mais aussi chez l'adulte jeune car c'est peut-être chez ce dernier que se joue d'ores et déjà la problématique des prescriptions au long cours.

Mots-clés : patient âgé ; prescriptions ; benzodiazépines ; recommandations ; MPI ; psychiatrie ; déprescription

Abstract :

In 2013, 1 out of 3 French over 65 years old had used benzodiazepine. In addition, benzodiazepines prescriptions rules are not followed in community use but few studies analyze the practice of psychiatrists. Yet, psychotropic drugs are the first class provider of side effects and long half-life benzodiazepines are the third potentially inappropriate medication in France. Thus, the objective of this study was whether the recommendations on these molecules have had an impact on their prescriptions by psychiatrists in the elderly in hospital. We studied the prescriptions of patients hospitalized in the psychiatric ward of the elderly Esquirol Hospital of Limoges in Limousin. 2 quarters were compared, one of 2012 and 2014. All patients were included. The results show an improving trend, except for the term of limitation. 2 significant results indicate the willingness of psychiatrists to improve their prescriptions: increase in guidance on stopping benzodiazepines in the report hospitalization and argumentations of the prescription in the medical record. There is therefore an impact of various action plans carried out in France against the misuse of benzodiazepines. However, the results remain modest and will need to conduct further work to analyze the practice of psychiatrists in the elderly in other French regions but also in young adults because it is perhaps in the latter only if plays already the problem of long-term prescriptions.

Keywords : elderly patients ; prescriptions ; benzodiazepines ; recommandations ; MPI ; psychiatry ; deprescribing