

# Table des matières

<i>Table des abréviations</i> .....	14
<i>Liste des figures</i> .....	15
<i>Préambule</i> .....	17

## Introduction ..... 19

### PARTIE I : Le sommeil et la personne âgée..... 20

1) Le sommeil dans tous ses états .....	21
1.1) Méthodes d'étude du sommeil.....	21
1.2) Les différents stades du sommeil .....	22
1.2.1) Le stade de veille.....	22
1.2.2) Le sommeil lent .....	23
1.2.2.1) <i>Le sommeil lent léger</i> .....	23
1.2.2.2) <i>Le sommeil lent profond</i> .....	24
1.2.3) Le sommeil paradoxal .....	24
1.3) Le sommeil chez le sujet âgé .....	25
1.3.1) Les éveils intra-sommeil.....	25
1.3.2) Le temps d'endormissement .....	26
1.3.3) Répartition du sommeil sur 24 heures .....	27
1.3.4) Structure générale du sommeil .....	27
2) La régulation du sommeil.....	28
2.1) Comment la régulation de l'interrupteur veille-sommeil s'effectue-t-elle ?.....	29
2.1.1) L'horloge biologique.....	29
2.1.1.1) <i>La Lumière</i> .....	30
2.1.1.2) <i>La mélatonine</i> .....	30

2.1.2) La régulation de l'interrupteur veille-sommeil .....	31
2.2) Perturbation de l'interrupteur veille-sommeil.....	32
3) Le sommeil pathologique.....	34
3.1) Définition .....	34
3.2) Causes.....	35
3.2.1) Les facteurs organiques .....	35
3.2.1.1) <i>Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des membres</i> .....	35
3.2.1.2) <i>Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS)</i> .....	36
3.2.1.3) <i>Les facteurs organiques généraux</i> .....	37
3.2.2) Les facteurs psychiques .....	37
3.2.2.1) <i>Sommeil et dépression</i> .....	37
3.2.2.2) <i>Sommeil et angoisse</i> .....	40
3.2.2.3) <i>Les affections neurologiques</i> .....	41
3.2.3) Les facteurs chronobiologiques.....	41
3.2.3.1) <i>Sommeil avec avance de phase</i> .....	41
3.2.3.2) <i>Sommeil avec retard de phase</i> .....	42
3.2.3.3) <i>Cycle veille sommeil d'une durée supérieure à 24 heures</i> .....	42
3.2.4) Les facteurs toxiques .....	42
3.3) Diagnostic.....	44
3.4) Classification des insomnies.....	45
4) La personne âgée .....	47
4.1) Définition .....	47
4.2) Les modifications physiologiques.....	48
4.3) Pharmacocinétique : modifications du métabolisme du médicament .....	49
4.3.1) Absorption .....	49
4.3.2) Distribution .....	49
4.3.3) Métabolisme hépatique .....	50
4.3.4) Elimination rénale.....	51
4.4) La iatrogénie médicamenteuse .....	52
4.4.1) La polymédication.....	53
4.4.2) L'automédication .....	53

## PARTIE II : Les benzodiazépines à visée hypnotique ..... 55

1) Historique.....	57
2) Structures chimiques et informations relatives à la commercialisation .....	58
2.1) Les 1,4-benzodiazépines.....	58
2.2) Les triazolo 1,4 benzodiazépines .....	60
2.3) Imidazo-1,4-benzodiazépine .....	61
2.4) Les apparentés aux benzodiazépines .....	62
3) Mode d'action .....	63
4) Pharmacocinétique .....	65
4.1) Absorption .....	66
4.2) Distribution.....	66
4.3) Métabolisme.....	66
4.4) Elimination.....	68
5) Propriétés pharmacologiques.....	69
6) Effets secondaires .....	70
6.1) Durant la prise du traitement.....	70
6.1.1) Les données de la base de pharmacovigilance.....	70
6.1.2) Effets sur la vigilance .....	71
6.1.3) Risque de chute .....	74
6.1.4) Altération de la mémoire/démence .....	75
6.1.4.1) Performances cognitives sur la mémoire à court terme : amnésie antérograde.....	75
6.1.4.2) Performances cognitives sur la mémoire à long terme : démence.....	76
6.1.5) Effets paradoxaux .....	77
6.1.6) Dépression respiratoire .....	78
6.2) Pharmacodépendance aux benzodiazépines .....	78
6.2.1) Définition .....	78
6.2.2) Mécanisme d'action.....	80
6.2.3) Manifestations cliniques .....	81

6.2.3.1) <i>La tolérance</i> .....	81
6.2.3.2) <i>Syndrome de sevrage</i> .....	83
6.2.4) <i>La Convention Internationale de Vienne</i> .....	85
7) <i>Interactions médicamenteuses</i> .....	86
7.1) <i>Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques et pharmacodynamiques</i> .....	86
7.2) <i>Interactions à prendre en compte</i> .....	88
7.3) <i>Interactions nécessitant une précaution d'emploi</i> .....	88
7.5) <i>Les contre-indications absolues</i> .....	89
8) <i>Les modalités de prescription chez le sujet âgé</i> .....	90
8.1) <i>Indications</i> .....	90
8.2) <i>Quelques règles de prescription</i> .....	90
8.3) <i>Choix de la molécule</i> .....	92
9) <i>Rapport bénéfice risque ?</i> .....	95
9.1) <i>Comment évaluer la balance bénéfice risque lors d'une initiation de traitement par benzodiazépine ?</i> .....	95
9.2) <i>Rapport bénéfice/risque des benzodiazépines chez le sujet âgé</i> .....	98

## PARTIE III : Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France et modalités d'arrêt .....

### 100

1) <i>Bilan sur les prescriptions et consommations des benzodiazépines</i> .....	101
1.1) <i>Prescription</i> .....	101
1.2) <i>Consommation</i> .....	102
2) <i>Prise en charge de l'arrêt des benzodiazépines</i> .....	104
2.1) <i>Modalités d'arrêt</i> .....	104
2.2) <i>Prise en charge du syndrome de sevrage</i> .....	106
3) <i>Quels sont les moyens de lutte mis en place par les autorités sanitaires et à disposition du pharmacien d'officine ?</i> .....	107
3.1) <i>Surveillance sanitaire renforcée</i> .....	107

3.2) Encadrement de la prescription et délivrance.....	108
3.3) Amélioration de l'information aux professionnels de santé et patients.....	109
3.3.1) Professionnels et réseau de santé .....	110
3.3.2) Patients .....	111
3.4) Retrait d'AMM.....	113
4) Quelles sont les alternatives thérapeutiques ? .....	114
4.1) Techniques non médicamenteuses.....	115
4.2.1) La luminothérapie.....	115
4.2.2) Thérapie comportementale et cognitive (TCC) .....	116
4.2) La phytothérapie et aromathérapie.....	120
4.3.1) La valériane : Valeriana officinalis .....	120
4.3.2) Les autres plantes traditionnellement utilisées en cas de troubles du sommeil.....	122
4.3.2.1) L'aubépine .....	123
4.3.2.2) La passiflore .....	124
4.3.3) L'aromathérapie .....	124
4.3) L'homéopathie .....	125
4.3.1) Définition .....	125
4.3.2) Insomnies temporaires .....	125
4.3.3) Insomnies habituelles .....	126
4.4) L'alpha-casozépine .....	128
4.5) Alternatives médicamenteuses .....	129
4.5.1) En attente d'évaluation à long terme.....	129
4.5.2) Autres médicaments utilisés dans l'insomnie .....	130

**Conclusion..... 131**

**Bibliographie..... 135**

**Annexes ..... 146**

## Table des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé  
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
BZD : Benzodiazépines  
DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders (4ème edition)  
DDJ : Dose Définie Journalière  
DMLA : Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age  
EEG : Electro Encéphalogramme  
EHPAD : Etablissement d'Hébergement pour Personnes Agées Dépendantes  
EIG : Effets Indésirables Graves  
EMA : European Medicines Agency  
ESCOP : European Scientific Cooperative On Phytotherapy  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HMPC : The Committee on Herbal Medicinal Products  
HTA : Hyper Tension Artérielle  
NSC : Noyaux Suprachiasmatiques  
NTM : Noyau Tubéromammillaire  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
SAS : Syndrome d'Apnée du Sommeil  
SLP : Sommeil Lent Profond  
SMR : Service Médical Rendu  
SP : Sommeil Paradoxal  
TCC : Thérapie Cognitive et Comportementale  
VLPO : noyau préoptique ventrolatéral

## Liste des figures

Figure N°1 :	Tracé EEG au cours du stade de veille .....	22
Figure N°2 :	Tracé EEG au cours du stade 1 .....	23
Figure N°3 :	Tracé EEG au cours du stade .....	23
Figure N°4 :	Tracé EEG au cours du sommeil lent profond .....	24
Figure N°5 :	Tracé EEG au cours du sommeil paradoxal.....	24
Figure N°6 :	Durées des éveils intra-sommeil en fonction de l'âge.....	25
Figure N°7 :	Graphique représentant le nombre d'heures dormies par rapport au temps passé au lit en fonction de l'âge .....	25
Figure N°8 :	Comparaison de la structure générale du sommeil chez un jeune adulte par rapport à celle d'un sujet âgé .....	26
Figure N°9 :	Graphique représentant le délai moyen d'endormissement en fonction de l'âge .....	26
Figure N°10 :	Evolution de la durée du sommeil lent et paradoxal en fonction de l'âge.....	28
Figure N°11 :	Localisation de l'horloge biologique interne .....	29
Figure N°12 :	Schéma anatomique du cerveau .....	31
Figure N°13 :	A) Interrupteur veille sommeil en « position on » et éveillé B) Interrupteur veille sommeil en « position off » et endormi .....	32
Figure N°14 :	Interrupteur veille/sommeil et stratégie thérapeutique de l'insomnie .....	33
Figure N°15 :	Le cercle vicieux de l'insomnie chronique .....	34
Figure N°16 :	Antidépresseurs : mécanisme d'action et effet sur la physiologie du sommeil.....	39
Figure N°17 :	Critères d'évaluation de la sévérité de l'insomnie selon l'HAS .....	46
Figure N°18 :	Valeurs biologiques et interprétation de la clairance à la créatinine.....	52
Figure N°19 :	Tableau récapitulatif des benzodiazépines disponibles sur le marché ayant une indication autre qu'hypnotique .....	56
Figure N°20 :	A) Structure générale des 1,4-benzodiazépines B) Tableau reprenant les spécificités propres à chacune des benzodiazépines .....	59
Figure N°21 :	Tableau reprenant les informations concernant la commercialisation des 1,4-benzodiazépines .....	60
Figure N°22 :	A) Structure générale des triazolo 1,4 benzodiazépines B) Tableau reprenant les spécificités propres à chacune des benzodiazépines .....	60
Figure N°23 :	Tableau reprenant les informations concernant la commercialisation des 1,4-triazolo benzodiazépines.....	61
Figure N°24 :	Structure d'une Imidazo-1,4-benzodiazépine.....	61

Figure N°25 : Structure des apparentés aux benzodiazépines A) Zolpidem B) Zopiclone .....	62
Figure N°26 : Tableau reprenant les informations concernant la commercialisation du zopiclone et zolpidem .....	62
Figure N°27 : Structure du récepteur du GABA .....	63
Figure N°28 : Mécanisme d'action des benzodiazépines .....	64
Figure N°29 : Pharmacologie des benzodiazépines en fonction de la composition en sous unités alpha des récepteurs GABA A .....	65
Figure N°30 : Données pharmacocinétiques des benzodiazépines hypnotiques et apparentés .....	67
Figure N°31 : Schéma récapitulatif de la métabolisation et élimination des benzodiazépines .....	68
Figure N°32 : Classement des effets résiduels des benzodiazépines et apparentés selon l'altération des performances psychomotrices aux diverses doses .....	72
Figure N°33 : Fonctionnement du récepteur GABA en présence d'alcool .....	73
Figure N°34 : Liste des études concluant à une association ou non entre benzodiazépine et survenue de démence.....	77
Figure N°35 : Représentation schématique de l'action des benzodiazépines dans le système mésolimbique .....	80
Figure N°36 : Récepteur GABA et mécanisme de tolérance aux benzodiazépines.....	82
Figure N°37 : Syndrome de sevrage, effet rebond et rechute .....	83
Figure N°38 : Effet des hypnotiques sur le long terme.....	84
Figure N°39 : Hypnotiques : doses, indications et durées de prescription autorisées.....	91
Figure N°40 : Variation des effets résiduels des hypnotiques en fonction du temps de demi-vie .....	94
Figure N°41 : Balance bénéfique risque d'un traitement médicamenteux chez la personne âgée.....	95
Figure N°42 : Arbre décisionnel évaluant la nécessité de prescrire ou non un traitement médicamenteux chez le sujet âgé.....	96
Figure N°43 : Arbre décisionnel évaluant les risques et surveillances à établir lors d'un traitement médicamenteux chez le sujet âgé.....	97
Figure N°44 : Répartition démographique suivant l'âge des patients sous hypnotiques (données de l'assurance maladie).....	102
Figure N°45 : Données relatives à l'utilisation des benzodiazépines à visée hypnotique en fonction de l'âge de 2010 à 2012 .....	103
Figure N°46 : Evaluation du nombre d'utilisateurs prévalents et du nombre de nouveaux utilisateurs de clonazépam de Juin 2010 à Décembre 2012.....	109
Figure N°47 : Tableau récapitulatif des différentes présentations de valériane disponibles sur le marché .....	122

## *Préambule : Je me souviens de quelques rencontres avec des personnes âgées à l'officine qui m'ont marqué...*

### *Témoignage N° 1 :*

« Bonjour madame je voudrais du zolpidem s'il vous plait ».

« Avez-vous une ordonnance monsieur ».

« Non, mais je suis médecin enfin médecin retraité. Si vous saviez à quel point j'aimerais pouvoir me passer de ce médicament... Vous savez, ou peut être pas d'ailleurs mais je vous le dis je ne cesse de **chuter** la nuit lorsque je me lève pour aller aux toilettes, mais cependant **je n'arrive plus à me passer** de ce médicament. Le zolpidem est vraiment dangereux pour moi, mais je ne n'ai pas le choix, je le prends en connaissance de cause et pourtant je suis médecin ... »

### *Témoignage N° 2 :*

« Bonjour, voici mon ordonnance. Je viens d'arriver dans la région et j'ai donc changé de médecin. Cela me perturbe un peu, car cela faisait 30 ans que j'étais suivi par le même médecin. C'est la deuxième fois que je vois mon nouveau médecin et il m'a supprimé des médicaments que j'avais depuis longtemps. Oui, il m'a expliqué que les médicaments que je prenais pour dormir et pour l'anxiété (l'alprazolam) ne devaient pas être **pris sur le long terme**. J'ignorais totalement que cela était mauvais pour moi. Le médecin m'a alors donné quelques explications : il m'a dit qu'en fait ce médicament s'accumulait dans mon organisme et qu'il y avait donc un risque de toxicité. J'ai alors tout de suite compris le problème grâce à cette explication claire et accepte donc la décision de mon nouveau médecin. »

*Témoignage N° 3 :*

« Bonjour, je voudrais quelque chose pour dormir mais qui ne me rende pas « **vaseux** » **le matin**. Je ne supporte plus le médicament que je prends le soir... Le matin j'ai beaucoup de mal à me lever, **j'ai l'impression d'être ailleurs** et je ne peux rien faire de la matinée. Pourriez-vous me proposer autre chose ? »

# Introduction

Les benzodiazépines représentent une part importante du marché du médicament. En effet selon le dernier rapport de l'ANSM, les vingt-deux benzodiazépines commercialisées représentaient en 2012, 131 millions de boîtes vendues en France, soit près de 4 % de la consommation totale de médicaments **(2)**. En 2012, environ 11,5 millions de Français ont consommé au moins une benzodiazépine dont 4,2 millions une benzodiazépine à visée hypnotique. Cette consommation importante concerne également le sujet âgé, avec une augmentation de 8 % du nombre de consommateurs de benzodiazépines chez les sujets âgés de plus de 80 ans entre 2007 et 2012 **(3)**.

Comme tout professionnel de santé, nous n'ignorons pas les effets indésirables des benzodiazépines, pouvant se révéler parfois graves surtout chez les sujets âgés. On peut alors se demander pourquoi autant de prescriptions de benzodiazépines. Sont-elles toutes justifiées ?

Le pharmacien doit avoir connaissance de ce problème de santé public et doit assurer son rôle lors de la délivrance notamment chez le sujet âgé. Pour cela, il est important de connaître comment s'organise et est régulé le sommeil. Il est également indispensable d'avoir connaissance des modifications physiologiques intervenant avec l'âge et pouvant entraîner une modification de la pharmacocinétique du médicament. C'est ce que nous détaillerons dans une première partie. Dans la seconde partie, nous nous intéresserons de plus près aux benzodiazépines et aux effets que celles-ci peuvent avoir à court et long terme sur l'organisme. Puis, dans une troisième partie nous dresserons un état des lieux de la consommation des benzodiazépines et essaierons d'apporter des solutions et alternatives pour arrêter un traitement pris au long court.

## PARTIE I :

### Le sommeil et la personne âgée

# **1) Le sommeil dans tous ses états**

Pour mieux comprendre pourquoi et comment le sommeil du sujet âgé peut s'altérer au cours du vieillissement, nous allons dans un premier temps, expliquer le fonctionnement normal du sommeil.

## **1.1) Méthodes d'étude du sommeil (4) (5)**

Il est possible d'étudier le sommeil à travers deux aspects :

- L'aspect subjectif : par un interrogatoire du patient.
- L'aspect objectif : par une étude polysomnographique approfondie du sommeil du patient au laboratoire du sommeil. Le patient est convoqué pour passer une nuit au laboratoire du sommeil (du CHU le plus proche de chez lui), au cours de laquelle différents paramètres y seront enregistrés :
  - Electro-encéphalogramme (EEG) : correspondant à l'activité électrique cérébrale
  - Electro-oculogramme (EOG) : enregistrement des mouvements oculaires
  - Electro-myogramme (EMG) : enregistrement de l'activité musculaire
  - Activité du cœur : rythme cardiaque et pression artérielle
  - Paramètres respiratoires : fréquence respiratoire et saturation en oxygène

C'est grâce à cette étude par polysomnographie qu'il a été possible de distinguer les différents stades du sommeil. On définit ainsi cinq stades : les stades 1 à 4 constituent le sommeil lent et le stade 5 le sommeil paradoxal. On peut ajouter à ces stades, l'éveil qui précède le sommeil lent.

Le sommeil est organisé en une succession de stades de sommeil lent et de sommeil paradoxal. L'alternance des stades définit des cycles de quatre-vingt dix minutes. Quatre à cinq cycles de sommeil se succèdent au cours d'une nuit.

## 1.2) Les différents stades du sommeil (6) (7) (8) (9)

### 1.2.1) Le stade de veille

L'éveil est lié à l'action de cinq neurotransmetteurs : l'histamine, la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine et l'acétylcholine. Ces neurotransmetteurs travaillent ensemble dans le but de réguler la veille ; on appelle alors l'ensemble de ce système de neurotransmission le système réticulé ascendant activateur.

Ce système de neurotransmission ascendant peut être bloqué en différents sites par de nombreuses substances qui induisent une sédation. On retrouve parmi ces substances les modulateurs allostériques du GABA, les antagonistes des récepteurs à l'histamine H1 ainsi que les antagonistes des récepteurs à la sérotonine 2A/2C. Ce sont ces substances qui seront par ailleurs utilisées dans le traitement de l'insomnie.

Le passage du stade veille au stade sommeil se fait progressivement. Les premiers signes de somnolence se caractérisent tout d'abord par des signes physiques tels que des bâillements, puis au niveau cérébral, par l'apparition d'ondes alpha sur l'EEG dont la fréquence est comprise entre huit et douze cycles par seconde (*Figure N°1*). L'apparition de ces ondes alpha traduit un état de conscience apaisé ; le sujet ferme les yeux. Lorsque la personne ouvre les yeux les ondes alpha disparaissent.



*Figure N°1 : Tracé EEG au cours du stade de veille (8)*

Puis progressivement un ralentissement de l'activité EEG apparaît, traduisant le passage du stade veille au stade sommeil.

## 1.2.2) Le sommeil lent

### 1.2.2.1) Le sommeil lent léger

Le sommeil lent léger se décompose en deux stades : le stade 1 et le stade 2.

#### Stade 1

Il définit l'entrée dans le sommeil. Ce stade est de courte durée, de une à sept minutes en moyenne.

Il se caractérise par l'apparition d'ondes thêta correspondant à une activité cérébrale plus lente (trois à sept cycles par seconde d'amplitude) (*Figure N°2*). Il est donc observé en début de nuit mais peut réapparaître après des éveils au cours de la nuit. Ce stade se caractérise par les manifestations cliniques suivantes :

- Mouvements oculaires lents horizontaux témoins très important de l'endormissement
- Une respiration lente et régulière
- Persistance d'une activité tonique musculaire

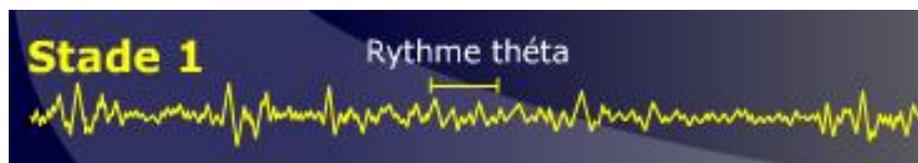


Figure N°2 : Tracé EEG au cours du stade 1 (8)

#### Stade 2

Il représente environ 50 % de la durée totale du sommeil. Il se caractérise à l'EEG par l'apparition de fuseaux de sommeil de durée brève (une demi-seconde), ainsi que par des complexes K grandes ondes lentes et amples d'une durée d'au moins une demi-seconde.



Figure N°3 : Tracé EEG au cours du stade 2 (8)

### 1.2.2.2) Le sommeil lent profond

Le sommeil lent profond correspond aux stades 3 et 4, représentant 25 % de la durée totale du sommeil. On observe par polysomnographie la présence d'ondes lentes, appelées ondes delta, d'une amplitude assez élevée, avec une fréquence d'un demi à deux cycles par seconde (*figure N°4*). Sur le plan clinique, on observe :

- Une activité musculaire régulée et faible
- Un rythme cardiaque et respiratoire régulier qui diminue avec la profondeur du sommeil



*Figure N°4 : Tracé EEG au cours du sommeil lent profond (8)*

### 1.2.3) Le sommeil paradoxal

Il correspond au stade 5, moment où l'on rêve. Il semblerait également que celui-ci joue un rôle dans l'apprentissage en favorisant le stockage des informations à long terme dans la mémoire. La durée du sommeil paradoxal correspond à 20 % du sommeil total chez l'adulte (**10**). Il se caractérise par :

- Un EEG présentant une activité électrique du cerveau rapide et peu volté avec présence d'ondes en dents de scie (*Figure N°5*)
- Des mouvements oculaires rapides
- Une atonie musculaire
- Une irrégularité des rythmes cardio-respiratoires



*Figure N°5 : Tracé EEG au cours du sommeil paradoxal (8)*

## 1.3) Le sommeil chez le sujet âgé

Le sommeil est le siège d'importantes modifications au cours du vieillissement, sur le plan morphologique mais également sur la durée et l'architecture de celui-ci.

### 1.3.1) Les éveils intra-sommeil

Il existe une altération précoce de la continuité du sommeil, marquée par une augmentation du nombre d'éveils intra-sommeil. De plus la durée de ces éveils augmente avec l'âge pouvant aller de plusieurs dizaines de minutes jusqu'à une heure parfois (cf figure N°6). Il est donc important ne pas confondre le temps passé au lit avec le nombre d'heures réellement dormies. En effet chez un sujet de 75 ans et plus, le nombre d'heures passées au lit peut atteindre 8h30 et pourtant le nombre d'heures dormies n'est que de 6h30 (cf figure N° 7). Ces nombreux éveils sont souvent mal acceptés par le sujet âgé, le poussant à demander l'usage de somnifères afin d'obtenir un meilleur sommeil. **(9) (11)**

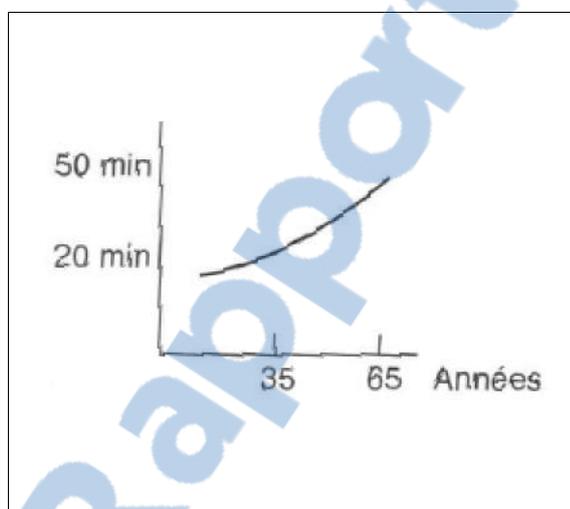
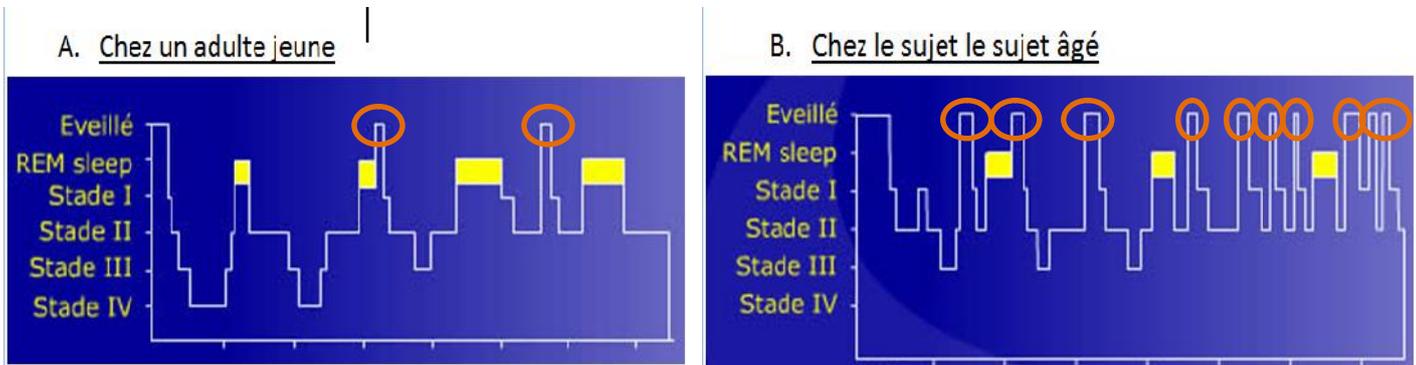


Figure N° 6 : Durées des éveils intra-sommeil en fonction de l'âge **(9)**



Figure N° 7 : Graphique représentant le nombre d'heures dormies par rapport au temps passé au lit en fonction de l'âge **(12)**

Il est ainsi possible de comparer la structure générale du sommeil entre un jeune adulte et un sujet âgé. L'accroissement du nombre d'éveils est alors frappant comme le montre la figure N°8.



### 1.3.2) Le temps d'endormissement

Celui-ci augmente avec l'âge. En effet il est normalement de moins de trente minutes avant l'âge de 50 ans puis, passé cet âge, celui-ci augmente progressivement, pouvant atteindre plus de quarante cinq minutes à 80 ans. (12) (cf figure N°9)

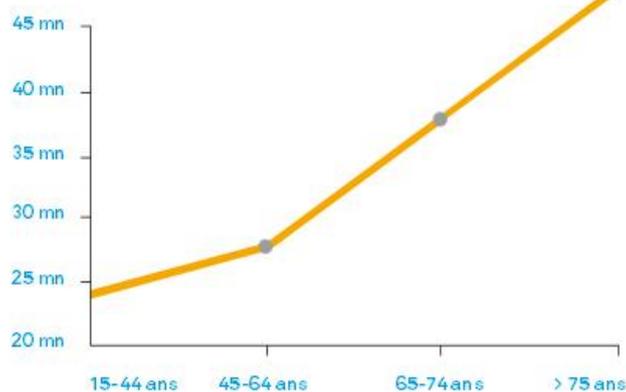


Figure N°9 : Graphique représentant le délai moyen d'endormissement en fonction de l'âge (12)

### 1.3.3) Répartition du sommeil sur 24 heures

Avec l'âge, le sommeil devient souvent polyphasique au cours des 24 heures : au lieu d'une seule phase nocturne continue de sommeil, il se fragmente en plusieurs périodes. En effet il n'est pas rare que le sujet âgé fasse des siestes durant l'après-midi. Ce phénomène est d'autant plus marqué par le manque d'exercice (physique et intellectuel), l'absence d'exposition à la lumière et la vie en maison de retraite. La durée des siestes est souvent trop longue : 43,6 % des personnes de plus de 50 ans font une sieste de plus de trente minutes **(12)** ; il en résulte alors un retard d'endormissement le soir.

### 1.3.4) Structure générale du sommeil

La structure générale du sommeil est aussi modifiée. Dans un premier temps, on observe une diminution de la durée du sommeil lent profond, caractérisée par une diminution d'amplitude et fréquence des ondes lentes delta passant de 20 à 25 % chez un adulte jeune, à 15 % chez une personne âgée de 80 ans. Cette réduction commence vers l'âge de 50 ans.

Puis dans un second temps, une diminution de la durée du sommeil paradoxal apparaît. En effet la durée celui-ci est de 20 % chez l'adulte contre 15 % uniquement chez le sujet de plus de 70 ans **(10)**. (cf figure N°10)

Il en résulte ainsi une diminution de la durée et de l'efficacité du sommeil chez le sujet âgé.

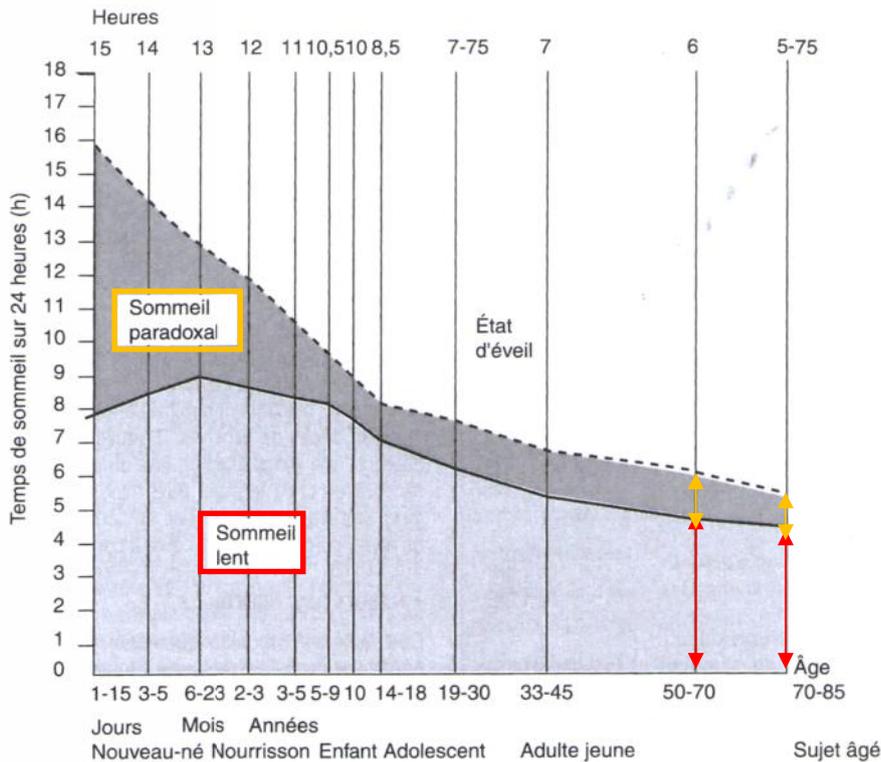


Figure N° 10 : Evolution de la durée du sommeil lent et paradoxal en fonction de l'âge (9)

## 2) La régulation du sommeil

Le sommeil est un phénomène circadien, c'est-à-dire qu'il s'organise sur un rythme de 24 heures. Le rythme du sommeil, contrairement à la plupart des rythmes circadiens (activités physiologiques, endocriniennes ou encore métaboliques) n'est pas inné, mais acquis par l'apprentissage. Le sommeil est également rythmé par l'alternance de lumière et obscurité ainsi que par les activités sociales : on parle alors de phénomène nyctéméral. **(10)**

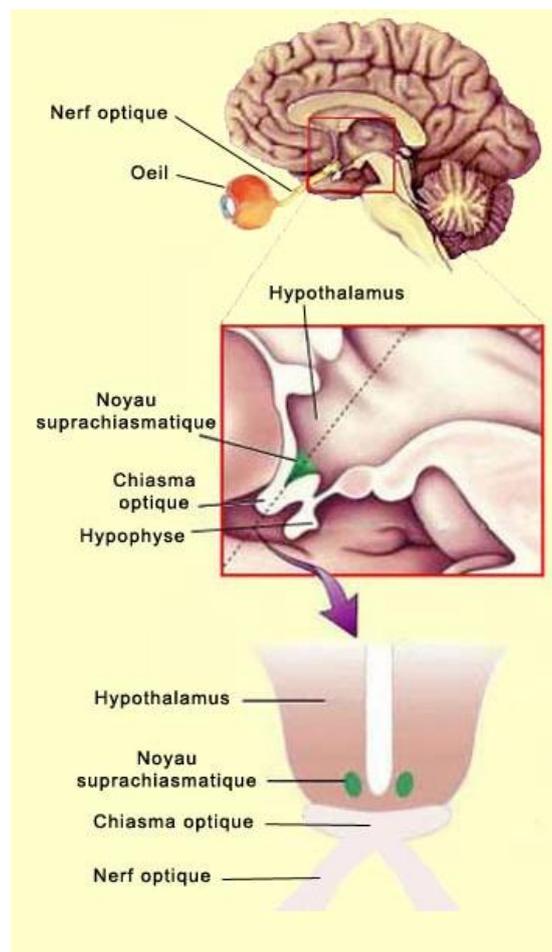
Avec l'âge, des perturbations des rythmes biologiques apparaissent se caractérisant par des diminutions d'amplitude ainsi que des décalages de phase. Ces perturbations seraient liées à un dysfonctionnement des noyaux suprachiasmiques (NSC) que l'on appelle également horloge interne. **(13)**

## 2.1) Comment la régulation de l'interrupteur veille-sommeil s'effectue-t-elle ?

### 2.1.1) L'horloge biologique

L'interrupteur veille-sommeil est en partie régulé par les noyaux suprachiasmiques. Ce sont deux petits noyaux que l'on rencontre au niveau de l'hypothalamus, situés de part et d'autre du troisième ventricule juste au-dessus du chiasma optique, d'où cette appellation (*cf figure N°11*). Ces noyaux reçoivent la majorité des projections de la rétine puis envoient ces afférences vers l'hypothalamus. Ces noyaux constituent notre horloge biologique. **(14)**

Pour que notre horloge biologique puisse se mettre à l'heure, cela nécessite l'intervention de facteurs synchronisateurs, dont les plus connus sont la lumière et une hormone, la mélatonine ; mais d'autres facteurs existent tels que la température, la prise alimentaire, les activités sociales ou encore les exercices physiques.



*Figure N° 11 : Localisation de l'horloge biologique interne (15)*

### **2.1.1.1) La Lumière**

Notre rétine contient des cellules sensibles aux influx lumineux qui transmettent l'information du degré d'éclairement aux noyaux suprachiasmatiques. Les NSC transmettent alors cette information à une petite glande appelée épiphyse qui sécrète une hormone : la mélatonine (que nous verrons plus en détail dans le deuxième paragraphe) **(16)**.

Pour que la lumière puisse jouer son rôle dans la régulation, il faut que l'intensité de celle-ci soit suffisamment forte, soit une intensité d'environ 2500 Lux. Pour avoir un ordre d'idée la lumière dans une pièce de vie est d'environ 250 Lux alors que la luminosité extérieure en journée varie de 2 000 à 100 000 Lux **(16)**.

Avec l'âge les capacités de réponse à la lumière seraient diminuées par les problèmes oculaires (vision moins bonne, cataracte, dégénérescence maculaire liée à l'âge) se traduisant par une désynchronisation interne.

### **2.1.1.2) La mélatonine**

La mélatonine est une hormone synthétisée à partir de la sérotonine, elle-même synthétisée à partir d'un acide aminé, le tryptophane. La transformation de la sérotonine en mélatonine nécessite l'intervention de plusieurs enzymes. Une de ces enzymes est photosensible et n'exercera donc son activité qu'en l'absence de lumière (l'activité de cette enzyme est également dépendante de la qualité de la sérotonine). La mélatonine est ainsi sécrétée par l'épiphyse uniquement la nuit entre 3 heures et 6 heures du matin, en l'absence de lumière. Cette sécrétion est sous la dépendance des NSC qui transmettent l'information concernant l'intensité de la lumière.

La sécrétion diminue avec l'âge avec une tendance à l'avance de phase ou une disparition totale chez le sujet âgé, source de troubles du sommeil. **(17)**

## 2.1.2) La régulation de l'interrupteur veille-sommeil (14)

Il existe au niveau de l'hypothalamus un ensemble de circuits qui régulent le sommeil et la veille appelé « l'interrupteur veille-sommeil ». Celui-ci se compose d'une :

- « Position off » appelée promoteur de sommeil, localisée au niveau du noyau **préoptique ventrolatéral (VLPO)** de l'hypothalamus antérieur (cf figure N°12).
- « Position on », promoteur de la veille, localisée dans le **noyau tubéromammillaire (NTM)** de l'hypothalamus postérieur. (cf figure N°11).

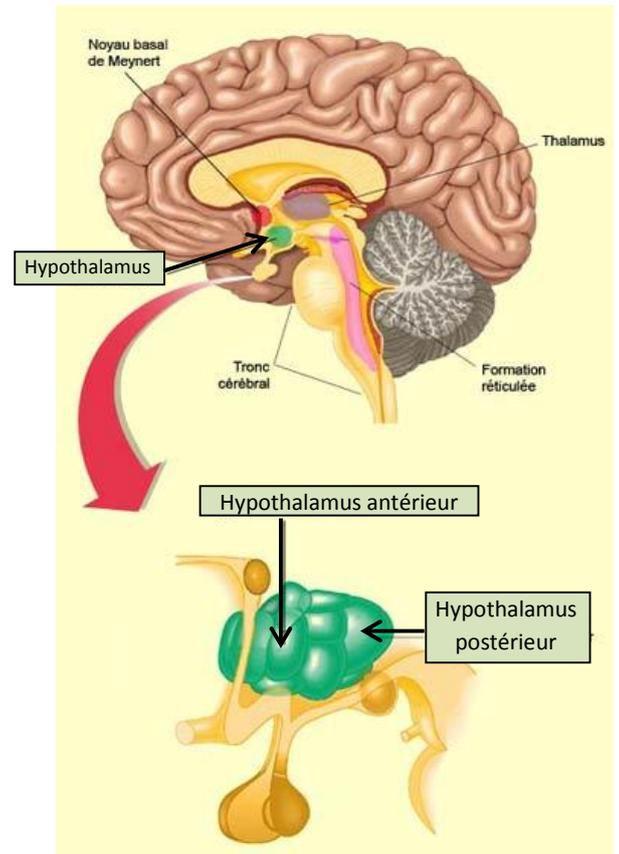


Figure N°12 : Schéma anatomique du cerveau (18)

La régulation de l'interrupteur s'effectue par l'intermédiaire de deux neurotransmetteurs : le GABA du VLPO et l'histamine du NTM. Ainsi lorsque le bouton est « position on » le NTM, promoteur de la veille, est actif et de l'histamine est libérée. Cette libération d'histamine s'effectue à la fois au niveau du cortex pour favoriser l'éveil et à la fois au niveau du VLPO pour inhiber le promoteur du sommeil (cf figure N°13).

Lorsque le VLPO est stimulé, l'interrupteur passe en « position off » ; le GABA est libéré afin d'inhiber la veille.

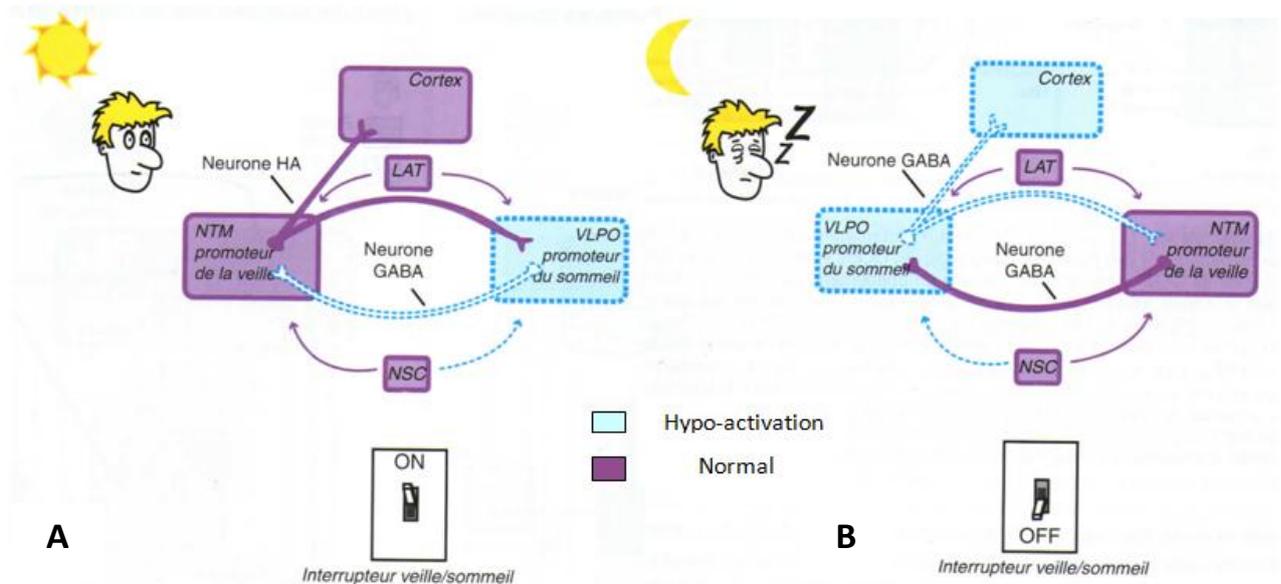


Figure N°13 : A) Interrupteur veille-sommeil en « position on » et éveillé  
 B) Interrupteur veille-sommeil en « position off » et endormi (14)

## 2.2) Perturbation de l'interrupteur veille-sommeil

Au cours de la nuit, l'interrupteur veille-sommeil est parfois mis de façon inappropriée en « position on », créant ainsi une plainte d'insomnie chez le patient. Cela se traduit par une activation du noyau NTM, entraînant la libération d'histamine inhibant le VLPO.

Ainsi on peut dès à présent définir les deux grandes stratégies thérapeutiques de l'insomnie (cf figure N°14):

- **Les modulateurs allostériques du GABA** : benzodiazépines à visée hypnotique. Ils permettent une augmentation de l'action du GABA, inhibant ainsi le NTM et permettant à l'interrupteur de basculer en « position off ».
- **Antagonistes des récepteurs H1** : Ils permettent de bloquer les récepteurs H1 situés au niveau du cortex et du VLPO. Ils empêchent ainsi le basculement de l'interrupteur en « position on ».

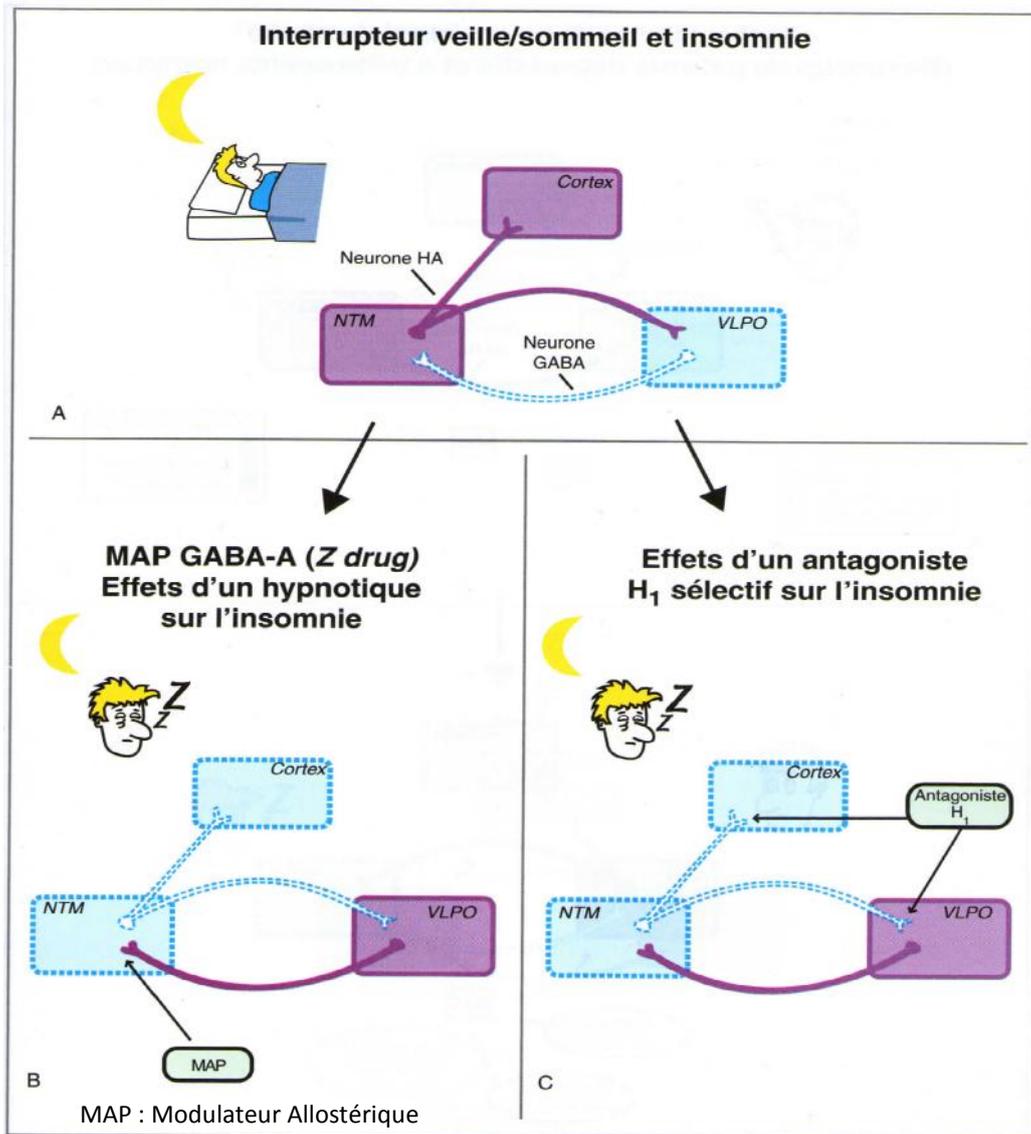


Figure N°14 : Interrupteur veille/sommeil et stratégie thérapeutique de l'insomnie (14)

### 3) Le sommeil pathologique

#### 3.1) Définition (19)

Le mot insomnie vient des racines latines : « in » (négatif) et sommus (sommeil) et signifie donc : « privation anormale de sommeil ».

L'insomnie se définit comme le ressenti d'une insuffisance de l'installation ou du maintien du sommeil, d'une mauvaise qualité restauratrice, associée à des retentissements diurnes à l'état de veille : fatigue, perte de concentration, manque de mémoire, morosité, irritabilité ou erreurs dans la réalisation de tâches.

On parle alors d'insomnie lorsque le patient relate les aspects suivants :

- Des difficultés à initier le sommeil
- Des difficultés à maintenir le sommeil
- Des éveils matinaux précoces
- Un sommeil non réparateur

L'insomnie chronique s'organise alors comme un cercle vicieux comme représenté sur la figure suivante :

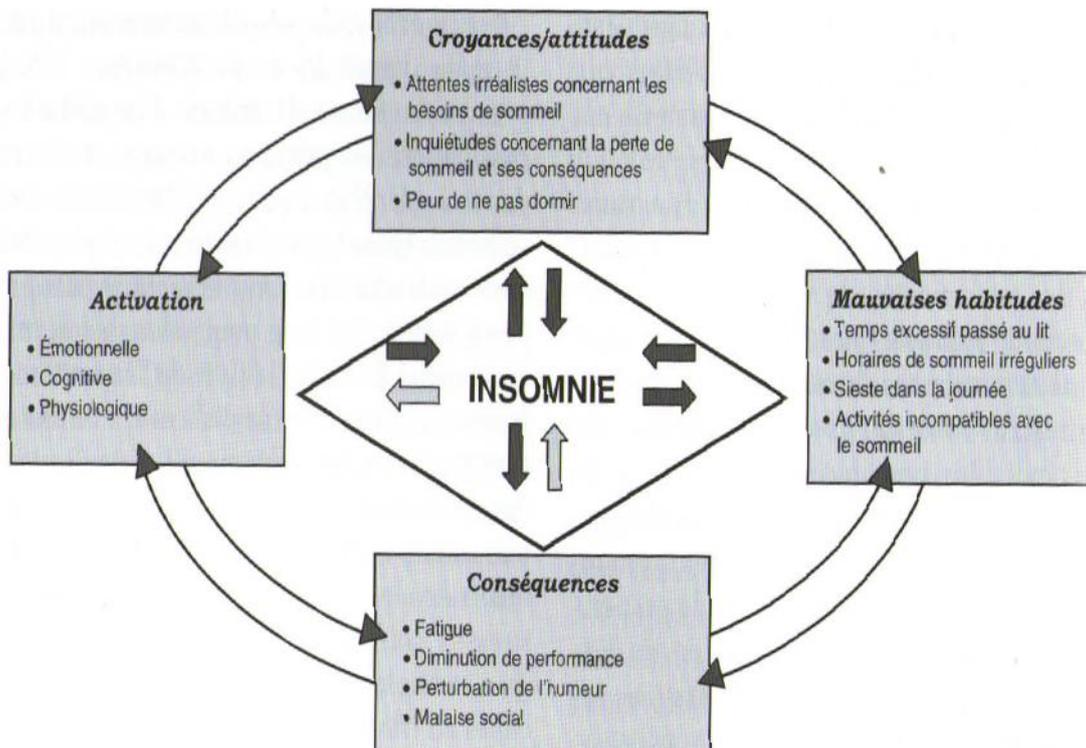


Figure N°15 : Le cercle vicieux de l'insomnie chronique (9)

## 3.2) Causes

Dans 80 à 90 % des cas, les plaintes relatives au sommeil ne relèveraient pas de l'insomnie vraie. Derrière une plainte liée au sommeil, peuvent se cacher des douleurs, une anxiété, une dépression, ou encore des problèmes urinaires. Lorsque des troubles du sommeil apparaissent chez le sujet âgé, il faut donc rechercher une cause associée qui peut permettre d'expliquer ces troubles. **(20)**

### 3.2.1) Les facteurs organiques

#### *3.2.1.1) Syndrome des jambes sans repos et mouvements périodiques des membres*

Le syndrome des jambes sans repos se caractérise par une sensation désagréable (fourmillements, crampes, douleurs...) au niveau des membres inférieurs qui oblige le patient à se lever pour mobiliser ses jambes. Celui-ci survient souvent le soir lorsque la personne est en position allongée, créant ainsi un retard d'endormissement. Le syndrome des jambes sans repos toucherait environ 20 % des personnes de plus de 65 ans **(12)**.

Ce syndrome est dans 80 % des cas associé aux mouvements périodiques de jambes. Il s'agit d'extension du gros orteil, genou ou hanche ou encore dorsiflexion du pied. Ces mouvements se produisent de manière rythmique toutes les 5 à 90 secondes. Ceux-ci sont à l'origine de nombreux éveils intra-sommeil parfois inconscients empêchant le sommeil de s'organiser. Le taux de prévalence des mouvements périodiques des membres augmente avec l'âge et peut atteindre 44 % chez les sujets âgés de plus de 65 ans **(21)**.

L'origine est encore incertaine, mais d'après les données de neuropharmacologie nous savons que le système dopaminergique est impliqué dans ce syndrome. Cependant la physiopathologie n'est pas encore élucidée **(9)**.

Le syndrome des jambes sans repos et le syndrome des secousses périodiques de jambes semblent être favorisés par : l'insuffisance cardiaque, l'insuffisance rénale, l'éthylisme

chronique ou encore le diabète sucré **(21)**. Enfin certains médicaments sont également inducteurs d'impatiences tels que les neuroleptiques, les antihistaminiques et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine **(9)**.

Concernant les traitements de cette pathologie, trois médicaments ayant cette indication dans leur AMM sont disponibles, il s'agit : du Sifrol® pramipexole, Adartrel® ropinirole et le Neupro® rotigotine. Ce sont des agonistes dopaminergiques ayant une forte sélectivité et spécificité pour les récepteurs dopaminergiques D2 **(9)**. D'autres médicaments sont utilisés hors AMM tels que le Rivotril® clonazépam ou benzodiazépines à visée anti-épileptique.

### ***3.2.1.2) Le syndrome d'apnée du sommeil (SAS)***

Le SAS est défini par la survenue durant le sommeil, d'épisodes anormalement fréquents d'obstruction des voies aériennes supérieures se traduisant par la présence :

- D'apnées : arrêt du flux aérien pendant une durée supérieure ou égale à dix secondes
- D'hypopnées : diminution de la ventilation d'au moins 50 % ou diminution de 30 % associée à une désaturation supérieure à 3 % et/ou micro-éveil.
- De ronflements

Ces épisodes sont plus fréquents durant la phase de sommeil paradoxal, lorsque le corps est en phase d'atonie musculaire. Au réveil le sujet a souvent l'impression d'avoir eu un sommeil non réparateur, ce qui se confirme souvent par des somnolences diurnes excessives.

La prévalence du SAS augmente avec l'âge ; celle-ci est **supérieure à 20 % chez les sujets âgés de plus de 70 ans** (contre seulement **5 % dans la population générale**). Cela s'explique en partie par les modifications anatomiques des voies aériennes supérieures et de la cage thoracique, ainsi que par l'altération de la commande ventilatoire au cours du vieillissement **(22)**.

Le seul traitement ayant démontré une efficacité dans le syndrome d'apnée du sommeil est la Pression Positive Continue (PPC). Elle consiste en une insufflation d'air sous pression à l'aide d'un masque relié à un tuyau et une turbine qui génère une pression. Cette surpression permet d'augmenter le volume pharyngé et permet ainsi de prévenir la fermeture du pharynx. D'autres approches thérapeutiques existent telles que : la réduction pondérale, l'utilisation de prothèse ou encore un traitement chirurgical.

En revanche la prise d'hypnotique est déconseillée chez les patients apnéiques non traités par la PPC. **(9)**

### ***3.2.1.3) Les facteurs organiques généraux***

De nombreuses maladies peuvent être sources de difficultés d'endormissement ou d'éveils intra-sommeil : les douleurs (ostéoarticulaires, cancéreuses,...), les problèmes urinaires (dysurie), les problèmes respiratoires ainsi que les troubles du rythme cardiaque par exemple.

## **3.2.2) Les facteurs psychiques (4) (23) (24)**

### ***3.2.2.1) Sommeil et dépression***

La prévalence des signes dépressifs chez le sujet âgé est variable. Elle serait de 15 à 30 % en médecine générale et jusqu'à 45 % chez les patients hospitalisés ou en établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD). **(23)**

La dépression entraîne une diminution de la latence d'apparition du sommeil paradoxal c'est-à-dire que celui-ci apparaît plus précocement au cours du cycle de sommeil; cette modification est caractéristique et particulièrement visible à l'EEG.

D'autres modifications non spécifiques du sommeil du sujet déprimé peuvent être observées : une densité des mouvements oculaires augmentée, une augmentation du nombre et de la durée des éveils, une diminution du sommeil lent profond et une précocité du réveil définitif.

Le traitement de la dépression repose sur l'utilisation d'antidépresseurs favorisant l'action synaptique de la noradrénaline et/ou sérotonine et/ou dopamine. Les antidépresseurs comportent également une action sur le sommeil dont le détail est présenté dans la *figure N°16*. Certains antidépresseurs dits « activateurs » peuvent accentuer les troubles du sommeil. On retrouve parmi eux, les antidépresseurs tricycliques psychotoniques (la clomipramine) ou encore les inhibiteurs de recapture de la sérotonine tel que la paroxétine par exemple. Si le sujet souffre de l'association des deux pathologies, dépression et troubles du sommeil, il est alors conseillé dans ce cas, de remplacer l'antidépresseur activateur par un antidépresseur sédatif (exemple : la mirtazapine) **(14)**.

Molécules	Mécanisme d'action pertinent pour le sommeil	Effet sur la physiologie du sommeil
Antidépresseur tricycliques sédatifs Ex : Amitriptyline, Doxépine	Antagoniste H1 Inhibiteur de la recapture de 5-HT Inhibiteur de recapture de la NA Antagoniste des récepteurs muscariniques M <sub>1</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↘ Latence d'endormissement</li> <li>↗ Continuité du sommeil</li> <li>↗ Temps total de sommeil</li> <li>↗ SLP (Sommeil Lent Profond)</li> <li>Suppression de SP (Sommeil Paradoxal)</li> </ul>
Antidépresseur tricycliques Psychotoniques Ex : Clomipramine	Inhibiteur non sélectif de la recapture des monoamines oxydases	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ <b>Latence d'endormissement</b></li> <li>↗ <b>Réveils nocturnes</b></li> <li>↘ <b>Temps total de sommeil</b></li> <li>Suppression de SP</li> </ul>
Inhibiteurs sélectifs de la recapture de 5 HT (ISRS) Ex : Fluoxétine, sertraline, citalopram, escitalopram, paroxétine	Inhibiteur de la recapture de 5-HT	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ <b>Latence d'endormissement</b></li> <li>↘ Continuité du sommeil (ou = pour la sertraline)</li> <li>↗ <b>Temps de veille intra-sommeil et nombre de réveils</b></li> <li>↘ <b>Temps total de sommeil</b></li> <li>Suppression du SP</li> </ul>
Inhibiteurs de recapture de 5-HT et de NA (IRSNA) Ex : venlafaxine	Inhibiteur de recapture de la 5-HT et NA	<ul style="list-style-type: none"> <li>↘ Latence d'endormissement</li> <li>Suppression du SP</li> </ul>
Mirtazapine	Antagoniste 5-HT <sub>2</sub> et 5-HT <sub>3</sub> Antagoniste H 1	<ul style="list-style-type: none"> <li>↘ Latence d'endormissement</li> <li>↗ Temps total de sommeil</li> <li>Chez un sous groupe : ↗ insomnie</li> </ul>
Bupropion	Inhibiteur de recapture de la dopamine Inhibiteur de recapture de la Noradrénaline	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Efficacité du sommeil</li> <li>↘ Latence du SP</li> <li>↗ Temps passé en SP</li> <li>Chez un sous groupe : ↗ insomnie</li> </ul>
Agomélatine	Agoniste MT <sub>1</sub> , MT <sub>2</sub> Antagoniste 5-HT <sub>2c</sub>	<ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Efficacité du sommeil</li> <li>↗ Sommeil lent profond</li> </ul>

Figure N°16 : Antidépresseurs : mécanisme d'action et effet sur la physiologie du sommeil (9)

### **3.2.2.2) Sommeil et angoisse (4) (23) (24)**

L'anxiété stimule les systèmes d'éveil et va ainsi s'opposer à l'initiation et au maintien du sommeil. Ainsi au réveil le sujet est tendu, asthénique, jugeant son sommeil insuffisant et non réparateur. L'architecture du sommeil est perturbée, avec une prédominance du sommeil lent léger au détriment du sommeil lent profond. L'augmentation importante du nombre et de la durée totale des éveils entraînera une diminution du temps de sommeil et de son efficacité.

Les signes anxieux sont un motif fréquent de consultation du sujet âgé. Mais seulement 3 à 10 % des cas se révéleraient être des troubles anxieux selon les critères DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) **(23)**. Les signes anxieux traduisent souvent plutôt des difficultés d'adaptation ou encore du stress.

Le traitement de l'anxiété repose sur plusieurs classes médicamenteuses :

- Les antidépresseurs : plus précisément les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (exemple : fluoxétine, paroxétine, citalopram). Ces molécules ont clairement montré leur efficacité dans l'anxiété. Cependant leur tolérance n'a pas été évaluée chez les personnes âgées.
- Les antihistaminiques H1 (Atarax® hydroxyzine)
- Les benzodiazépines : très largement utilisées dans le traitement des troubles anxieux. Les benzodiazépines à visée anxiolytique sont présentées au début de la partie II.

Il existe également une approche non médicamenteuse que l'on utilise pour traiter l'insomnie : la Thérapie Cognitive et Comportementale (TCC) qui fera l'objet d'une explication plus approfondie dans la partie III.

### **3.2.2.3) Les affections neurologiques (4) (24)**

Les affections neurologiques telles que la maladie de Parkinson ou la maladie d'Alzheimer sont sources d'angoisse et d'anxiété pouvant perturber le sommeil du patient. Ainsi 70 % des sujets parkinsoniens souffrent d'insomnies. Celles-ci peuvent s'expliquer par différentes causes telles que des troubles moteurs (akinésies et tremblements), des troubles sensitifs (besoin impératif de bouger les jambes) ou encore l'effet délétère des médicaments. En effet les agonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson, peuvent avoir un effet insomniant à l'origine d'une fragmentation et diminution de l'efficacité du sommeil.

## **3.2.3) Les facteurs chronobiologiques**

Comme nous l'avons vu précédemment, le sommeil est construit sur un rythme circadien. Il arrive parfois que le rythme circadien soit perturbé par des facteurs extrinsèques (décalage horaire jour/nuit) ou des pathologies intrinsèques du système circadien. La perturbation de ce rythme biologique a souvent pour conséquence des troubles du sommeil.

### **3.2.3.1) Sommeil avec avance de phase (9)**

Il correspond à une avance du rythme veille-sommeil sur l'horaire habituel. La sensation de sommeil survient très tôt dans la soirée entre 18 et 21 heures. Le réveil est quant à lui très précoce : vers 3 ou 4 heures du matin sans possibilité de se rendormir. Les données épidémiologiques suggèrent une prévalence de 1 % dans la population générale adulte, mais cette anomalie du sommeil augmente avec l'âge.

La physiopathologie n'est pas bien élucidée mais deux hypothèses sont évoquées :

- Réduction de la sensibilité à la lumière le soir ou hypersensibilité à la lumière le matin.
- Une mutation d'un gène (PER 2) affectant la stabilité d'une protéine entraînant une réduction de la période circadienne endogène (par exemple cycle circadien de 23 heures seulement).

Le diagnostic repose essentiellement sur les données rapportées par le patient, grâce à l'utilisation de l'agenda du sommeil (que nous détaillerons par la suite). Il est également possible d'utiliser les marqueurs circadiens tels que la courbe de température corporelle ou celle de la sécrétion de mélatonine qui seront modifiées. Lors d'une avance de phase celles-ci surviendront 3 à 4 heures plus tôt que leur position habituelle.

Le traitement principal repose sur des séances de luminothérapie d'environ deux heures en fin de journée pendant une durée de dix jours. Cette thérapie se révèle assez efficace avec un taux de succès de 75 à 90 %.

### ***3.2.3.2) Sommeil avec retard de phase (5)***

Il s'agit d'un retard de l'horaire veille-sommeil par rapport à l'horaire habituel. L'endormissement et le réveil sont retardés. Cette pathologie ne concerne quasiment pas le sujet âgé et ne sera donc pas plus détaillée.

### ***3.2.3.3) Cycle veille sommeil d'une durée supérieure à 24 heures (5)***

Le rythme veille-sommeil et le système circadien ne sont plus synchronisés sur 24 heures. Ils se décalent ainsi régulièrement par rapport au cycle jour/nuit. Cette pathologie ne concerne quasiment pas le sujet âgé et ne sera donc pas plus détaillée.

## **3.2.4) Les facteurs toxiques (7) (19)**

De nombreux médicaments peuvent être à l'origine de troubles du sommeil. On retrouve parmi eux :

- Les amphétamines : avec leur triple composante (noradrénergique, sérotoninergique et dopaminergique) stimulant le système nerveux central permettant l'éveil.
- Les antidépresseurs stimulants tels que la fluoxétine ou la paroxétine comme vu précédemment.

- Les antiparkinsoniens : séléginile (inhibiteur de monoamine oxydase de type B), pergolide (agoniste dopaminergique retiré du marché en 2011 pour risque d'atteinte valvulaire cardiaque).
- Les bêtabloquants entraînant la survenue de cauchemars surtout en cas de prise le soir.
- Les corticoïdes exerçant un effet psychostimulant.
- Les hormones thyroïdiennes, comme également l'hyperthyroïdie, peuvent entraîner un état d'excitation au niveau du système nerveux central, une tachycardie et par conséquent de l'insomnie.
- La théophylline, est un inhibiteur des phosphodiésterases entraînant une augmentation de l'AMP cyclique conduisant à un effet potentiellement insomniant.
- Les hypnotiques pris au long cours tels que les benzodiazépines entraînent une perturbation de l'architecture du sommeil avec une diminution de la durée du sommeil lent profond et du sommeil paradoxal. De plus, une tolérance peut se développer, entraînant une diminution de l'effet. Ce phénomène sera détaillé dans la partie II.

Certaines boissons contenant de la caféine telles que le café, le thé ou le soda caféiné peuvent entraîner des difficultés d'endormissement. En effet la caféine est un antagoniste des récepteurs A1 à l'adénosine, ainsi qu'un inhibiteur des phosphodiésterases entraînant par conséquent une augmentation d'AMP cyclique. Cette augmentation d'AMP cyclique provoque : tachycardie, renforcement cardiaque et stimulation de l'éveil.

D'autres facteurs peuvent également jouer un rôle dans le sommeil tels que **(25)**:

- L'alcool : à faible dose, il favorise le sommeil et l'endormissement. A forte dose, il entraîne un endormissement rapide puis dans la seconde partie de la nuit un sommeil fragmenté par de nombreux réveils.
- Le tabac : par la présence de nicotine (ayant une composante noradrénergique), entraîne des difficultés d'endormissement.
- Les drogues : le cannabis notamment agit sur la sécrétion de mélatonine entraînant un dérèglement du rythme biologique du sommeil.

### 3.3) Diagnostic (21) (23)

L'insomnie se diagnostique essentiellement par une évaluation clinique. Cela nécessite un interrogatoire **complet** auprès du patient, du conjoint et de sa famille. Tout d'abord il est important d'identifier le type d'insomnie : s'agit-il de difficultés d'endormissement, d'éveils nocturnes ou de réveils matinaux précoces ? Le patient sera interrogé sur les conditions de sommeil ainsi que sur son mode de vie. Il est nécessaire ensuite d'évaluer le retentissement au cours de la journée : somnolences, troubles de l'humeur et difficultés de concentration. Et enfin il est important de considérer le contexte psychologique ; les maladies associées ainsi que la prise de médicaments peuvent également jouer un rôle dans l'insomnie.

Dans un premier temps, quatre questions essentielles pour lesquelles le médecin devra obtenir les réponses :

- **Y a-t-il d'autres signes associés (douleur, dépression, etc.) ?**
- **Y a-t-il des facteurs de mauvaise hygiène du sommeil ?**
- **Y a-t-il un évènement récent ayant pu déclencher les troubles du sommeil ?**
- **Est-ce que cette plainte correspond à une insomnie ?**

Pour aider le médecin à identifier et caractériser ces difficultés de sommeil, plusieurs outils sont à sa disposition :

- Un questionnaire du sommeil (par exemple le questionnaire établi par le réseau Morphée). (*cf annexe 1*)
- Un agenda du sommeil : le patient devra le remplir chaque matin en fonction des souvenirs de la nuit et chaque soir pour relater son état pendant la journée (*cf annexe 2*).
- Des recommandations proposées par la Haute Autorité de Santé (HAS) sur la prise en charge du sommeil chez l'adulte (*cf annexe 3 et 4*).

Dans certains cas, il sera nécessaire d'adresser le patient au laboratoire du sommeil, où un enregistrement polysomnographique pourra être réalisé, comme décrit au début de cette partie. Ceci est justifié lors d'insomnies chroniques avec suspicion de pathologie sous-jacente (apnées du sommeil, syndrome des jambes sans repos) ou encore lors d'insomnies chroniques sévères avec un fort retentissement diurne.

**Cette première étape de diagnostic est primordiale pour la prise en charge thérapeutique du patient et ne doit donc pas être négligée.**

### **3.4) Classification des insomnies (19) (26)**

Il existe trois grands systèmes de classification de l'insomnie :

- Le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux 4ème édition (diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV-TR))
- La classification internationale des troubles du sommeil 2ème édition (international classification of sleep disorders (ICSD-2))
- La classification internationale des maladies 10ème édition (CIM-10)

La classification DSM IV est la plus utilisée. Elle définit trois sections **(27)** :

- Les troubles primaires du sommeil
- Les troubles en rapport avec un autre trouble mental (dépression, anxiété, troubles bipolaires...)
- Autres troubles du sommeil avec deux sous-classes :
  - Les troubles dus à une affection médicale générale : syndrome des jambes sans repos, SAS, reflux gastro-œsophagien (RGO), troubles urinaires ...
  - Les troubles induits par une substance.

Pour simplifier ces classifications, l'HAS propose un résumé, distinguant cinq grands types d'insomnies :

- Les insomnies chroniques sans comorbidité (minimum un mois) : autrefois appelées insomnies primaires, caractérisées par un conditionnement mental et physiologique qui s'oppose au sommeil, indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives.
- Les insomnies chroniques avec comorbidité (minimum un mois) : il s'agit soit d'insomnies liées à une pathologie mentale (dépression, troubles anxieux généralisés, troubles bipolaires...), ou liées à une pathologie physique (hyperthyroïdie, RGO, neuropathie dégénérative...)
- Les insomnies par hygiène du sommeil inadéquate (exemple : consommation excessive de boissons contenant de la caféine, environnement bruyant ou température ambiante excessive)
- Les insomnies d'ajustement : il s'agit d'insomnies occasionnelles de courte durée (quelques jours à trois mois maximum) liées à un évènement stressant, angoissant.
- Les insomnies liées à la prise d'un médicament ou substance perturbant le sommeil

Il est possible ensuite d'évaluer la sévérité de l'insomnie grâce à deux critères : la fréquence et l'ampleur de son retentissement diurne (cf figure 17).

<b>Sévérité insomnie</b>	<b>Fréquence par semaine</b>	<b>Retentissement diurne</b>
Insomnie légère	1 nuit ou moins	Retentissement diurne minime
Insomnie modérée	2 ou 3 nuits	Fatigue, état maussade, tension, irritabilité
Insomnie sévère	4 nuits ou plus	Fatigue, état maussade, tension, hypersensibilité diffuse, troubles de la concentration, performances psychomotrices altérées

Figure N°17 : Critères d'évaluation de la sévérité de l'insomnie selon l'HAS (19)

Une fois le diagnostic établi, le médecin pourra alors envisager la stratégie thérapeutique la plus appropriée à la situation (les différentes stratégies seront développées dans la partie III), tout en tenant compte de l'âge du patient. En effet, lors du vieillissement, des modifications physiologiques et métaboliques apparaissent, demandant à être prises en compte par le prescripteur.

## 4) La personne âgée

La population âgée ne cesse de croître chaque année. Au premier janvier 2014, les personnes âgées de plus de 65 ans représentaient 18 % de la population française soit 1,9 point de plus qu'en 2003. **(28)**

Le vieillissement est un processus lent qui entraîne de nombreuses modifications physiologiques, inéluctables et irréversibles. Pour le médecin, il est important de bien connaître les effets physiologiques du vieillissement, afin de ne pas attribuer à tort certains effets du vieillissement à une pathologie **(29)**.

Nous verrons ici sur quels critères on peut définir une personne comme âgée, ainsi que l'ensemble des modifications des processus physiologiques faisant partie intégrante du vieillissement.

### 4.1) Définition

Les définitions du sujet âgé retrouvées dans la littérature sont très variables. Selon la définition de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé), une personne est considérée comme âgée à partir de 60 ans **(30)**. Quant à l'HAS, elle définit le sujet âgé comme étant une personne de plus de 65 ans présentant une polyopathie (coexistence d'au moins deux pathologies chroniques) ou une personne de plus de 75 ans **(31)**. C'est donc la notion d'âge qui semble être le critère de définition d'une personne âgée. Cette définition ne tient ainsi pas compte de l'état de santé de la personne.

## 4.2) Les modifications physiologiques (32) (29)

Le vieillissement a pour conséquence de diminuer les capacités de réserves de l'organisme mises en jeu dans certaines circonstances comme l'effort, le stress, les agressions ou encore la maladie. L'organisme du sujet âgé a ainsi plus de difficultés à faire face à ces situations ; on peut alors parler de vulnérabilité. Les modifications physiologiques rendant le sujet âgé plus vulnérable sont nombreuses. Nous choisirons donc de ne traiter que de celles pouvant avoir un impact avec la prise de benzodiazépines.

### Systeme nerveux

Le vieillissement est marqué par un ralentissement de la transmission synaptique avec une augmentation du temps de réaction. L'équilibre entre les neuromédiateurs est perturbé par une diminution des concentrations en acétylcholine et dopamine ainsi que des modifications complexes concernant la transmission GABAergique. Le cerveau subit également une réduction de volume et de poids accompagnée d'une perte de synapses et neurones conduisant à une diminution du nombre de connections neuronales. **(33)**

Ces modifications se traduisent par une diminution des performances mnésiques jouant un rôle important sur la mémoire immédiate, mais aussi par une diminution de la vigilance ainsi que des troubles de l'équilibre.

La barrière hémato-encéphalique présente quant à elle une plus grande perméabilité facilitant le passage des médicaments à visée psychotrope.

### L'appareil locomoteur

Lors du vieillissement, il se produit une diminution de la masse et de la force musculaire ainsi qu'une diminution de la masse osseuse. L'altération de l'appareil locomoteur est source de chutes chez le sujet âgé.

## **4.3) Pharmacocinétique : modifications du métabolisme du médicament (34)**

La pharmacocinétique des médicaments repose sur quatre grandes étapes : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination. Les médicaments possèdent des propriétés pharmacocinétiques propres à chacun, qui seront déterminantes pour leur devenir dans l'organisme. Lors du vieillissement certains paramètres sont modifiés pouvant ainsi avoir un impact sur l'activité du médicament.

### **4.3.1) Absorption**

La vidange gastrique chez le sujet âgé est ralentie. Elle est de 47 minutes en moyenne chez un sujet jeune contre 123 minutes chez un sujet âgé. L'absorption des médicaments absorbés au niveau de l'estomac est par conséquent augmentée. Cela concerne tout particulièrement les médicaments peu solubles **(32)**.

Avec l'âge on observe une diminution de la sécrétion d'acide et donc augmentation du PH gastrique. Cela entraîne une diminution de l'absorption des acides faibles et une augmentation de celle des bases faibles (les propriétés acido-basiques des benzodiazépines varient selon les molécules).

### **4.3.2) Distribution**

Le vieillissement s'accompagne d'une diminution de la masse liquidienne d'environ 18 % ainsi que d'une augmentation de la masse grasse d'environ 35 % **(33)**.

La masse lipidique constitue un lieu de stockage pour les substances liposolubles telles que les benzodiazépines. La substance active sera alors libérée progressivement entraînant ainsi une augmentation de son temps de demi-vie.

La masse liquidienne étant diminuée, le volume de distribution des drogues hydrosolubles sera par conséquent plus faible. Il sera donc nécessaire de diminuer les posologies de ces substances chez le sujet âgé par rapport à un jeune adulte afin de ne pas obtenir des concentrations plasmatiques trop importantes.

De plus, le vieillissement est associé à une diminution de la concentration en albumine plasmatique, avec réduction du nombre de sites de fixation. Ainsi il en résulte une augmentation de la fraction libre des médicaments se liant fortement à l'albumine.

### **4.3.3) Métabolisme hépatique**

Les capacités à métaboliser les médicaments chez le sujet âgé sont diminuées. Au cours du vieillissement, la masse hépatique diminue d'environ 20 % (entre 20 et 80 ans) et le flux sanguin hépatique d'environ 35 % à l'âge de 80 ans **(33)**, ce qui explique une diminution de la clairance hépatique de 20 à 30 % au cours du vieillissement **(32)**. Il en résulte pour les médicaments subissant un effet de premier passage hépatique une augmentation de leur biodisponibilité (proportion de médicament qui sera biologiquement disponible pour exercer l'effet thérapeutique). Il est également important de noter que l'activité du cytochrome 3A4 diminue avec l'âge par réduction de ces concentrations. De nombreux médicaments sont des substrats du cytochrome 3A4, il faudra donc être vigilant au risque d'accumulation des médicaments concernés.

Les réactions de biotransformation ne sont pas toutes altérées au cours du vieillissement. Il semblerait que la vitesse des réactions de glucuroconjugaison ne soit pas modifiée par rapport à un adulte jeune. Ainsi les benzodiazépines comportant un radical hydroxyle telles que le témazépam et lormétazépam sont glucuroconjugées à une vitesse identique chez le sujet âgé. En revanche les réactions d'hydroxylation et de déméthylation sont diminuées **(35) (33)**.

### 4.3.4) Elimination rénale (36)

La capacité de filtration glomérulaire est diminuée au cours du vieillissement. Il en résulte une augmentation du temps de demi-vie et du temps de résidence moyen des principes actifs. Il existe un moyen assez simple d'évaluer la fonction rénale en calculant la clairance à la créatinine. Il existe deux formules pour calculer celle-ci :

- La formule de Cockcroft : à utiliser avec prudence car celle-ci sous-estime souvent la fonction rénale chez le sujet âgé. La formule est la suivante :

Chez l'homme =  $(1.25 \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$

Chez la femme =  $(1.04 \times \text{Poids (kg)} \times (140 - \text{âge})) / \text{créatinine } (\mu\text{mol/l})$

- La formule MDRD (Modification of the Diet in Renal Disease) semble plus adaptée, car plus précise chez le sujet âgé. La formule est la suivante :

**Chez l'homme** =  $186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}$

**Chez les sujets d'origine africaine** =  $[186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}] \times 1,21$

**Chez les femmes** =  $[186 \times (\text{créatinine } (\mu\text{mol/l}) \times 0,0113)^{-1,154} \times \text{âge}^{-0,203}] \times 0,742$

La complexité de cette dernière formule nous amène à utiliser des calculateurs disponibles par exemple sur le site de la Société Française de Néphrologie (36).

L'interprétation des résultats de la clairance, obtenus par l'utilisation de l'une ou l'autre des formules, se fait de la manière suivante :

<b>Clairance à la créatinine</b>	<b>Interprétation</b>
<i>&gt;90 mL /min</i>	Fonction rénale normale
<i>90 à 60 mL /min</i>	Insuffisance rénale légère
<i>60 à 30 mL /min</i>	Insuffisance rénale modérée
<i>30 à 15 mL /min</i>	Insuffisance rénale sévère
<i>&lt; 15 mL /min</i>	Insuffisance rénale terminale

*Figure N°18 : Valeurs biologiques et interprétation de la clairance à la créatinine*

## 4.4) La iatrogénie médicamenteuse

La iatrogénie médicamenteuse est un problème de santé publique. Celle-ci est souvent sous-estimée chez le sujet âgé par manque de notifications par les professionnels de santé ou encore par un manque de diagnostic. Plusieurs études ont montré que les effets indésirables sont deux fois plus fréquents chez les personnes âgées de plus de 65 ans par rapport au reste de la population. Des études ont également montré qu'environ un tiers de ces accidents étaient évitables en respectant les règles de prescription.

La iatrogénie médicamenteuse est souvent liée à une erreur thérapeutique (posologie inadaptée, non-respect des recommandations, des indications et contre-indications...), à une mauvaise observance ou encore à une automédication. La polymédication est quant à elle un facteur de risque supplémentaire entraînant souvent un accroissement de la gravité des accidents de iatrogénie (35).

### **4.4.1) La polymédication (29)**

Avec l'âge, on observe une augmentation de la prévalence de certaines pathologies chroniques notamment dans le domaine cardio-vasculaire, neurologique, oculaire, ostéo-articulaire. Ces pathologies conduisent souvent à la prescription de médicaments de façon quotidienne et par conséquent à une polymédication.

On définit la polymédication par l'utilisation de façon chronique de plus de trois médicaments. Dans le rapport HAS de 2005, la consommation moyenne des sujets de plus de 65 ans est évaluée à 3,9 médicaments différents dans une journée. La polymédication entraîne un cumul des effets indésirables et accroît le risque d'interactions médicamenteuses. **(31)**

### **4.4.2) L'automédication**

Le taux de consommateurs de médicaments non prescrits diminue avec l'âge. Il est de 4,4 % de 60 à 69 ans, 4,1 % de 70 à 79 ans et 1,4 % à partir de 80 ans **(31)**. Cependant, il ne faut tout de même pas négliger l'automédication, car celle-ci peut être source d'interaction ou potentialisation des effets indésirables avec le traitement habituel du patient.

Certains médicaments en automédication peuvent potentialiser les effets indésirables d'un traitement chronique. Il existe de nombreux médicaments ayant un effet sédatif et pouvant ainsi potentialiser celui exercé par les benzodiazépines. En voici quelques exemples :

- Sirops contre la toux sèche : oxomémazine, Neocodion®codéine, dextrométorphan.
- Traitement anti-allergie : cetirizine, loratadine (action antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub>)
- Traitement du rhume : phéniramine Fervex®, chlorphénamine Humex rhume®...
- Traitement des troubles du sommeil : doxylamine Donormyl® (action antagoniste des récepteurs H<sub>1</sub>)

*Pour conclure cette première partie*

Nous avons vu que les troubles du sommeil sont fréquents chez le sujet âgé mais leurs origines sont variables. Il est donc nécessaire, avant toute mise en place d'un traitement médicamenteux, d'identifier cette origine et d'évaluer la sévérité du trouble, afin de faire les bons choix dans la prise en charge thérapeutique. Lorsqu'un sujet âgé évoque des difficultés à dormir, peut-on systématiquement parler d'insomnie et doit-on systématiquement instaurer un traitement médicamenteux ?

Si le choix s'oriente vers un traitement médicamenteux, il faudra prendre en compte les modifications des fonctions physiologiques et métaboliques du sujet âgé, le rendant plus vulnérable au risque de surdosage en médicaments.

Mais alors, quelle est la place des benzodiazépines dans le traitement de l'insomnie ? Comment ces molécules agissent-elles ? Leur utilisation présente-t-elle des risques chez des sujets âgés souvent polymédicamentés ?

PARTIE II :

Les benzodiazépines à visée hypnotique

Rapport-Gratuit.com

### Les benzodiazépines à visée hypnotique

Les benzodiazépines sont utilisées dans de nombreuses indications : hypnotique, anxiolytique, myorelaxante ou encore anti-convulsivante. La distinction entre les benzodiazépines à visée hypnotique et anxiolytique n'est ainsi pas toujours bien faite. En effet dans l'anxiété ou dans l'insomnie le mécanisme d'action des benzodiazépines reste le même. La distinction s'appuie très largement sur le temps de demi-vie. En effet, les benzodiazépines à visée hypnotique possèdent souvent un temps de demi-vie plus court par rapport aux benzodiazépines anxiolytiques, afin que celles-ci soient éliminées le plus rapidement possible au lever. Toutefois, en pratique presque toutes les benzodiazépines sont utilisées dans le traitement de l'insomnie. On peut citer notamment parmi les benzodiazépines anxiolytiques utilisées dans l'insomnie : le Seresta® oxazépam, le Lexomil® bromazépam ou encore le Xanax® alprazolam (la liste des benzodiazépines n'ayant pas l'indication de l'insomnie est reprise dans la *figure N°19*). Nous traiterons cependant ici, uniquement les benzodiazépines ayant l'indication de l'insomnie dans leur AMM **(37)**.

DCI / Spécialité	Indication	Demi-vie (heures)
Alprazolam Xanax®	Anxiolytique	6-8
Bromazépam Lexomil®	Anxiolytique	8-20
Clobazam Urbanyl®	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique Tranxène®	Anxiolytique	2
Clotiazépam Veratran®	Anxiolytique	4
Diazépam Valium®	Anxiolytique	15-60
Lorazépam Téresta®	Anxiolytique	9-20
Nordazépam Nordaz®	Anxiolytique	17-48
Oxazépam Séresta®	Anxiolytique	4-11
Prazépam Lysanxia®	Anxiolytique	1-3
Tétrazépam Myolastan®	Myorelaxante	10-25
Clonazépam Rivotril®	Anti-convulsivante	19-60

*Figure N°19 : Tableau récapitulatif des benzodiazépines disponibles sur le marché ayant une indication autre qu'hypnotique*

## 1) Historique (3) (38)

En 1864, Von Bayer synthétise l'acide barbiturique. Ce n'est qu'en 1912 que sera mis sur le marché le phénobarbital premier **barbiturique** à être utilisé en temps qu'hypnotique. De nombreuses intoxications avec le phénobarbital ont été rapportées notamment par détresse respiratoire ; le phénobarbital possédait d'autres inconvénients tels qu'une dépendance et un puissant effet inducteur enzymatique.

A la fin des années 50, est apparue une autre molécule : le **thalidomide** (c'est une pipéridinedione substituée par un noyau phtalimide). Celle-ci est présentée comme dénuée de toxicité jusqu'à ce que le scandale éclate dans les années 60, où de nombreux cas d'effet tératogène sont rapportés conduisant à la naissance de centaines d'enfants malformés. Le thalidomide est ainsi rapidement retiré du marché.

En 1957, Sternbach synthétise la première **benzodiazépine** : le chlordiazépoxyde qui sera commercialisé sous le nom de Librium®. Ce médicament n'est plus commercialisé aujourd'hui ; cependant on retrouve le chlordiazépoxyde dans la spécialité Librax® en association au bromure de clidinium (ayant une action anticholinergique), dans le traitement des troubles anxieux accompagnés de troubles fonctionnels digestifs.

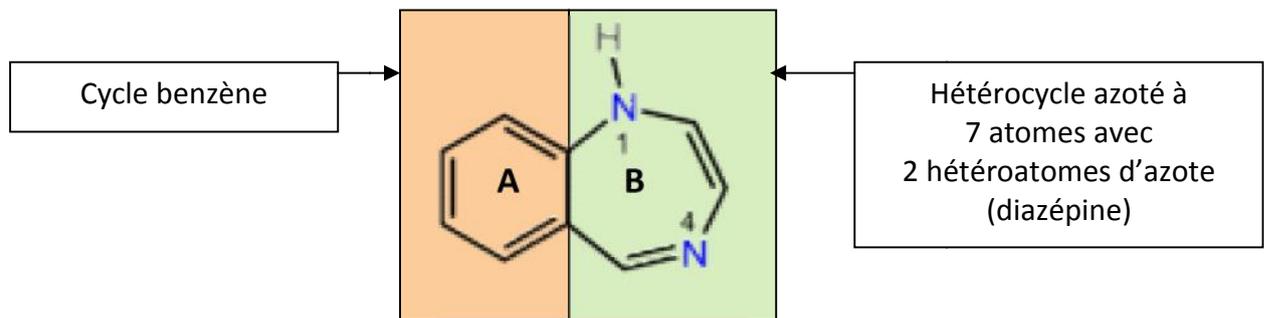
Rapidement d'autres benzodiazépines apparaissent sur le marché telles que le Valium® (diazépam) commercialisé par les laboratoires Roche, qui connaît un succès mondial.

Entre 1960 et 2002, plus de 3 000 benzodiazépines sont synthétisées et environ 35 d'entre elles sont commercialisées dans le monde. Les benzodiazépines apparaissent à cette époque comme le produit miracle par leur marge thérapeutique importante, leur faible toxicité aiguë et leurs effets secondaires moins importants par rapport aux barbituriques. Nous verrons toutefois avec un peu de recul, que celles-ci présentent des effets indésirables non négligeables.

Enfin, apparaissent sur le marché les **apparentés aux benzodiazépines**. Ils sont représentés par deux spécialités : le zopiclone (Imovane®) et le zolpidem (Stilnox®) ayant respectivement obtenu leur AMM en 1984 et 1987.

## 2) Structures chimiques et informations relatives à la commercialisation (39)

Les benzodiazépines ont une structure commune de base. Elles se composent d'un :



Il existe ensuite plusieurs modulations structurales. Parmi les hypnotiques on distingue :

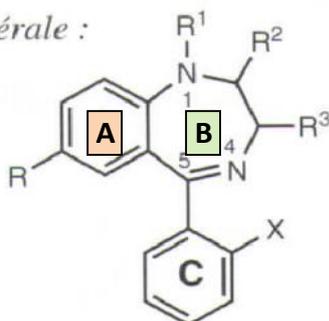
- Les 1,4 benzodiazépines (suffixe « pam ») : présence des atomes d'azote en position 1 et 4.
- Les dérivés tricycliques (suffixe « azolam ») : présence des deux cycles de la structure de base, sur laquelle se fixe un troisième cycle. On distingue selon la nature du troisième cycle :
  - Les triazolo 1,4-benzodiazépines
  - Les imidazo 1,4-benzodiazépines

### 2.1) Les 1,4-benzodiazépines

Les 1,4-benzodiazépines à visée hypnotique sont au nombre de trois aujourd'hui sur le marché (le flunitrazépam ayant été retiré du marché fin 2013). Elles disposent d'une structure commune représentée en figure N°20 A). Puis des spécificités selon les substituants présents sur les cycles présentés dans la figure N°20 B).

## Les benzodiazépines à visée hypnotique

Structure générale :



	R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	X
Flunitrazépam	NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	=O	H	F
Lormétazépam	Cl	CH <sub>3</sub>	=O	OH	Cl
Nitrazépam	NO <sub>2</sub>	H	=O	H	H
Témazépam	Cl	CH <sub>3</sub>	=O	OH	H

Figure N°20 : A) Structure générale des 1,4-benzodiazépines

B) Tableau reprenant les spécificités propres à chacune des benzodiazépines (39)

La date de première AMM de ces 1,4-benzodiazépines est très variable. En effet, celles-ci s'étalent sur 20 ans. Le Mogadon® est l'une des plus anciennes benzodiazépines (AMM obtenue en 1965) alors que le Noctamide® Lormétazépam est beaucoup plus récente (cf figure N°21).

Le taux de remboursement des benzodiazépines est variable. Le critère d'évaluation pour le remboursement d'un médicament est le Service Médical Rendu (SMR), rédigé par la commission de transparence de l'HAS. Le SMR prend en compte l'efficacité, les effets indésirables, la place dans la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement ainsi que l'intérêt de santé publique. L'HAS donne donc un avis reposant sur quatre niveaux :

- SMR important : remboursement à 65 %
- SMR modéré : remboursement à 30 %
- SMR faible : remboursement à 15 %
- SMR insuffisant : non remboursé

La décision finale du taux de remboursement appartient à l'Union Nationale des Caisses de l'Assurance Maladie (cf figure N°21) (40).

Molécules et spécialités	Forme / conditionnement	Dosage	Date première AMM	Taux de remboursement
Flunitrazépam Rohypnol®			1984	Retrait du marché en Septembre 2013
Lormétazépam Noctamide®	Comprimé Boîte de 14	1 mg 2 mg	1987	65 %
Nitrazépam Mogadon®	Comprimé Boîte de 20	5 mg	1965	30 %
Témazépam Normisson®	Comprimé Boîte de 14 Boîte de 7	10 mg 20 mg	1981	65 %

Figure N°21 : Tableau reprenant les informations concernant la commercialisation des 1,4-benzodiazépines (1),(3)

## 2.2) Les triazolo 1,4 benzodiazépines

Les triazolo 1,4 benzodiazépines étaient au nombre de deux sur le marché : le Nuctalon® Estazolam et l'Halcion® Triazolam. Mais aujourd'hui le triazolam n'est plus commercialisé. La structure chimique comporte le noyau commun (A,B) sur lequel est fixé en position 1,2 un cycle triazole (cf figure N°22).

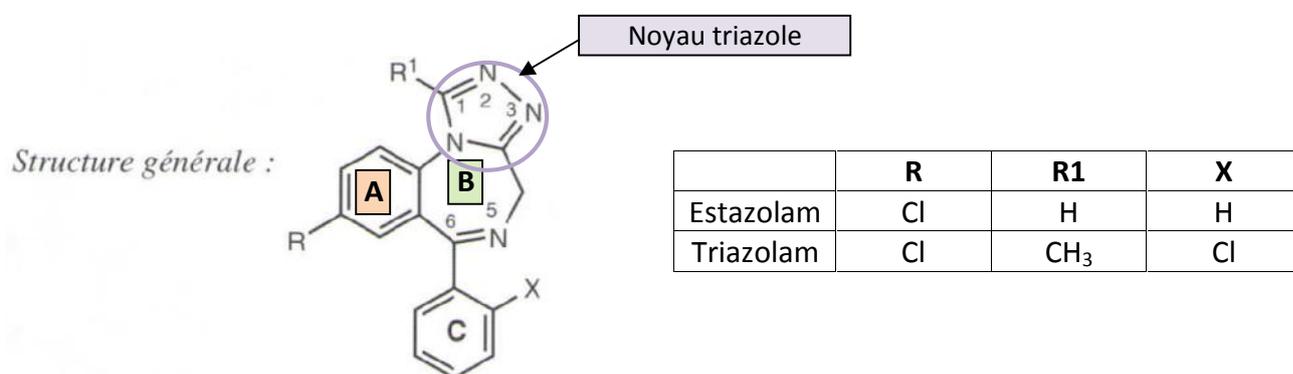


Figure N°22 : A) Structure générale des triazolo 1,4 benzodiazépines  
B) Tableau reprenant les spécificités propres à chacune des benzodiazépines (39)

Les informations relatives à la commercialisation sont présentées dans la figure N°23.

Molécules et spécialités	Forme / conditionnement	Dosage	Date première AMM	Taux de remboursement
Estazolam Nuctalon®	Comprimé Boîte de 20	2 mg	1987	30 %
Triazolam Halcion®		0,5 mg 0,25 mg		Retrait du marché en 1987 (0,5 mg) et 1991 (0,25 mg)

Figure N°23 : Tableau reprenant les informations concernant la commercialisation des triazolo 1,4 benzodiazépines (1),(3)

## 2.3) Imidazo-1,4-benzodiazépine

Parmi les hypnotiques on ne retrouve qu'une seule imidazo-1,4-benzodiazépine ; Il s'agit de l'Havlane® (loprazolam), ayant obtenu son AMM en 1981. Il se présente sous forme de boîte de 20 comprimés dosés à 1 mg, prise en charge à 65 % par la Sécurité Sociale.

Concernant la structure, elle se compose du double cycle commun aux benzodiazépines auquel on ajoute un noyau de type imidazole (cf figure N°24).

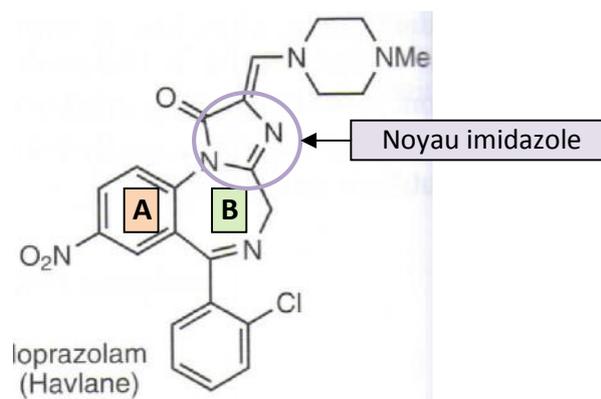


Figure N°24 : Structure d'une Imidazo-1,4-benzodiazépine (39)

## 2.4) Les apparentés aux benzodiazépines

Les apparentés aux benzodiazépines ont quant à eux une structure différente des benzodiazépines vues précédemment, d'où leur appellation d'apparentés aux benzodiazépines (cf figure N°25). Les informations relatives à la commercialisation sont présentées dans la figure N°26.

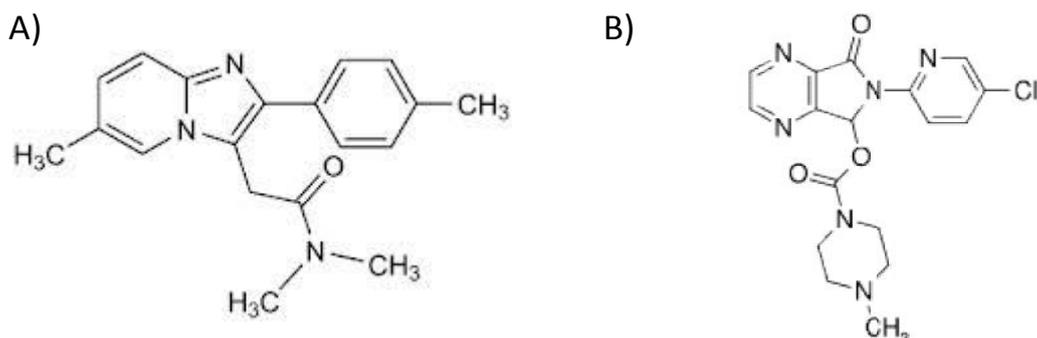


Figure N°25 : Structure des apparentés aux benzodiazépines (39)

A) Zolpidem    B) Zopiclone

Molécules et spécialités	Forme / conditionnement	Dosage	Date première AMM	Taux de remboursement
Zolpidem Stilnox®	Comprimé Boîte de 14 Boîte de 7	10mg	1987	65 %
Zopiclone Imovane®	Comprimé Boîte de 5	7,5 mg 3,75 mg	1984	30 %
	Boîte de 14	7,5 mg 3,75 mg		

Figure N°26: Tableau reprenant les informations concernant la commercialisation du zopiclone et zolpidem (1),(3)

### 3) Mode d'action (1) (5) (9) (41) (42)

Nous avons vu dans la première partie, que le GABA joue un rôle important dans la régulation du sommeil. En effet lorsque le VLPO de l'hypothalamus est stimulé, il y a libération de GABA, permettant d'inhiber la veille par un mécanisme d'action que nous détaillerons dans les paragraphes suivants.

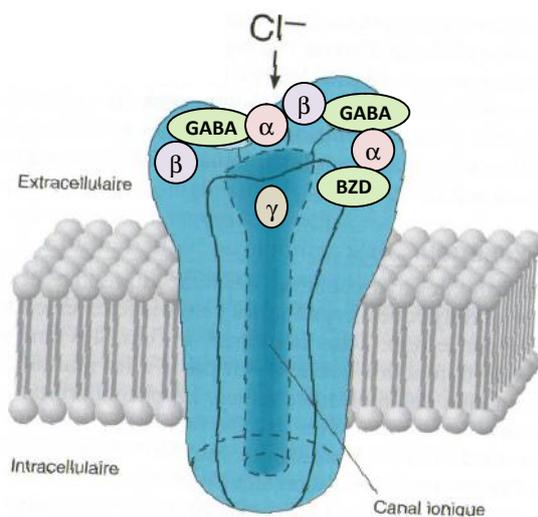


Figure N°27 : Structure du récepteur du

GABA (41)

Le GABA est le neurotransmetteur le plus répandu dans le système nerveux central. Il est synthétisé à partir de l'acide glutamique par les neurones du système nerveux central. Le GABA est stocké dans des vésicules présynaptiques puis libéré par exocytose. Lorsque celui-ci est libéré au niveau de la fente synaptique, il se fixe entre autres sur les récepteurs GABA A post synaptique. Le récepteur GABA A est un complexe macromoléculaire pentamérique comportant cinq sous unités autour d'un canal chlore (cf figure N°27). Ces sous unités forment une rosette constituée de :

- 2 sous-unités  $\alpha$
- 2 sous-unités  $\beta$
- 1 sous-unité  $\gamma$

Lorsque le GABA se fixe sur ce récepteur (deux molécules aux interfaces  $\alpha \beta$ ), il y a ouverture du canal chlore entraînant une hyperpolarisation de la cellule post-synaptique responsable de l'inhibition de la neurotransmission et donc de la sédation.

## Les benzodiazépines à visée hypnotique

Les benzodiazépines potentialisent l'action du GABA en se fixant sur un site allostérique du GABA (l'interface  $\alpha\gamma$ ), c'est-à-dire qu'elle augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore et augmente ainsi l'activité inhibitrice du GABA mais uniquement lorsque celui-ci est fixé sur son récepteur (cf figure N°28).

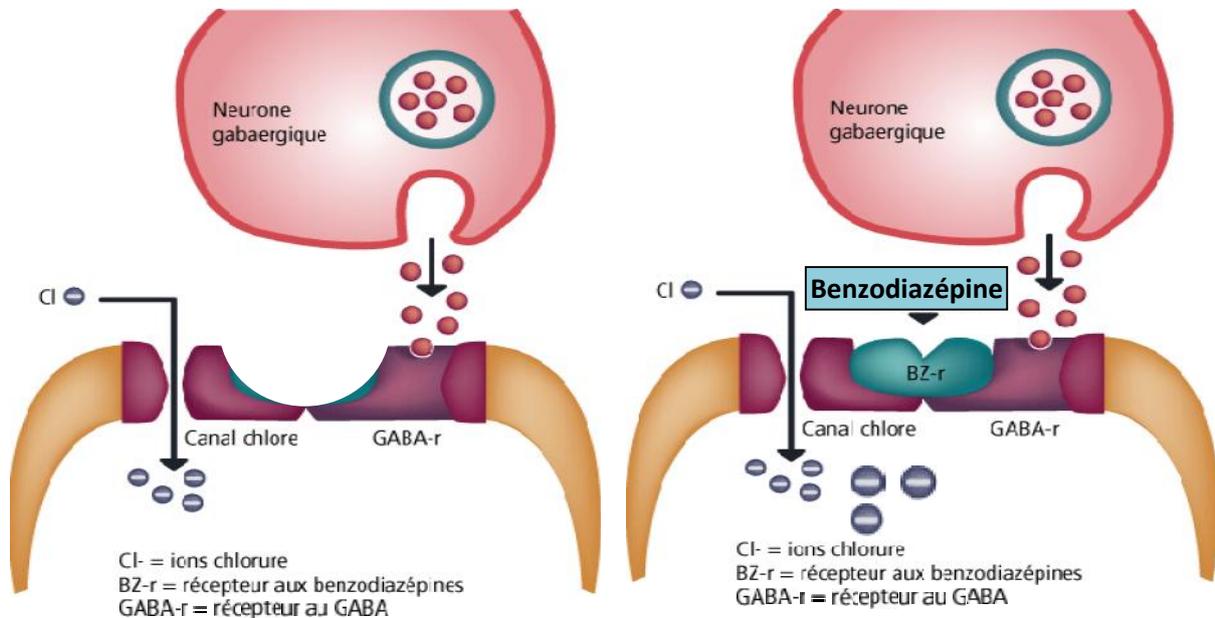


Figure N°28 : Mécanisme d'action des benzodiazépines (43)

Les benzodiazépines se lient à un isoforme majeur du récepteur GABA trouvé dans de nombreuses régions du cerveau constitué de : deux sous-unités  $\alpha_1$ , deux sous-unités  $\beta_2$  et une sous-unité  $\gamma_2$  ; cet ensemble constitue le récepteur oméga 1. Pour les autres récepteurs constitués de sous-unités  $\alpha_2, 3$  et 5 on parle de récepteur oméga 2.

Les sous-unités  $\alpha$  jouent un rôle important dans l'action des benzodiazépines. En effet, la sous-unité  $\alpha_1$  du récepteur GABA A servirait à la médiation de la sédation, des effets anticonvulsivants mais serait aussi responsable des effets d'amnésie antérograde. La sous-unité  $\alpha_2$  serait quant à elle impliquée dans les effets anxiolytiques et décontractants musculaires (cf figure 29).

## Les benzodiazépines à visée hypnotique

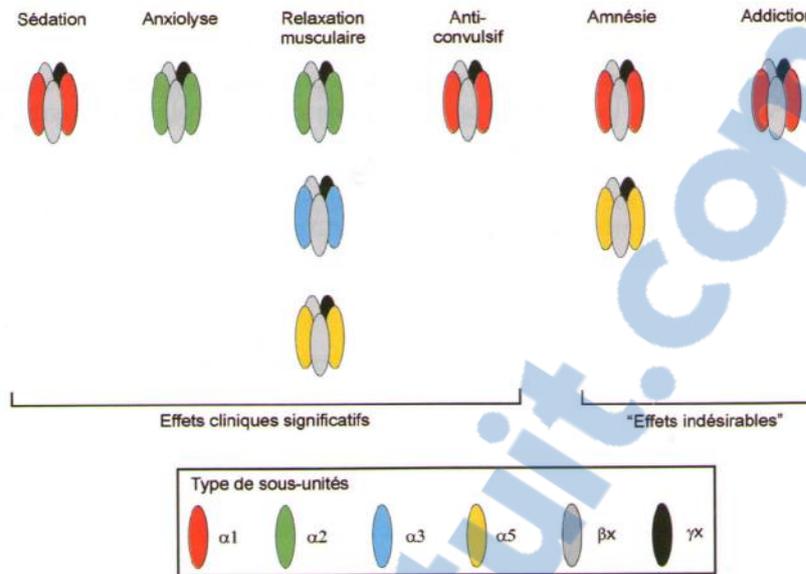


Figure 29 : Pharmacologie des benzodiazépines en fonction de la composition en sous-unités alpha des récepteurs GABA A (42)

Afin d'obtenir une activité pharmacologique plus spécifique c'est-à-dire uniquement un effet sédatif (et non anxiolytique et myorelaxant), il a été mis sur le marché les apparentés aux benzodiazépines : zopiclone et zolpidem. Le zolpidem comporte en effet une action sélective, en se fixant de façon préférentielle sur les récepteurs oméga 1. Les études expérimentales ont ainsi montré un effet sédatif à des doses inférieures aux doses nécessaires pour obtenir des effets anticonvulsivants, myorelaxants ou anxiolytiques (1), ce qui n'est pas le cas du zopiclone qui se lie à tous les types de sous-unités  $\alpha$ .

## 4) Pharmacocinétique (41) (32) (44)

Les paramètres pharmacocinétiques : absorption, distribution, métabolisation et élimination sont importants à connaître afin de pouvoir déterminer au mieux la posologie pour obtenir l'effet recherché en limitant le risque d'apparition d'effets secondaires.

## **4.1) Absorption**

Les benzodiazépines sont rapidement absorbées dans la partie haute du tube digestif, avec un T max (représentant le délai d'action) atteint entre 0,5 et 4 heures. La biodisponibilité est élevée, généralement de l'ordre de 80 à 100 % (*cf figure N° 30 p 67*). Plus cette phase d'absorption est lente, plus le délai d'action sera long. Cette vitesse est plus lente lorsque le médicament est pris au milieu du repas ou lors de l'utilisation concomitante d'anti-acides.

## **4.2) Distribution**

Les benzodiazépines se lient fortement aux protéines plasmatiques (liaison supérieure à 78 % *cf figure N°30 p 67*). Cependant lorsque l'on augmente les concentrations du médicament ou que le nombre de protéines est diminué, le pourcentage de liaison aux protéines n'est que très peu modifié ; par conséquent il n'existe pas d'interaction médicamenteuse majeure liée à ce fait.

Les benzodiazépines sont lipophiles, se dispersant ainsi dans la masse grasse. Celle-ci étant augmentée chez le sujet âgé, la distribution des benzodiazépines sera elle aussi augmentée contribuant à l'allongement de la demi-vie de ces molécules.

## **4.3) Métabolisme**

Le métabolisme hépatique est le déterminant essentiel de la clairance des benzodiazépines. Dans un premier temps, les benzodiazépines subissent des réactions de phase I (désalkylation et hydroxylation) par l'intermédiaire des enzymes des cytochromes CYP3A4 et CYP2C9 essentiellement. Ces réactions peuvent aboutir à la formation de métabolites actifs ayant des demi-vies plus ou moins longues (*cf figure N° 30*). Les métabolites ainsi formés subiront une étape de glucuroconjugaison (réaction de phase II) aboutissant à la formation de métabolites inactifs éliminés par voie urinaire.

### Les benzodiazépines à visée hypnotique

Il convient donc de tenir compte de la bonne capacité de métabolisation de la fonction hépatique avant toute prescription de benzodiazépine afin d'éviter le risque d'accumulation dans l'organisme.

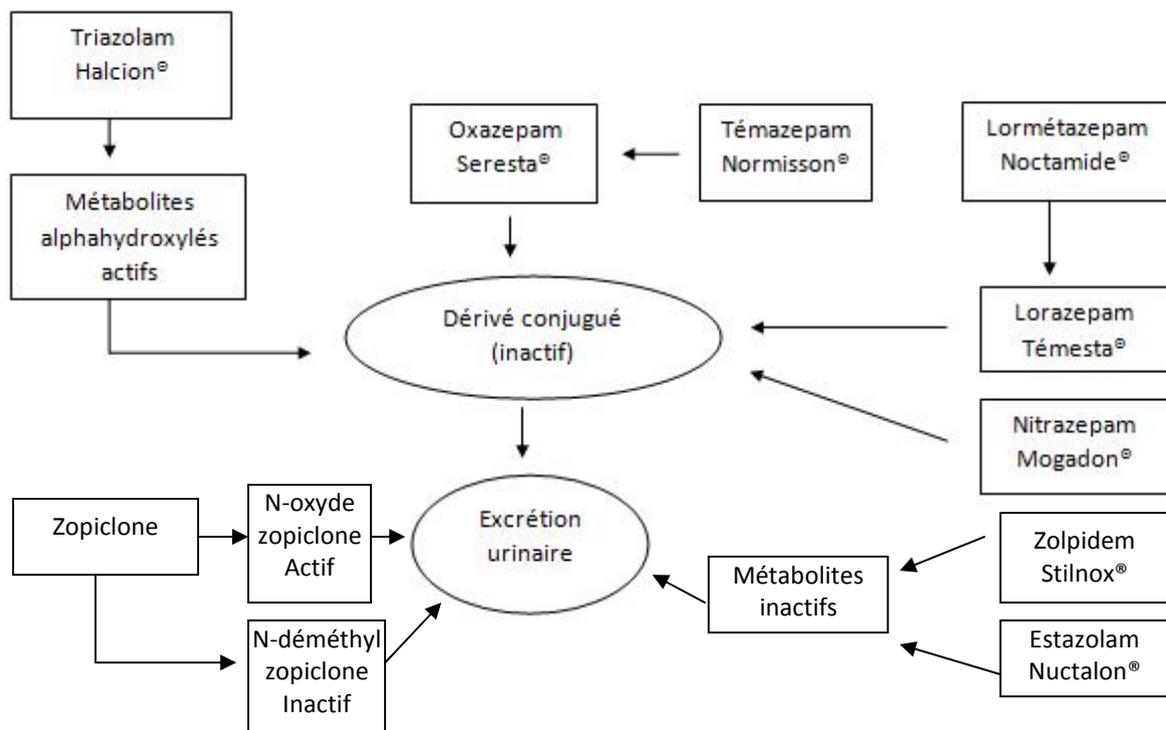
DCI	Biodisponibilité (%)	Tmax (h)	T <sub>½</sub> (h)	Liaison aux protéines plasmatiques (%)	Métabolites actifs
<b>1,4-benzodiazépines</b>					
Flunitrazépam	100	-	16-35 (intermédiaire)	78	Déméthyl 3-OH
Lormétazépam	80	3	10 (intermédiaire)	88	Déméthyl (= lorazépam t <sub>1/2</sub> : 10 à 20 h)
Nitrazépam	55-95	2-3	16-48 (longue)	85	-
Témazépam	80	0,45-4	5-8 (longue)	95	Déméthyl (=oxazépam t <sub>1/2</sub> : 5 à 15 h)
<b>Imidazo-1,4-benzodiazépine</b>					
Loprazolam	80	1	8 (intermédiaire)	80	-
<b>Triazolobenzodiazépines</b>					
Estazolam	-	-	17 (intermédiaire)	-	-
Triazolam	100	0,5-4	1-4 (courte)	90	α-OH et 4-OH
<b>Apparentés aux benzodiazépines</b>					
Zopiclone	80	1,5-2	4-5 (courte)	45	N-oxyde (t <sub>1/2</sub> = 4h30)
Zolpidem	70	0,3-0,5	2-4 (courte)	60	-

Figure N°30 : Données pharmacocinétiques des benzodiazépines hypnotiques et apparentés (1) (39)

## 4.4) Elimination

En raison de l'importance du métabolisme hépatique, un pourcentage très faible de benzodiazépine inchangée est retrouvé au niveau urinaire. Les métabolites glycuconjugués, hydrosolubles inactifs formés sont alors éliminés dans les urines.

Voici un schéma permettant de récapituler la métabolisation et l'élimination des benzodiazépines hypnotiques dans l'organisme.



*Figure N°31 : Schéma récapitulatif de la métabolisation et élimination des benzodiazépines hypnotiques (24)\_(43)*

## 5) Propriétés pharmacologiques <sup>(41)</sup>

Les benzodiazépines possèdent six propriétés pharmacologiques communes **(35)**:

- Anxiolytique
- Anticonvulsivante
- Myorelaxante
- Sédatrice
- Amnésiante : avec en particulier une amnésie antérograde dose-dépendante.
- Hypnotique

Cependant chaque molécule exerce une activité principale mentionnée dans son AMM :

- Anxiolytique : on retrouve plus particulièrement les benzodiazépines suivantes : l'alprazolam Xanax<sup>®</sup>, le lorazépam Témesta<sup>®</sup>, l'oxazépam Séresta<sup>®</sup>, bromazépam Lexomil<sup>®</sup>, clorazépatate Tranxène<sup>®</sup>, prazépam Lysanxia<sup>®</sup>.
- Anticonvulsivante : cette propriété est réservée à l'urgence avec l'utilisation par exemple du Valium<sup>®</sup>, mais en aucun cas dans un traitement de fond en raison des effets de tolérance.
- Myorelaxante : prescription lors de douleurs musculaires comme par exemple le tétrazépam Myolastan<sup>®</sup>. L'AMM de cette benzodiazépine a été suspendu en Juin 2013.
- Hypnotique : on retrouve parmi celles-ci : le loprazolam Havlane<sup>®</sup>, le nitrazépam Mogadon<sup>®</sup>, le lormétazépam Noctamide<sup>®</sup> par exemple.

L'effet hypnotique des benzodiazépines sur le sommeil se manifeste de la façon suivante **(9)**:

- Une diminution du temps de latence de survenue du sommeil
- Une augmentation de la proportion de temps passé dans les stades 1 et 2 du sommeil
- Une réduction de la durée des stades à ondes lentes (stade 3 et 4)
- Une diminution très faible du sommeil paradoxal

Le zolpidem et le zopiclone raccourcissent quant à eux le délai d'endormissement, réduisent le nombre de réveils nocturnes, augmentent la durée totale de sommeil et améliorent la qualité de celui-ci. Concernant les différents stades du sommeil, ils permettent une prolongation des stades 2, 3 et 4 et n'ont pas d'influence sur le sommeil paradoxal.

## **6) Effets secondaires**

### **6.1) Durant la prise du traitement**

#### **6.1.1) Les données de la base de pharmacovigilance (3)**

Les données de pharmacovigilance permettent de répertorier les effets indésirables graves (EIG) pouvant être imputés aux médicaments. Un effet indésirable grave est défini comme un effet ayant :

- Entraîné une hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- Entraîné une anomalie ou malformation congénitale
- Entraîné une invalidité ou incapacité importante ou durable
- Entraîné un décès
- Etant susceptible de mettre en danger la vie du patient
- Ayant été jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition réglementaire

Les données issues de la base nationale de pharmacovigilance concernant les benzodiazépines hypnotiques ont été analysées. Ces données reprennent tous les cas graves enregistrés dans la base depuis sa création en 1985 jusqu'en 2013.

En ce qui concerne les benzodiazépines à visée hypnotique, les EIG les plus fréquemment rapportés sont les suivants :

- Les affections du système nerveux représentant 20 % des EIG. Parmi celles-ci on retrouve majoritairement des cas de :
  - **Somnolence** à 23,9 % soit 4,8 des EIG totaux
  - **Coma** à 18, 2 % soit 3,6 % des EIG totaux
  - **Perte de conscience** à 5,5 % soit 1,1 % des EIG
  
- Des affections psychiatriques représentant 16 % des EIG. Les plus fréquemment rapportés sont les suivants :
  - **Etats confusionnels** à 27, 8 % soit 4,5 % des EIG
  - **Des hallucinations** à 9 % soit 1,5 % des EIG
  - **Des agitations** à 7,7 % soit 1,2 % des EIG
  - **Une pharmacodépendance** à 7,3 % soit 1,2 % des EIG
  
- Les chutes représentant 4,4 % des EIG et les malaises 1,6 % des EIG

Tous ces EIG seront détaillés plus précisément dans les paragraphes suivants. Il est important de noter que les chiffres énoncés précédemment concernent toutes les tranches d'âge et non uniquement le sujet âgé.

### **6.1.2) Effets sur la vigilance**

Comme nous l'avons vu précédemment, les benzodiazépines exercent par définition une activité sédatrice. C'est lors du pic plasmatique que se produisent les principaux effets sur la vigilance. Cependant toutes les benzodiazépines (y compris celles avec des temps de demi-vie courts) peuvent entraîner des effets résiduels diurnes allant de la petite fatigue, la confusion à l'amnésie antérograde. Les performances motrices sont également atteintes, se manifestant par des incoordinations et ataxies. La conduite automobile est par conséquent déconseillée avec la prise de benzodiazépines.

### Les benzodiazépines à visée hypnotique

Le risque a été évalué par l'ANSM au niveau 3 pour les benzodiazépines hypnotiques, signalé par le pictogramme suivant sur chaque boîte (45):



Le risque de survenue d'accident chez les sujets âgés consommateurs de benzodiazépines est clairement reconnu. Celui-ci est plus élevé pendant la période d'initiation du traitement. Plusieurs études ont permis de conclure que le risque est plus important avec les benzodiazépines à demi-vie longue, ceci étant dû à leurs effets résiduels diurnes plus marqués que les benzodiazépines à demi-vie courte (cf figure N°32).

Produits	Dose (mg)	Délai après administration			
		4-8 heures	8-12 heures	12-16 heures	16-22 heures
Zolpidem (Stilnox®)	10	Modéré	Improbable	Improbable	Improbable
Témazépam (Normisson®)	20	Modéré	Improbable	Improbable	Improbable
Triazolam (Halcion®)	0,125	Modéré	Improbable	Improbable	Improbable
Lormétazépam (Noctamide®)	1	Sévère	Mineur	Improbable	Improbable
Triazolam	0,25	Sévère	Mineur	Improbable	Improbable
Zolpidem	20	Sévère	Mineur	Improbable	Improbable
Lormétazépam (Noctamide®)	2	Sévère	Modéré	Improbable	Improbable
Loprazolam (Havlane®)	1	Sévère	Modéré	Improbable	Improbable
Flunitrazépam (Rohypnol®)	1	Sévère	Modéré	Improbable	Improbable
Triazolam	0,5	Sévère	Modéré	Improbable	Improbable
Zopiclone (Imovane®)	7,5	Sévère	Modéré	Improbable	Improbable
Nitrazépam (Mogadon®)	5	Sévère	Mineur ?	Mineur	Improbable ou mineur
Flunitrazépam	2	Sévère	Modéré	Mineur ou modéré	Mineur
Nitrazépam	10	Sévère	Modéré	Modéré	Modéré
Loprazolam	2	Sévère	Sévère	Sévère	Modéré

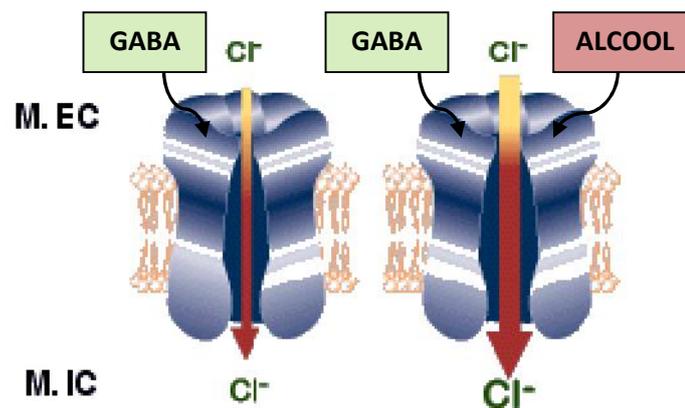
Figure N°32 : Classement des effets résiduels des benzodiazépines et apparentés selon l'altération des performances psychomotrices aux diverses doses (19)

### Les benzodiazépines à visée hypnotique

Cependant les médicaments apparentés aux benzodiazépines (zopiclone et zolpidem) malgré leurs demi-vie courte ont un effet significatif sur le risque d'accident de la route selon deux études (dont celle de *Gustavsen et al., 2008* réalisée sur une période récente c'est-à-dire entre 2004 et 2006) **(42) (46) (47)**.

Concernant les posologies, une étude (celle de *Ray et al.*) montre que le risque d'accident est multiplié par 2,4 lors de la prise de doses fortes, c'est-à-dire supérieures ou égales à 20 mg équivalent diazépam **(48) (49)**. Le tableau des équivalences est rapporté en *annexe 5*.

Il est également important de noter que l'alcool, en se fixant sur un site allostérique, potentialise l'action du GABA. Ainsi associé à la prise de benzodiazépines, il accroît l'ouverture du canal chlore. Il majore ainsi l'effet sédatif et accentue l'altération de la vigilance (*cf figure N°33*). Lors de la délivrance des benzodiazépines le pharmacien doit donc recommander au patient de ne pas prendre d'alcool pendant la durée de traitement par benzodiazépine.



*Figure N°33 : Fonctionnement du récepteur GABA en présence d'alcool (50)*

### **6.1.3) Risque de chute (3) (48)**

Les personnes âgées sont relativement exposées au risque de chute par la présence de facteurs de risque propres à cette population : maladie (arthrose, maladie cardiovasculaire, diabète, les maladies neurodégénératives), modifications physiologiques liées à l'âge (diminution de la vue, difficulté à la marche, contrôle postural réduit), modification de la pharmacocinétique du médicament ainsi que la polymédication.

La prise de benzodiazépines, par son effet sédatif, majore le risque de chute. Une augmentation du risque de chute de l'ordre de 50 % lors de la prise de benzodiazépines chez le sujet âgé a été prouvée à travers différentes études :

- Une méta-analyse comportant 5 653 patients (*Leipzig et Al., Etats-Unis*) **(51)**
- Quatre études cas témoins (*Ryynanën et al., Finlande ; Gales et Ménard Etats-Unis ; Frels et Al., Royaume Uni ; Caramel et Al., Pays-Bas*) **(52) (53) (54)**
- Cinq études de cohorte (*Neutel et Al., Canada ; Maxwell et Al., Canada ; Passaro et Al., Italie ; Landi et Al. Etats-Unis ; Pariente et Al., France*) **(55) (56) (57) (58) (59)**

Ces conclusions ont été établies après exclusion des possibles facteurs de confusion : variables sociodémographiques, pathologies somatiques pouvant entraîner une chute, médicaments ou substances dont alcool.

Les études de cohorte ont démontré une augmentation encore plus importante de ce risque de chute lors d'un primo-usage, un usage récent de benzodiazépines ou modification de la posologie (dans les sept jours précédant la chute), contrairement à des usages réguliers ou supérieurs à 30 jours. Ce risque de chute est d'autant plus élevé que le patient est âgé **(48)**.

Il s'avère donc que les patients les plus à risque de chute sont les personnes âgées de plus de 80 ans prenant une benzodiazépine depuis moins de sept jours ou ayant eu une modification récente des posologies.

Le risque de chute existe également avec les apparentés aux benzodiazépines malgré leurs temps de demi-vies courts. Une étude de cohorte rétrospective a montré que le taux de chute chez les personnes traitées par zolpidem était de 3,04 % versus 0,71 % chez les personnes non traitées par benzodiazépines **(3)**. Cette différence se révèle donc significative.

Les chutes peuvent parfois se révéler plus importantes entraînant ainsi des fractures. Les données sur le risque de fracture sont quant à elles très divergentes. Deux études cas témoins montrent une augmentation du risque de fracture lorsque les patients consomment plus de deux benzodiazépines. Des doses journalières élevées et des durées de traitement supérieures à quatorze jours sont plus à risque de fracture quelque soit la benzodiazépine utilisée.

Il est donc difficile de conclure sur le risque de fracture en l'absence de données supplémentaires.

#### **6.1.4) Altération de la mémoire/démence (60) (2)**

##### **6.1.4.1) Performances cognitives sur la mémoire à court terme : amnésie antérograde**

Cet effet amnésiant a été découvert de manière fortuite lors de l'utilisation de benzodiazépines par des anesthésistes en tant qu'agent pré-anesthésiant (Clark *et al.*, 1970 ; Sellal *et al.*, 1994). Il s'agit d'une amnésie transitoire se caractérisant par un oubli à mesure des informations nouvelles. Celle-ci peut survenir aux doses thérapeutiques. Le risque augmente proportionnellement à la dose.

C'est pour cette raison que l'Halcion® 0,25 mg (triazolam) fut retiré du marché en octobre 1991, l'autre dosage à 0,125mg a quant à lui été retiré uniquement en 2005.

#### **6.1.4.2) Performances cognitives sur la mémoire à long terme : démence**

Une étude, nommée « benzodem » menée par des chercheurs de l'INSERM de Bordeaux (dirigé par le professeur Pr. Bernard Bégaud), concernant les risques de survenue de démence lors de la prise de benzodiazépines, a été publiée récemment (en septembre 2012) ; Les chercheurs ont analysé un échantillon de la cohorte « Personnes Agées QUID » (PAQUID), regroupant 1 063 personnes âgées de 78 ans en moyenne et pendant 15 ans. Cette étude confirme (même en tenant compte d'éventuels biais) l'existence dans la population française âgée de plus de 65 ans vivant à domicile, une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence dont la maladie d'Alzheimer **(60)**.

Les résultats montrent en effet que les sujets consommant des benzodiazépines pendant ce suivi présentent environ 50 % de plus de risque de développer une démence si l'on compare à ceux qui n'en ont jamais consommé. Cette étude ne permet pas d'affirmer qu'il y ait un lien de cause à effet, comme c'est le cas pour toute étude épidémiologique mais laisse entendre qu'un lien étroit est possible entre la consommation de benzodiazépines et la survenue de démence. Ces données restent donc à finaliser. Ce sujet fait partie des préoccupations majeures des pouvoirs publics, s'inscrivant ainsi dans le cadre du Plan Alzheimer priorité de santé publique depuis cinq ans. Le plan Alzheimer se compose de nombreuses missions dont des actions de recherche et de prévention de la maladie **(61)**.

D'autres études (résumées dans la *figure N°34*) concernant ce sujet ont été publiées mais leurs conclusions sont très divergentes :

- Six études concluent à une association avec un risque de démence. Selon les études, le risque est multiplié par 1,2 à 4,7 chez les patients exposés.
- Quatre études ne retrouvent pas d'association.
- Une étude conclut à une association positive.

La divergence entre ces dernières études peut s'expliquer par la présence de biais imparfaitement maîtrisés.

Les résultats d'une étude dirigée par le Pr Christophe Tzourio, à partir de 10 000 sujets de la cohorte « des 3-cités » sont attendus prochainement **(3)**.

Auteur	Journal	Date
<b>Association positive</b>		
Billoti de Gage et al. (France)	BMJ	2012
Gallacher et al. (UK) [a voir]	J Epidemiol Community Health	2012
Wu et al. (Taiwan) [13]	Am J of Geriatric Psychiatry	2010
Wu et al. (Taiwan) [14]	Am J of Geriatric Psychiatry	2009
Lagnaoui et al (France) [15]	J of Clin Epidem	2002
Paterniti et al (France) [16]	J of Clin Psychopharm	2002
<b>Pas d'association ou études ne permettant pas de conclure à une association</b>		
Lagnaoui et al (France) [17]	Age and ageing	2009
Allard et al (France) [18]	Intern J of Geriatric Psy	2003
Hanlon et al. (USA) [19]	Clin Pharmacol and Therap	1998
Dealberto et al. (USA) [20]	Intern J of Geriatric Psy	1997
<b>Association protectrice</b>		
Fastbom et al. (Suède) [21]	Alzheimer disease and associated disorders	1998

Figure N°34 : Liste des études concluant à une association ou non entre benzodiazépines et survenue de démence (3)

### 6.1.5) Effets paradoxaux

Un effet paradoxal se traduit par une réaction inverse à celle recherchée. Dans le cas des benzodiazépines, au lieu d'avoir un effet calmant pour favoriser l'endormissement, on retrouve des troubles du comportement tels que des agitations, une euphorie, de l'anxiété ou encore de l'agressivité pouvant notamment s'observer à l'instauration du traitement. Ces réactions paradoxales peuvent apparaître chez des personnes de tout âge mais seraient plus fréquentes chez le sujet âgé. Toutefois très peu d'études ont été menées sur ces réactions paradoxales ne permettant pas de donner la fréquence d'apparition de celles-ci. (62) (63)

## **6.1.6) Dépression respiratoire**

Celle-ci peut survenir à des posologies normales chez des sujets souffrant d'hypovolémie, d'insuffisance cardiaque ou autres affections détériorant la fonction cardiovasculaire. En revanche la dépression respiratoire est absente chez un sujet en bonne santé même à des doses supérieures aux doses thérapeutiques. Il faudra toutefois être vigilant à l'association de médicaments pouvant entraîner une dépression respiratoire tels que les morphiniques par exemple.

## **6.2) Pharmacodépendance aux benzodiazépines**

### **6.2.1) Définition (42) (48) (64)**

Selon le DSM IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders), la dépendance à une substance psychoactive correspond à une utilisation inadaptée d'une substance, conduisant à une altération du bon fonctionnement ou à une souffrance cliniquement significative caractérisée par la présence d'au moins trois manifestations de dépendances figurant dans la liste suivante, pendant une période de douze mois :

1. **Tolérance** : augmentation des doses pour retrouver un effet similaire.
2. **Syndrome de sevrage** ou prise de produit pour éviter le syndrome de sevrage.
3. **Augmentation des posologies ou durées de traitement** : l'utilisateur consomme plus que ce qui lui est prescrit.
4. **Effort infructueux pour contrôler la consommation.**
5. **Temps consacré à la recherche** du produit de plus en plus important.
6. **Abandon des activités sociales**, culturelles et loisirs.
7. **Consommation malgré les conséquences néfastes.**

Ces manifestations sont répertoriées de manière plus détaillée en *annexe 6*.

### *Les benzodiazépines à visée hypnotique*

Les patients âgés ne répondent pas toujours aux critères de dépendance du DSM IV ; ceci étant lié à la difficulté d'identifier les symptômes de sevrage, souvent sous-diagnostiqués et mis sur le compte de l'âge.

Les patients âgés sont le plus souvent des consommateurs au long cours. Ainsi Ashton, (dans l'ouvrage intitulé « *The diagnosis and management of benzodiazepine dependence* »), propose de distinguer trois types de populations dépendantes aux benzodiazépines :

- Les dépendants aux doses thérapeutiques : ce sont des patients qui involontairement sont devenus dépendants par la **prise chronique de benzodiazépines** pendant des mois voire des années à des doses thérapeutiques. Il s'agit ici essentiellement de sujets âgés souvent des femmes prenant des hypnotiques depuis plusieurs années.
- Les dépendants à des doses de benzodiazépines élevées : il s'agit de patients qui **augmentent les doses de benzodiazépines par leur propre initiative** jusqu'à des posologies trop importantes.
- Les sujets prenant des benzodiazépines dans un contexte de toxicomanie avec consommation de drogues multiples.

## 6.2.2) Mécanisme d'action (14) (42)

Les neurones dopaminergiques du système mésolimbique sont sous le contrôle de neurones GABAergiques. La sécrétion de GABA par les neurones GABAergique exerce une inhibition au niveau des neurones dopaminergiques. Lorsque les benzodiazépines se fixent sur le récepteur GABA A, il ya une diminution de la libération du GABA entrainant une levée de l'inhibition exercée sur les neurones dopaminergiques. Il en résulte une augmentation de la concentration extracellulaire de dopamine (cf figure N°35).

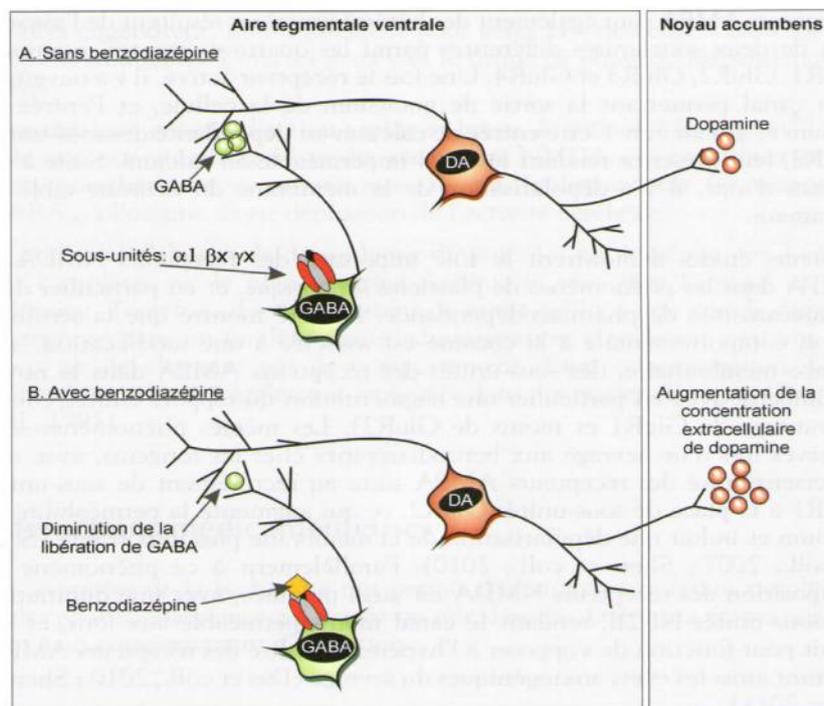


Figure N° 35 : Représentation schématique de l'action des benzodiazépines dans le système mésolimbique (42)

La dopamine entraîne une sensation de plaisir. Cependant, à la différence d'un plaisir naturel, la récompense induite par le médicament entraîne une telle décharge agréable de dopamine sur les récepteurs dopaminergiques que ces derniers ont un désir impérieux d'avoir de nouveau la substance pour libérer encore de la dopamine. Ainsi le patient va rechercher à obtenir cette sensation de bien-être en consommant de nouveau une benzodiazépine. C'est cette activation indirecte de la voie dopaminergique qui serait donc en partie responsable de la dépendance aux benzodiazépines.

D'autres neurotransmetteurs sont probablement impliqués dans le mécanisme de dépendance, mais le mécanisme d'action n'est pas encore élucidé.

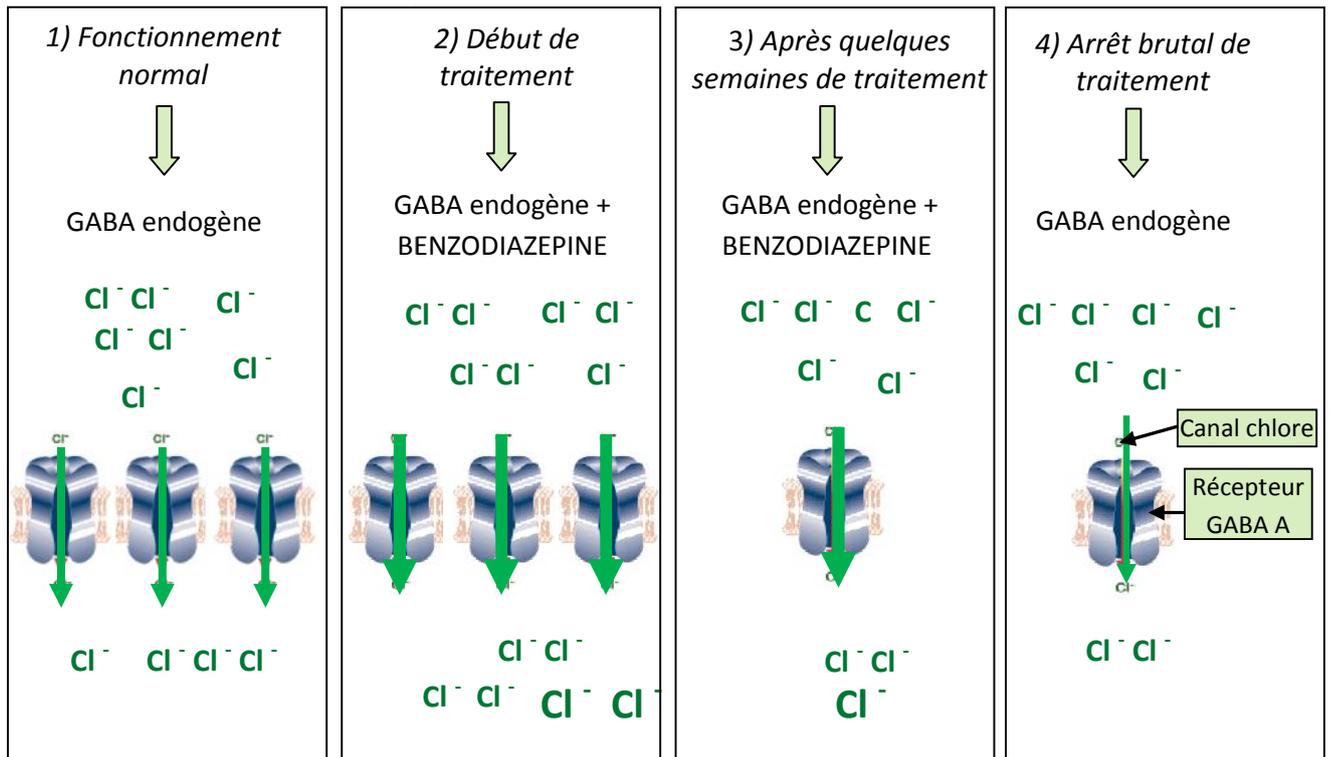
## **6.2.3) Manifestations cliniques (64)**

### **6.2.3.1) La tolérance**

Elle traduit l'adaptation de l'organisme lors de l'administration répétée d'une substance. Elle correspond à une **diminution de l'effet** de la dose administrée lorsque celle-ci est régulièrement réitérée. Pour certains patients cette situation ne devient pas supportable et entraîne le prescripteur à augmenter la posologie, voire à introduire une seconde benzodiazépine pour conserver l'effet thérapeutique. La tolérance aux hypnotiques survient rapidement contrairement à celle des anxiolytiques qui survient beaucoup plus lentement. En effet après quelques semaines d'absorption quotidienne de benzodiazépines à visée hypnotique, les phases de sommeil reviennent au niveau pré-traitement.

Le mécanisme d'action est simple, pour pallier la présence continue du médicament dans l'organisme, différentes séries d'ajustements se mettent en place, dans le but d'annuler les effets de celui-ci. Ainsi lors de l'administration de benzodiazépines, l'organisme va s'adapter en diminuant le nombre de récepteurs aux benzodiazépines, ayant pour conséquence une diminution de l'activité inhibitrice exercée par les benzodiazépines et le GABA (**37**). On peut schématiquement traduire cela de la façon suivante (*Figure N°36*) :

Les benzodiazépines à visée hypnotique



- 1) Fonctionnement normal du canal chlore
- 2) Administration d'une benzodiazépine chez un patient n'en ayant jamais reçu entraînant une augmentation du passage du chlore à travers les canaux.
- 3) Administration d'une benzodiazépine chez un patient devenu tolérant entraînant un faible passage du chlore par diminution du nombre de récepteurs.
- 4) Arrêt soudain des benzodiazépines chez un patient devenu tolérant entraînant un très faible passage des ions chlore.

Figure N°36 : Récepteur GABA et mécanisme de tolérance aux benzodiazépines (50)

### 6.2.3.2) Syndrome de sevrage

Il convient dans un premier temps de faire la distinction entre le syndrome de sevrage, l'effet rebond et la rechute. Ces trois phénomènes se distinguent par leurs symptômes mais surtout par leurs délais d'apparition et leurs évolutions comme résumé dans le tableau suivant :

	Définition	Symptômes	Délai d'apparition et évolution
<b>Syndrome de sevrage</b>	Apparition de signes nouveaux dus à l'arrêt ou la diminution de la prise.	Signes généraux fréquents : anxiété, insomnie, céphalées. Signes plus spécifiques : confusion, hallucination. Plus rarement : troubles de vigilance, convulsions, incoordination motrice, coma.	Apparition possible pendant la réduction de posologie pouvant durer jusqu'à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive.
<b>Effet rebond</b>	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement dont l'intensité est augmentée.	Le plus souvent : anxiété et insomnie.	Apparition quelques heures à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive (1 à 3 semaines).
<b>Rechute</b>	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement.	Anxiété, insomnie, attaques de panique, phobies, ect.	Apparition plusieurs jours à plusieurs semaines après la dernière prise.

*Figure N°37 : Syndrome de sevrage, effet rebond et rechute (64)*

Le sevrage se définit dans le DSMIV comme l'apparition d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt ou la diminution de la prise de cette substance. Les symptômes du syndrome de sevrage sont nombreux (Cf *annexe 7*). Chez le sujet âgé les symptômes de sevrage les plus fréquents sont un syndrome confusionnel et des désorientations avec ou sans hallucinations. Ce syndrome est souvent source de souffrance clinique significative ayant un retentissement sur le fonctionnement social. **(64)**

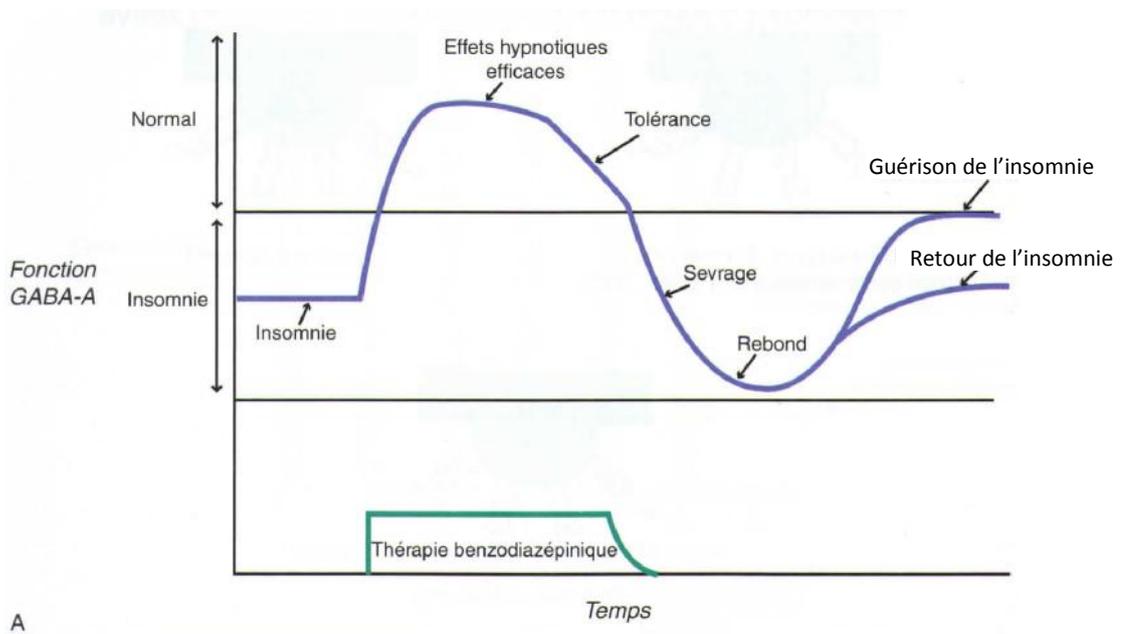
### Les benzodiazépines à visée hypnotique

La sévérité et la durée du syndrome de sevrage varie en fonction du patient, de la benzodiazépine utilisée (temps de demi-vie court ou long) et de la vitesse de décroissance des posologies. La sévérité du syndrome est associée aux facteurs suivants :

- La rapidité de diminution des posologies
- La consommation d'une posologie élevée
- La demi-vie d'élimination de la benzodiazépine courte
- L'existence d'une dépression associée
- La surconsommation régulière l'alcool ou de d'autres substances actives

Nous verrons dans la troisième partie comment prendre en charge le syndrome de sevrage survenant lors de l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine.

Pour conclure sur les manifestations cliniques, voici un schéma permettant de récapituler la chronologie de celles-ci :



**Figure N°38 : Effet des hypnotiques sur le long terme (14)**

## **6.2.4) La Convention Internationale de Vienne**

La Convention Internationale de Vienne a été créée en 1971, visant à contrôler l'abus et le trafic illicite des stupéfiants et substances psychotropes. Cette convention a été adoptée par la conférence des Nations Unies, réunissant 71 états. En France, la ratification de cette loi a eu lieu le 2 Décembre 1974 **(65) (66)**.

Elle classe les psychotropes en fonction du risque de dépendance qu'ils font courir, en quatre tableaux **(67)**:

- Tableau I : liste les substances ayant un potentiel d'abus présentant un **risque grave** pour la santé publique et **une faible valeur thérapeutique**.
- 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**.
- 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**.
- 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**.

Ainsi les benzodiazépines à visée hypnotique sont classées au tableau IV. L'OMS a considéré que la fréquence des cas d'abus et de dépendance avec le zolpidem utilisé comme médicament, paraissent similaires à ceux encourus avec les benzodiazépines hypnotiques (cela grâce à la publication des résultats d'une enquête effectuée par le réseau d'addictovigilance) ; en 2002 il est ainsi inscrit au tableau IV. L'imovane® (zopiclone) n'est quant à lui, à ce jour, pas concerné par cette classification, probablement lié à l'absence d'étude ou d'enquête à ce jour.

## **7) Interactions médicamenteuses**

Les benzodiazépines comme tout médicament présentent des interactions avec d'autres médicaments, ce qui amène le prescripteur à adapter sa prescription selon le niveau d'interaction dont il s'agit. Il existe quatre niveaux d'interactions médicamenteuses définis de la façon suivante **(68)**:

- A prendre en compte : il correspond le plus souvent à l'association d'effets indésirables. Il n'existe pas de recommandation concernant ce type d'interaction.
- Précaution d'emploi : l'association est possible, lorsque les recommandations simples permettant d'éviter la survenue de l'interaction sont respectées (exemples : adaptation de la posologie, renforcement de suivi biologique et clinique). C'est l'interaction la plus fréquente.
- Association déconseillée : elle doit être évitée. Toutefois si après évaluation du rapport bénéfice/risque, le bénéfice l'emporte, celle-ci pourra être délivrée avec une surveillance étroite du patient.
- Contre-indication : elle relève d'un caractère absolu et ne doit pas être dispensée.

### **7.1) Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques et pharmacodynamiques (1)**

#### *Interactions pharmacocinétiques*

Certains médicaments couplés à la prise de benzodiazépines, peuvent entraîner des interactions au niveau du métabolisme hépatique en exerçant un effet inducteur enzymatique (métabolisation plus rapide des benzodiazépines) ou inhibiteur enzymatique (accumulation des benzodiazépines) :

<b>Effet</b>	<b>Conséquence</b>	<b>Exemples</b>
Inducteur enzymatique du cytochrome 3A4	Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des molécules substrat du cytochrome, par augmentation de leur métabolisation (c'est notamment le cas du zolpidem substrat du cytochrome CYP3A4)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La rifampicine</li> <li>• Le millepertuis</li> <li>• Certains antiépileptiques (carbamazépine, phénitoïne)...</li> </ul>
Inhibiteur enzymatique du cytochrome 3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques et risque d'accumulation de la molécule dans l'organisme.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Les antifongiques azolés : kétoconazole, fluconazole...</li> <li>• Les macrolides : erythromycine, clarithromycine, josamycine</li> </ul>

### Interactions pharmacodynamiques

D'autres médicaments peuvent accroître l'efficacité et/ou majorer les effets secondaires des benzodiazépines :

- L'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central nécessite d'être prise en compte (antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux...).
- La somnolence diurne peut être potentialisée par certains médicaments ayant également une action sédatifs tels que :
  - Les antihistaminiques utilisés dans les traitements anti-allergiques : loratidine, lévocétirizine, cétirizine ...
  - Les opiacés ou dérivés : à visée antalgique (codéine Co-doliprane<sup>®</sup>, tramadol Topalgic<sup>®</sup>), à visée antitussive (dextrométorphan Drill toux sèche<sup>®</sup>, codéthyline Clarix 0,1 % toux sèche<sup>®</sup>)
  - L'alcool

L'association de ces médicaments avec les benzodiazépines augmente ainsi le risque de survenue d'accidents de la route et risque de chute.

Certains de ces médicaments sont en vente libre (les sirops contre la toux ou encore les anti-allergiques). Le pharmacien doit donc penser à demander au patient s'il a des traitements en cours, s'appuyer sur l'historique médicamenteux du patient ou encore consulter son Dossier Pharmaceutique (DP) et ainsi identifier les interactions médicamenteuses potentielles.

## **7.2) Interactions à prendre en compte**

Il existe trois interactions nécessitant une prise en compte selon le Thésaurus de l'ANSM (69) :

- Avec les barbituriques : risque de majorer la dépression respiratoire pouvant être fatale. On retrouve un barbiturique, le phénobarbital utilisé comme anti-épileptique (dans la spécialité Alepsal® ou Gardéнал®) .
- Avec la clozapine : risque de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Avec les morphiniques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

## **7.3) Interactions nécessitant une précaution d'emploi (1)**

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies.

Chez les personnes souffrant **d'insuffisance rénale ou hépatique**, le temps de demi-vie du médicament peut être allongé de façon importante entraînant un **risque d'accumulation**. Ainsi lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament. D'où l'importance de commencer le traitement par des posologies faibles et de ne pas augmenter trop rapidement celles-ci chez ces patients, prétextant parfois une inefficacité en début de traitement. Il est donc bien nécessaire d'attendre le plateau d'équilibre pour en juger.

Chez le sujet âgé, l'insuffisance rénale et/ou hépatique sont fréquentes. Pour éviter ce risque d'accumulation, il est donc recommandé de réduire la posologie de moitié.

## **7.4) Association déconseillée**

Comme nous avons pu le voir précédemment l'alcool potentialise l'action du GABA et majore ainsi l'effet sédatif des benzodiazépines. Il est donc fortement déconseillé de consommer de l'alcool sous toutes ses formes, boisson alcoolisée ou médicaments contenant de l'alcool (exemple : Stodal® contenant de l'éthanol à 96 %) lors d'un traitement par benzodiazépine.

## **7.5) Les contre-indications absolues (1)**

Il existe trois contre-indications majeures :

- \* La myasthénie : la myasthénie est une maladie immunologique liée à un blocage par des anticorps, des récepteurs à l'acétylcholine de la plaque motrice. Il en résulte une fatigabilité importante et excessive des muscles. Cette pathologie peut même atteindre les muscles respiratoires pouvant entraîner une décompensation respiratoire. Les benzodiazépines par leurs effets sédatifs et myorelaxants peuvent entraîner des complications respiratoires et aggraver le risque de chute.
- \* Le syndrome d'apnée du sommeil : il se caractérise par des apnées et hypopnées durant le sommeil. La prise de benzodiazépines peut aggraver cette pathologie en augmentant le nombre d'apnées et hypopnées, en l'absence de prise en charge concomitante par la PPC.
- \* L'insuffisance respiratoire sévère : il existe dans ce cas, un risque d'aggravation de l'état respiratoire.

## **8) Les modalités de prescription chez le sujet âgé**

### **8.1) Indications (64)**

La prescription d'hypnotiques est réservée aux troubles sévères du sommeil lors d' :

- Insomnie occasionnelle : traitement de deux à cinq jours.
- Insomnie transitoire : il s'agit ici d'insomnie liée à l'apparition d'un évènement (décès d'un proche, solitude, contrariété) dans la vie du patient. Le traitement sera alors prescrit pour deux à trois semaines, maximum quatre semaines en tenant compte de la décroissance progressive des posologies.

### **8.2) Quelques règles de prescription (70)**

Le traitement par une benzodiazépine chez le sujet âgé ne doit être introduit qu'après la recherche de l'étiologie possible et suite à un échec thérapeutique par un traitement non pharmacologique. L'HAS rappelle ces règles de prescription en France, dans un rapport intitulé : «Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale ».

La durée de prescription doit être dès le départ annoncée au patient avec un tableau de réduction progressive des posologies (jamais d'arrêt brutal). En France, la durée de prescription est fixée de manière générale à quatre semaines par l'arrêté du 7 Octobre 1991. En février 2001, un arrêté complémentaire affine les règles de prescription : les médicaments «contenant des substances à propriétés hypnotiques ainsi que leurs sels lorsqu'ils peuvent exister, inscrites sur la liste I des substances vénéneuses à des doses ou à des concentrations non exonérées et dont l'indication thérapeutique figurant sur l'autorisation de mise sur le marché est insomnie » ne peuvent être prescrits que pour une durée maximale de deux semaines (**71**). Deux molécules (le triazolam et le flunitrazepam) étaient concernées par cet arrêté, mais ont aujourd'hui toutes les deux disparu du marché.

### *Les benzodiazépines à visée hypnotique*

Cette prescription à durée limitée est justifiée par les phénomènes de dépendance physique et psychologique que peuvent entraîner les benzodiazépines après trois mois d'utilisation comme nous avons pu le voir précédemment.

La posologie instaurée sera diminuée de moitié chez le sujet âgé par rapport à un adulte jeune (*figure N° 39*). En effet, le sujet âgé est un sujet plus vulnérable aux effets secondaires des benzodiazépines (chutes et amnésie), de par ses modifications physiologiques liées au vieillissement, mais aussi par la polymédication rendant le risque d'interaction médicamenteuse plus important.

DCI	Noms de marque	Dose thérapeutique usuelle		Indications	Durées de prescription autorisées
		adulte	personne âgée		
<b>BZD</b>					
Estazolam	<i>Nuctalon®</i>	1 - 2 mg	0,5 - 1 mg	Insomnies occas. & transitoires	4 semaines
Lormétazépam	<i>Noctamide®</i>	1 - 2 mg	0,5 - 1 mg	Insomnies occas. & transitoires	4 semaines
Loprazolam	<i>Havlane®</i>	1 mg	0,5 mg	Insomnies occas. & transitoires	4 semaines
Nitrazépam	<i>Mogadon®</i>	5 mg	2,5 mg	Insomnies occas. & transitoires Insomnies chroniques	4 semaines
Témazépam	<i>Normison®</i>	15 - 30 mg	7,5 - 15 mg	Insomnies occas. & transitoires	4 semaines
Triazolam	<i>Halcion®</i>	0,125 - 0,25 mg	0,125 mg	Insomnies occas. & transitoires	<b>2 semaines</b>
Flunitrazépam	<i>Rohypnol®</i>	0,5 - 1 mg	0,5 mg	Insomnies occas. & transitoires	2 x 1 semaine
<b>Apparentés aux BZD</b>					
Zolpidem	<i>Stilnox®</i>	5 - 10 mg	5 mg	Insomnies occas. & transitoires	4 semaines
Zopiclone	<i>imovane®, Noctirex GÉ®</i>	7,5 mg	3,75 mg	Insomnies occas. & transitoires	4 semaines

Figure N° 39 : Hypnotiques : doses, indications et durées de prescription autorisées **(70)**

Le médecin devra rechercher à chaque consultation les effets indésirables : hypotension orthostatique, somnolence diurne, perturbation de la qualité du sommeil, troubles de la marche par baisse du tonus musculaire, risque de chute, état de confusion...

La prescription doit être limitée à une monothérapie afin de limiter la potentialisation des effets secondaires.

### 8.3) Choix de la molécule (72) (70)

Comme nous l'avons vu, il existe de nombreuses benzodiazépines disponibles pour traiter l'insomnie. Cependant il est important de rappeler que toute insomnie ne nécessite pas systématiquement la prise de benzodiazépines. Des alternatives thérapeutiques existent et seront donc développées dans une troisième partie.

Toutefois, lorsque la prise de benzodiazépines est nécessaire, il est important que le prescripteur ait des critères pour pouvoir choisir la molécule la plus adaptée à la pathologie et au patient. Le choix s'effectuera donc parmi l'ensemble des médicaments disponibles en fonction :

- **Du type d'insomnie** : s'il s'agit d'une insomnie d'endormissement il faudra choisir une molécule avec un délai d'action faible. En revanche si le patient souffre de difficulté de maintien du sommeil, nous choisirons une molécule avec un délai d'action plus long.
- **De la demi-vie** de la molécule : plus la demi-vie, est faible moins les effets résiduels diurnes seront importants. De plus un temps de demi-vie élevé favorise l'accumulation du médicament dans l'organisme et par conséquent augmente le risque de toxicité sur le long terme. La *figure N°40* reprend le risque de toxicité des benzodiazépines en fonction du temps de demi-vie des molécules. Chez le sujet âgé, il est préférable de choisir une molécule avec un temps de demi-vie le plus court possible pour diminuer au maximum les effets résiduels diurnes.
- **De la présence de métabolites actifs** lors de la métabolisation du médicament. Il est préférable de choisir des molécules n'ayant pas de métabolite actif pour limiter les effets résiduels diurnes.
- Cependant il faut également tenir compte de **la dose** administrée. En effet si les posologies ne sont pas respectées ou trop élevées, il y a un risque d'accumulation (notamment chez le sujet âgé) encore plus important dans l'organisme.

### *Les benzodiazépines à visée hypnotique*

- Des **fonctions physiologiques** et âge du patient : l'âge des patients rentre également en compte, puisque comme nous l'avons vu en première partie, la pharmacocinétique des médicaments est modifiée avec l'âge. Le bon fonctionnement du rein est important concernant l'élimination des médicaments dont les benzodiazépines. Si celui-ci est altéré il y a un risque d'accumulation des métabolites actifs. Une clairance à la créatinine (comme décrit dans la partie I) devra donc être réalisée avant l'instauration du traitement.
- Les risques **d'interactions médicamenteuses** notamment avec les autres médicaments psychotropes. En effet, lors de la prise de d'autres médicaments ayant une action sédatrice, il y a potentialisation des effets indésirables notamment du risque de chute.

## Les benzodiazépines à visée hypnotique

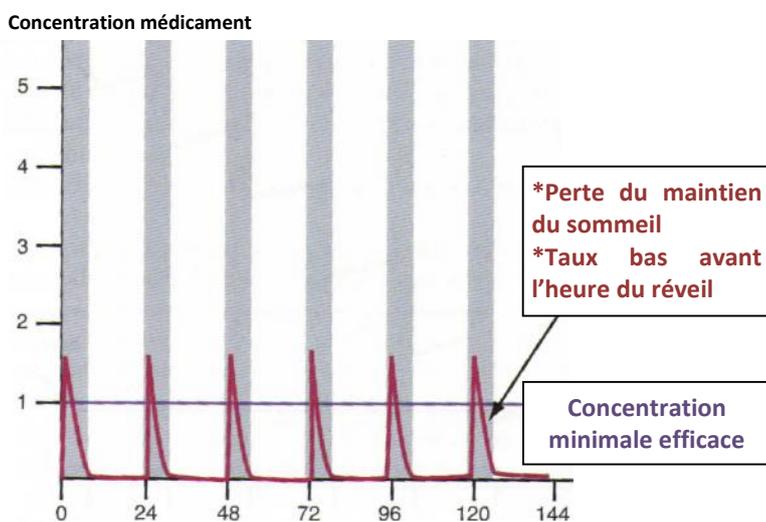
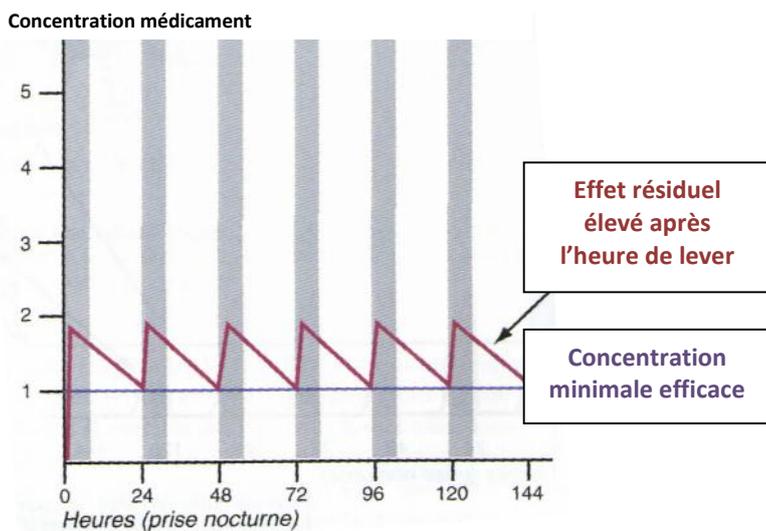
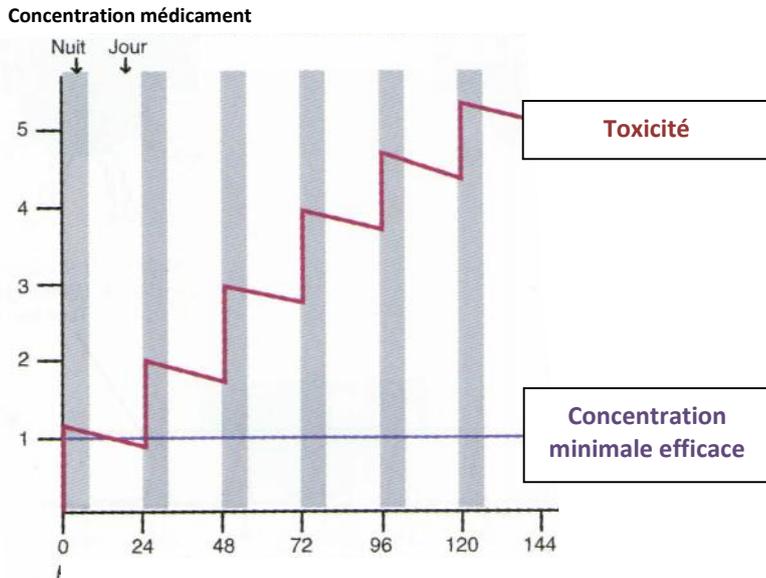


Figure N° 40 : Variation des effets résiduels des hypnotiques en fonction du temps de demi-vie (14)

### 1) Hypnotique à demi-vie longue (24 à 150 heures)

Risque d'accumulation du médicament surtout en utilisation chronique. Cela entraîne donc un risque de chute encore plus important.

### 2) Hypnotique à demi-vie moyenne (15 à 30 heures)

Il existe des effets résiduels au petit matin tels que : une sédation ou des problèmes mnésiques.

### 3) Hypnotique à demi-vie très court (1 à 3 heures)

Les effets résiduels sont très faibles. Cette durée faible peut entraîner parfois un réveil

## 9) Rapport bénéfice risque ?

### 9.1) Comment évaluer la balance bénéfice risque lors d'une initiation de traitement par benzodiazépine ?

Lorsque le médecin envisage l'instauration d'un nouveau traitement chez le sujet âgé, il devra tenir compte de la balance bénéfice-risque comme l'indique la *figure N° 41* ci-dessous :



*Figure N° 41 : Balance bénéfice risque d'un traitement médicamenteux chez la personne âgée (73)*

Il est difficile pour le médecin d'évaluer les risques liés à l'utilisation d'un médicament chez le sujet âgé. En effet, les essais cliniques nécessaires à l'obtention d'une AMM n'incluent souvent que très peu de sujets âgés. De plus lors des essais cliniques de phase 3, il n'y a aucune inclusion de sujets polymédicamentés. Il est donc difficile pour le médecin d'extrapoler les résultats des essais cliniques à la pratique chez le sujet âgé. **(31)**

Pour aider le médecin, un arbre décisionnel est proposé par le Vidal Reco **(1)**. Celui vise à optimiser la sécurité de prescription des médicaments chez les personnes âgées afin de limiter la polymédication lorsque celle-ci n'est pas indispensable et ainsi le nombre d'effets indésirables (notamment par la surveillance des traitements) Cf *figure N°42 et 43*.

Les benzodiazépines à visée hypnotique

Médicaments et personnes âgées : nécessité de prescrire

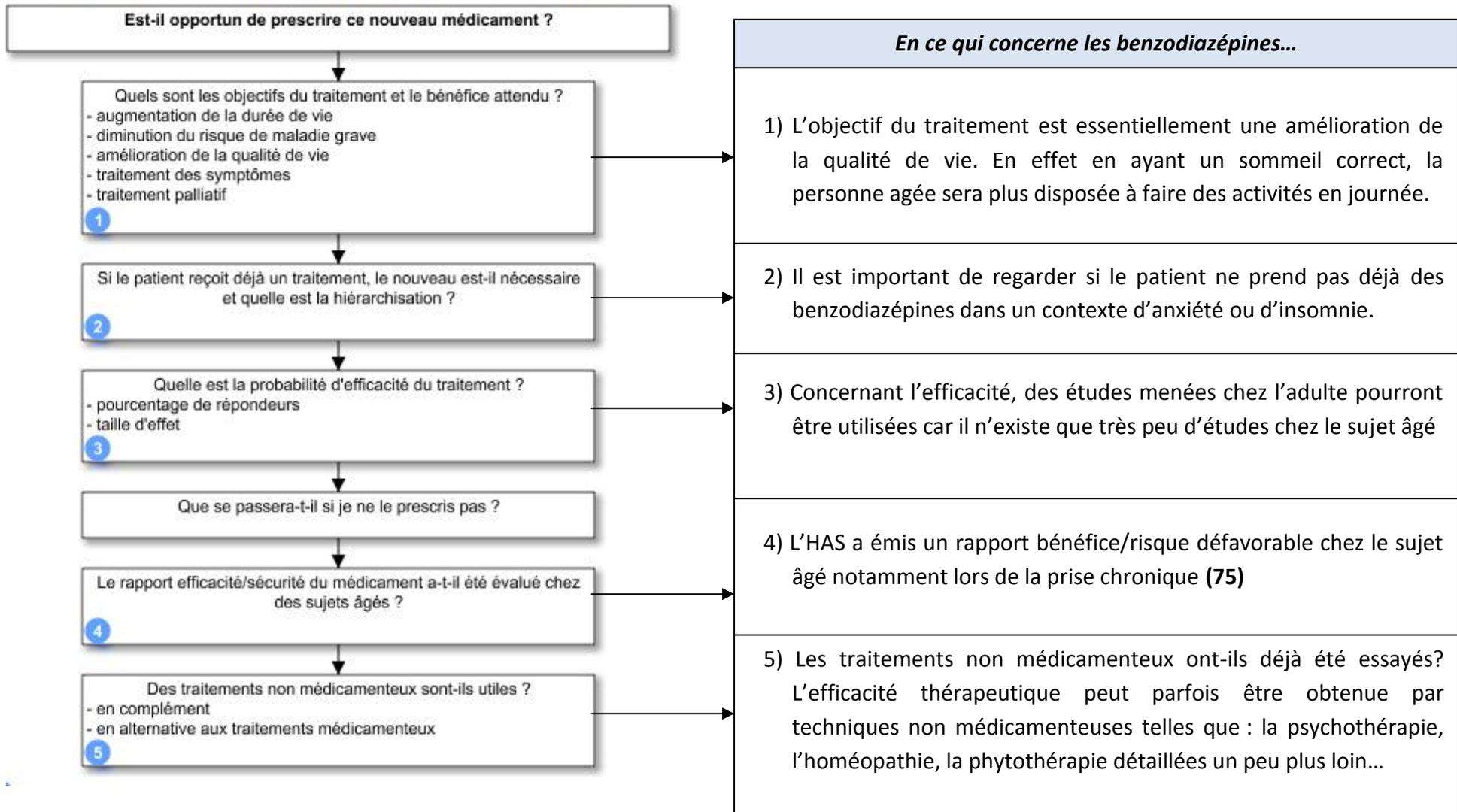


Figure N°42 : Arbre décisionnel évaluant la nécessité de prescrire ou non un traitement médicamenteux chez le sujet âgé (1)

## Les benzodiazépines à visée hypnotique

### Médicaments et personnes âgées : risque et surveillance

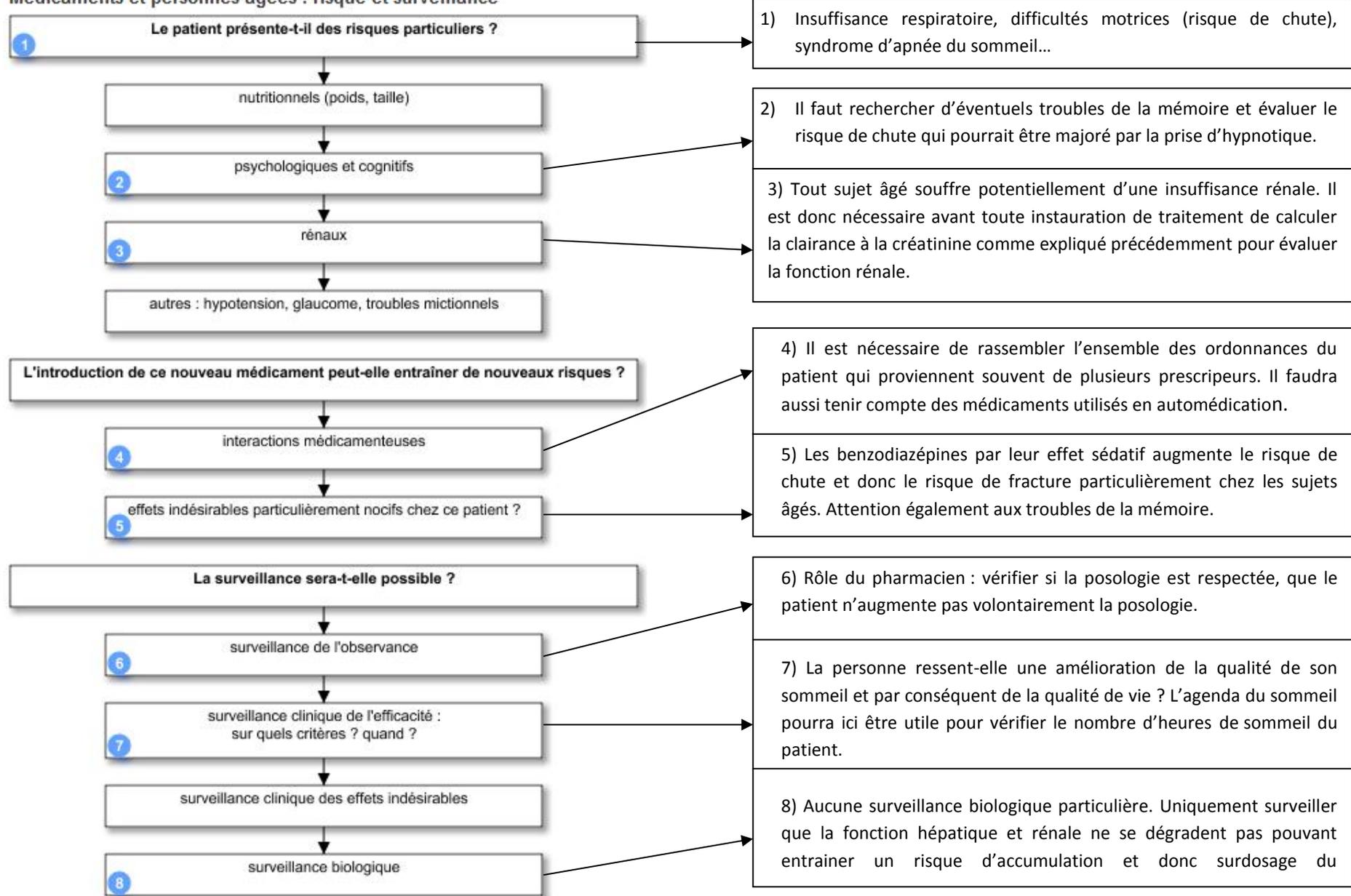


Figure N°43 : Arbre décisionnel évaluant les risques et surveillances à établir lors d'un traitement médicamenteux chez le sujet âgé (1)

## **9.2) Rapport bénéfice/risque des benzodiazépines chez le sujet âgé**

Certaines prescriptions médicamenteuses sont considérées comme inappropriées chez les personnes âgées. Un médicament est dit « inapproprié aux personnes âgées lorsque son rapport bénéfice-risque est défavorable et /ou lorsque son efficacité est douteuse par rapport à d'autres alternatives thérapeutiques ». Ces médicaments sont donc à éviter chez le sujet âgé mais peuvent cependant être prescrits dans un contexte clinique particulier à partir du moment où le rapport bénéfice-risque est bien évalué. **(74)** Une liste appelée « critères de Beers » a été établie aux USA puis adaptée au système de santé Français que l'on appelle la liste Laroche **(74)**. On retrouve parmi cette liste **(29)** (liste plus détaillée disponible en *annexe 8*):

- Les benzodiazépines hypnotiques à demi-vie longue c'est-à-dire supérieure à 20 heures (le nitrazepam et le flunitrazepam) par la présence d'un sur-risque de iatrogénie (sédation, chutes et fractures).
- Les benzodiazépines à doses élevées : pour leur risque d'addiction et sédation.
- La prescription de deux benzodiazépines : pour la majoration importante des effets indésirables.

Pour l'HAS la balance bénéfice/risque est clairement défavorable pour les traitements chroniques par benzodiazépines, par le nombre important d'effets indésirables parfois graves, sources d'hospitalisation et de surmortalité. **(75)**

*Pour conclure cette partie II :*

Nous avons pu voir dans cette partie le mode d'action des benzodiazépines ainsi que les nombreux effets indésirables à court et long terme. Ces effets indésirables peuvent avoir des conséquences lourdes. On pense notamment aux chutes responsables de nombreuses hospitalisations et fractures, aux rétablissements longs et difficiles. Ceci nous a conduit à établir un arbre décisionnel permettant de se poser les bonnes questions au moment de la prescription afin d'évaluer la balance bénéfice/risque mais aussi lors du suivi du traitement par benzodiazépines. Les benzodiazépines doivent donc être prescrites avec prudence chez le sujet âgé. Cette précaution de prescription est-elle respectée chez le sujet âgé en France? Est-il possible d'arrêter un traitement par benzodiazépines lorsque celui-ci est pris au long court? Il y a-t-il des alternatives thérapeutiques ? Nous essaierons de trouver réponses à ces questions dans la troisième partie.

## PARTIE III :

### Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France et modalités d'arrêt

Depuis les années 1990, de nombreux travaux ont souligné le niveau élevé de la consommation de psychotropes en particulier des benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques dans la population française. Comme nous l'avons vu précédemment, les benzodiazépines sont source de nombreux effets secondaires potentiellement graves chez le sujet âgé. La mise en relation entre la consommation importante de benzodiazépines chez le sujet âgé et les effets indésirables rapportés par les centres de pharmacovigilance et d'addictovigilance, ont fait naître des recommandations HAS, visant à l'arrêt du traitement par benzodiazépine sur le long terme chez le sujet âgé que nous détaillerons par la suite. Les recommandations élaborées par l'HAS sont construites à partir d'une analyse critique de la littérature médicale ainsi que par l'avis d'un groupe de professionnels pluridisciplinaire concerné par le thème des recommandations.

# **1) Bilan sur les prescriptions et consommations des benzodiazépines**

## **1.1) Prescription (2)**

Les prescriptions de benzodiazépines hypnotiques sont essentiellement établies par des médecins libéraux. En effet ils établissent 89 % des prescriptions de benzodiazépines hypnotiques contre seulement 10,2 % pour l'hôpital. Parmi les médecins libéraux on retrouve les médecins généralistes, principaux prescripteurs de benzodiazépines hypnotiques avec 90,5 % des prescriptions, puis les psychiatres avec 7,2 %. Les neurologues et rhumatologues représentent quant à eux une très faible part des prescriptions avec 0,2 % chacun.

## 1.2) Consommation (3)

En 2012, 50,7 millions de boîtes d'hypnotiques dérivés ou apparentés aux benzodiazépines ont été délivrés par les officines en France. Les neuf benzodiazépines à visée hypnotique représentaient 73,8 % de la consommation totale d'hypnotiques et sédatifs, exprimée en nombre de boîtes.

Au niveau européen, la France se classe au deuxième rang des pays les plus consommateurs de benzodiazépines derrière la Suède, en Dose Définie Journalière (DDJ). La DDJ constitue une posologie de référence pour un adulte de soixante-dix kilos dans l'indication principale de chaque molécule. Cette dose moyenne ne reflète pas nécessairement la posologie recommandée par l'AMM ni la posologie effective : elle constitue un étalon de mesure (cf annexe 9).

La consommation d'hypnotiques augmente avec l'âge. En 2012, chez les patients de 65 à 80 ans, 18 % des femmes de cette population en consomment (contre 8% chez les femmes de 35 à 50 ans) et 11% chez les hommes de 65 à 80 ans (contre 5, 5% des hommes de 35 à 50 ans). L'âge médian des consommateurs de benzodiazépines hypnotiques est de 58 ans. (cf figure N°44)

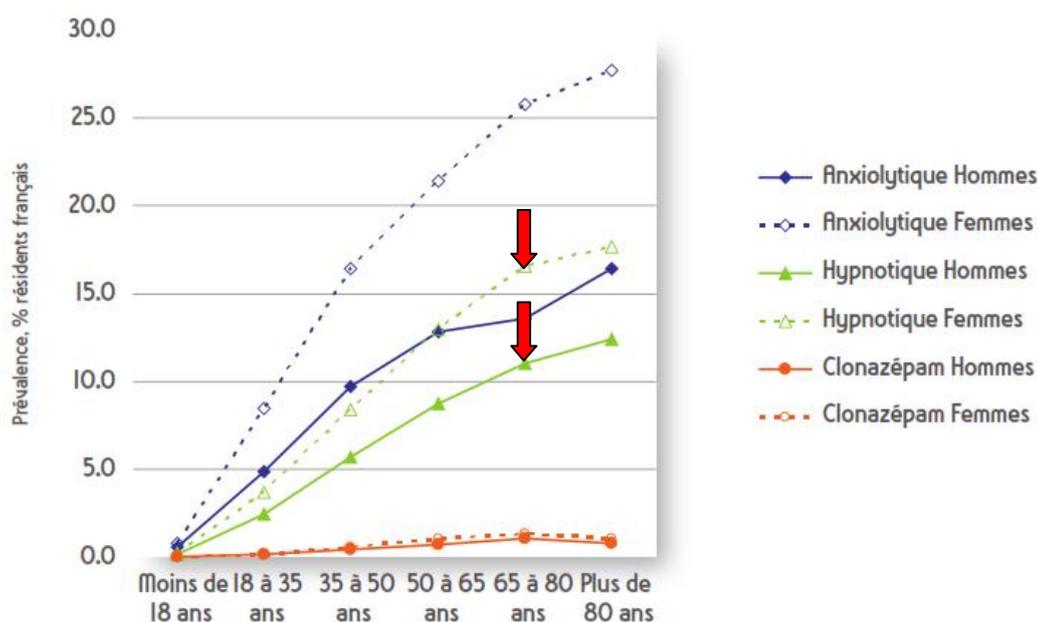


Figure N° 44 : Répartition démographique des patients sous hypnotiques suivant l'âge (données de l'assurance maladie) (3)

Concernant la durée de traitement par hypnotique, le temps moyen d'exposition est de 4,53 mois chez les sujets âgés de plus de 65 ans (*cf figure N°45*) **(3)**. En 2010, selon les données INSEE, 79,9% des patients de plus de 70 ans sous benzodiazépines hypnotiques, avaient une durée de traitement supérieure à 3 mois **(2)**. Cela signifie donc que les recommandations ne sont pas respectées.

Années	2010	2011	2012
Hypnotiques, n (IQR), mois	18 628	19 471	19 944
Temps d'exposition médian, mois **	3.68 (3.55-3.78)	3.78 (3.68-3.89)	4.01 (3.91-4.14)
- Si moins de 65 ans	3.25 (3.09-3.45)	3.48 (3.32-3.65)	3.68 (3.52-3.88)
- Si plus de 65 ans	4.34 (4.11-4.63)	4.17 (4.01-4.40)	4.53 (4.27-4.73)
- Hommes	3.35 (3.12-3.52)	3.61 (3.38-3.81)	3.94 (3.68-4.14)
- Femmes	3.84 (3.68-4.07)	3.88 (3.71-4.01)	4.04 (3.91-4.24)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	54.7	55.8	56.9
Proportion d'utilisateurs à dose hors AMM, % (n)	34.9 (6 504)	34.4 (6 697)	34.6 (6 900)
- Si moins de 65 ans	34.9 (3 805)	35.4 (4 019)	35.6 (4 164)
- Si plus de 65 ans	34.9 (2 699)	33.0 (2 678)	33.2 (2 736)

*Figure N° 45 : Données relatives à l'utilisation des benzodiazépines à visée hypnotique en fonction de l'âge de 2010 à 2012 (3)*

A partir de ce constat, il a été décidé d'évaluer le nombre de patients qui utilisent les benzodiazépines hors AMM. On considère qu'une benzodiazépine hypnotique est utilisée hors AMM lorsque pour un sujet donné, deux délivrances ont été effectuées dans un délai maximal de 42 jours (les 42 jours représentant les 28 jours de traitement recommandés dans l'AMM plus une seconde délivrance pour 14 jours non recommandée et donc hors AMM). Cette proportion a ainsi été évaluée pour chaque benzodiazépine hypnotique (*cf annexe 10*). On constate ainsi que la prescription hors AMM est fréquente pour les benzodiazépines hypnotiques et atteint parfois un seuil important : 82,1 % de sujets de plus de 65 ans sous nitrazépam sont concernés par la prescription hors AMM. En 2012, cette proportion est évaluée à 33,2 % pour l'ensemble des benzodiazépines hypnotiques chez les patients de plus de 65 ans (*cf figure N°45*). Les durées de traitement sont donc bien supérieures aux recommandations.

Mais alors comment peut-on arrêter un traitement pris depuis plusieurs mois voire plusieurs années ?

## 2) Prise en charge de l'arrêt des benzodiazépines

Seules une à deux plaintes relatives au sommeil sur dix, se révéleraient être une véritable insomnie (76). En effet comme nous l'avons vu le sentiment de mal dormir chez le sujet âgé est fréquent et les causes très divergentes : apnées du sommeil, syndrome des jambes sans repos, douleurs, anxiété, dépression, problèmes urinaires... Et toutes ces causes ne nécessitent pas une prescription de benzodiazépines! Ainsi, la moitié des traitements ne seraient pas justifiés (76). C'est pourquoi l'HAS a mis en place un protocole, afin d'arrêter progressivement les benzodiazépines chez le sujet âgé pour qui l'indication n'est pas justifiée (48).

### 2.1) Modalités d'arrêt

Dans un premier temps, il semble nécessaire d'organiser une consultation avec le médecin traitant, dédiée à la discussion pour l'arrêt du traitement par benzodiazépine. Le médecin pourra alors proposer au patient de signer une lettre dans laquelle les bénéfices de l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine y seront expliqués, ainsi que le rappel des effets indésirables pouvant être attribués aux benzodiazépines lors de la prise au long cours. Un exemple de cette lettre est proposé par l'HAS et est répertorié en *annexe 11*. Le bénéfice de cette intervention du médecin sur l'arrêt d'un traitement par benzodiazépines a été prouvé par différentes études cliniques. On peut citer parmi celles-ci, celle de Gorgels *et al.* publiée en 2005 (77). Cette étude incluait 1 678 patients âgés de 63 ans en moyenne. L'intervention du médecin se faisait par l'intermédiaire d'une lettre nominative signée par lui-même et contenant les informations suivantes :

- Les risques liés à l'utilisation des benzodiazépines sur le long terme (troubles anxieux, difficultés d'endormissement, dépendance...)
- La nécessité d'une réduction progressive des posologies ainsi que l'encouragement du patient à l'arrêt complet des benzodiazépines.

Six mois après l'intervention de celui-ci, 468 patients avaient arrêté de consommer des benzodiazépines **(48)**.

D'autres études aboutissent à la même conclusion. C'est ainsi que l'HAS classe « l'intervention brève réalisée par le médecin traitant comme efficace pour réduire la consommation de benzodiazépines chez le sujet âgé à court et à long terme » **(48)**.

Lorsque cette première étape est effectuée, il convient ensuite d'évaluer l'attente du patient, ainsi que son degré d'attachement aux benzodiazépines. Pour cela un questionnaire ECAB (Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines) est mis à disposition du médecin (*cf annexe 12*). L'utilisation de cette échelle aura pour objectif de définir le degré de dépendance du patient, qui permettra d'envisager la décroissance plus ou moins rapide des posologies. Lorsque toutes ces formalités sont établies, l'arrêt pourra débuter.

L'arrêt doit être progressif, mené sur une période de quatre à dix semaines en général, avec diminution de 25 % de la posologie lors de la première semaine. Si le patient est un utilisateur de longue date ou si celui-ci prend des posologies élevées, l'arrêt pourra être conduit sur plusieurs mois.

Un suivi régulier du patient s'impose : sept jours après la première diminution puis toutes les deux à quatre semaines. Pour faciliter la compréhension et l'observance du patient le pharmacien pourra établir un plan de prise mensuel tel que le suivant :

<i>Date</i>	<i>Dose à suivre</i>	<i>Dose réellement prise</i>	<i>Observations</i>
<i>Lundi 03/05</i>			
<i>Mardi...</i>			
<i>Mercredi...</i>			

Une fiche pratique élaborée par l'HAS, récapitule toutes ces étapes de prise en charge pour un arrêt de traitement par benzodiazépines chez le patient de plus de 65 ans (*cf annexe 13*).

## **2.2) Prise en charge du syndrome de sevrage (48)**

Lors de l'arrêt du traitement, un syndrome de sevrage peut apparaître comme nous l'avons vu précédemment. Selon la sévérité de celui-ci, l'HAS établit plusieurs recommandations :

- Si des signes sans gravité surviennent lors de la phase de décroissance, il est recommandé de revenir au palier posologique antérieur, puis de décroître ensuite plus progressivement (accord professionnel).
- Si des signes sans gravité surviennent après l'arrêt complet des benzodiazépines, il est recommandé de ne surtout pas reprendre le traitement. L'information et le soutien psychologique permettent le plus souvent de faire disparaître les symptômes.
- Si les signes sont plus sévères ou persistent, une réévaluation diagnostique s'impose pour une prise en charge spécifique, avec un diagnostic précis (dépression, troubles anxieux, insomnies avérées...).
- Si le patient présente des signes graves type confusions, hallucinations, convulsions ou encore coma, il doit être hospitalisé pour un traitement symptomatique.

La prise en charge non thérapeutique, c'est-à-dire l'information du patient ainsi qu'un soutien psychologique permet de réduire l'impact des signes de sevrage. Il est ainsi important que le patient soit bien entouré et reçoive un soutien de sa famille et de ses amis.

### 3) Quels sont les moyens de lutte mis en place par les autorités sanitaires et à disposition du pharmacien d'officine ?

Face à ce constat, les autorités sanitaires n'ont eu d'autres choix que de prendre des mesures pour encadrer davantage cette consommation. Des mesures ont déjà été prises, permettant de modifier le profil de la consommation des benzodiazépines. Mais d'autres mesures semblent nécessaires et seront donc prise à l'avenir.

#### 3.1) Surveillance sanitaire renforcée

Quelques années après la commercialisation du Stilnox® (zolpidem), de nombreux cas d'abus et dépendance ont été rapportés par différents pays européens mais aussi par les Etats Unis. Suite à ce constat, l'agence a lancé une enquête sur des données répertoriées de 1993 à 2002, concluant effectivement à un risque de dépendance lors de la prise de zolpidem. Cette enquête a conduit à la modification du RCP (Résumé Caractéristique Produit) afin que le risque de dépendance y soit mentionné. L'actualisation de l'enquête d'addictovigilance, présentée à la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes (CNSP) en juin 2011, a montré une augmentation des cas de dépendance de sévérité importante avec l'émergence de consommations de doses particulièrement élevées liées à l'effet de tolérance **(78)**. Le zolpidem est donc aujourd'hui sous suivi national renforcé d'addictovigilance.

Cela signifie que des signaux de risque ont été détectés, justifiant une vigilance accrue et active de ce médicament et que des mesures seront prises si nécessaire. **(79)**

## 3.2) Encadrement de la prescription et délivrance

Suite au constat du mésusage des benzodiazépines, plusieurs mesures ont été prises depuis les années quatre-vingt-dix. En effet en 1991, la durée maximale de prescription est limitée à douze semaines pour les anxiolytiques et quatre semaines pour les hypnotiques. Celle-ci a même été réduite à quatorze jours pour le flunitrazépam en 2001 (molécule qui n'est aujourd'hui plus commercialisée).

Le Rivotril® (clonazépam) est un bon exemple de mésusage en France. Il s'agit d'une benzodiazépine indiquée dans le traitement de l'épilepsie. Cependant celui-ci a souvent été prescrit dans d'autres indications hors AMM telles que : l'anxiété ainsi que les troubles du sommeil où le rapport bénéfice/risque n'a pas été établi. Pour pallier ces prescriptions hors AMM, plusieurs mesures ont été mises en place par l'ANSM **(80) (81)**:

- Le 11 Septembre 2011 : le Rivotril® doit être prescrit sur une ordonnance sécurisée et inscrit en toutes lettres, avec une durée de prescription limitée à douze semaines. **(82)**
- A partir du 15 Mars 2012 : prescription initiale et renouvellement annuel réservés aux neurologues et pédiatres, avec renouvellements intermédiaires possibles par tout médecin. **(83)**

Les résultats de la mise en place de ces mesures sont plutôt satisfaisants. En effet la consommation de clonazépam a diminué de 70 % entre 2011 et 2012 (*cf figure N°46*). Cela confirme donc bien que le Rivotril® était très largement utilisé hors AMM.

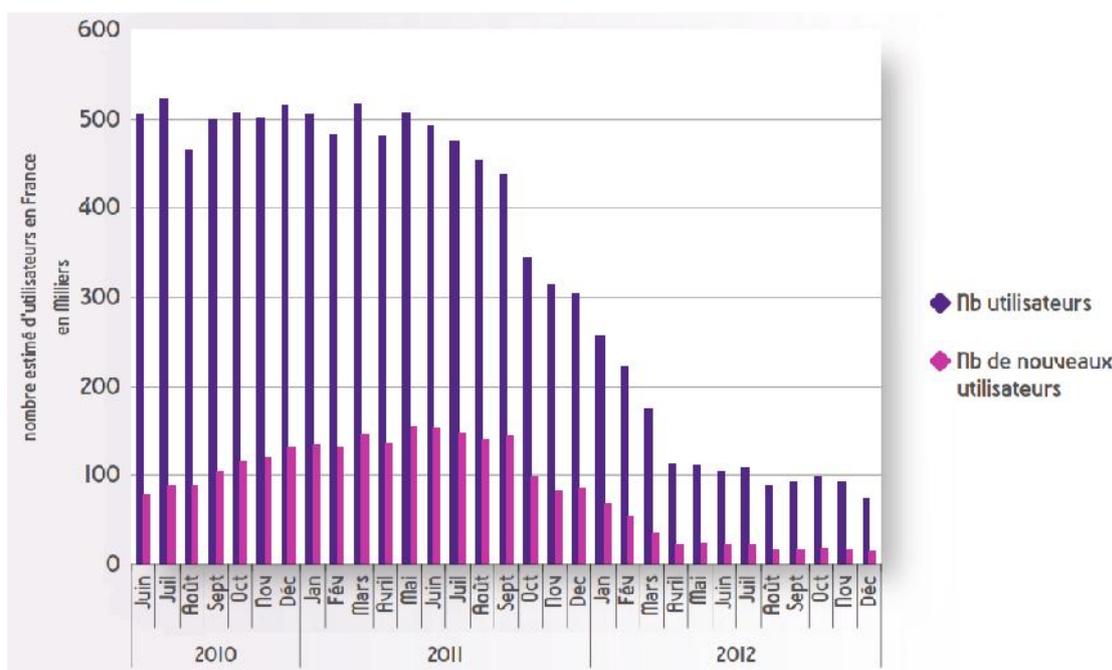


Figure N°46 : Evaluation du nombre d'utilisateurs prévalents et du nombre de nouveaux utilisateurs de clonazépam de Juin 2010 à Décembre 2012 (3)

La législation concernant les benzodiazépines et autres psychotropes ne cesse d'évoluer. Il est donc important pour le pharmacien de se tenir à jour concernant les nouvelles recommandations de la délivrance des médicaments hypnotiques et anxiolytiques. Pour cela il peut utiliser le site Meddispar, où toutes les modalités de délivrance y sont répertoriées (prescripteurs habilités à prescrire, durée de prescription, ordonnance sécurisée ou non...).

### 3.3) Amélioration de l'information aux professionnels de santé et patients

Pour pouvoir pallier le non-respect des recommandations des benzodiazépines il est nécessaire de mettre à disposition auprès des patients et des professionnels de santé des outils, des informations adaptées à chacun d'entre eux.

### 3.3.1) Professionnels et réseau de santé

L'ANSM a mis en place des lettres d'informations aux professionnels de santé afin de les avertir des différents problèmes rencontrés : mésusage, effets secondaires, non respect des règles de prescriptions.... Un exemple d'une lettre d'information destinée aux prescripteurs est répertorié en *annexe 14*. Celle-ci vise à rappeler les indications d'une première prescription, les durées de prescription mais également de rappeler les risques liés à l'utilisation des benzodiazépines **(84)**.

L'arrêt des benzodiazépines est difficile à mettre en place sans avoir de stratégie thérapeutique sur laquelle s'appuyer. C'est pour cela que l'HAS a établi des recommandations, des stratégies validées concernant l'arrêt des benzodiazépines. Ces stratégies prennent en compte les bénéfices, mais également les risques associés au syndrome de sevrage chez le sujet âgé. Ce document est à disposition des praticiens sur le site de l'HAS **(64)**.

Il est important que les professionnels de santé communiquent entre eux en ce qui concerne les effets indésirables des médicaments mais aussi sur le suivi des patients. Nous avons vu dans la seconde partie que les benzodiazépines sont notamment susceptibles de provoquer une pharmacodépendance. Ainsi depuis 1990, des **centres de pharmacodépendance** ont été créés. Ils sont aujourd'hui au nombre de treize en France. Ce système est coordonné par l'ANSM, à l'interface des professionnels de santé et titulaires d'AMM reposant sur un réseau de pharmacologues. Les centres d'addictovigilance ont pour but **(85)**:

- La surveillance et l'encadrement des conditions d'utilisation des médicaments psychoactifs dont les benzodiazépines.
- La diffusion d'alertes auprès des professionnels de santé.
- L'évaluation du potentiel d'abus et de dépendance ainsi que les risques pour la santé publique grâce aux notifications spontanées établies par les professionnels de santé.

Le pharmacien comme tous les professionnels de santé a pour obligation de remplir des déclarations de pharmacodépendance lorsqu'il détecte un cas d'abus ou de mésusage. La déclaration de pharmacodépendance est disponible sur le site de l'ANSM. Elle reprend en fait tous les critères de dépendance :

1. **Tolérance** : augmentation des doses pour retrouver un effet similaire.
2. **Syndrome de sevrage** ou prise de produit pour éviter le syndrome de sevrage.
3. **Augmentation des posologies ou durée de traitement**, l'utilisateur consomme plus que ce qui lui est prescrit.
4. **Effort infructueux pour contrôler la consommation.**
5. **Temps consacré à la recherche** du produit de plus en plus important.
6. **Abandon des activités sociales**, culturelles et loisirs.
7. **Consommation malgré les conséquences néfastes.**

Le formulaire de déclaration est disponible en *annexe 15*. Ces déclarations de pharmacodépendance permettent d'échanger les informations entre professionnels de santé et ainsi de faire remonter les données aux autorités de santé. Celles-ci pourront alors prendre des mesures adaptées pour améliorer la prise en charge des patients. De plus ces déclarations de pharmacodépendance permettent d'initier un dialogue entre le pharmacien et le patient pour trouver ensemble une solution, une alternative à cette consommation de benzodiazépines abusive.

### **3.3.2) Patients**

En 2005, **les autorités sanitaires** ont décidés l'apposition de pictogrammes sur le conditionnement extérieur afin d'alerter le patient sur les risques sédatifs importants des benzodiazépines et par conséquent l'altération de la capacité à conduire un véhicule **(84)**.

Le pharmacien joue ici un rôle important dans l'information du patient. Il doit rappeler aux patients que les hypnotiques doivent être utilisés à une posologie adaptée et qu'ils ne doivent pas être utilisés sur le long terme. Dès la première prescription, la notion de décroissance progressive de posologie doit être abordée.

**Le pharmacien** peut également éduquer le patient au sommeil en s'appuyant sur une fiche conseil rappelant les règles essentielles pour un bon sommeil **(86)** :

Conseils sur l'aménagement de la chambre :

- La température de la chambre doit être adaptée (18°C).
- Penser à aérer la chambre.
- Préférer un lit assez haut. Cela permet une meilleure accessibilité lors de rhumatismes et donc de limiter les douleurs.
- Prévoir un téléphone sur la table de nuit, cela est rassurant pour le patient.

Conseils à adopter le soir

- Eviter les repas trop lourds.
- Eviter les boissons contenant de la caféine.
- Se mettre dans des conditions de préparation au sommeil : tisane, lecture, relaxation.
- Se coucher uniquement lorsque les premiers signes de sensation de sommeil apparaissent.
- Rappeler que de courts éveils nocturnes sont normaux. Ils permettent de délimiter les cycles de sommeil. Cependant si ceux-ci deviennent trop longs, le patient peut se lever et pratiquer une activité détente (lecture, tricot...).

Conseils à adopter dans la journée

- Le matin, s'exposer à la lumière naturelle.
- Pratiquer des exercices physiques dans la journée : marche, gymnastique douce.
- Limiter la sieste à trente minutes dans la journée pour garder une bonne pression de sommeil le soir.

Il existe également d'autres sources d'informations telles que les **associations**. On peut citer parmi celles-ci le Réseau Morphée. C'est une association à but non lucratif financée par l'Agence Régionale de Santé d'Ile de France. Elle présente différents objectifs **(87)**:

- Informer les patients sur le sommeil et les pathologies du sommeil.
- Orienter les patients vers les professionnels de santé adaptés à leur pathologie.
- Former les médecins et faciliter la communication entre professionnels de santé.
- Proposer aux patients des ateliers d'éducation thérapeutique sur les insomnies et apnées du sommeil.

Le patient trouvera donc ici les informations nécessaires à la compréhension de sa pathologie et à une bonne prise en charge.

### **3.4) Retrait d'AMM**

Plusieurs benzodiazépines ont déjà été retirées du marché pour diverses raisons. Nous illustrerons ces propos par trois exemples de spécialités: Halcion<sup>®</sup>, Rohypnol<sup>®</sup> et Noctran<sup>®</sup>.

Un des premiers retraits de spécialités contenant une benzodiazépine, fut celui de la spécialité Halcion<sup>®</sup> (triazolam), benzodiazépine à demi-vie courte prescrite dans le cadre d'insomnie occasionnelle ou transitoire. Le retrait a débuté par le plus fort dosage Halcion<sup>®</sup> 0,50 mg en 1987 puis Halcion<sup>®</sup> 0,25mg en 1991 et enfin le dosage à 0,125 mg en 2005. Le retrait d'Halcion<sup>®</sup> a été décidé suite aux nombreux cas d'amnésie constatés **(88)**.

Le Rohypnol<sup>®</sup> (flunitrazepam), commercialisé en 1985, est un médicament indiqué dans les troubles occasionnels ou transitoires du sommeil. Dans les années 1990, l'AFSSAPS grâce au réseau d'addictovigilance, constate de nombreux cas de mésusage. En effet, il a été mis en évidence l'existence d'un usage détourné du flunitrazepam par les toxicomanes associé à un trafic. De plus celui-ci était également utilisé à des fins de soumissions chimiques (viols, violence et vols). Le mésusage du Rohypnol<sup>®</sup> se faisait essentiellement par voie orale (94 % des cas), la voie injectable représentait seulement 6,2 % des cas et la voie nasale (snif) 2,5 %. C'est ainsi, qu'en 1996 l'AFSSAPS décide de supprimer le dosage à 2 mg.

Cette mesure ne semblant pas assez efficace, il a été décidé dans un premier temps d'ajouter un colorant bleu présent lors de la dissolution du médicament, puis dans un second temps (en 2001) il a été décidé que la prescription de Rohypnol<sup>®</sup> se fera désormais sur une ordonnance sécurisée, et sera limitée à quatorze jours avec un fractionnement de sept jours. Malgré toutes ces réformes, les détournements se poursuivaient. C'est ainsi le Rohypnol<sup>®</sup> est complètement retiré du marché en 2013. **(89)**

Nous prendrons comme dernier exemple, celui du Noctran®. Cette spécialité contenait trois principes actifs dont une benzodiazépine le chlorazépate dipotassique. En 2011, le rapport bénéfice risque est évalué et est défini comme défavorable en liaison avec plusieurs facteurs de risques **(90)**:

- L'association de trois principes actifs entraînant un cumul des effets indésirables.
- Mésusage, particulièrement chez les personnes âgées : non respect des durées de traitement et posologies recommandées.
- Risque grave voire fatal en cas de surdosage volontaire.

C'est ainsi que le 27 Octobre 2011, l'AMM du Noctran® est retirée et le médicament supprimé du marché.

## **4) Quelles sont les alternatives thérapeutiques ?**

Avant de penser à la mise en place d'un traitement par benzodiazépines, il convient d'essayer différentes approches qui reposent sur l'instauration d'une hygiène de vie correcte, des techniques non médicamenteuses (relaxation, luminothérapie, thérapie cognitive et comportementale..) ou encore l'utilisation de plantes ou médicaments (autres que les benzodiazépines). Ces alternatives peuvent également être utilisées en relais d'un traitement par benzodiazépines.

## **4.1) Techniques non médicamenteuses**

### **4.2.1) La luminothérapie (35)**

Le mécanisme d'action précis de la luminothérapie est encore controversé. L'hypothèse chronobiologique est cependant retenue. La régulation de notre horloge se fait au niveau du noyau suprachiasmique, rythmé par les sécrétions nocturnes de mélatonine au niveau de l'épiphyse. Cette rythmicité est influencée par des synchronisateurs externes tels que la lumière et l'alternance jour/nuit. L'administration de lumière artificielle peut modifier ces rythmes.

Chez le sujet âgé, une altération du noyau suprachiasmique due au vieillissement serait à l'origine d'une baisse de l'amplitude des rythmes circadiens, avec une avance de phase ayant pour conséquences, une altération des horaires de coucher et lever, un sommeil plus léger ainsi que des éveils nocturnes.

La prescription de séances vespérales, c'est-à-dire entre 21 heures et 23 heures le soir, de 4000 lux de lumière artificielle sur une période de deux semaines, permettrait de modifier progressivement le rythme circadien perturbé. Un autre schéma thérapeutique peut également être proposé : il consiste en l'administration quotidienne de 2000 lux durant 30 minutes par l'intermédiaire d'un casque lumineux.

Les effets secondaires sont rares et apparaissent deux à quatre jours après le début du traitement. Les effets les plus souvent observés sont des céphalées ainsi que des troubles visuels (éblouissement, tension oculaire, vision brouillée). Ces symptômes disparaissent rapidement en réduisant tout simplement la dose lumineuse quotidienne administrée. Concernant les contre-indications, il n'existe aucune contre-indication absolue. Il existe des contre-indications relatives telles que : l'atteinte du nerf optique, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), la présence d'une cataracte ou encore une rétinopathie. Les atteintes oculaires augmentent avec l'âge notamment la DMLA, conduisant à recommander systématiquement un examen ophtalmologique avant toute prescription de luminothérapie. Il faudra également être vigilant au risque d'interaction avec des molécules

photosensibilisantes telles que les phénothiazines, l'amiodarone, les fluoroquinolones, le lithium ou encore la chloroquine...

Le matériel nécessaire à cette thérapeutique peut être vendu en officine. Le pharmacien doit vérifier la conformité des dispositifs régis par la réglementation des appareils médicaux et devant être conforme à la directive 93/42/CEE (le N°CE 0459 doit être présent sur le produit prouvant la certification par l'organisme français agréé) **(91)**.

La luminothérapie semble donc une bonne alternative aux hypnotiques, beaucoup moins délétère, diminuant les risques de iatrogénie et tolérance que l'on peut observer avec l'utilisation des benzodiazépines.

### **4.2.2) Thérapie comportementale et cognitive (TCC)**

La TCC s'appuie sur une triade thérapeutique incluant une composante comportementale (c'est-à-dire contrôle du stimulus, restriction de sommeil), cognitive (ce que je pense, ce que je me dis) et éducative (hygiène du sommeil). Les objectifs de la TCC sont multiples **(9)**:

- Promouvoir une bonne hygiène de sommeil
- Eliminer certaines habitudes contraires aux règles de l'endormissement
- Corriger les conceptions erronées par rapport au sommeil et aux conséquences sur l'insomnie
- Réduire l'activation physiologique et cognitive au coucher

Les séances doivent se faire au rythme d'une séance par semaine de soixante à quatre vingt dix minutes. La TCC a fait ses preuves auprès des sujets âgés. Elle est tout aussi efficace sur le temps d'endormissement, les éveils nocturnes que sur l'efficacité du sommeil. **(48)**

Composante comportementale (9) (92)

Dans un premier temps, quelques consignes pour contrôler les stimuli seront données au patient. Le but étant que le patient arrive à recréer l'association entre les stimuli temporeux et environnementaux et un endormissement rapide. En voici quelques exemples :

Favoriser l'exposition à la lumière aux heures d'ensoleillement car comme nous l'avons vu précédemment la lumière permet de synchroniser notre horloge interne.

Rester au lit uniquement le temps nécessaire. En cas d'éveils prolongés, c'est-à-dire si le sommeil ne vient pas dans les quinze à vingt minutes ou en cas d'éveils nocturnes il vaut mieux se lever et pratiquer une activité relaxante. En effet en restant trop longtemps au lit l'organisme a des difficultés à faire la différence entre le jour et la nuit. Ainsi cela peut entraîner une dérégulation de l'horloge biologique système veille/sommeil. Le patient pourra retourner se coucher lorsqu'il se sentira somnolent.

L'environnement est primordial pour une bonne qualité du sommeil : une bonne qualité de la literie, l'absence de bruit et de lumière, une température pas trop élevée sont nécessaires.

Eviter de faire des siestes renforce l'homéostasie du sommeil. Cependant la pratique des siestes est fréquente chez le sujet âgé, il faudra donc veiller à ce que celles-ci n'excèdent pas vingt minutes.

Puis dans un second temps, la méthode de restriction du temps passé au lit sera mise en place. Celle-ci consiste à restreindre le temps passé au lit au plus près du temps réellement dormi (le temps est évalué à partir de l'agenda du sommeil rempli par le patient). Durant la première semaine le patient devra se limiter à cette durée de sommeil établie. Puis le temps de sommeil prescrit sera adapté en fonction de l'efficacité du sommeil (pourcentage du temps de sommeil divisé par le temps passé au lit) :

- Si le ratio temps de sommeil effectif/temps passé au lit est supérieur à 85 %, alors le temps de sommeil prescrit est augmenté de 15 à 20 minutes.
- Si ce ratio est inférieur à 80 %, alors le temps de sommeil prescrit est diminué de 15 à 20 minutes.
- Si ce ratio est compris entre 80 % et 85 % alors le temps de sommeil prescrit reste inchangé.

Cette méthode entraîne rapidement une amélioration de la qualité et continuité du sommeil.

*Composante éducative (9).(92)*

Le sommeil peut être altéré par de nombreuses habitudes de vie défavorables à l'endormissement ou à la qualité du sommeil. L'influence de ces facteurs est rarement suffisante pour expliquer à elle seule l'insomnie. Cependant ces facteurs peuvent accentuer les difficultés d'endormissement. Pour favoriser le sommeil, des règles de base doivent être respectées et rappelées au patient en complément d'autres thérapeutiques :

- Eviter les repas lourds et les excitants (le café, la vitamine C, le coca cola) le soir, qui provoquent des difficultés d'endormissement et réveils nocturnes fréquents.
- Eviter la consommation d'alcool le soir. En effet l'alcool entraîne une fragmentation du sommeil et des réveils matinaux prématurés.
- Eviter de fumer au moment du coucher. La nicotine par ses composantes noradrénergique et dopaminergique entraîne un effet psychostimulant.
- Adopter des horaires de lever réguliers quel que soit le nombre d'heures de sommeil obtenues. Cela permet de régulariser le cycle veille/sommeil et d'augmenter ainsi le besoin de sommeil la nuit suivante.
- Pratiquer un exercice physique d'une durée de trente minutes dans la journée facilite l'endormissement. En revanche l'activité physique intense en fin de soirée peut avoir un effet stimulant.

Le but sera également ici de donner les informations générales aux patients sur la nature, la fonction et la régulation du sommeil ainsi que les retentissements de l'âge sur celui-ci. Cela permettra de lui faire comprendre qu'il est normal que le sommeil s'altère avec l'âge.

Composante cognitive

Les personnes atteintes d'insomnie chronique entretiennent souvent des croyances nuisibles, qui alimentent la peur et les conséquences de l'insomnie. Ces patients ont ainsi l'impression de perdre le contrôle sur leur sommeil **(9)**.

Les séances de thérapies cognitives se décomposent en trois étapes **(9) (48)**:

- Identification des croyances erronées du sujet sur le sommeil :
  - Attentes irréalistes par rapport à la quantité de sommeil (« J'ai besoin de dormir 8 heures chaque nuit pour pouvoir fonctionner correctement le lendemain »).
  - Méconnaissance des causes de l'insomnie.
  - Croyance sur les conséquences de l'insomnie (« Si je ne dors pas cette nuit je ne pourrai rien faire demain »).
  - Croyance sur l'utilité de certains comportements (« Lorsque je n'arrive pas à dormir, je dois rester au lit »).
- Confrontation et challenge de ces croyances.
- Mise en place de méthodes pour remplacer ces croyances erronées par des techniques cognitives rationnelles (réévaluation, réattribution, dédramatisation).

Pour conclure sur la TCC, des études ont été menées concernant l'efficacité de cette technique chez le sujet âgé. L'efficacité est considérée comme partiellement bénéfique à court terme (sur le plan de l'endormissement et du maintien du sommeil). En revanche l'efficacité est moins établie sur le long terme, des études complémentaires seraient nécessaires **(70)**.

## 4.2) La phytothérapie et aromathérapie

La phytothérapie représente une alternative intéressante chez le patient âgé. En effet, il n'existe que très peu d'interactions médicamenteuses ou d'effets secondaires liés à l'utilisation des plantes. De plus les plantes ne procurent aucun effet de dépendance. Cela ne signifie pas que les médicaments de phytothérapie doivent être délivrés sans aucune précaution. Il existe parfois des interactions qui ne doivent en aucun cas être négligées.

Beaucoup de produits sont aujourd'hui commercialisés pour favoriser le sommeil. Le pharmacien doit donc être vigilant à la composition c'est-à-dire à la qualité et quantité de principe actif présent dans ces médicaments, compléments alimentaires ou huiles essentielles. Le pharmacien doit également veiller à l'usage de ces plantes : repose-t-il sur un usage bien établi ? Un usage traditionnel ? Quelles sont les indications reconnues à cette plante ? Sous quelle forme doivent-elles être utilisées ?

Il existe deux sources de référence dans lesquelles on retrouve toutes les informations nécessaires à une bonne utilisation et à un bon conseil ; il s'agit de l'HMPC (The Committee on Herbal Medicinal Products) de l'EMA (European Medicines Agency) et l'ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy).

### 4.3.1) La valériane : *Valeriana officinalis* (93) (94) (95)

La valériane issue de la famille des *Valerianaceae*, est une plante herbacée utilisée depuis l'Antiquité pour ses vertus tranquillisantes (diminution de l'anxiété et nervosité, aide à l'apparition du sommeil).

La valériane est une plante médicinale dont la vente est réservée au pharmacien. La drogue est constituée par « les organes souterrains séchés, entiers ou fragmentés ». Les médicaments de phytothérapie comprenant de la valériane sont commercialisés dans l'indication thérapeutique suivante : « traditionnellement utilisée dans le traitement

symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ». L'activité serait due à la présence d'un sesquiterpène, l'acide valériénique. La valériane dispose d'une monographie à l'ESCOP et l'HMPC de l'EMA, selon laquelle son usage est défini comme « bien établi », c'est-à-dire reposant sur des études cliniques. En effet, plusieurs essais cliniques ont été effectués concluant à une diminution sensible du temps d'endormissement ; la durée du sommeil n'est quant à elle, pas augmentée. L'effet de la valériane est notable au bout de quelques jours (au moins quatorze jours) en prise quotidienne.

Très peu d'effets indésirables ont été rapportés avec la valériane. Elle présente un avantage non négligeable par rapport aux benzodiazépines : elle ne perturbe pas la période de réveil, ni le temps de réaction et la vigilance le lendemain matin. Quand à une possible accoutumance la question reste en suspens, il semblerait falloir consommer une forte quantité au quotidien pour aboutir à ce phénomène. Il faut toutefois être prudent avec l'utilisation de solution avec un titre alcoolique élevé pouvant renfermer une quantité non négligeable de valépotriates ayant un effet cytotoxique, mutagène et génotoxique. Il est donc préférable d'utiliser plutôt des extraits aqueux ou de titre alcoolique faible maximum 40 à 70 % d'éthanol. Le pharmacien doit donc veiller à utiliser un extrait correct. La difficulté pour le pharmacien d'officine, est souvent de connaître les solvants d'extraction utilisés pour réaliser l'extrait sec. En effet ils ne sont hélas pas toujours mentionnés par les laboratoires responsables de la commercialisation.

Concernant la posologie, l'HMPC de l'EMA recommande 187 mg à 500 mg d'un extrait sec hydro-alcoolique (70 % maximum d'éthanol *volume/volume*) ou hydro-méthanolique (50 % méthanol *volume/volume*). Pour les troubles du sommeil, il est conseillé de prendre le traitement trente minutes à une heure avant le coucher.

En pratique voici un tableau récapitulatif des différents produits disponibles en officine (1):

Forme galénique	Type de préparation	Dosage	Posologie	Exemples
Gélule	Poudre de racine	350 mg	2 le soir et 2 au coucher	Arkogélules valériane®
Gélule	Extrait hydroalcoolique	200mg	2 gélules par jour	Elusanes valériane®
Comprimé	Extrait sec hydro- éthanolique Extrait aqueux	34,6 mg (valériane) 37,8 mg (aubépine)	4 à 6 comprimés	Tranquital®
Comprimé	Extrait hydro-éthanolique sec de racine de valériane Poudre d'aubépine	120 mg (valériane) 100 mg (aubépine)	1 à 2 comprimés 3 fois par jour	Spasmine®
Tisane		3 grammes de plante sèche par tasse		Vitaflor®valériane tisane

Figure N° 47 : Tableau récapitulatif des différentes présentations de valériane disponibles sur le marché

#### 4.3.2) Les autres plantes traditionnellement utilisées en cas de troubles du sommeil (93) (94)

Actuellement, quinze autres plantes peuvent être utilisées dans la même indication que la valériane : l'aubépine (fleurs, sommités fleuries), le coquelicot (pétales), l'eschscholtzia (parties aériennes fleuries), le houblon (inflorescence femelle), la lavande (sommités fleuries, fleurs), le mélilot (sommités fleuries), la mélisse (feuilles et fleurs), la passiflore (parties aériennes), le tilleul (inflorescences), la verveine odorante (feuilles), le gattillier (fruits), l'oranger amer (épicarpe, mésocarpe), l'aspérule odorante (parties aériennes fleuries), la ballote noire (sommités fleuries). L'utilisation de toutes ces plantes repose essentiellement sur un usage traditionnel. Cela signifie que l'efficacité de toutes ces plantes n'a pas toujours été démontrée par des études cliniques appropriées.

Parfois l'absence de toxicité n'a non plus pas toujours été évaluée. La ballote noire (*Ballota nigra*), retrouvée dans certaines spécialités telles que l'Euphytose®, renferme des composés fumariniques et glycosides phénylpropaniques au potentiel neurosédatif. Aucune étude de

toxicité sur le long terme n'a été effectuée sur cette plante, ainsi un cas d'hépto-toxicité a été rapporté lors d'une prise au long cours d'Euphytose®, qui semblerait être attribué aux dérivés fumariniques de la ballote. Il convient donc d'utiliser avec prudence sur le long terme certaines de ces plantes, lorsqu'aucune étude n'a été publiée.

Parmi ces plantes, deux d'entre elles sont largement utilisées en officine. Il s'agit de l'aubépine et de la passiflore que nous détaillerons dans les paragraphes suivants.

#### **4.3.2.1) L'aubépine**

L'aubépine connue sous le nom de *Crataegus monogyna* est aujourd'hui retrouvée dans de nombreux médicaments. Celle-ci est indiquée dans les troubles du sommeil et de la nervosité ainsi que dans le traitement des troubles cardiaques légers. On utilise les parties aériennes de cette plante c'est-à-dire les fleurs, les feuilles et ses baies. L'aubépine contient des flavonoïdes (hyperoside, vitexine) et des proanthocyanidols. Ces métabolites exerceraient une activité anti-inflammatoire et anti-oxydante au niveau du cœur. En effet chez l'animal ils permettent un renforcement des contractions du cœur et régularisent le rythme cardiaque. L'aubépine agit donc plutôt sur les palpitations liées au stress. L'efficacité dans l'indication troubles du sommeil n'a pas été démontrée. Ainsi l'ESCOP reconnaît l'usage des extraits d'aubépine dans le traitement « des insuffisances cardiaques légères, des troubles cardiaques liés à la nervosité ».

Comme nous l'avons vu, l'insuffisance cardiaque peut être un facteur contribuant à des difficultés de sommeil. Par conséquent cette plante se révèle intéressante chez le sujet âgé souffrant d'insuffisance cardiaque et se plaignant d'insomnie. Elle peut également être utilisée chez un sujet angoissé au moment de se coucher, se traduisant par des palpitations cardiaques. L'aubépine est ainsi souvent associée à la valériane comme vu précédemment (cf figure N°36).

#### **4.3.2.2) La passiflore**

La passiflore (*Passiflora incarnata*) est une plante reconnue selon l'EMA et l'ESCOP, pour son usage traditionnel pour « soulager les symptômes modérés du stress et les troubles du sommeil qui en découlent ». On utilise les parties aériennes de la plante riches en flavonoïdes et bêta-carbolines. Ces métabolites secondaires exercent une action sédatrice pour traiter les insomnies, les états anxieux et les palpitations. La posologie recommandée est de 0,5 à 2 grammes de drogue par jour et 2,5 grammes en infusion (96). La passiflore est souvent retrouvée en association à d'autres plantes notamment à l'aubépine. Ainsi dans la spécialité Passiflorine® on retrouve de l'extrait fluide de passiflore (500 mg par cuillère à café) et de l'extrait fluide d'aubépine (500 mg par cuillère à café). La posologie recommandée par le fabricant est de une à quatre cuillères à café le soir avant le coucher. La posologie préconisée par le fabricant est donc conforme à celle recommandée par l'ESCOP.

#### **4.3.3) L'aromathérapie (94)**

L'aromathérapie est une alternative intéressante, mais il faudra avant tout conseil vérifier l'absence de contre-indications à l'utilisation d'huiles essentielles : épilepsie, asthme, problèmes respiratoires et allergies.

En aromathérapie, il est possible d'utiliser de l'huile essentielle de petit grain de bigaradier. Cette huile essentielle est issue de la feuille du *Citrus aurantium* appartenant à la famille des rutacées. Celle-ci contient du linalol et de l'acétate de linalyl lui conférant des propriétés sédatrices. On pourra conseiller au patient d'appliquer trois gouttes sur la face interne des poignets au coucher.

La lavande officinale peut également être conseillée. On utilise les fleurs de la *Lavandula angustifolia* riche en linalol et acétate de linalyle comme le petit grain de bigaradier.

## 4.3) L'homéopathie (97) (98)

### 4.3.1) Définition

L'homéopathie peut représenter une alternative intéressante notamment chez le sujet âgé par l'absence d'effets indésirables et l'absence d'interactions médicamenteuses ce qui représente un intérêt non négligeable chez des sujets souvent poly médicamenteux.

L'homéopathie repose sur trois grands principes :

- **La similitude** : toute substance capable à dose pondérale de provoquer des symptômes chez un individu sain peut, à dose infinitésimale, guérir de ces mêmes symptômes chez un individu malade.
- **L'infinitésimalité** : à chaque niveau de similitude correspond des paliers de dilution :

Signes	Dilution
Locaux	Basse: 5CH
Généraux	Moyenne : 9CH
Nerveux	Haute 15 à 30 CH

- **L'individualisation** : tous les patients présentant la même maladie ont des symptômes concomitants mais également des signes variables traduisant la réactivité personnelle de chacun.

### 4.3.2) Insomnies temporaires

Celles-ci sont généralement, comme nous l'avons vu précédemment, dues à un évènement ponctuel ou venant de l'environnement. Voici les souches disponibles en homéopathie pour répondre à ce type d'insomnie :

- \* *Stramonium* : il est indiqué en cas de somnolence sans vrai sommeil, avec anxiété, peur de solitude.

\* *Nux vomica* : indiqué en cas de difficultés d'endormissement et réveils vers trois ou quatre heures du matin avec impossibilité de se rendormir.

\* *Aconitum napellus* : utilisée lors d'insomnie d'apparition récente accompagnée d'angoisse.

\* *Gelsenium sempervirens* : est intéressante lors d'insomnie par anxiété d'anticipation, appréhension surtout chez le sujet hyper émotif.

\* *Passiflora* composé : c'est un mélange de huit souches (*passiflora incarnata* 3DH, *ignatia amara* 4CH, *coffea cruda* 5CH, *Nyckterinia* 4CH, *Tellurium metallicum* 5CH, *Phosphoricum acidum* 7CH, *Palladium metallicum* 5CH, *Magnesium metallicum* 5CH).

La posologie utilisée pour toutes les souches citées précédemment est de cinq granules au coucher en dilution 9 ou 15CH jusqu'à disparition des symptômes.

### **4.3.3) Insomnies habituelles**

Le traitement doit se faire en tenant compte de deux niveaux :

- **Le niveau symptomatique** traité par les souches énumérées précédemment.

- **Le niveau du terrain** : en effet comme nous avons pu le voir les origines des troubles du sommeil sont variées. Il s'agit ici d'essayer d'agir sur cette cause qu'elle soit d'ordre psychologique (anxiété, dépression, troubles émotionnels) ou liée au fonctionnement physique global (hypertension artérielle, Reflux Gastro Œsophagien...). En voici quelques exemples :

\**Baryta carbonica* : lorsque le sujet souffre de troubles de la mémoire et/ou vieillissement cérébral.

\**Aurum muriaticum* : utilisé lorsqu' un aspect dépressif domine, souvent associé à une HTA ou troubles du rythme.

## *Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France et modalités d'arrêt*

\**Zincum metallicum* : insomnie des anxieux entretenue par des impatiences des jambes et également lors de syndromes des jambes sans repos

\**Ignatia amara* : anxiété paradoxale, tendance aux spasmes digestifs associés à des maux de ventre.

Remarque : La liste des souches citées n'est pas exhaustive.

On utilise ces souches en moyennes ou hautes dilutions tous les jours puis suivant amélioration une fois par semaine à une fois par mois.

Les laboratoires Boiron ont également commercialisé une spécialité le Sédatif PC® dont les indications sont les suivantes : états anxieux et troubles mineurs du sommeil. Cette spécialité se compose de six souches :

\*Trois souches agissant sur la composante psychique : comportement, hypersensibilité et réveils nocturnes. Il s'agit des souches suivantes : *Aconitum napellus 6CH*, *Belladonna 6CH*, *Calendula officinalis 6CH*.

\*Trois souches agissant sur la composante physique : au niveau cardiaque et digestif (troubles digestifs type spasme), symptômes que l'on peut retrouver associés à l'angoisse et troubles du sommeil. Il s'agit des souches suivantes : *Chelidonium majus 6CH*, *Abrus precatorius 6CH*, *Viburnum opulus 6CH*.

La posologie recommandée est de deux comprimés à sucer trois fois par jour. Ce médicament s'adapte donc parfaitement aux personnes âgées anxieuses souffrant d'insomnie avec des réveils nocturnes. Il ne sera en revanche pas suffisant seul en relais d'un traitement par benzodiazépine. Il peut s'associer à la phytothérapie.

## **4.4) L'alpha-casozépine (1) (99)**

L'alpha-casozépine est une fraction peptidique composée de 10 acides aminés (Tyr-Leu-Gly-Tyr-Leu-Glu-Gln-Leu-Leu-Arg) obtenue par l'hydrolyse d'une protéine la caséine. La caséine est une protéine présente dans le lait. Le lait est reconnu pour ses vertus apaisantes notamment chez le nourrisson.

Concernant le mécanisme d'action de l'alpha-casozépine, des études ont été menées chez le rat, montrant que l'alpha casozépine possède une affinité pour les récepteurs GABA de type A. Cette affinité reste cependant faible, c'est-à-dire 10 000 fois moins importante que celle du diazépam.

Concernant l'efficacité, une étude a été menée chez l'Homme (de Saint-Hilaire et al., 2009) **(100)**, concluant à une amélioration du sommeil. Une autre étude prouve également la présence de propriétés anxiolytiques (Messaoudi et al., 2005) **(101)**.

On retrouve aujourd'hui l'alpha-casozépine dans des compléments alimentaires commercialisés par les laboratoires Naturactive par exemple (Sériane jour<sup>®</sup>, Sériane nuit<sup>®</sup>, Sériane chrono<sup>®</sup>). La composition du Sériane nuit<sup>®</sup> pour deux gélules est la suivante :

- Hydrolysate de protéine (150 mg) de lait soit 2,7 mg d'alpha casozépine. Cette dose correspond à celle utilisée dans les études citées précédemment.
- Extrait sec de mélisse (200 mg): facilite l'endormissement et atténue les symptômes liés au stress.
- Magnésium marin (112 mg) et vitamine B6 (1,4 mg) participant au bon fonctionnement cérébral.
- Zinc (3 mg) : contribuant au maintien des fonctions cognitives.

La composition de ce complément alimentaire semble donc adaptée au sujet âgé. De plus des études concernant la dépendance à l'alpha-casozépine chez le rat ont été menées concluant à une absence d'addiction (Messaoudi et al., 2009) **(102)**, ce qui représente un intérêt certain par rapport aux benzodiazépines.

## **4.5) Alternatives médicamenteuses**

### **4.5.1) En attente d'évaluation à long terme**

Le Cicardin® est un médicament à base de mélatonine. La mélatonine est une hormone sécrétée naturellement par l'épiphyse. La mélatonine se fixe principalement sur les récepteurs MT1 et MT2, impliqués dans la régulation du rythme circadien et du sommeil **(1)**. Ce médicament est indiqué en monothérapie chez les patients de 55 ans et plus pour un traitement à court terme. Le rapport efficacité/tolérance apparaît comme favorable à court terme dans l'insomnie primaire. Il ne doit pas être prescrit pour une durée supérieure à trois semaines. La posologie recommandée est de 2 mg par jour, deux à trois heures avant le coucher **(103)**.

En ce qui concerne son efficacité, deux études ont été menées concluant à une amélioration des scores de la qualité du sommeil et du comportement au réveil chez 26 % des patients traités par Circadin® versus 15 % des patients traités par placebo dans la première étude et chez 47 % versus 27 % des patients traités par placebo dans la seconde étude **(104)**. L'efficacité semble modeste ce qui explique un SMR (Service Médical Rendu) insuffisant attribué au Circadin® par la Commission de la Transparence. Cette spécialité n'est donc à ce jour pas remboursée dans cette indication **(1)**.

On retrouve également de la mélatonine dans certains compléments alimentaires. La concentration autorisée en mélatonine doit être inférieure à 2 mg. On peut citer parmi ceux-ci Chronobiane® des laboratoires Pilèje dosé à 1 mg par comprimé. Il est conseillé, lors de difficultés d'endormissement de prendre un comprimé le soir durant trois semaines maximum **(105)**.

### 4.5.2) Autres médicaments utilisés dans l'insomnie (1)

Ils sont représentés par deux classes médicamenteuses : les antidépresseurs et les antihistaminiques. Ces médicaments sont utilisés dans l'insomnie mais leur utilisation n'est toutefois pas recommandée chez le sujet âgé.

Les antidépresseurs sont utilisés hors AMM dans l'indication de l'insomnie. Ils sont prescrits à de faibles doses dans cette indication. On retrouve parmi ces molécules la miansérine (Athymil®) à 10 mg par jour, l'amitriptyline (Laroxyl®) en solution buvable dix à trente gouttes (soit 10 à 30 mg) par jour et enfin le trimipramine (Surmontil®) à 25 mg par jour. L'amitriptyline et le trimipramine sont des antidépresseurs imipraminiques faisant d'ailleurs partie de la liste des médicaments inappropriés chez les personnes âgées. En effet il possède une activité anticholinergique parfois importante (entraînant risque de rétention urinaire, glaucome) ainsi que des effets cardiaques parfois sévères (allongement de l'espace QT avec risque de torsade de pointe).

Les antihistaminiques à effet sédatif (et anti-cholinergique) tels que : la doxylamine (Donormyl®), l'alimemazine (Théralène®) ou encore la prométazine (Phénergan®) possèdent une indication dans le traitement de l'insomnie. Ces molécules doivent être utilisées avec précaution chez le sujet âgé compte tenu de la somnolence diurne et des vertiges que celles-ci peuvent provoquer. De plus, ces médicaments sont contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents de glaucome ou encore en cas de troubles prostatiques ce qui n'est pas rare chez le sujet âgé.

# Conclusion

Nous avons pu voir, que les troubles du sommeil ne sont pas rares chez le sujet âgé. Il est normal que le sommeil s'altère avec l'âge. Il ne faut en aucun cas négliger les plaintes d'insomnie chez le sujet âgé, mais savoir poser les bonnes questions à l'aide d'un questionnaire adapté pour identifier la ou les origines. Cette étape de diagnostic est indispensable. Elle permettra d'optimiser la prise en charge du patient. Les benzodiazépines, se révèlent certes efficaces pour traiter l'insomnie, mais présentent également des risques importants. Ces risques (dépendances, chutes, amnésies...) sont non négligeables et dépassent même le bénéfice chez les sujets âgés notamment lors de la prise au long cours. Le coût annuel d'hospitalisation lié aux chutes dues à la prise de benzodiazépines, a été évalué à 1,5 à 2,2 milliards d'Euros en Europe **(106)**.

Les benzodiazépines peuvent être une solution de traitement en cas d'insomnie avérée sévère. Il faudra toutefois être vigilant aux interactions médicamenteuses notamment avec d'autres sédatifs. Une surveillance au cours du traitement est indispensable et les effets indésirables doivent être recherchés à chaque consultation. Lors de l'instauration du traitement, la décroissance doit être envisagée dès le départ.

Pour les patients traités depuis plusieurs années par des benzodiazépines, un arrêt est possible. Cet arrêt doit être préparé avec une décroissance progressive de posologie. Des alternatives aux benzodiazépines sont disponibles notamment en phytothérapie et doivent être utilisées en première intention chez le sujet âgé. C'est ici, qu'intervient le rôle du pharmacien qui a la connaissance du médicament et doit donc pouvoir orienter son patient vers une alternative appropriée. Il doit donc travailler en coopération avec le médecin pour que le sevrage se fasse de manière adaptée.

Face à la surconsommation de benzodiazépines, l'ANSM a décidé de multiplier les interventions. Elle a ainsi émis son souhait de lancer un nouveau plan d'action courant 2014, accompagné de campagnes de communications auprès des patients et des professionnels de santé pour pallier cette consommation parfois abusive de benzodiazépines. Le but étant de mieux encadrer la prescription de benzodiazépines, en impliquant directement les médecins

et pharmaciens dans la mise en place de ces mesures afin de prévenir la banalisation de leur recours.

Pour terminer, voici à suivre un exemple d'une campagne de publicité menée en Suisse durant l'année 2013 pour informer la population sur la non nécessité systématique de prise de somnifères chez le sujet âgé. Et enfin deux exemples de prescriptions de benzodiazépines chez le sujet âgé, accompagnés d'un commentaire.

### Exemple de campagne de prévention menée en 2013 (107)

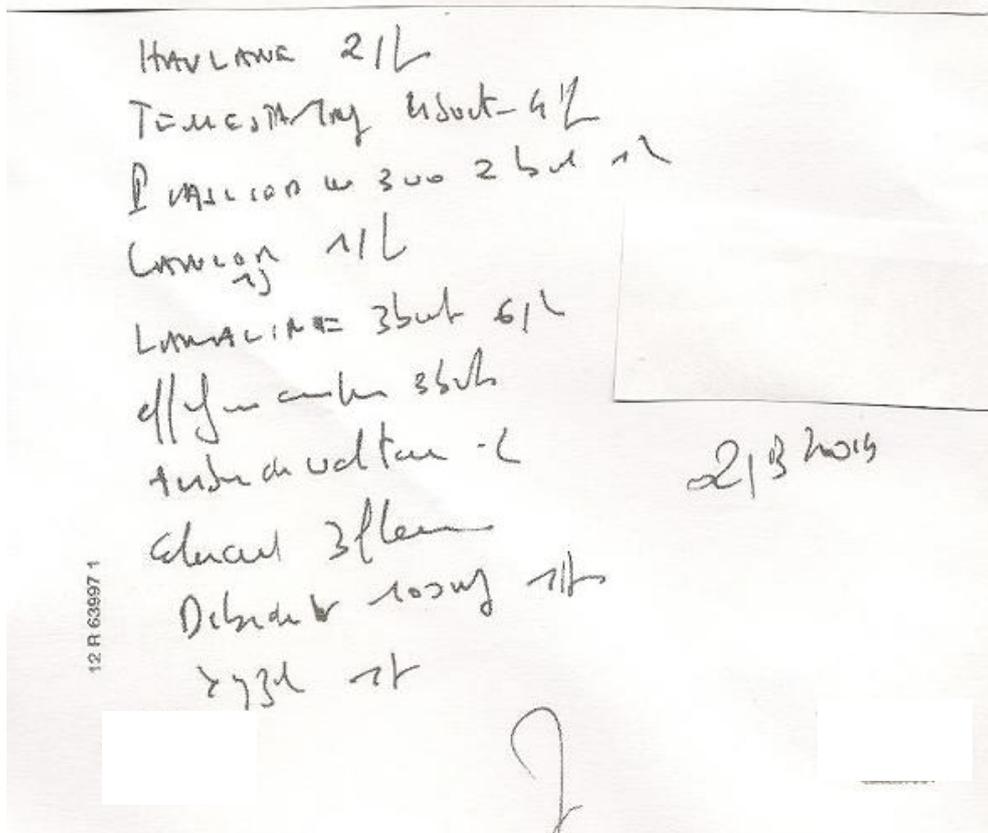


Quelques exemples de prescriptions de benzodiazépines chez les personnes âgées

Patiente âgée de 79 ans

Havlane 1mg® 2 comprimés par jour

Témesta® 1 mg 4 comprimés par jour



Commentaires

La posologie recommandée pour l'Havlane® (benzodiazépine hypnotique) est de 1 mg chez l'adulte et 0,5 mg chez la personne âgée. La posologie est donc ici 4 fois supérieure aux doses recommandées !

Concernant le Témesta®, benzodiazépine anxiolytique, la posologie recommandée est de 2 à 4 mg chez l'adulte soit 1 à 2 mg chez le sujet âgé. La posologie prescrite est ici, celle d'un adulte jeune.

De plus, l'association de deux benzodiazépines n'est pas recommandée chez le sujet âgé.



## Bibliographie

1. **Vidal.**[En ligne]

<http://www.univadis.fr/external/vidal?proceed&r=0&bu=http%3A%2F%2Fwww.univadis.fr%2F>. [Citation : 15 Février 2013.]

2. **ANSM.** *Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France.* 2012. p. 45. [En ligne]

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3f1dc4756b5bc091879c9c254d95e05c.pdf) [Citation : 15 Avril 2013.]

3. **ANSM.** *État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France.* Décembre 2013. [En ligne]

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3e06749ae5a50cb7ae80fb655dee103a.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e06749ae5a50cb7ae80fb655dee103a.pdf) [Citation : 8 Février 2014.]

4. **Vecchierini.M-F.** *Le guide du sommeil.* Condé-sur-noireau : John Libbey Eurotext, 1997. pp. 66-68.

5. **Benoit.O.** *L'insomnie chronique.* Paris : Masson, 2004. p. 194.

6. **Vecchinieri.M-F.** *Le guide du sommeil.* Condé-sur-noireau : John Libbey Eurotext, 1997. pp. 16-18.

7. **Stephen M.Stahl.** *Psychopharmacologie essentielle.* Paris : Lavoisier, 2010. pp. 817 - 818.

8. **Institut sommeil vigilance.** *Tout savoir sur le sommeil* [En ligne] <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/tout-savoir-sur-le-sommeil>.

9. **Billiard.M, Dauvilliers.Y.** *Les troubles du sommeil.* Paris : Elsevier Masson, 2011. pp. 396 - 514.

10. **Vibert.J-F, Sébille.A.** *Neurophysiologie : de la physiologie à l'exploration fonctionnelle.* 2ième édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson, 2011.

11. **Vecchierini.M-F.** *Le guide du sommeil.* Condé-sur-Noireau : John Libbey Eurotext, Aout 2007. p. 21.

12. **Institut sommeil vigilance.** Sommeil quand il prend de l'âge. [En ligne]  
<http://www.institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2012/06/Actu-Carnet-Sommeil-Age.pdf>. [Citation : 25 Mars 2013.]
13. **Epelbaum.J.** *Le vieillissement : rythmes biologiques et hormonaux*. Lassay-les-châteaux : Editions TEC, 2009.
14. **Stephen M.Stahl,**. *Psychopharmacologie essentielle*. Paris : Lavoisier, 2010. p. 1116.
15. **Le cerveau à tous les niveaux.** *Le noyau suprachiasmique et la glande pinéale*. [En ligne]  
[http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d\\_11/d\\_11\\_cr/d\\_11\\_cr\\_hor/d\\_11\\_cr\\_hor.html](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/d/d_11/d_11_cr/d_11_cr_hor/d_11_cr_hor.html). [Citation : 26 Février 2014.]
16. **Réseau Morphée.** La lumière et la mélatonine pour mesurer le temps. [En ligne]  
<http://www.reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/lorganisation-du-sommeil/horloges-cerveau/lumiere-melatonine>. [Citation : 27 Février 2014.]
17. **Service d'hormonologie, centre de médecine nucléaire.** Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. [En ligne] Février 2009.  
[http://www.cmse.ch/pdf/colloque\\_14\\_octobre/9\\_melatonine.pdf](http://www.cmse.ch/pdf/colloque_14_octobre/9_melatonine.pdf). [Citation : 12 Septembre 2013.]
18. **Le cerveau à tous les niveaux.** Les structures cérébrales qui nous éveillent et nous endorment. [En ligne]  
[http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i\\_11/i\\_11\\_cr/i\\_11\\_cr\\_cyc/i\\_11\\_cr\\_cyc.html](http://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_11/i_11_cr/i_11_cr_cyc/i_11_cr_cyc.html). [Citation : 26 Février 2014.]
19. **HAS.** *Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale, Recommandations*, Décembre 2006, p. 41. [En ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc\\_sftg\\_insomnie\\_-\\_recommandations.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_recommandations.pdf)  
[Citation : 8 Février 2013.]
20. **HAS.** *Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées.*[En ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/question-reponses\\_benzos.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/question-reponses_benzos.pdf)  
[Citation : 20 Janvier 2013.]
21. **Belmin.J.** *Pour le praticien gériatrie*. Issy les moulineaux : Masson, 2009. pp. 481 - 486 ; 626.

22. **Société Française de recherche et médecine du sommeil.** [En ligne] Novembre 2009. <http://www.sfrms-sommeil.org/wp-content/uploads/2012/10/SV2009.pdf>. [Citation : 20 Janvier 2013.]
23. **HAS.** *Améliorer la prescription de psychotropes chez le sujet âgé.* [En ligne] 2007. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport\\_psychotropes\\_version\\_longue\\_190208.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rapport_psychotropes_version_longue_190208.pdf). [Citation : 20 Janvier 2013.]
24. **Billard.M, Dauvilliers.Y.** *Les troubles du sommeil.* Issy-les-molineaux : Elsevier Masson, 2011. pp. 287 - 446 - 449.
25. **Réseau Morphée.** Alcool, cannabis et tabac. [En ligne] <http://www.reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/le-sommeil-selon-le-profil-enfant-ado-senior/ladolescent/cannabis-alcool-tabac-et-sommeil>. [Citation : 13 Juillet 2013.]
26. **Dauvilliers.Y, Bilillard.M.** *Les troubles du sommeil.* Issy les moulineaux : elsevier masson, 2011. p. 158.
27. **American psychiatric association.** *Mini DSM-IV-TR critères diagnostiques.* Paris : Masson, 2004. p. 384.
28. **INSEE.** Population par âge. 2014. [En ligne] [http://www.insee.fr/fr/mobile/etudes/document.asp?reg\\_id=0&ref\\_id=T14F032](http://www.insee.fr/fr/mobile/etudes/document.asp?reg_id=0&ref_id=T14F032). [Citation : 4 Avril 2014.]
29. **Belmin. J.** *Pour le praticien gériatrie.* Issy les moulineaux : Masson, 2009. p. 612.
30. **OMS.** La santé des personnes âgées. [En ligne] [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_779\\_fre.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_779_fre.pdf) [Citation : 5 Juillet 2013.]
31. **HAS.** Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005. [En ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa\\_synth\\_biblio\\_2006\\_08\\_28\\_\\_16\\_44\\_51\\_580.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28__16_44_51_580.pdf). [Citation : 13 Juillet 2013.]
32. **Massol.J, Martin.P.** *Prescription des psychotropes.* Paris : Maloine, 2005. p. 384.
33. **Académie nationale de pharmacie.** *Personnes âgées et médicaments.* 2005. [En ligne] p. 37. [http://www.acadpharm.org/dos\\_public/Agees.pdf](http://www.acadpharm.org/dos_public/Agees.pdf) [Citation : 8 mars 2013.]
34. **Belmin.J.** *Pour le praticien gériatrie.* Issy les moulineaux : Elsevier masson, 2009. pp. 607-608-609.
35. **Clément .J-P.** *Psychiatrie de la personne âgée.* Lavoisier. Paris, 2010. p. 649.

36. **Société Française de Néphrologie**. Calculateurs. [En ligne] <http://www.soc-nephrologie.org/eservice/calcul/eDFG.htm>. [Citation : 13 Juillet 2013.]
37. **Stephen M.Stahl**. *Psychopharmacologie essentielle*. Paris : Flammarion, 2002. p. 526 à 535.
38. **Repère médical**. Histoire des hypnotiques. [En ligne] <http://www.repere-medical.com/article-526.html>. [Citation : 25 Février 2014.]
39. **Association Française des Enseignants de Chimie Thérapeutique**. *Médicaments actifs sur le système nerveux central*. Paris : Lavoisier, 2011. p 398-399-400-436-446.
40. **Ministère des affaires sociales et de la santé**. Prix et taux de remboursement. *Médicaments.gouv.fr*. [En ligne] Septembre 2013. <http://www.sante.gouv.fr/prix-et-taux-de-remboursement.html>. [Citation : 6 Mars 2014.]
41. **Bertram G.katzung**. *Pharmacologie fondamentale et clinique*. 9ème édition. Padoue : Piccin , 2006. p. p1669.
42. **Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM)**. *Médicaments psychotropes : consommation et pharmacodépendances*. Paris : Expertise collective, 2012. p. 586.
43. **Agence Régionale de santé Champagne Ardenne**. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez la personne âgée. [En ligne] Fevrier 2011. [http://www.ars.champagne-ardenne.sante.fr/fileadmin/CHAMPAGNE-ARDENNE/ARS\\_Internet/actualites/reunion\\_ehpad/pharmacologie\\_personne\\_agee.pdf](http://www.ars.champagne-ardenne.sante.fr/fileadmin/CHAMPAGNE-ARDENNE/ARS_Internet/actualites/reunion_ehpad/pharmacologie_personne_agee.pdf). [Citation : 15 Septembre 2013.]
44. **Association française des Enseignants de Chimie Thérapeutique**. *Médicaments actifs sur le système nerveux central*. Péronnas : Lavoisier, 2011. p. 903.
45. **AFSSAPS**. Médicaments et conduite automobile. [En ligne] Mars 2009. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/faff1e402339cd443a9894792f20d31d.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/faff1e402339cd443a9894792f20d31d.pdf). [Citation : 6 Mars 2014.]
46. **Gustavsen.I ; Bramness.J-G**. *Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazépam*. Sleep Med. 2008.
47. **Neutel.I**. *Benzodiazepine-related traffic accidents in young and elderly drivers*. Human psychopharmacology clinical experimental, 1998.
48. **Haute Autorité de Santé (HAS)**. *Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé*. 2007., Argumentaire p. 150. [En ligne] <http://www.has->

sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/arret\_des\_bzd\_-\_argumentaire.pdf [Citation : 19 Février 2013.]

49. **Ray W-A, Fought R-L.** *Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers.* American Journal of epidemiology. 1992.

50. **Socité chimique de france.** [En ligne] <http://www.societechimiquedefrance.fr/produit-du-jour/baclofene.html>. [Citation : 9 Septembre 2013.]

51. **Leipzig.R-M, Cumming.R-G.** *Drugs and falls in older people : a systematic review and meta-analysis.* Journal of the American geriatrics society, 1999.

52. **Ryynänen.O-P, Kivelä.S-L, Honkanen.R.** *Medications and chronic diseases as risk factors for falling injuries in the elderly.* Scandinavian journal of social medicine, 1993.

53. **Gales.B-J, Menard.S-M.** *Relationship between the administration of selected medications and falls in hospitalized elderly patients.* Annals of pharmacotherapy, 1995.

54. **Caramel.VMB, Remarque.E-J.** *Benzodiazepine users aged 85 and older fall more often.* Journal of the American Geriatrics Society, 1998.

55. **Neutel.CI, Hirdes.JP, Maxwell.CJ.** *New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor.* Age and Ageing , 1996.

56. **Maxwell.CJ, Neutel.CI, Hirdes.J-P.** *A prospective study of falls after benzodiazepine use: a comparison of new and repeat use.* 1997 : Pharmacoepidemiol Drug Saf.

57. **Passaro.A, Volpato.S, Romagnoni.F.** *Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: The GIFA study.* Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano. Journal of Clinical Epidemiology, 2000.

58. **Landi.F, Onder.G, Cesari.M.** *Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study.* The Journals of Gerontology, 2005.

59. **Pariente.A, Fourrier-Réglat.A, Letenneur.L.** *Benzodiazepine use and occurrence of severe falls in community dwelling elderly: data from the PAQUID study.* Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2005.

60. **Pr. Bégaud B.** *Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study.* [En ligne] Septembre 2012. <http://www.bmj.com/content/345/bmj.e6231>. [Citation : 6 Septembre 2013.]

61. **Ankri.J et Van Broeckhoven.C.** Evaluation du plan Alzheimer 2008-2012. [En ligne] Juin 2013. [Citation : 10 Mars 2014.] <http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport-evaluation-plan-alzheimer-2012.pdf>.
62. **Professeure Heather Ashton C.** Les Benzodiazépines: Comment agissent-elles et comment s'en sevrer? [En ligne] 2002. <http://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm#13>. [Citation : 6 Septembre 2013.]
63. **OMEDIT Aquitaine.** Bon usage des benzodiazépines. [En ligne] Janvier 2012. [http://www.omedit-aquitaine.fr/sections/public/commissions/commission-psychiatrie/documentation/bon-usage/downloadFile/attachedFile/Bon\\_usage\\_BZD\\_sept\\_2011\\_Mode\\_de\\_compatibilite.pdf?nocache=1320837818.97](http://www.omedit-aquitaine.fr/sections/public/commissions/commission-psychiatrie/documentation/bon-usage/downloadFile/attachedFile/Bon_usage_BZD_sept_2011_Mode_de_compatibilite.pdf?nocache=1320837818.97). [Citation : 6 Septembre 2013.]
64. **Haute Autorité de Santé (HAS).** *Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé.* 2007. p. 25, Recommandations. [En ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations\\_bzd\\_-\\_version\\_finale\\_2008.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_bzd_-_version_finale_2008.pdf) [Citation : 14 Mars 2013.]
65. **Observatoire Français des drogues et toxicomanies (OFDT).** Convention de 1971 sur les substances psychotropes. [En ligne] [http://bdoc.ofdt.fr/pmb/opac\\_css/index.php?lvl=notice\\_display&id=18&seule=1](http://bdoc.ofdt.fr/pmb/opac_css/index.php?lvl=notice_display&id=18&seule=1). [Citation : 6 Mars 2014.]
66. **Journal officiel de la république Française.** [En ligne] 3 Décembre 1974. [http://bdoc.ofdt.fr/pmb/opac\\_css/doc\\_num.php?explnum\\_id=6289](http://bdoc.ofdt.fr/pmb/opac_css/doc_num.php?explnum_id=6289). [Citation : 25 février 2014.]
67. **Revue prescrire.** Zolpidem : classé comme psychotrope à risque d'abus. [En ligne] Décembre 2002. <http://www.prescrire.org/aLaUne/dossierZolpidem.php>. [Citation : 25 février 2014.]
68. **ANSM.** Interactions médicamenteuses. [En ligne] 2014. <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses/%28offset%29/0>. [Citation : 26 Février 2014.]
69. **ANSM.** Thésaurus des interactions médicamenteuses. [En ligne] Janvier 2014. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/2a67d62293cf0d02cf55a51330ce74b9.pdf). [Citation : 25 Février 2014.]

70. **HAS.** *Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale.* 2006. p. 149, Argumentaire. [En ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc\\_sftg\\_insomnie\\_-\\_argumentaire\\_mel.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_-_argumentaire_mel.pdf) [Citation : 22 Janvier 2013.]
71. **Abenhaïm.L.** Journal officiel N°32. [En ligne] 7 Février 2001. [En ligne] <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?dateTexte=&categorieLien=id&cidTexte=JORFTEXT000000221465&fastPos=2&fastReqId=2099172892&oldAction=rechExpTexteJorf>. [Citation : 25 Avril 2013.]
72. **Belmin .J.** *Pour le praticien gériatrie.* Issy les moulineaux : ElsevierMasson, 2009. pp. 481 - 486.
73. **Agence Régionale de Santé région Centre.** Prescription médicamenteuse chez la personne âgée. [En ligne] Octobre 2012. [http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Livret-geriatrique\\_OMeDIT-Centre\\_04-octobre-2012.pdf](http://www.omedit-centre.fr/fichiers/upload/Livret-geriatrique_OMeDIT-Centre_04-octobre-2012.pdf). [Citation : 13 Juillet 2013.]
74. **Laroche.M-L.** Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées. *La revue de médecine interne.* [En ligne] Septembre 2008. <http://pirg.fr/wp-content/uploads/2011/11/Laroche-prescriptions-medict-inappropri%C3%A9es-PA-Laroche-Rev-Med-interne-2009.pdf>. [Citation : 13 Juillet 2013.]
75. **HAS.** Benzodiazépines à demi vie longue. [En ligne] Janvier 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/3\\_ipc\\_bzd\\_demi\\_vie\\_long\\_sa\\_octobre\\_2011.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-05/3_ipc_bzd_demi_vie_long_sa_octobre_2011.pdf). [Citation : 18 Juillet 2013.]
76. **HAS.** *Troubles du sommeil stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées.* 2012. [En ligne][http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1299994/fr/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1299994/fr/troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somniferes-chez-les-personnes-agees). [Citation : 22 Juillet 2013.]
77. **Gorgels WJ, Voshaar RC.** *Predictors of discontinuation of benzodiazepine prescription after sending a letter to long-term benzodiazepine users.* Family practice, 2006.
78. **ANSM.** Stilnox et générique. [En ligne] 21 Décembre 2012. <http://ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/STILNOX-et-generiques>. [Citation : 9 Juillet 2013.]

79. **AFSSAPS**. Suivis renforcés et enquêtes de pharmacovigilance en cours. [En ligne] Février 2011. [http://www.revue-phlebologie.org/donnees/lettredinfos/Liste-med-surveillance\\_02022011.html](http://www.revue-phlebologie.org/donnees/lettredinfos/Liste-med-surveillance_02022011.html). [Citation : 2 Juillet 2013.]
80. **AFSSAPS**. Clonazépam (RIVOTRIL®) per os utilisé hors AMM (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil) : Pourquoi et comment arrêter ? - Mise au point. [En ligne] 15 Décembre 2011. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information/%28language%29/fre-FR>. [Citation : 9 Juillet 2013.]
81. **ANSM**. Rivotril (clonazépam) - Modifications des conditions de prescription et de délivrance - Questions/Réponses . [En ligne] 10 Janvier 2012. [http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/a38456359600eb18ea9409b96da86f5f.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a38456359600eb18ea9409b96da86f5f.pdf). [Citation : 9 Juillet 2013.]
82. **Journal officiel de la République**. [En ligne] 19 Octobre 2010. [http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo\\_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20101019&numTexte=28&pageDebut=18679&pageFin=18680](http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20101019&numTexte=28&pageDebut=18679&pageFin=18680). [Citation : 2 Mars 2014.]
83. **Journal officiel de la République Française**. [En ligne] 20 Mars 2012. [http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo\\_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120320&numTexte=24&pageDebut=05050&pageFin=05050](http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20120320&numTexte=24&pageDebut=05050&pageFin=05050). [Citation : 2 Mars 2014.]
84. **ANSM**. Point d'information : plan d'action de l'ANSM visant à réduire le mésusage des benzodiazépines. [En ligne] 9 Septembre 2012. [http://ansm.sante.fr/content/search/%28offset%29/10?SearchText=benzodiaz%C3%A9pine&SearchExtendAttribute=health\\_products&SearchDateRangeName=publish\\_date\\_dt&SearchExtendValue=&SearchContentClassID\[\]=60&SearchContentClassID\[\]=56&SearchContentClassID\[\]=69&S](http://ansm.sante.fr/content/search/%28offset%29/10?SearchText=benzodiaz%C3%A9pine&SearchExtendAttribute=health_products&SearchDateRangeName=publish_date_dt&SearchExtendValue=&SearchContentClassID[]=60&SearchContentClassID[]=56&SearchContentClassID[]=69&S). [Citation : 24 Septembre 2013.]
85. **ANSM**. Pharamcodépendance (Addictovigilance). [En ligne] <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Pharmacodependance-Addictovigilance/%28offset%29/0>. [Citation : 6 Mars 2014.]
86. **Réseau Morphée**. *Le sommeil des personne âgées*. [En ligne] <http://www.reseau-morphee.fr/le-sommeil-et-ses-troubles-informations/sommeil-personne-agee/mieux-dormir>. [Citation : 3 Mars 2014.]

87. **Réseau Morphée**. Qui sommes nous ? [En ligne] [Citation : 24 Février 2014.]  
<http://www.reseau-morphee.fr/troubles-sommeil/qui-sommes-nous>.
88. **ANSM**. Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes : point d'information sur le Rohypnol (flunitrazepam). [En ligne] 12 Janvier 2001. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Securite-d-emploi-des-medicaments-psychotropes-point-d-information-sur-le-Rohypnol-flunitrazepam>. [Citation : 19 Janvier 2014.]
89. **ANSM**. Point d'information : arrêt de commercialisation du Rohypnol® (flunitrazepam) 1 mg. [En ligne] Avril 2013. [ansm.sante.fr/content/download/47812/.../2/.../pi-130419-Rohypnol.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/47812/.../2/.../pi-130419-Rohypnol.pdf). [Citation : 19 Janvier 2014.]
90. **ANSM**. Noctran® 10 mg comprimé sécable : retrait de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) à compter du 27 octobre 2011 - Communiqué. [En ligne] 29 Juin 2011. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Noctran-R-10-mg-comprime-secable-retrait-de-l-autorisation-de-mise-sur-le-marche-AMM-a-compter-du-27-octobre-2011-Communique>. [Citation : 10 Janvier 2014.]
91. **Goutorbe.K, Gronfier.C**. *Luminothérapie*. Courbevoie , 15 Mars 2014, Le moniteur des pharmaciens N°3023.
92. **Institut national du sommeil et de la vigilance**. Mon sommeil en pratique. [En ligne] <http://www.institut-sommeil-vigilance.org/wp-content/uploads/2012/06/Actu-Carnet-Sommeil-Age.pdf?PHPSESSID=gv9s29omm7g9sea4nju1ujer53>. [Citation : 9 Septembre 2013.]
93. **Bruneton J**. *Phytothérapie Les données de l'évaluation*. Paris : Editions TEC et DOC, 2002. p. 242.
94. **Dr Gagnon.A-C, Groleau.P**. *Le guide des plantes qui soignent*. Issy-les-Moulineaux : Vidal, 2010. p. 465.
95. **HMPC**. Community herbal monograph on valeriana officinalis, *European Medicines Agency*. [En ligne] 14 Mai 2009. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Herbal\\_-\\_Community\\_herbal\\_monograph/2009/12/WC500017821.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Herbal_-_Community_herbal_monograph/2009/12/WC500017821.pdf). [Citation : 3 Mars 2014.]
96. **European Scientific Cooperative on Phytotherapy (ESCOP)**. *Monographs : the scientific foundation for herbal medicinal products* . New York : ESCOP Stuttgart, 2003. p. 556.

- 97 **Jouanny.J, Crapanne.J-B.** *Thérapeutique homéopathique possibilités en pathologie chronique.* Paris : CEDH, 2010. p. 554. Vol. Tome 2.
98. **Boiron.M, Roux.F.** *Troubles anxieux.* Rueil-Malmaison : Le moniteur des pharmaciens, 2012. p. 99.
99. **Mortureux.M.** *Avis de l'Agence Nationale de Sécurité de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à l'inscription d'un nouvel objectif nutritionnel particulier « atténuation des réactions au stress chez les chiens et chats ».* ANSES. Maisons-Alfort, 2012. p. 20.
100. **Saint-Himaire.Z, Messaoudi.M, Desor.D.** *Effects of a bovine alpha S1-casein tryptic hydrolysate (CTH) on sleep disorder in Japanese general population.* The Open Sleep, 2009.
101. **Messaoudi.M, Lefranc-Millot.C, Desor.D.** *Effects of a tryptic hydrolysate from bovine milk  $\alpha$ S1-casein on hemodynamic responses in healthy human volunteers facing successive mental and physical stress situations.* European journal of nutrition, 2005.
102. **Messaoudi.M, Lalonde.R, Schroeder.H.** *Anxiolytic-like effects and safety profile of a tryptic hydrolysate from bovine alpha S1-casein in rats. : Fundamental and clinical pharmacology,* 2009.
103. **HAS.** *Quelle place pour la mélatonine dans le traitement de l'insomnie?* [En ligne] Novembre 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat\\_web\\_fbum\\_circadin\\_cv\\_101109.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf) . [Citation : 16 Mai 2013.]
104. **HAS.** *Avis sur les médicaments : Circadin.* [En ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_727179/en/circadin](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_727179/en/circadin). [Citation : 16 Mai 2013.]
105. **Pilèje.** *Chronobiane mélatonine.* [En ligne] Février 2014. [http://www.pileje-micronutrition.fr/complements-alimentaires/les-specifiques/chronobiane-melatonine\\_21\\_213\\_](http://www.pileje-micronutrition.fr/complements-alimentaires/les-specifiques/chronobiane-melatonine_21_213_). [Citation : 23 Février 2014.]
- 106 **DR. Mall.J-F.** *Chutes et psychotropes.* [En ligne] Juin 2013. [http://www.svmed.ch/mfvaud/files/2013.06.20-Chutes-et-psychotropes-JF.Mall\\_.pdf](http://www.svmed.ch/mfvaud/files/2013.06.20-Chutes-et-psychotropes-JF.Mall_.pdf). [Citation : 22 Janvier 2014.]
107. **Service de la santé publique du canton de VAUD.** *Somnifères ? Pas forcément nécessaires !* [En ligne] 2013. <http://www.vd.ch/themes/sante/prevention/somniferes/>. [Citation : 14 Janvier 2014.]

108. **Réseau Morphée**. Questionnaire du sommeil. [En ligne] <http://www.reseau-morphee.fr/wp-content/plugins/downloads-manager/upload/questionnaire%20sommeil%20OCT2011.pdf>. [Citation : 10 Février 2013.]
109. **HAS**. [En ligne] [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/agenda\\_sommeil.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/agenda_sommeil.pdf). [Citation : 10 Février 2013]
110. **HAS**. Plainte chronique autour du sommeil chez un patient âgé. [En ligne] Décembre 2012. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/image/jpeg/2012-12/schema\\_lettre\\_instit\\_34\\_-\\_plainte\\_chronique\\_autour\\_du\\_sommeil\\_chez\\_un\\_patient\\_age\\_-\\_grand.jpg](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/image/jpeg/2012-12/schema_lettre_instit_34_-_plainte_chronique_autour_du_sommeil_chez_un_patient_age_-_grand.jpg). [Citation : 10 Février 2013]
111. **HAS**. Focus : stratégie d'arrêt des benzodiazépines : enjeux et moyens . [En ligne] 5 Mars 2009. [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_747367/n7-focus](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_747367/n7-focus). [Citation : 14 Avril 2013.]
112. **ANSM**. Benzodiazépines et démence : limiter les risques par un strict respect des règles de prescription et de bon usage. [En ligne] Décembre 2012. [http://ansm.sante.fr/content/search/%28offset%29/0?SearchText=benzodiaz%C3%A9pine&SearchExtendAttribute=health\\_products&SearchDateRangeName=publish\\_date\\_dt&SearchExtendValue=&SearchContentClassID\[\]=60&SearchContentClassID\[\]=56&SearchContentClassID\[\]=69&Se](http://ansm.sante.fr/content/search/%28offset%29/0?SearchText=benzodiaz%C3%A9pine&SearchExtendAttribute=health_products&SearchDateRangeName=publish_date_dt&SearchExtendValue=&SearchContentClassID[]=60&SearchContentClassID[]=56&SearchContentClassID[]=69&Se). [Citation : 14 Avril 2013.]

# ANNEXES

- Annexe 1 : Questionnaire du sommeil proposé par le Réseau Morphée
- Annexe 2 : L'agenda du sommeil de l'octogénaire et ses consignes d'utilisation
- Annexe 3 : Démarche diagnostique en cas d'insomnie (recommandation HAS)
- Annexe 4 : Prise en charge de la plainte chronique du sommeil chez le sujet âgé (recommandation HAS)
- Annexe 5 : Tableau équivalence benzodiazépine par rapport à 10 mg de diazépam
- Annexe 6 : Critères de dépendance selon le DSM IV
- Annexe 7 : Liste des symptômes le plus souvent rapportés lors de l'arrêt graduel des benzodiazépines
- Annexe 8 : Liste des médicaments inappropriés chez les personnes âgées
- Annexe 9 : Niveaux de consommation des hypnotiques dans certains pays Européens exprimé en DDJ/1000/J en 2009
- Annexe 10 : Utilisation hors AMM des benzodiazépines hypnotiques en fonction de l'âge de 2007 à 2012
- Annexe 11 : Lettre d'information à remettre au patient lors de l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine
- Annexe 12 : Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines
- Annexe 13 : Modalités d'arrêt des benzodiazépines
- Annexe 14 : Lettre d'information destinée aux professionnels de santé
- Annexe 15 : Formulaire déclaration de pharmacodépendance

**Annexe 1 : Questionnaire du sommeil proposé par le Réseau Morphée (108)**



**QUESTIONNAIRE DE SOMMEIL**

Date du questionnaire : .....

Votre médecin (nom et coordonnées) : .....

**Vos coordonnées :**

NOM : ..... PRENOM : .....

NOM DE NAISSANCE : .....

NE(E) LE : ..... / ..... / ..... A : .....

ADRESSE : .....

CP : ..... VILLE : .....

TEL DOM. : ..... TEL PORTABLE : .....

ADRESSE E-MAIL : ..... @ .....

PROFESSION : .....

Vit seul       En couple      Nb d'enfants : .....

**SYMPTOME DES TROUBLES DU SOMMEIL**

**OUI      NON**

**Avez-vous une Insomnie ?**

Si oui, c'est une insomnie plutôt :

- d'endormissement .....
- de milieu de nuit .....
- de fin de nuit .....
- Sensation de ne pas dormir .....

**Avez-vous une somnolence excessive ou des accès d'endormissement ?**

- Faites-vous la sieste plus de 2 fois par semaine ? .....
- Avez-vous des accès de sommeil incoercibles en cours de journée ? .....
- Avez-vous déjà eu un (des) accident(s) de la circulation ou de travail lié(s) à la somnolence ? .....
- Si oui, combien ? .....

**Avez-vous un sommeil décalé ?**

- Si oui, est-il : - Spontané .....
- Lié à un rythme imposé (3x8, travail de nuit...) .....

**Avez-vous d'autres troubles ?**

- Somnambulisme .....
- Terreur nocturne .....
- Rêve d'angoisse (vous avez le souvenir d'un rêve angoissant) .....
- Énurésie (perte d'urine au cours du sommeil) .....
- Crise d'épilepsie au cours du sommeil .....
- Autres : précisez : .....

Mes troubles de sommeil ont débuté en \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_ (jj/mm/aa)

Si vos troubles sont de très longue durée, précisez simplement le mois et/ ou l'année de début

## Annexes

### EVALUATION DE LA SOMNOLENCE

Voici quelques situations relativement usuelles, où nous vous demandons d'évaluer le risque de vous assoupir. Aussi, si vous n'avez pas été récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment cette situation pourrait vous affecter.

Situation	Chance de s'endormir
Assis en train de lire	0 1 2 3
En train de regarder la télévision	0 1 2 3
Assis, inactif dans un lieu public (cinéma, théâtre, réunion)	0 1 2 3
Comme passager d'une voiture (ou transport en commun) roulant sans arrêt pendant une heure	0 1 2 3
Allongé l'après-midi lorsque les circonstances le permettent	0 1 2 3
Étant assis en parlant avec quelqu'un	0 1 2 3
Assis au calme après un déjeuner sans alcool	0 1 2 3
Dans une voiture immobilisée depuis quelques minutes	0 1 2 3

Utilisez l'échelle suivante en entourant le chiffre le plus approprié pour chaque situation :

0 = aucune chance de somnoler ou de s'endormir

1 = faible chance de s'endormir

2 = chance moyenne de s'endormir

3 = forte chance de s'endormir

**TOTAL :**

### ÉVALUATION DE L'INTENSITE DES TROUBLES

Nous vous demandons de préciser ici comment vous percevez vos symptômes, en vous situant sur une échelle d'évaluation. Pour chaque item, merci de mettre une croix sur la ligne de 10 cm entre les deux propositions opposées.

**- Intensité des troubles du sommeil :**

Ces troubles ne me gênent pas du tout

Ces troubles me gênent beaucoup

---

**- Qualité du sommeil :**

Mon sommeil est mauvais

Mon sommeil est excellent

---

**- Qualité de l'éveil pendant la journée :**

Je suis somnolent(e) dans la journée

Je suis bien éveillé(e) dans la journée

---

### INDEX DE SEVERITE DE L'INSOMNIE :

*A ne compléter que si vous souffrez d'insomnie*

Encerlez le chiffre correspondant pour chacune des questions.

**1. Merci d'estimer la SEVERITE actuelle de vos difficultés de sommeil :**

Difficultés à s'endormir :

Aucun                      Léger                      Moyen                      Très                      Extrêmement  
0                                      1                                      2                                      3                                      4

Réveils nocturnes fréquents ou prolongés :

Aucun                      Léger                      Moyen                      Très                      Extrêmement  
0                                      1                                      2                                      3                                      4



Problème de réveils trop tôt le matin :

Aucun                      Léger                      Moyen                      Très                      Extrêmement  
0                              1                              2                              3                              4

2. A quel point êtes-vous **INSATISFAIT/ SATISFAIT** de votre sommeil actuel ?

Très satisfait                      Modérément satisfait                      Très insatisfait  
0                              1                              2                              3                              4

3. A quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil **INTERFERENT** avec votre fonctionnement quotidien (par exemple fatigue, concentration, mémoire, humeur...) ?

Aucun                      Léger                      Moyen                      Très                      Extrêmement  
0                              1                              2                              3                              4

4. A quel point considérez-vous que vos difficultés de sommeil sont **APPARENTES** pour les autres en terme de détérioration de la qualité de votre vie ?

Aucun                      Léger                      Moyen                      Très                      Extrêmement  
0                              1                              2                              3                              4

5. A quel point êtes vous **INQUIET(E)/ PREOCCUPE(E)** à propos de vos difficultés de sommeil ?

Aucun                      Léger                      Moyen                      Très                      Extrêmement  
0                              1                              2                              3                              4

**SIGNES D'ORIENTATION ORGANIQUE**

	OUI	NON	NE SAIT PAS
Ronflez-vous et/ou avez-vous une respiration bruyante en dormant ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Votre entourage a-t-il noté des arrêts respiratoires au cours du sommeil ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avez-vous parfois l'impression d'étouffer en dormant ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avez-vous mal à la tête au réveil ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avez-vous des troubles de la sexualité ? ( <i>libido</i> ).....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vous levez-vous plus de 2 fois pour uriner en cours de nuit ? ( <i>nycturie</i> ).....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avez-vous des problèmes de perte d'urine au lit au cours du sommeil ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bougez-vous beaucoup en dormant ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Au moment du coucher ou en cas d'éveil, avez-vous des sensations désagréables ou pénibles dans les jambes (et parfois les bras) qui vous gênent pour vous endormir et vous obligent à vous relever ? ( <i>impatience des membres inférieures</i> ).....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Votre partenaire se plaint-il de recevoir des « coups de pieds » tout au long de la nuit ? ( <i>secousses répétées</i> ).....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avez-vous parfois l'impression d'être « paralysé » lorsque vous sortez de votre sommeil ou lorsque vous vous endormez ? ( <i>paralysie</i> ).....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Vous arrive-t-il d'avoir une chute de la tête, d'un membre ou de tout votre corps, vous conduisant à des maladroites ou à des chutes ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si oui, est-ce provoqué par une émotion ? ( <i>cataplexie</i> ).....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avez-vous des reflux gastro-œsophagiens ? ( <i>RGO</i> ).....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avez-vous des douleurs qui vous réveillent ou qui vous empêchent de dormir ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Faites-vous régulièrement des cauchemars ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Avez-vous parfois l'impression d'entendre, de voir ou de sentir des choses qui n'existent pas, au moment du coucher ou en cas de fatigue dans la journée (comme un rêve ou un cauchemar éveillé) ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>



**SIGNES D'ORIENTATION PSYCHOLOGIQUE**

- Avez-vous connu une période dépressive ? .....
- Avez-vous actuellement un traitement antidépresseur ? .....

Essayez de répondre le plus spontanément possible aux questions suivantes en faisant référence à votre état ces derniers jours :

- |   | <b>Oui</b>            |
|---|-----------------------|
| En ce moment, ma vie me semble vide.....  | <input type="radio"/> |
| J'ai du mal à me débarrasser des mauvaises pensées qui me passent par la tête.... | <input type="radio"/> |
| Je suis sans énergie.....   | <input type="radio"/> |
| Je me sens bloqué(e) ou empêché(e) devant la moindre chose à faire.....           | <input type="radio"/> |
| Je suis déçu(e) et dégoûté(e) par moi-même.....                                   | <input type="radio"/> |
| Je suis obligée(e) de me forcer pour faire quoi que ce soit.....                  | <input type="radio"/> |
| J'ai du mal à faire les choses que j'avais l'habitude de faire.....               | <input type="radio"/> |
| En ce moment je suis triste.....  | <input type="radio"/> |
| J'ai l'esprit moins clair que d'habitude.....                                     | <input type="radio"/> |
| J'aime moins qu'avant faire les choses qui me plaisent et m'intéressent.....      | <input type="radio"/> |
| Je suis incapable de me décider aussi facilement que de coutume.....              | <input type="radio"/> |
| J'ai le cafard.....   | <input type="radio"/> |
| En ce moment, je me sens moins heureux(se) que la plupart des gens.....           | <input type="radio"/> |

**SCORE :**

- |  | <b>Oui</b>            | <b>NON</b>            | <b>NE SAIT PAS</b>    |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| - Êtes-vous anxieux ou avez-vous connu une période d'anxiété ? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Répondez le plus spontanément possible aux questions qui suivent.  
Faites référence à des sensations que vous percevez régulièrement et non pas occasionnellement.

- |   | <b>Oui</b>            |
|---|-----------------------|
| Vous sentez-vous souvent tendu(e), nerveux(se) ?.....   | <input type="radio"/> |
| Ressentez-vous souvent de l'inquiétude ?.....   | <input type="radio"/> |
| Êtes-vous souvent irritable ?.....  | <input type="radio"/> |
| Avez-vous habituellement des difficultés pour vous détendre ?.....  | <input type="radio"/> |
| Avez-vous souvent des maux de tête, des douleurs cervicales ou mal au dos ?   | <input type="radio"/> |
| <i>Ressentez-vous souvent une ou plusieurs des manifestations suivantes :</i>   |                       |
| Tremblements, fourmillements, sensations de déséquilibre, sueurs, envies fréquentes d'uriner, boule dans la gorge, oppression thoracique, sensations de ballonnement, diarrhée ?..... | <input type="radio"/> |
| Êtes-vous inquiet(e) pour votre santé ?.....  | <input type="radio"/> |

**SCORE :**



**VOS HABITUDES**

	OUI	NON
Êtes-vous fumeur ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si oui, nombre de cigarettes par jour : .....		
Buvez-vous du café ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si oui, nombre de tasses par jour : .....		
Buvez-vous du thé ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si oui, nombre de bols par jour : .....		
Buvez-vous du vin ou de l'alcool ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si oui, nombre de verres par jour : .....		
Consommez-vous de la drogue ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/> cannabis et dérivés <input type="radio"/> héroïne <input type="radio"/> cocaïne <input type="radio"/> autres : .....		
Pratiquez-vous une activité sportive ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<input type="radio"/> jamais <input type="radio"/> occasionnel <input type="radio"/> régulier <input type="radio"/> intensif		
Rencontrez-vous des nuisances nocturnes ?..... (voisins bruyants, réveils intempestifs des enfants, ...)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Poids : .....kg   Taille : .....cm		
Avez-vous pris du poids récemment ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Si oui, en combien de temps ?.....mois,           nombre de kilos pris : .....		

**FACTEURS FAVORISANTS DES TROUBLES DE SOMMEIL**

	OUI	NON	NE SAIT PAS
Vos troubles sont-ils réguliers (supérieur à 3 mois et plus de 3 fois par semaine) ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Vos troubles apparaissent-ils par périodes ?.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
➤ <b>Les facteurs favorisants :</b>			
Une saison particulière - si oui, laquelle.....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Des troubles de l'humeur (dépression, irritation, euphorie, excitation) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
En rapport avec les cycles menstruels (pour les femmes) .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Des soucis .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Autre cause favorisante : .....	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**HABITUDES DE SOMMEIL**

- Vers quelle heure vous couchez-vous en semaine ? entre .....et.....
- Vers quelle heure vous levez-vous en semaine ? entre.....et.....
- Une fois couché, généralement vous : **Oui**
  - éteignez de suite.....
  - lisez au lit.....
  - regardez la télévision.....
  - autre : .....
- Il vous faut combien de temps pour vous endormir ? ..... minutes
- Si vous vous réveillez en cours de nuit, durée des éveils : .....
- Combien d'heure de sommeil pensez-vous avoir besoin ? : .....
- Vers quelle heure vous couchez-vous en week-end et en vacances ?
  - Entre :.....h..... et.....h.....
  - Vers quelle heure vous levez-vous en week-end et en vacances :
    - Entre :.....h..... et.....h.....



- Au réveil :
- Votre réveil est-il spontané ? ..... **Oui**
- Comment vous sentez-vous le plus souvent au réveil ?
- en forme et dispo.....   
 - encore fatigué et endormi.....   
 - mal à la tête.....   
 - autre : .....
- Avez-vous une sensibilité de l'humeur à la lumière et au beau temps ?.....

**ÉTAT DE SANTE**

- |  | <b>OUI</b>            | <b>NON</b>            |
|--|-----------------------|-----------------------|
| Êtes-vous hypertendu ou avez-vous un traitement contre l'hypertension ?..... | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous des troubles cardiaques ? Précisez : .....                         | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous des troubles respiratoires ? Précisez : .....                      | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous des troubles neurologiques ou psychiatriques ? Précisez : .....    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Avez-vous des problèmes thyroïdiens ? Précisez : .....                       | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Êtes-vous ménopausée ? .....   | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| Êtes-vous suivi pour une autre maladie ? Précisez : .....                    | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

**ANTECEDENTS FAMILIAUX** (Troubles du sommeil dont souffrent vos parents, frères et sœurs)

.....

.....

**TRAITEMENT(S) ACTUEL(S)**

Si vous prenez des médicaments, précisez les noms et les doses :

.....

.....

.....

*Si ce questionnaire ne décrit pas exactement votre sommeil, merci de préciser :*

.....

.....

.....

.....

.....



## Agenda du sommeil chez l'octogénaire : Consignes d'utilisation pour le médecin

➤ **Il est important de différencier le temps passé au lit et le temps de sommeil.**

En effet, une personne peut se coucher tôt pour regarder la télévision ou être mise au lit tôt par un professionnel de santé. Une personne peut aussi se coucher pour une sieste sans dormir du tout.

➤ **Il est important de recueillir les informations suivantes :**

- le temps passé au lit = combien de temps êtes vous resté au lit ? (nuit et/ou sieste)  
La clinophilie est préjudiciable au cycle veille sommeil
- le temps de sommeil = combien de temps avez vous dormi ? (nuit et/ou sieste)
- les réveils prolongés de plus d'une heure et leurs motifs
- le ou les médicaments pris par le malade pour dormir incluant l'automédication

➤ **Il est important d'avoir une semaine complète, en raison des rythmes différents du patient** (venue de la famille, activités, ...).

Bien préciser au patient que le relevé horaire n'est pas à une heure près.

### En pratique

1. Vous initiez le remplissage de l'agenda avec votre patient pour la nuit et la partie écoulée du jour de la consultation ou de la visite,  
Vous explicitez si besoin les conditions de remplissage pour la sieste (lit, fauteuil...).

Date	Médicaments	17h	19h	20h	21h	22h	23h	MINUIT	1h	2h	3h	4h	5h	6h	7h	8h	9h	10h	11h	13h	14h	15h	16h	Sommeil la nuit	Forme le jour	Commentaires
Exemple	1/2		X												X						X	X	M	M	TOUX	

M.S. a pris 1/2 ZOLPIDEM, il s'est couché à 19h30, s'est endormi à 21 h après avoir regardé la télé, a dormi jusqu'à 7h, avec sommeil entrecoupé d'un réveil entre minuit et 1h. – M.S. s'est recouché pour la sieste à 13h30 et a dormi de 15h à 16h puis s'est levé. Son sommeil et sa forme étaient mauvais.

- L'heure de coucher/mise au lit est symbolisé par une croix (X)
- Le temps de sommeil est symbolisé par des hachures (ceci vaut aussi pour un sommeil au fauteuil)
- Le malade peut avoir des réveils dans la nuit, prolongés de plus d'une heure, dans ce cas arrêt des hachures
- L'heure lever/sortie de lit est symbolisé par une croix (X)

Dans la colonne « commentaires » :

- Le malade note ce qui peut être cause de difficultés d'endormissement, de gêne pendant la nuit ou de réveil précoce: angoisse, idées noires, toux, gêne respiratoire, douleur, ronflement du conjoint, lever du conjoint, bruit extérieur.....

Pour l'évaluation subjective de la qualité du sommeil et de la forme dans la journée, choisir parmi :

- Très bien TB ; Bien B ; Mauvais M ; Très mauvais TM.

2. Le patient poursuit le remplissage de l'agenda sur les 6 jours suivants, une semaine suffit

***Annexe 3 : Démarche diagnostique en cas d'insomnie (recommandation HAS)***  
**(19)**

1. Identifier la nature de la plainte, en considérant l'ensemble du cycle sommeil-éveil des 24 heures :
  - type ; ancienneté et fréquence ; sévérité ;
  - répercussions diurnes : fatigue, tension, irritabilité, altération de l'humeur, trouble de la concentration, de la mémoire, rarement, somnolence excessive ;
  - traitements déjà utilisés pour dormir et éventuellement en cours ;
  - temps passé au lit ; temps de sommeil ; besoin de sommeil habituel.
2. Préciser les facteurs physiques d'environnement, les rythmes de vie et de travail, les habitudes relatives au sommeil (activités vespérales, rituels, siestes, etc.), les facteurs d'hyperstimulation (activités excitantes en fin de journée, substances entretenant l'éveil, etc.), l'existence d'événements déclenchants, sources possibles de soucis ou de stress.
3. Rechercher les symptômes évocateurs de troubles organiques du sommeil associés, dont apnées (notamment chez les personnes âgées), mouvements périodiques des membres, jambes sans repos, en recueillant si besoin l'avis du conjoint.
4. Rechercher une pathologie associée, aiguë ou chronique :
  - état douloureux ;
  - troubles psychiques anxieux et/ou dépressifs ;
  - troubles somatiques (cardiopathies, troubles respiratoires ou thyroïdiens, reflux gastro-œsophagien, neuropathies dégénératives, etc.).
5. Détecter l'usage de substances perturbant le sommeil : médicaments, psychostimulants, alcool, substances illicites.
6. Rechercher des croyances, représentations ou pensées parasites pouvant entraîner des conditionnements mentaux défavorables au sommeil (par ex. : lien entre « se mettre au lit » et « certitude de ne pas pouvoir s'endormir »).

**Annexe 4 : Prise en charge de la plainte chronique du sommeil chez le sujet âgé (recommandation HAS) (110)**



© Pascal Marceaud

Annexe 5 : Tableau équivalence benzodiazépine par rapport à 10 mg de diazépam (62)

<i>Benzodiazépines</i>	<i>Equivalence approximative Doses orales (en mg)</i>
Alprazolam	0,5
Bromazépam	5-6
Chlordiazépoxyde	25
Clonazépam	0,5
Clorazépate	15
Diazépam	10
Estazolam	1-2
Flunitrazépam	1
Loprazolam	1-2
Lorazépam	1
Lormétazépam	1-2
Nitrazépam	10
Oxazépam	20
Témazépam	20
Triazolam	0,5
Zolpidem	20
Zopiclone	15

**Annexe 6 : Critères de dépendance selon le DSM IV (27)**

- 1) Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
  - (a) besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
  - (b) effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
  
- 2) Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - (a) syndrome de sevrage caractéristique de la substance (voir les critères A et B des critères de Sevrage à une substance spécifique).
  - (b) la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
  
- (3) La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
  
- (4) Désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
  
- (5) Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple fumer sans discontinuer) ou à récupérer de ses effets.
  
- (6) Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
  
- (7) L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool).

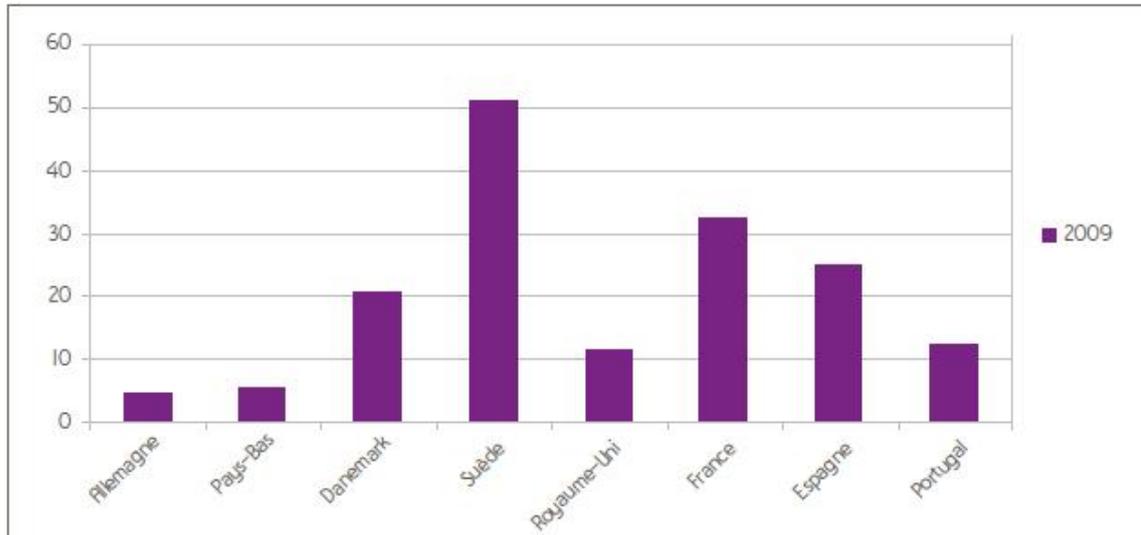
***Annexe 7 : Liste des symptômes le plus souvent rapportés lors de l'arrêt graduel des benzodiazépines (64)***

Intensité	Signes
Modérée	Agitation
	Anxiété, nervosité
	Céphalées
	Diaphorèse
	Diarrhée
	Dysphorie
	Étourdissement
	Faiblesses ou raideurs musculaires
	Fatigue
	Goût métallique dans la bouche
	Impatience
	Insomnie
	Irritabilité
	Léthargie
	Manque de motivation
	Perte d'appétit
	Sensibilité accrue aux bruits et aux odeurs
	Trouble de concentration
	Sévère
Confusion	
Convulsions (rare)	
Délire	
Dépersonnalisation	
Distorsion perceptuelle	
Fasciculations	
Hypotension orthostatique	
Mauvaise coordination ou incoordination motrice	
Nausées, vomissements	
Tachycardie, palpitations	
Tremblements	
Vertiges	

**Annexe 8 : Liste des médicaments inappropriés chez les personnes âgées (29)**

<b>Principes actifs ou classe thérapeutique</b>	<b>Adaptation Française</b>
1. Indométacine	Bénéfice/risque inférieur aux autres AINS
2. Métopimazine, métoclopramide	Antiémétique donnant des effets extrapyramidaux (dompéridone exclue car risque plus faible)
3. Relaxants musculaires et antispasmodiques	Mauvaise tolérance et effets anticholinergiques
4. Benzodiazépines hypnotiques de demi-vie longue (> 20 heures) + Noctran® et Librax®	Demi-vie plus longue chez les personnes âgées, risque de sédation, chutes, fractures
5. Amitriptyline et autres antidépresseurs tricycliques	Propriétés anticholinergiques et sédatives
6. Benzodiazépines à doses élevées	Risque d'addiction et sédation
7. Disopyramide	Propriétés inotropes négatives et anticholinergiques supérieures aux autres antiarythmiques
8. Digoxine à doses élevées	Risque d'intoxication digitalique
9. Dipyridamole	Cause possible d'hypotension orthostatique
10. Méthylodopa	Risque de bradycardie, dépression, préférer autres antihypertenseurs
11. Réserpine	Risque de dépression, sédation, hypotension orthostatique, préférer autres antihypertenseurs
12. Antispasmodiques gastro-intestinaux avec effets anticholinergiques seuls ou associés (ex : Librax®, spasmodex®)	Propriétés anticholinergiques et effets toxiques, efficacité limitée aux doses tolérées chez les patients âgés, à éviter en particulier à long terme
13. Antihistaminiques H1 anticholinergiques (ex : Atarax®, Théralène®, Polaramine®...)	Médicaments antihistaminiques ayant des propriétés anticholinergiques
14. Diphenhydramine (ex : actifed jour et nuit®) et scopolamine	Propriétés anticholinergiques
15. Supplémentations fer à forte doses	Troubles digestifs
16. Ticlopidine	Plus toxique et pas plus efficace que l'aspirine en prévention Ne doit pas être prescrit en première intention
17. Barbituriques	Effets secondaires supérieurs aux autres sédatifs ou hypnotiques, risque d'addiction. A réserver à l'épilepsie
18. Anticholinergiques ne figurant pas précédemment	Propriétés anticholinergiques
19. Prescription de 2 AINS ou plus	Majoration du risque d'effets indésirables
20. Prescription de 2 psychotropes ou plus de la même classe (par exemple : 2 benzodiazépines, 2 neuroleptiques)	Majoration du risque d'effet indésirable

***Annexe 9 : Niveaux de consommation des hypnotiques dans certains pays  
Européens exprimé en DDJ/1000/J en 2009 (2)***



NB : la Belgique ne fait pas partie de ces données. En effet les données sont évaluées à partir des remboursements effectués par les caisses d'assurance maladie. Hors en Belgique les hypnotiques et anxiolytiques ne sont pas remboursables.

**Annexe 10 : Utilisation hors AMM des benzodiazépines hypnotiques en fonction de l'âge de 2007 à 2012 (3)**

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Hypnotiques</b>						
<i>Estazolam, n*</i>	129	122	120	131	190	230
- Hors AMM, % (n)	51.2 (66)	50.8 (62)	44.2 (53)	54.9 (72)	45.8 (87)	49.1 (113)
- Moins de 65 ans	58.7 (37)	51.7 (31)	50.0 (28)	54.8 (34)	47.3 (53)	46.3 (62)
- Plus de 65 ans	43.9 (29)	50.0 (31)	39.1 (25)	55.1 (38)	43.6 (34)	53.1 (51)
<i>Flunitrazépam, n*</i>	152	132	129	103	96	88
- Hors AMM, % (n)	61.8 (94)	62.9 (83)	65.1 (84)	61.2 (63)	59.4 (57)	65.9 (58)
- Moins de 65 ans	67.6 (71)	65.6 (63)	68.8 (66)	61.8 (47)	60.8 (45)	67.1 (48)
- Plus de 65 ans	48.9 (23)	55.6 (20)	54.6 (18)	59.3 (16)	54.6 (12)	58.8 (10)
<i>Loprazolam, n*</i>	684	653	636	640	822	918
- Hors AMM, % (n)	39.6 (271)	43.3 (283)	46.4 (295)	41.7 (267)	39.9 (328)	41.1 (377)
- Moins de 65 ans	37.4 (141)	44.7 (172)	47.1 (170)	42.2 (152)	41.0 (201)	43.1 (239)
- Plus de 65 ans	42.4 (130)	41.4 (111)	45.5 (125)	41.1 (115)	38.3 (127)	38.0 (138)
<i>Lormétazépam, n*</i>	1 610	1 683	1 773	1 792	1 914	2 087
- Hors AMM, % (n)	50.9 (820)	52.1 (877)	50.9 (902)	52.2 (935)	52.1 (998)	54.5 (1 137)
- Moins de 65 ans	50.9 (568)	54.3 (617)	51.4 (626)	53.1 (662)	55.1 (724)	56.6 (829)
- Plus de 65 ans	50.9 (252)	47.6 (260)	49.8 (276)	50.1 (273)	45.7 (274)	49.5 (308)
<i>Nitrazépam, n*</i>	214	188	189	183	202	212
- Hors AMM, % (n)	82.7 (177)	80.8 (151)	88.4 (167)	80.3 (147)	80.2 (162)	81.6 (173)
- Moins de 65 ans	78.6 (66)	80.1 (60)	89.5 (68)	76.1 (54)	77.1 (74)	81.2 (95)
- Plus de 65 ans	85.4 (111)	79.8 (91)	87.6 (99)	83.0 (93)	83.0 (88)	82.1 (78)
<i>Témazépam, n*</i>	82	90	81	99	131	101
- Hors AMM, % (n)	41.5 (34)	30.0 (27)	27.2 (22)	37.4 (37)	22.1 (29)	18.8 (19)
- Moins de 65 ans	45.5 (25)	25.8 (16)	27.8 (15)	37.0 (27)	23.3 (21)	20.8 (15)
- Plus de 65 ans	33.3 (19)	39.3 (11)	25.9 (7)	38.5 (10)	19.5 (8)	13.8 (14)
<b>Apparentés benzo</b>						
<i>Zolpidem, n*</i>	8 799	8 890	9 027	9 364	9 412	9 496
- Hors AMM, % (n)	53.8 (4 732)	53.1 (4 723)	52.9 (4 778)	53.8 (5 038)	54.3 (5 106)	54.1 (5 139)
- Moins de 65 ans	54.7 (2 811)	53.1 (2 765)	53.0 (2 765)	53.9 (2 908)	54.6 (2 943)	54.5 (2 954)
- Plus de 65 ans	52.5 (1 921)	53.1 (1 958)	52.9 (2 013)	53.7 (2 130)	53.8 (2 163)	53.6 (1 185)
<i>Zopiclone, n*</i>	6 128	6 041	6 153	6 316	6 704	6 812
- Hors AMM, % (n)	24.5 (1 501)	24.1 (1 457)	38.5 (2 368)	23.8 (1 506)	23.3 (1 559)	24.4 (1 663)
- Moins de 65 ans	25.9 (900)	25.2 (854)	39.8 (1 388)	24.3 (880)	25.0 (950)	26.0 (1 003)
- Plus de 65 ans	22.7 (601)	22.8 (603)	36.8 (980)	23.2 (626)	20.9 (609)	22.3 (660)

\* Sujets réguliers, défini par plus de 2 délivrances, indépendamment d'une interruption de traitement (64 jours sans délivrance pour une benzodiazépine anxiolytique et clonazépam et 42 jours pour une benzodiazépine hypnotique et myorelaxante)

Annexe 11 : Lettre d'information à remettre au patient lors de l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine (64)



**Courrier d'information de la part du médecin traitant**

Ville, date

Madame, Monsieur,

Parmi vos médicaments, vous recevez (*nom de la BZD*) à la dose de ( *cp/j*). Ce médicament fait partie du groupe des benzodiazépines et médicaments apparentés.

L'analyse de votre dossier médical montre que désormais ce médicament pourrait vous être arrêté sans altérer votre santé ni votre bien-être. En effet, il est connu aujourd'hui que l'efficacité des benzodiazépines prescrites dans votre cas diminue fortement au fur et à mesure de leur utilisation.

De plus, ces médicaments peuvent produire des effets néfastes, en particulier chez la personne âgée : ils peuvent provoquer des chutes et des troubles de la mémoire, et ils favoriseraient la survenue d'accidents de la route chez les conducteurs prenant ce traitement.

Aussi, je vous propose qu'ensemble nous diminuions petit à petit ce médicament pour l'arrêter si tout se passe bien dans quelques semaines. Pour éviter tout problème, il est très important que cet arrêt se fasse progressivement dans le cadre d'un suivi médical. Pour vous aider, je vous remettrai un calendrier d'arrêt que nous remplirons ensemble lors d'une prochaine consultation si vous le voulez bien.

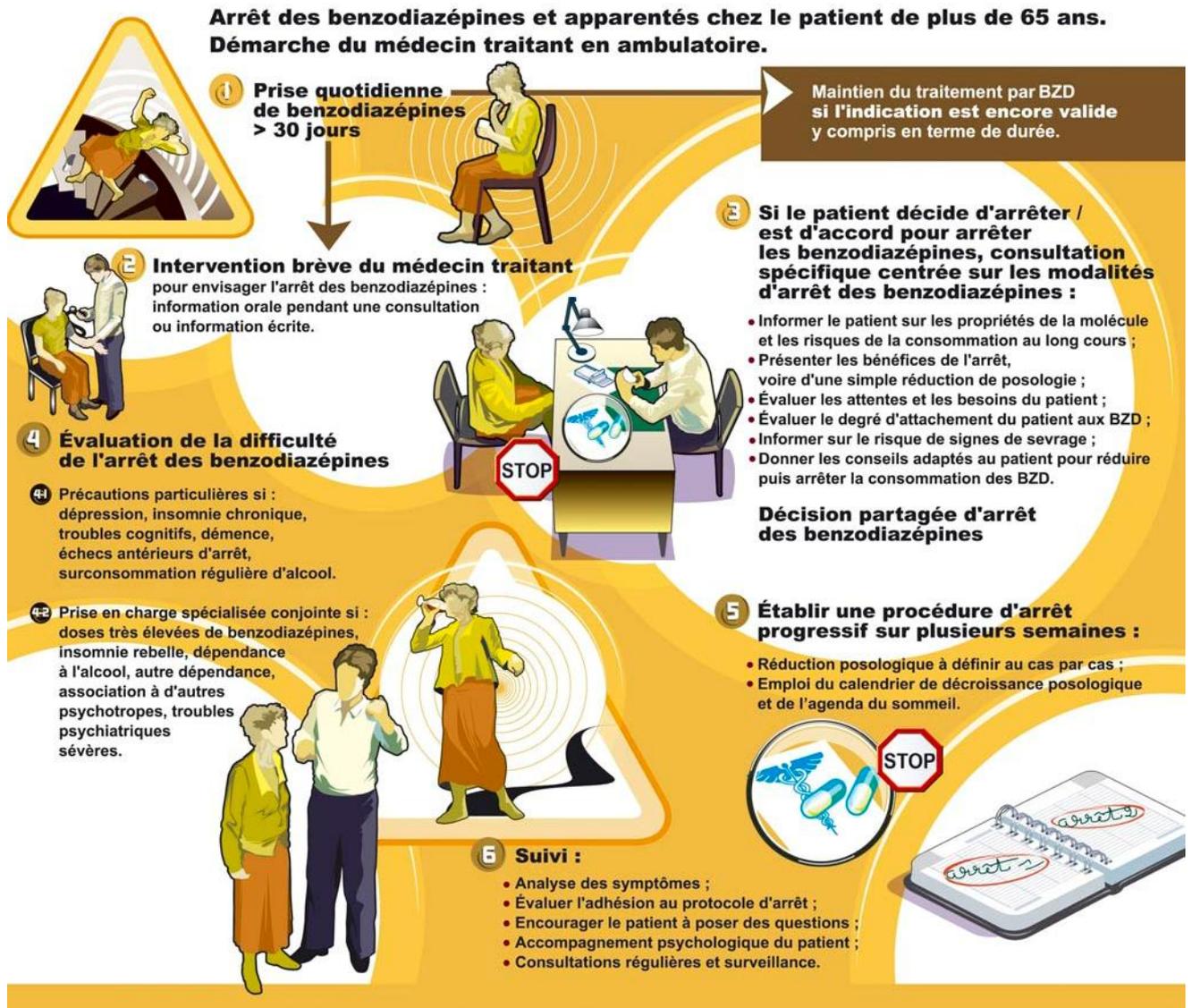
Bien entendu je me tiens à votre disposition pour répondre à toutes vos questions, et vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de mes salutations dévouées.

**Annexe 12 : Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (48)**

<b>Échelle ECAB</b>		
<b>Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)</b>		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.		
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.		
Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.		
Nom du médicament concerné : .....		
	<b>Vrai</b>	<b>Faux</b>
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue .....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score  $\geq 6$  permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

Annexe 13 : Modalités d'arrêt des benzodiazépines (111)



**Annexe 14 : Lettre d'information destinée aux professionnels de santé (112)****Mise en garde**

Décembre 2012

**Benzodiazépines et démence : limiter les risques par un strict respect des règles de prescription et de bon usage****Information destinée aux médecins généralistes, neurologues et psychiatres.**

Madame, Monsieur, cher Confrère,

L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), souhaite vous rappeler les règles de prescription et de bon usage des benzodiazépines et vous mettre en garde sur les risques potentiels liés à leur utilisation.

Cette information fait suite à la publication récente de l'étude « Benzodem » dirigée par le Pr Bernard Bégaud<sup>1</sup> et de résultats préliminaires des travaux du Pr Christophe Tzourio (Etude des Trois-Cités - 3C). L'étude « Benzodem » confirme l'existence, chez les personnes âgées de plus de 65 ans vivant à domicile, d'une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence. Ces résultats sont cohérents et convergents avec les données préliminaires de l'étude des « 3C ». S'il est important de rappeler que ces études épidémiologiques observationnelles ne peuvent pas mettre en évidence avec une certitude suffisante un lien de causalité entre la prise des benzodiazépines et la survenue d'une démence, cette association, de faible intensité, vient s'ajouter aux autres risques déjà identifiés.

Les benzodiazépines ont démontré leur utilité thérapeutique en particulier en tant qu'anxiolytique et hypnotique lorsqu'elles sont correctement utilisées. Par conséquent, l'Agence souhaite attirer votre attention sur les règles de prescription et de bon usage des benzodiazépines :

- 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 l'AMM. Elle 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<sup>2,3</sup>.

L'ANSM a entrepris différentes actions pour renforcer la sécurité d'emploi des benzodiazépines. La surveillance continue de ces molécules *via* les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance de l'Agence en fait partie. L'encadrement et la sécurisation de la prescription et de la délivrance de certaines benzodiazépines (ordonnances sécurisées obligatoires ou restrictions de durées de prescription notamment) en fait également partie tout comme l'amélioration de l'information faite aux professionnels de santé et aux patients dans ce champ.

L'Agence envisage de poursuivre ces actions de surveillance, de sécurisation et d'information relatives à ces molécules et prévoit également de porter les réflexions actuelles sur les benzodiazépines et les risques de démence au niveau de l'Agence européenne du médicament (EMA).

Je vous prie de croire, Madame, Monsieur, cher Confrère, en l'expression de mes salutations distinguées.



Pr Dominique MARANINCHI  
Directeur général de l'ANSM

*Inscrivez-vous à la nouvelle newsletter mensuelle de l'ANSM : ANSM Actu ([www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr))*

<sup>1</sup> Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Pérès K, Kurth T, Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012 ;345:e6231. Page 1/2

<sup>2</sup> Renvoi sur la mise au point de l'ANSM sur l'arrêt du Rivotril® per os utilisé hors AMM (18/10/11) :

[http://ansm.sante.fr/var/ansm\\_site/storage/original/application/3de3f45af94f63d325939f129f018f1.pdf](http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3de3f45af94f63d325939f129f018f1.pdf)

<sup>3</sup> Renvoi sur les recommandations émises par la HAS sur l'arrêt des benzodiazépines chez les sujets âgés (Octobre 2007) : [http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age)

**Annexe 15 : Formulaire déclaration de pharmacodépendance (85)**

REPUBLIQUE FRANCAISE

**Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif**

(Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 CSP)

**PHARMACODEPENDANCE  
(ADDICTOVIGILANCE)**

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

**DECLARATION A ADRESSER AU :**Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP)  
de :

Praticien déclarant :

Date :

**Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :**

.....  
 .....

**PATIENT**

Nom (3 premières lettres) ..... Prénom (1ère lettre) ..... Département de résidence :

Age réel/estimé ..... ans Sexe  F  M Poids : Taille :  
(barrer la mention inutile)Activité professionnelle Oui  (y compris lycéens, étudiants) Préciser : .....  
Non  Préciser : .....Situation familiale : Seul  Entouré  **6** Enfants à charge **- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :****- Désir d'arrêter ou de diminuer :** **4** oui  non **- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :****- Antécédents d'abus ou de dépendance :** (préciser consommation d'alcool ; tabac ; opiacés ; cannabis ; stimulants ; etc...quantités consommées par jour et ancienneté)**4****2****- Tentatives antérieures d'arrêt (dates, modalités, signes de sevrage éventuels, évolution) :****Obligation de déclaration :**

Article R. 5132-114 du code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

**Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :**

<p><b>Nom :</b> Voie d'administration (2) : <u>Dose unitaire (3) :</u> <u>Dose journalière (3) :</u> <b>3</b> Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>	<p><b>Nom :</b> Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : <u>Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) :</u> <b>5</b> Commentaires :</p>
<p><b>Nom :</b> Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : <u>Tolérance (5) :</u> <b>1</b> Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>	<p><b>Nom :</b> Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :</p>

*(1) y compris traitements de substitution  
(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre  
(3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de la dose prise (6 derniers mois)  
(4) prescription, ordonnance falsifiée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, rue (deal), vol, autre...  
(5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début  
(6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies*

**Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé** (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...) :

**7**

**Gravité / Evolution:**

<input type="checkbox"/> (prolongation d') hospitalisation : du .../.../... au .../.../...	<input type="checkbox"/> décès : le .../.../...
<input type="checkbox"/> incapacité ou invalidité permanente	<input type="checkbox"/> autre : .....
<input type="checkbox"/> mise en jeu du pronostic vital	

Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :

Légende
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tolérance</li> <li>2. Syndrome de sevrage</li> <li>3. Augmentation des posologies ou durée de traitement</li> <li>4. Effort infructueux pour contrôler la consommation</li> <li>5. Temps consacré à la recherche</li> <li>6. Abandon des activités sociales</li> <li>7. Consommation malgré les conséquences néfastes</li> </ol>

**A qui déclarer ?**

Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :

- sur le site de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr)
- dans le dictionnaire VIDAL®

# Héléna MARTINEZ

## ***Les benzodiazépines à visée hypnotique vers une utilisation raisonnée chez les personnes âgées de plus de 65 ans***

Les benzodiazépines à visée hypnotique sont des molécules largement prescrites aujourd'hui pour favoriser le sommeil : 11,2 millions de Français ont consommé au moins une benzodiazépine hypnotique au cours de l'année 2012. Cette consommation accrue n'épargne pas la population âgée... En effet avec l'âge le sommeil est altéré, moins réparateur et donc source de plainte d'insomnie. Les benzodiazépines sont des médicaments efficaces pour traiter de véritable insomnie mais ne doivent être prescrites sans un diagnostic approfondi. On leur attribue des effets indésirables parfois graves notamment chez le sujet âgé qui est par définition vulnérable. Cet ouvrage vise à repositionner la place des benzodiazépines chez le sujet âgé et à proposer des alternatives à ces médicaments.

Mots clés : Benzodiazépines, Hypnotique, sommeil, âge, effets secondaires.

## ***Benzodiazepines with hypnotic effects : towards a reasoned use for people over 65 years old***

Benzodiazepines with hypnotic effects are molecules that are now widely prescribed to promote sleep : 11.2 millions French people have consumed at least one of them in 2012. This consumption that keeps growing does not spare the elderly... It is a fact that one's sleep is altered and less restorative when ageing, and that this can lead to complaints of insomnia. Benzodiazepines are an effective medicine to treat real cases of insomnia but must not be prescribed without a thorough diagnosis. They are believed to have undesirable and even sometimes serious side effects, especially for older patients that are by definition vulnerable. This work aims at redefining the place of benzodiazepines for elderly subjects and at suggesting alternatives to this medicine.

Keywords : Benzodiazepines, Hypnotic, sleep, age, side effects.