



**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL  
SABATIER**  
**FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE : 2016

THESE 2016 TOU3 2049

# **THESE**

**POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Présentée et soutenue publiquement

Par

FOURNIER Héloïse

## **ALZHEIMER ET BENZODIAZEPINES**

Le 4 juillet 2016

**Directeur de Thèse** : Monsieur le Professeur Jean-Edouard GAIRIN

### **JURY**

**Président** : Monsieur le Professeur Jean-Edouard GAIRIN

**1<sup>er</sup> assesseur** : Madame le Docteur Elisa BOUTET

**2<sup>ème</sup> assesseur** : Madame le Docteur Anne VINCENT

**3<sup>ème</sup> assesseur** : Madame le Docteur Céline JUSTIS

# Remerciements

## **A mon Directeur de thèse et Président du Jury**

Monsieur Jean-Edouard Gairin,

Professeur de pharmacologie à la faculté des sciences pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier de Toulouse,

Merci d'avoir accepté de diriger ma thèse, et de me faire l'honneur d'en présider le jury.

Merci pour votre bienveillance, votre enthousiasme, et votre disponibilité qui m'ont accompagné tout au long de ce travail.

Je vous témoigne aujourd'hui ma gratitude et ma sincère reconnaissance.

## **A Madame Elisa Boutet**

Docteur et enseignant-chercheur de la faculté des sciences pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier de Toulouse,

Merci pour votre entrain et votre disponibilité.

Je suis très heureuse de vous compter aujourd'hui parmi mon jury.

## **A Madame Anne Vincent**

Docteur en pharmacie, pharmacien officinal

J'ai eu la joie de partager avec toi mes premiers pas (hasardeux) dans la vie professionnelle ainsi que dans la vie adulte.

Te compter parmi mon jury me permet aujourd'hui d'honorer ta fraîcheur, ta curiosité, ton indulgence, ta loyauté, mais enfin et surtout ton humour à toute épreuve !

You are such a Queen...

## **A Madame Céline Justis**

Docteur en pharmacie, pharmacien officinal

Je vais aujourd'hui profiter de ces quelques lignes pour te témoigner mon amour et ma profonde reconnaissance.

Tu es de ces amies qui resteront toujours, belle, téméraire, sage, juste et fidèle.

Ton sourire solaire accompagne depuis maintenant huit ans mes joies, mes rires et parfois le reste. Je t'aime.

### **A ma mère, Marie-Laure**

Ma belle maman, au grand sourire et aux yeux doux.

Merci de nous avoir transmis tes rires, ta spontanéité, ta chaleur, et tes valeurs pyrénéennes.

Merci surtout pour ton amour inconditionnel.

Un fuerte abrazo Duquesa.

### **A mon père, Pierre-Yves**

Ton intelligence et ta culture imposent, forcément, un grand respect.

Merci aussi pour ton amour, ta force et ta confiance, qui m'aident tous les jours à devenir qui je suis.

C'est donc aujourd'hui que je vais finalement te déposséder de ton stylo Mont-Blanc... ;)

### **A ma sœur, Pauline**

Ma grande sœur, forte, battante, sensible et protectrice.

J'ai pour toi une admiration sans borne, mais aussi et surtout un amour sans fin.

Tu es unique.

### **A mon beau-frère, Joffrey**

Ton humour, ta justesse et ton flegme me font toujours apprécier les moments passés ensemble.

### **A ma nièce, Valentine**

Tes bouclettes et tes yeux malicieux me remplissent d'un amour que je ne connaissais pas. Je serais toujours avec toi.

A mes grand-pères,

**Jean**, le fier et sage béarnais, tant aimé.

**Georges**, spécialiste mycologue.

A mes grand-mères,

**Lucienne**, son amour, ses éclats (de rire), et ses crêpes.

**Marcelle** l'intrépide.

A mes oncles et tantes,

**André**, le drôle et valeureux paysan.

**Mite**, ma super tata, libre, altruiste et créative. Tu as une place très spéciale dans mon cœur.

**Philo et Martine**, les artistes en vadrouille.

**Jean-Denis et Agnès**

A **Sylvie**, que j'aurais aimé connaître plus longtemps. Je ne garde que des bons souvenirs. Les rires, les jeux et tes longs cheveux...

A mes cousins,

**Pierre, Mathilde, Elsa, Némò, Noé, Orane et Amy**

Une joyeuse ribambelle !

**A Francis, Marie-Claude, Camille et Valentine**

Les ossalois rieurs.

A mes amis de toujours, et à leurs parents qui sont aussi un peu les miens,

Ma très chère **Julia, Fanny, Éric et Valérie**, drôles et doux toulousains.

**David, Adrien, Jean-Michel, Dominique**, et leur traditionnelle tropézienne.

**Claire, Sophie, Arthur, Arnaud, Philippe et Cathy**, pour leur élégance et leur art de vivre.

**A Montserrat et Antonio**, à leur amour, leur joie et leur fideùà.

A mes amies d'enfance biterroise,

**Fiona**, ma moitié. Ton charme, ton esprit, ta liberté, et ta force sont une richesse infinie. Fierté abyssale.

**Marine**, l'Elbaz des bois, rêveuse, généreuse, fidèle et authentique.

**Lucile** l'allumée, **Flora** la douce et **Lisa** la bellissima.

A mes amis de fac, et à ces années si précieuses,

A ma merveilleuse **Aurélie**, ma sœur, mon amie, à ton énergie, ton amour, ton indulgence et ton humour incommensurable. A la joie immense de devenir la marraine de ta petite **Albane**. A **Arnaud** qui te va si bien.

A **Quiterie**, à ta générosité, ton amour, ton autodérision, et ton aristocratie exubérante. Je t'aime.

A **Laurie**, ma belle pasteurelle. Au bonheur de nos années coloc, au Myanmar, à ta grâce, tes blagues, ta sensibilité et tes ressources infinies.

A **Marine**, à ta douceur, ta force, ta justesse, ton humour et ta cuisine au beurre.

A **Lucie**, Dame Burdin, à tes éclats de rire, ton tempérament catalan, ta loyauté, et ta bienveillance. A **Jeff**, ton amour et mon ami.

A **Florie**, beauté divine partie à l'autre bout du monde, à ton entrain, ta sincérité, ta fidélité, et à ton doux **Antho**.

A **Sihem**, à la chaleur de ton rire, tes valeurs inébranlables, ta gentillesse, ton attention, et à tes jolis yeux.

A **Adeline**, à ta fraîcheur, ta jovialité, ta tolérance, et à ton patronyme.

A **Paul**, le meilleur des potes, et à Jean Bourrin.

A **Jérôme**, à ta force, ta fierté, ton amour protecteur et ton franc-parler.

A **Thomas**, à ta fidélité, ton humour incomparable, et à ta belle **Alex**.

A **Nicolas**, à ton sourire, ta gentillesse, ta super **Lucette** et vos magnifiques petits garçons.

A **Romain**, à ta gentillesse, ton authenticité, ton amour du no-kill, et à l'élégante **Mme Douce**.

A **Julien**, à ton entrain, tes bons petits plats et ton bonheur bien mérité.

A **Arnaud**, au pantin mouillé, et à ta douce **Camille**.

A **Loïc** et **Charlotte** les amoureux très douce.

A **Cécile**, à ton enthousiasme, ta gentillesse, ta spontanéité, et à **Pierre-Marie** ton cher et tendre.

A ma belle **Marianne**, à ton rire, ton naturel, et au plaisir des moments partagés.

A **Constance**, à ton entrain, ton dynamisme et à notre binôme apéritif.

Aux amis des heureuses rencontres,

A **Charlotte**, le sioux éclatant, frondeuse, belle, courageuse, et amoureuse.

A ma majestueuse **Ines**, et à son beau **Driss**.

A **Sarah**, mon beau, doux et élégant brunion, si cher à mon cœur. Aux bonheurs partagés, et aux mille autres à venir.

A **Marina**, fière baronne au grand cœur. I love you.

A **Zara**, mon précieux petit chat chinois, mutin, rieur et attentif.

A ma super **Julia**, énergique, sensible et magnanime.

A ma douce, belle et spontanée **Isa**.

A **Stéphanie**, l'élégante Cazalbe, une grande dame. ;)

Aux équipes de la pharmacie de Lombez et de la pharmacie Soupetard,

**Thierry, Elodie et Isabeau**, pour leur confiance et leur bonne humeur.

Les jolies **Emilie**, fidèle copine et magnifique maman, **Laurencie, Marjorie** et tous ceux que je n'ai pas pu citer...

# **Table des matières**

<b><u>Remerciements</u></b>	3
<b><u>Liste des abréviations utilisées</u></b>	14
<b><u>Liste des figures et tableaux</u></b>	16
<b><u>Introduction</u></b>	17
<b><u>Partie I : La maladie d'Alzheimer</u></b>	18
<b>1. Introduction</b>	18
<b>2. Physiopathologie</b>	20
<b>a. Introduction</b>	20
<b>b. Lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer</b>	20
<b>b.1. Lésions par accumulation</b>	21
<b>b.1.1. Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)</b>	21
<b>b.1.2. Amyloïdogénèse</b>	21
<b>b.1.3. Plaques séniles</b>	22
<b>b.2. Lésions par manque</b>	23
<b>b.2.1. Perte neuronale</b>	23
<b>b.2.2. Perte synaptique</b>	23
<b>b.2.2.1. Système cholinergique</b>	23
<b>b.2.2.2. Autres systèmes de neurotransmetteurs</b>	24
<b>b.3. Modifications réactionnelles : l'inflammation</b>	24

<b>c. Chronologie des lésions</b>	24
<b>3. Clinique</b>	25
<b>a. Symptômes</b>	25
<b>a.1. Symptômes cognitifs</b>	25
<b>a.1.1. Troubles de la mémoire</b>	25
<b>a.1.1.1. Processus de mémoire</b>	25
<b>a.1.1.1.1. Les cinq systèmes de mémoire</b>	25
<b>a.1.1.1.1.1. Mémoire de travail</b>	26
<b>a.1.1.1.1.2. Mémoire sémantique</b>	26
<b>a.1.1.1.1.3. Mémoire épisodique</b>	26
<b>a.1.1.1.1.4. Mémoire procédurale</b>	26
<b>a.1.1.1.1.5. Mémoire perceptive</b>	27
<b>a.1.1.1.2. Fonctionnement en réseau</b>	27
<b>a.1.1.1.3. Encodage et stockage de l'information</b>	27
<b>a.1.1.1.4. Réserve cognitive</b>	28
<b>a.1.1.2. Troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer</b>	29
<b>a.1.2 Autres troubles cognitifs</b>	29
<b>a.2. Symptômes comportementaux</b>	29
<b>b. Stades de sévérité de la Maladie d'Alzheimer</b>	30
<b>c. Complications</b>	31
<b>c.1. Dysphagie</b>	31
<b>c.2. Troubles urinaires et du transit</b>	32
<b>c.3. Escarres, chutes et fractures</b>	32

c.4. Accidents vasculaires cérébraux.....	32
c.5. Anxiété et troubles du comportement perturbateurs.....	33
<b>4. Diagnostic.....</b>	<b>33</b>
a. Évaluation initiale.....	34
b. Diagnostic.....	35
<b>5. Facteurs de risque et facteurs protecteurs.....</b>	<b>36</b>
a. Age et sexe.....	36
b. Susceptibilité individuelle.....	36
c. Facteurs environnementaux.....	37
c.1. Facteurs de risques.....	37
c.1.1. Facteurs de risque cardiovasculaires.....	37
c.1.2 Benzodiazépines.....	37
c.1.3. Autres facteurs de risque.....	38
c.2. Facteurs de protection.....	38
c.2.1. Éducation, activité cognitive et réseau social.....	38
c.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	38
c.2.3. Nutrition.....	39
d. Formes héréditaires d'Alzheimer.....	39
<b>6. Prise en charge.....</b>	<b>40</b>
a. Traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer.....	40
a.1. Conditions d'instauration d'un traitement spécifique.....	40
a.2. Pharmacologie.....	41
a.2.1. Inhibiteurs de la cholinestérase.....	41

a.2.1.1. Mécanisme d'action .....	41
a.2.1.2. Métabolisme .....	41
a.2.1.3. Effets indésirables .....	41
a.2.1.4. Précautions d'emploi .....	42
a.2.2. Antiglutamate .....	43
a.2.2.1. Mécanisme d'action .....	43
a.2.2.2. Métabolisme .....	43
a.2.2.3. Effets indésirables .....	43
a.2.2.4. Précautions d'emploi .....	44
a.3. Controverses .....	44
b. Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer .....	45
c. Prise en charge des troubles du comportement perturbateurs .....	46
c.1. Interventions non médicamenteuses .....	46
c.2. Interventions médicamenteuses .....	46
c.2.1. Conditions générales d'instauration d'un traitement psychotrope chez le patient Alzheimer .....	47
c.2.2. Antidépresseurs .....	47
c.2.3. Antipsychotiques classiques et atypiques .....	47
c.2.4. Anxiolytiques .....	48
c.2.5. Hypnotiques .....	48
c.2.6. Thymorégulateurs .....	49
<b><u>Partie II : Benzodiazépines</u></b> .....	50
<b>1. Introduction</b> .....	50

<b>2. Pharmacologie</b>	50
a. Introduction	50
b. Pharmacodynamie	53
c. Pharmacocinétique	55
d. Effets indésirables	57
d.1. Données du schéma de RCP commun aux benzodiazépines	57
d.2. Analyse des données issues des centres régionaux de pharmacovigilance	57
d.3. Benzodiazépines, tolérance, pharmacodépendance et syndrome de sevrage	59
d.3.1. Tolérance	59
d.3.2. Dépendance	60
d.3.3. Syndrome de sevrage	63
e. Précautions d'emploi	65
e.1. Grossesse et allaitement, conduite automobile et risque d'usage criminel	65
e.2. Antécédents de pharmacodépendance, codépendance (drogue et alcool)	66
e.3. Insuffisance hépatique et insuffisance rénale	66
e.4. Sujet âgé	67
e.5. Interactions médicamenteuses	67
<b>3. Consommation des benzodiazépines en France</b>	69
a. De la mise sur le marché aux années 2000	69
b. Consommation des benzodiazépines en France de 2000 à 2010	70
b.1. État des lieux en 2010	70
b.2. Evolution 2000-2010	71
b.2.1. Tétrazépam	72

b.2.2. Clonazépam.....	73
b.2.3. Benzodiazépines anxiolytiques.....	74
b.2.4. Benzodiazépines hypnotiques.....	75
c. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France en 2012.....	76
d. Typologie de la consommation.....	77
d.1. Population exposée à une benzodiazépine ou apparentées.....	77
d.2. Prescripteurs des benzodiazépines.....	79
d.3. Consommation de benzodiazépines.....	80
d.3.1 Utilisation « régulière » de benzodiazépines.....	80
d.3.2. Utilisation « continue » des benzodiazépines.....	82
d.3.3. Dose d'exposition à une benzodiazépine.....	83
d.3.4. Utilisation de plusieurs benzodiazépines.....	83
e. Actions des autorités de santé.....	83
e.1. Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients.....	83
e.2. Encadrement de la prescription et de la délivrance.....	84
e.3. Prévention du risque de soumission chimique et d'abus.....	85
e.4. Surveillance sanitaire.....	85
<b><u>Partie III : Alzheimer et Benzodiazépines</u></b> .....	<b>87</b>
<b>1. Etudes Glass et al., Barker et al. Et Verdoux et al.</b> .....	<b>87</b>
a. Glass et al.....	87
b. Barker et al. (2004).....	89
c. Verdoux et al. (2005).....	90
d. Conclusion.....	91

<b>2. Première étude Benzodem</b> .....	92
<b>3. Analyse des résultats de l'étude « 3 Cités »</b> .....	98
<b>4. Deuxième étude Benzodem</b> .....	102
<b>5. Conclusion</b> .....	108
<b><u>Conclusion</u></b> .....	110
<b><u>Bibliographie</u></b> .....	115

# Liste des abréviations utilisées

ALD : Affection longue durée

MAIA : Maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer

ESA : Equipes spécialisées Alzheimer

PHF : Paires de filaments en hélice

APP : Amyloid protein precursor

PS1 : Préséniline 1

PS2 : Préséniline 2

GABA : Acide gamma-amino-butyrique

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

MMSE : Mini mental state examination

HAS : Haute autorité de santé

GRECO : Groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs

IADL : échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne

MIS : épreuve de rappel de cinq mots

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMM : Autorisation de mise sur le marché

CYP3A4 : Cytochrome P450 3A4

CYP2D6 : Cytochrome P450 2D6

ECG : Electrocardiogramme

LP : Libération prolongée

SMR : Service médical rendu

ASMR : Amélioration du service rendu

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CRPV : Centres régionaux de pharmacovigilance

BNPV : Banque nationale de pharmacovigilance

DSM V : Diagnostic and statistical manual of mental disorders, cinquième édition

CES : Center for epidemiologic studies

OR : Odd ratio

OTC : « Over the counter », médicament sans ordonnance

RAMQ : Régie de l'assurance maladie du Québec

ICD-9 : International classification of disease, neuvième version

# **Liste des figures et tableaux**

Figure 1: Représentation schématique du récepteur GABA<sub>A</sub>

Figure 2: Consommation du tétrazépam de 2000 à 2010

Figure 3: Consommation du clonazépam de 2000 à 2010

Figure 4: Consommation des benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2010

Figure 5: Consommation des benzodiazépines hypnotiques de 2000 à 2010

Figure 6: Prévalence d'utilisation d'un traitement par benzodiazépines en 2012

Figure 7: Evolution de la prévalence des utilisateurs « réguliers »

Tableau 1: Benzodiazépines commercialisées en France en 2013

Tableau 2: Caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines

Tableau 3: Substrats, inhibiteurs et inducteurs de l'enzyme hépatique CYP3A4

Tableau 4: Répartition démographique des sujets traités par benzodiazépines en 2011 et 2012

Tableau 5: Durée d'exposition aux benzodiazépines et apparentées au cours du suivi de 2007 à 2012 par indication

# Introduction

Alzheimer et Benzodiazépines sont aujourd'hui en France deux enjeux majeurs de santé publique...

La première, pathologie à l'incidence croissante dans les pays développés en miroir d'une augmentation de l'espérance de vie, et bien connue du grand public, présente cependant de grandes zones d'ombres quant à sa physiopathologie et son étiologie.

Les benzodiazépines, molécules parmi les plus utilisées par les français, notamment pour leurs propriétés hypnotiques et anxiolytiques, sont, depuis plus d'une décennie, particulièrement surveillées par les autorités sanitaires françaises du fait d'une surconsommation et d'un mésusage flagrant dans notre pays.

Et si un lien existait entre ces deux problématiques ?

Nous nous pencherons sur cette question, à la lumière des connaissances actuelles, en étudiant dans un premier temps la pathologie Alzheimer, puis dans un second temps les benzodiazépines et leur profil de consommation dans la France contemporaine.

Enfin, nous discuterons, de la plausibilité d'une causalité entre consommation de benzodiazépines et incidence de démence, en nous appuyant sur plusieurs études scientifiques, menées notamment en France par l'équipe de recherche du professeur Bégaud.

# Partie I : La maladie d'Alzheimer

## 1. Introduction

Décrite pour la première fois par le médecin allemand Alois Alzheimer en 1906, la maladie d'Alzheimer est une pathologie neurodégénérative d'évolution progressive se définissant comme l'association :

- D'un syndrome démentiel (troubles des fonctions de mémoire et des fonctions cognitives) retentissant sur la vie quotidienne depuis au moins 6 mois.
- De la présence de plaques amyloïdes, de dégénérescence neurofibrillaire et d'une perte neuronale à l'examen histologique.

Évoluant sur plusieurs années avec l'apparition d'une dépendance progressive, la maladie d'Alzheimer est la première étiologie des syndromes démentiels en France et en représente au moins les deux-tiers des cas. (1)

Ainsi, en 2014, si près de 420 000 personnes bénéficiaient d'une prise en charge pour affection longue durée (ALD) de type maladie d'Alzheimer et apparentées, le nombre de cas réels en France était estimé à 850 000 des projections prévoyant une atteinte de 1,3 millions de personnes en 2020, et 2,1 millions de personnes en 2040, parallèlement à une augmentation attendue de l'espérance de vie. (2) (3)

Véritables enjeux de santé publique dans les pays développés, les maladies d'Alzheimer et apparentées ont fait l'objet d'un « Plan national pour la prise en charge des maladies d'Alzheimer et troubles apparentés » mis en vigueur en janvier 2008 pour la période 2008-2012, qui a succédé, avec des moyens plus importants, à deux premiers plans de lutte contre Alzheimer mis en place en 2001 et 2004.

Les objectifs majeurs du Plan Alzheimer 2008-2012 se sont axés autour :

- Du renforcement de la dimension éthique de la prise en charge de la maladie.
- Du développement de la recherche médicale.
- De l'amélioration du parcours de soins du malade et de sa famille.
- De l'amélioration de la prise en charge des patients atteints de maladie d'Alzheimer d'apparition précoce.

Le plan Alzheimer 2008-2012 a permis une accessibilité accrue du diagnostic de la maladie d'Alzheimer, et ce dans des délais plus raisonnables, ainsi qu'une meilleure prise en charge des patients et de leur entourage, notamment par la création de « Maisons pour l'autonomie et l'intégration des malades d'Alzheimer » (MAIA) : établies au sein de structures telles que les hôpitaux, ou encore les conseils généraux, elles permettent d'optimiser l'accueil et l'orientation des patients ainsi que la coordination des soignants et aidants (médecins, infirmiers, assistants sociaux, ergothérapeutes....). (4)

Des « Équipes spécialisées Alzheimer » (ESA) ont de plus été mises en place : composées de psychomotriciens, d'assistants en gérontologie et d'ergothérapeutes, elles assurent une prise en charge à domicile du patient et de son entourage.

Concernant la partie recherche, si le plan Alzheimer 2008-2012 a permis une meilleure connaissance de la maladie, des zones d'ombre subsistent, et la pathologie s'est avérée plus complexe encore que ce que les connaissances de 2008 ne laissaient l'imaginer. (5) (6)

Un plan Maladies Neurodégénératives a, dans une logique de suite, été amorcé en 2014. Prévu jusqu'à 2019, il devrait continuer d'optimiser la prise en charge de la pathologie, et d'en affiner la connaissance...

## 2. Physiopathologie

### **a. Introduction**

Pathologie neurodégénérative, la maladie d'Alzheimer conduit progressivement et irréversiblement à la perte de la mémoire, ou amnésie, et à la perte des autres fonctions cognitives, comme la parole (aphasie), la capacité à effectuer des mouvements (apraxie), ou la capacité à reconnaître certains stimuli sensoriels (agnosie).

L'analyse des lésions cérébrales présentes dans le cortex Alzheimer et la mise en évidence de mutations génétiques induisant les formes familiales autosomiques dominantes de la pathologie ont permis de préciser les dysfonctionnements cellulaires et moléculaires responsables d'Alzheimer.

Certains points restent cependant encore à éclaircir. (7)

### **b. Lésions neuropathologiques de la maladie d'Alzheimer**

Les principales lésions cérébrales observées au cours de la maladie d'Alzheimer peuvent se classer en trois grands groupes :

- Les lésions par accumulation : Dégénérescence neurofibrillaire (DNF) ou taupathie et plaques amyloïdes.
- Les lésions par manque : perte neuronale et perte synaptique.
- Les modifications réactionnelles : inflammation. (3)

## ***b.1. Lésions par accumulation***

### *b.1.1. Dégénérescence neurofibrillaire (DNF)*

La pathologie neurofibrillaire, ou DNF, ou taupathie, correspond à une accumulation intraneuronale de fibrilles formées de filaments caractéristiques : les paires de filaments en hélice (PHF), elles-mêmes constituées par assemblage de protéines microtubulaires tau.

En effet, si dans le neurone normal les protéines tau stabilisent les microtubules (filaments du cytosquelette ayant un rôle dans le transport intraneuronale), elles seront dans la maladie d'Alzheimer anormalement phosphorylées et s'agrègeront sous forme de PHF. (7)

Cette accumulation intraneuronale de protéines tau hyperphosphorylée diffusera dans l'ordre chronologique au niveau des aires transentorhinales, puis entorhinales, puis de l'hippocampe et enfin de l'isocortex.

La topographie des DNF constitue ainsi une indication fiable du stade évolutif de l'affection : une équipe de recherche menée par Braak et Del Tredici a ainsi identifié six stades, regroupés deux par deux (entorhinaux, limbiques et isocorticaux), clairement liés aux symptômes. (3)

Aux derniers stades de la maladie, la DNF peut envahir jusqu'à la totalité des aires cérébrales, ainsi que de nombreux noyaux sous-corticaux. (7)

### *b.1.2. Amyloïdogénèse*

Abondant dans la substance grise du cortex cérébral des patients Alzheimer, les plaques amyloïdes correspondent à des dépôts sphériques de substance amyloïde, c'est à dire à un assemblage extracellulaire compact de protéines dénaturées sous forme de feuillets bêta plissés.

Naturellement présent dans le cerveau, le peptide A $\beta$  est un polypeptide de 40 à 42 résidus d'acides aminés issu du catabolisme normal d'une protéine de grande taille, l'Amyloïd protein precursor (APP) (7) via clivage successif en  $\beta$  et  $\gamma$ , la coupure en  $\gamma$  étant réalisée par un complexe enzymatique comprenant les présénilines 1 et 2 (PS1 et PS2). (3)

Une mutation autosomique dominante sur les gènes de l'APP, de PS1 ou de PS2, respectivement situés sur les chromosomes 21, 14, et 1, sera responsable de la forme familiale de la maladie d'Alzheimer.

Au fil du temps, l'accumulation de ce peptide A $\beta$  sous l'influence de différents facteurs génétiques et environnementaux formera les plaques amyloïdes. (7)

Le peptide A $\beta$  sera retrouvé :

- Au niveau des plaques séniles, correspondant à des plaques amyloïdes entourées par une couronne de neurites en DNF qui seront évoquées ultérieurement.
- Au niveau de dépôts diffus de peptide A $\beta$ , plus volumineux, plus irréguliers et moins bien délimités que les plaques séniles : on parle de dépôts pré-amyloïdes car ils ne possèdent pas encore les propriétés physico-chimiques de la substance amyloïde. (3) (7)

Des dépôts amyloïdes se forment de plus fréquemment dans la paroi des artères, des veines et des capillaires méningés ou parenchymateux : on parle l'angiopathie amyloïde. (3)

### *b.1.3. Plaques séniles*

Associant les deux types de lésions, la plaque sénile comprend, lorsqu'elle est totalement formée :

- Un dépôt focal de peptide A $\beta$ , situé en son cœur.
- Une couronne de prolongements nerveux chargés en protéines tau phosphorylées.

On parlera de plaque neuritique lorsqu'il y aura présence de ces prolongements, et de plaque primitive lorsque la lésion est encore uniquement composée de dépôt amyloïde. (3)

## ***b.2. Lésions par manque***

### *b.2.1. Perte neuronale*

Si elle fut longtemps considérée comme un des principaux signes de la maladie, la perte neuronale, difficile à quantifier, ne fait aujourd'hui plus partie des critères diagnostiques, son existence ayant même été remise en question.

Tardive par rapport à la DNF, elle peut cependant être décelée dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer dans les régions comme le cortex entorhinal où la pathologie neurofibrillaire est précoce. (3)

### *b.2.2. Perte synaptique*

De nombreux systèmes de neurotransmetteurs seront touchés par l'atteinte neuropathologique au cours d'Alzheimer.

#### b.2.2.1. Système cholinergique

Le système cholinergique est le système le plus précocement atteint lors de la maladie d'Alzheimer.

Les neurones cholinergiques sont essentiellement situés dans le septum (avec des projections vers l'hippocampe) et dans le noyau basal de Meynert (avec des projections diffuses vers le cortex).

Chez les patients atteints d'Alzheimer, l'activité de la choline-acétyltransférase (enzyme de synthèse de l'acétylcholine) est anormalement basse, surtout dans les régions affectées par la maladie comme l'hippocampe et le cortex cérébral.

L'atteinte cholinergique est actuellement la base des traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer.

Remarquons qu'il semblerait exister un lien entre les métabolismes de l'APP et de l'Acétylcholine.

### b.2.2.2. Autres systèmes de neurotransmetteurs

L'extension progressive de la DNF à de nombreuses régions corticales et sous-corticales explique l'atteinte des systèmes glutamaergiques, monoaminergiques et acide gamma-amino-butyrique(GABA)-ergiques.

Si les cellules glutamaergiques semblent atteintes de manière privilégiée par la DNF, les neurones GABAergiques n'en sont pas moins affectés, notamment ceux synthétisant la somatostatine.

L'atteinte des systèmes monnoaminergiques existe mais semble cependant moins constante que celle des systèmes cholinergiques et peut être limitée aux formes à début précoce, toujours plus sévèrement affectées. (7)

### ***b.3. Modifications réactionnelles : l'inflammation***

Des cellules microgliales activées, des composants de la cascade du complément et différents types d'interleukines ont été mis en évidence dans la plaque sénile, témoignant d'un processus inflammatoire, cantonné mais persistant. (3)

## **c. Chronologie des lésions**

Le rapport chronologique entre dépôts de peptide A $\beta$ , leur transformation en plaques amyloïdes la réaction inflammatoire et la pathologie neurofibrillaire est encore assez flou.

L'hypothèse de la cascade amyloïde, suggérant que l'accumulation de peptide A $\beta$  entraînerait une toxicité pour les cellules nerveuses se traduisant par une augmentation de la phosphorylation de la protéine tau à l'origine de la DNF et de la mort neuronale a dernièrement été remise en question, l'hypothèse que la DNF serait en fait due à une altération des fonctions physiologiques de l'APP, modulée par PS1 et PS2 et que les plaques amyloïdes ne seraient qu'une conséquence reflétant ces dysfonctionnement ayant de même été formulée. (3) (7)

## 3. Clinique

### **a. Symptômes**

#### *a.1. Symptômes cognitifs*

Les troubles cognitifs sont les symptômes les plus constants et les précoces de la maladie d'Alzheimer.

Regroupant les troubles de la mémoire (amnésie), du langage (aphasie), des gestes (apraxie), ou encore de la reconnaissance (agnosie), ils sont le reflet de lésions cérébrales déjà existantes et s'accroîtront en parallèle de l'évolution de ces lésions. (8)

#### *a.1.1. Troubles de la mémoire*

##### a.1.1.1. Processus de mémoire

Permettant d'enregistrer, conserver et restituer les informations, la mémoire fait appel à différents processus de mémorisation, chacun empruntant des réseaux neuronaux propres.

##### **a.1.1.1.1. Les cinq systèmes de mémoire**

La mémoire se décompose en cinq systèmes de mémoire : mémoire de travail, mémoire sémantique et épisodique, mémoire procédurale et mémoire perceptive.

Chacun de ces systèmes repose sur des réseaux neuronaux bien distincts, bien qu'interconnectés.

#### a.1.1.1.1. Mémoire de travail

La mémoire de travail, ou mémoire à court terme est sollicitée en permanence : au cœur du réseau elle permet de retenir des informations de quelques secondes à quelques dizaines de secondes (par exemple, retenir un numéro de téléphone avant de le noter).

Les mécanismes neurobiologiques associés à cette mémoire ne permettent pas en revanche un stockage à long terme des données : le souvenir sera ainsi vite oublié.

Des interactions entre le système de mémoire de travail et celui de mémoire à long terme existent cependant : la mémorisation de certains événements pourra ainsi conduire à la remémoration de souvenirs anciens face à certaines situations, permettant une meilleure adaptation.

#### a.1.1.1.2. Mémoire sémantique

La mémoire sémantique se définit comme la mémoire du savoir et de la connaissance : elle permet d'acquérir des connaissances générales sur soi et sur le monde (histoire, géographie, profession...).

Les données concernées par la mémoire sémantique sont facilement accessibles et peuvent être réexprimées.

#### a.1.1.1.3. Mémoire épisodique

La mémoire explicite permet à la fois de se remémorer les événements autobiographiques du passé et de prévoir les lendemains, ces deux démarches empruntant les mêmes circuits cérébraux.

Avec le temps, les détails des souvenirs épisodiques deviendront flous, les éléments des différents souvenirs s'entremêlant et ce qui les transformera, les plus souvent, à terme, en connaissances générales.

#### a.1.1.1.4. Mémoire procédurale

Utilisant des circuits neuronaux automatisés, la mémoire procédurale se définit comme la mémoire des automatismes : elle permet par exemple de marche ou de faire du vélo sans contrôle conscient et sans réapprendre à chaque fois.

#### a.1.1.1.1.5. Mémoire perceptive

Fonctionnant le plus souvent à l'insu de la personne, la mémoire perceptive dépend des modalités sensorielles, notamment de la vue et de l'audition : elle permet ainsi de se souvenir des visages, des voix et des lieux.

#### **a.1.1.1.2. Fonctionnement en réseau**

Si les différents systèmes de mémoire font appel à des réseaux neuronaux distincts, ces derniers sont cependant interconnectés et fonctionnent en proche collaboration : un même événement pourra en effet avoir un contenu épisodique, sémantique, perceptif...

Concernant la topographie des réseaux neuronaux utilisés, la mémoire procédurale utilise des réseaux sous-corticaux et dans le cervelet, la mémoire épisodique des réseaux dans l'hippocampe et plus largement dans la face interne des lobes temporaux, la mémoire sémantique des réseaux disséminés dans de vastes régions ainsi que dans les lobes temporaux, et la mémoire perceptive des réseaux dans différentes régions corticales, à proximité des aires sensorielles.

#### **a.1.1.1.3. Encodage et stockage de l'information**

La mémorisation résulte d'un phénomène de modifications des connexions entre les neurones du système de mémoire : on parle de plasticité synaptique.

Lorsqu'une information parvient à un neurone, ce dernier produit puis achemine des protéines vers les synapses, ce qui permet de les renforcer ou d'en créer de nouvelles : se crée ainsi un réseau spécifique de neurones associés au souvenir qui se grave dans le cortex, chaque souvenir correspondant à une configuration unique de neurones interconnectés.

L'activation régulière et répétée de ces réseaux entraînerait dans un deuxième temps le renforcement ou à l'inverse la réduction de ces connexions, permettant respectivement une consolidation ou au contraire un oubli du souvenir (l'oubli étant, hors cas pathologiques, associé au bon fonctionnement de la mémoire).

Les représentations seront finalement réparties dans de vastes et complexes réseaux neuronaux.

L'hippocampe semble jouer un rôle clé dans le stockage temporaire puis durable des informations, en lien avec les différentes structures corticales.

La plasticité synaptique implique la libération de neuromédiateurs ; notamment le glutamate et la N-méthyl-D-Aspartate (NMDA), ainsi que l'expression d'une protéine augmentant la libération de glutamate : la syntaxine.

Sur le plan morphologique, on constate des remaniements de réseaux neuronaux, avec changement de forme et de taille des synapses, ainsi que le passage de synapses dites « silencieuses » en synapses actives, et la croissance de nouvelles synapses.

Lors du vieillissement, on observe une diminution de la plasticité synaptique et des changements de connexions, ce qui explique en partie les difficultés croissantes à retenir les nouvelles informations.

#### **a.1.1.1.4. Réserve cognitive**

Plusieurs facteurs augmentant les capacités de mémorisation et stabilisant les souvenirs dans le temps ont été mis en évidence.

C'est notamment le cas de la réserve cognitive : résultant d'apprentissages, d'une stimulation intellectuelle régulière au cours de la vie, ou encore de relations sociales épanouies, elle correspond à un phénomène de connexions fonctionnelles nombreuses entre les neurones.

Si les éléments éducationnels et sociaux à l'origine de la constitution de cette réserve cognitive n'ont pas encore totalement été précisés, des études chez les rongeurs ont montré que le séjour d'animaux dans des environnements complexes dits « enrichis » améliorerait leurs capacités d'apprentissage et de mémoire, et que, chez l'homme, les personnes à haut degré éducationnel développent les symptômes de la maladie d'Alzheimer plus tard que les personnes n'ayant pas fait d'études.

D'autres facteurs tels que le sommeil, l'activité physique, une bonne santé cardiovasculaire et de manière générale une bonne hygiène de vie participent à la consolidation de la mémoire par des mécanismes plus ou moins connus. (9)

### a.1.1.2. Troubles de la mémoire dans la maladie d'Alzheimer

La mémoire épisodique est le système de mémoire le plus précocement atteint lors de la maladie d'Alzheimer, les lésions pathologiques débutant au niveau de l'hippocampe.

Ainsi, dans les premières phases de la maladie, le sujet n'aura aucune difficulté à se remémorer les souvenirs anciens mais sera de plus en plus confus quant aux faits récents.

De faux souvenirs pourront de plus être créés (intrusions et fausses reconnaissances).

Utilisant les mêmes parcours neuronaux que la mémoire épisodique, la mémoire prospective sera elle aussi fortement atteinte : le patient aura ainsi de grandes difficultés à se remémorer les actions à accomplir dans le futur.

Par la suite, en reflet de l'évolution et de l'extension des lésions, les mémoires de travail, sémantiques, procédurales et perceptives seront également progressivement affectées. (10)

#### *a.1.2 Autres troubles cognitifs*

Les troubles du langage, ou aphasies, suivent en général ceux de la mémoire : le patient perdra progressivement les capacités à parler (diminution du vocabulaire puis sons uniques ou jargon aberrant et, à terme, perte totale de la parole) puis à comprendre le langage.

Correspondant à une perte de la capacité à effectuer des gestes acquis tout au long de la vie, l'apraxie s'installera de même progressivement, touchant au début des actions « complexes » comme l'écriture, puis atteignant à terme des gestes « simples » comme mâcher ou avaler.

Enfin, les troubles de la reconnaissance, ou agnosies, se définissant par l'incapacité à identifier un message de l'environnement via un stimuli sensoriel (vue, toucher, audition), viennent compléter le tableau clinique du sujet Alzheimer : très fréquente, l'agnosie visuelle empêche par exemple le patient de reconnaître ce qu'il voit. (3)

#### *a.2. Symptômes comportementaux*

Les troubles comportementaux sont, dans la plupart des cas, présents dès les stades précoces d'Alzheimer.

Leur fréquence et leur intensité augmenteront généralement en parallèle de l'aggravation cognitive.

Plusieurs études ont en effet mis en évidence la présence d'au moins un trouble de l'humeur ou du comportement chez les patients Alzheimer les plus détériorés sur le plan cognitif, et il a été avéré que ces troubles de l'humeur sont environ quatre fois plus fréquents chez les sujets Alzheimer que chez les sujets âgés non déments. (11)

La maladie d'Alzheimer a donc des répercussions sur l'humeur et le comportement du sujet, pouvant entraîner, avec plus ou moins d'intensité, des troubles dits affectifs et émotionnels (dépression, anxiété, apathie ou exaltation) et des troubles dits du comportement (agitation, agressivité, comportement moteur aberrant, troubles du sommeil et de l'alimentation, désinhibition, idées délirantes et hallucinations). (3)

## **b. Stades de sévérité de la Maladie d'Alzheimer**

Plusieurs stades évolutifs, auxquels correspondent des critères diagnostiques permettant de situer le patient, ont été différenciés dans la maladie d'Alzheimer.

Braak et Del Tredici ont ainsi, comme mentionné précédemment, décrits six stades corrélant topographie de la DNF et signes cliniques. (3)

L'évolution d'un stade à l'autre est progressive mais inexorable, pouvant faire alterner, sur plusieurs années, des phases de stabilisations et des phases d'aggravations, parfois déclenchées par des événements extérieurs tels que des chutes, des infections ou une hospitalisation.

Plusieurs échelles ont été mises en place pour permettre de quantifier la sévérité de la démence.

En France, le Mini Mental State Examination (MMSE) est le seul test d'évaluation figurant dans les recommandations officielles de la Haute autorité de santé (HAS). (12)

Établi dans une version consensuelle par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO), ce test est en effet l'outil le plus répandu concernant l'évaluation cognitive et relationnelle globale.

Simple, il explore en trente points l'orientation dans le temps (jour, année...) et dans l'espace (quartier, ville pays...), les capacités de calcul, de mémoire à court terme (capacité à retenir trois mots durant quelques minutes) et la compréhension des demandes simples.

L'interprétation et le calcul du MMSE devront cependant prendre en compte l'âge, le niveau socioculturel, l'état affectif et le degré de vigilance du patient : ce test non spécifique de la maladie d'Alzheimer a donc l'inconvénient de dépendre de l'éducation du patient.

Il permet toutefois d'établir trois grands stades d'évolution de la maladie d'Alzheimer : le stade léger ( $MMSE > 20$ ), le stade modéré ( $20 < MMSE < 10$ ) et le stade sévère ( $MMSE < 10$ ). (13) (1) (12)

## **c. Complications**

L'aggravation progressive des déficits cognitifs et l'apparition de syndromes comportementaux conduisent à un état de dépendance du sujet Alzheimer. (13)

De plus, si elle n'est pas mortelle, la maladie d'Alzheimer pourra, aux stades avancés engendrer des complications secondaires pouvant entraîner la mort du patient.

### ***c.1. Dysphagie***

Aux stades avancés de la maladie, l'atteinte neurologique entraîne fréquemment l'apparition de troubles de la déglutition ou dysphagies, pouvant entraîner de lourdes conséquences comme la déshydratation, une malnutrition voire une dénutrition, des fausses routes avec un risque d'étouffement, ou encore des pneumopathies d'aspiration, processus infectieux résultant de l'inhalation de sécrétions oropharyngées colonisées par des bactéries pathogènes et plus grande cause de décès des patients Alzheimer, et des pneumopathies d'aspiration ou syndrome de Mendelson correspondant à des lésions chimiques causées par l'inhalation du contenu gastrique stérile. (12) (14) (15)

### ***c.2. Troubles urinaires et du transit***

L'atteinte neurologique entraîne fréquemment, au cours de la maladie d'Alzheimer, des troubles de la miction tels que l'incontinence ou au contraire la rétention urinaire, cette rétention ou le sondage qui en résulte entraînant parfois des infections du tractus urinaire pouvant être fatales. (12) (14)

De plus, la motricité digestive disparaissant progressivement avec l'atteinte neurologique, la survenue d'une constipation sera plus fréquente chez les personnes atteintes de démence évoluée que chez les autres.

Le risque d'apparition de fécalome est ainsi significativement augmenté chez les sujets Alzheimer. (12)

### ***c.3. Escarres, chutes et fractures***

Un lien entre présence de plaques amyloïde et augmentation du risque de chute chez le sujet âgé a été mis en évidence, ce risque étant majoré tout au long de l'évolution de la maladie.

Une mauvaise évaluation du risque due aux troubles du jugement, les troubles de la coordination et de la perception du fait de l'atteinte neuronale, et dans les phases terminales, la dénutrition accompagnée de perte de masse et de force musculaire semblent être à l'origine de cette majoration.

De plus, les patients Alzheimer passant en moyenne 20 heures par jour alités en phase terminale, le risque d'apparition d'escarres de décubitus sera particulièrement élevé, et potentialisé par un état de dénutrition souvent important. (12)

### ***c.4. Accidents vasculaires cérébraux***

Le risque d'accidents vasculaires cérébraux apparaît plus élevé chez les sujets Alzheimer.

L'angiopathie amyloïde pourrait être un des éléments à l'origine de ce constat. (3)

### *c.5. Anxiété et troubles du comportement perturbateurs*

Très fréquente chez le patient dément, l'anxiété peut être générée par les troubles cognitifs eux-mêmes, le patient étant dans un manque de repère et une perplexité permanente, ou peut être associée à une anticipation anxieuse des soins, liée à la douleur. (12)

Définis comme des comportements, attitudes ou expressions dérangeants, perturbateurs, ou dangereux pour la personne ou pour autrui pouvant être observés au cours de la maladie d'Alzheimer ou des maladies apparentées, les troubles du comportement perturbateurs sont des symptômes différents dans leur nature mais partageant des caractéristiques communes :

- Fréquence au cours de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées.
- Rupture par rapport au fonctionnement antérieur du patient.
- Épisodiques ou fluctuants en intensité.
- Interdépendants et souvent associés.
- Pouvant être précédés par des changements minimes du comportement.

Lourds de conséquence en termes de qualité de vie et de prise en charge du patient, de pronostic fonctionnel de la maladie, de prescription médicamenteuse inappropriée et entraînant un risque accru d'hospitalisation et d'entrée en institution, ils devront systématiquement être recherchés lors de suivi du patient. (16)

## 4. Diagnostic

Le dépistage de la maladie d'Alzheimer n'étant actuellement pas recommandé pour la population générale, la démarche diagnostique d'Alzheimer est uniquement proposée, en cas de troubles de la mémoire :

- Aux personnes ayant ressenti une modification récente de leur cognition ou de leur état psychique, ou dont l'entourage a remarqué de tels changements.

- Aux patients venant consulter ou étant hospitalisés pour un symptôme pouvant accompagner, révéler ou provoquer un déclin cognitif (chute, syndrome confusionnel, accident vasculaire cérébral...).
- A l'entrée et en cours de séjour dans les structures d'hébergement.

## **a. Évaluation initiale**

Conduite par le médecin généraliste, l'évaluation initiale comprend un entretien avec le patient et son entourage, un examen clinique, une évaluation fonctionnelle et une évaluation cognitive globale.

L'entretien avec le patient et, si possible, un accompagnant, permet de reconstituer l'histoire de la maladie en recherchant un début insidieux et une évolution progressive des troubles.

Les antécédents médicaux tels que des antécédents et facteurs de risque cardiovasculaires, des antécédents psychiatriques, traumatiques, des antécédents familiaux de maladie d'Alzheimer ou apparentés et la prise de certains médicaments, d'alcool ou de toxiques seront de plus abordés.

L'examen clinique évaluera quant à lui l'état général cardiovasculaire, le degré de vigilance (recherche d'une éventuelle confusion mentale), et recherchera d'éventuels déficits sensoriels pouvant empiéter sur la passation des tests neuropsychiatriques.

Concernant l'évaluation fonctionnelle, elle sera effectuée à l'aide de l'échelle simplifiée des activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL simplifiée), composée des quatre items les plus sensibles (utilisation du téléphone, des transports, prise de médicaments et gestion des finances) : la nécessité d'une aide à au moins un de ces items signe un retentissement significatif des troubles cognitifs sur l'activité quotidienne du patient.

Enfin, pour l'évaluation cognitive globale, les recommandations préconisent l'utilisation du MMSE dans sa version consensuelle établie par le GRECO, que le généraliste pourra selon

son désir compléter par d'autres tests tels que le test de l'horloge, ou l'épreuve de rappel de cinq mots (MIS).

Suite à cette première évaluation, le généraliste orientera le patient vers un spécialiste en cas de résultats en faveur d'un déclin cognitif, ou proposera éventuellement une évaluation cognitive comparative six à douze mois plus tard si les résultats s'avèrent normaux.

## **b. Diagnostic**

Établi par un médecin spécialiste (neurologue, gériatre ou psychiatre), le diagnostic étiologique de la maladie d'Alzheimer repose sur une collaboration multidisciplinaire impliquant à nouveau le médecin généraliste.

Un entretien avec le patient et un accompagnant ainsi qu'un examen clinique seront de nouveau effectués, puis une évaluation fonctionnelle plus approfondie (utilisant fréquemment l'IADL non simplifiée) et une évaluation psychique et comportementale seront mises en place.

Un bilan neuropsychologique évaluant chacune des fonctions cognitives et particulièrement la mémoire épisodique, la mémoire sémantique, les fonctions exécutives, l'attention et les fonctions dites instrumentales (langage, communication, praxies, gnosies...) permettra enfin de dresser le profil cognitif du patient, mettant en évidence les fonctions présentant un déficit, le quantifiant, mais précisant également les fonctions ayant été préservées.

En cas de trouble cognitif avéré, une imagerie cérébrale sera systématiquement recommandée, pouvant s'accompagner d'examens biologiques (recherche de biomarqueurs spécifiques en cas de présentations cliniques atypiques, de patients jeunes ou d'évolution atypique). (3) (1)

## 5. Facteurs de risque et facteurs protecteurs

Si les mécanismes à l'origine des lésions responsables de la maladie d'Alzheimer ont été précisés au cours des dernières années, les causes exactes de leur apparition restent encore assez floues.

Des éléments favorisant le développement des pathologies type Alzheimer ont cependant été mis en lumière : ils sont liés à des prédispositions génétiques d'une part et à des facteurs environnementaux d'autre part.

### **a. Age et sexe**

L'âge se pose aujourd'hui comme le principal facteur de risque de maladie d'Alzheimer : l'incidence de la maladie augmente après 65 ans et explose passé les 80 ans. (8)

Concernant le sexe, les données épidémiologiques indiquent que les femmes ont un risque plus important de développer une maladie d'Alzheimer passé 80 ans : cela pourrait en partie s'expliquer par la diminution post-ménopausique des œstrogènes endogènes, ces derniers ayant un effet neuroprotecteur sur le cerveau âgé. La prise d'un traitement hormonal substitutif pour la prévention des démences n'est cependant aujourd'hui pas recommandée, les études explorant ce sujet ayant eu des résultats mitigés. (17)

### **b. Susceptibilité individuelle**

A l'instar de nombreuses maladies chroniques, une susceptibilité individuelle crée un terrain plus ou moins propice au développement d'Alzheimer, en fonction du vieillissement et des autres facteurs de risques environnementaux.

Le risque de développer la maladie d'Alzheimer est ainsi multiplié par 1,5 si un parent au premier degré est atteint et par 2 si au moins deux le sont.

21 gènes et régions du génome à l'origine de cette susceptibilité ont déjà été identifiés et une quinzaine d'autres sont en cours de validation. Le niveau de susceptibilité individuel est défini par une combinaison complexe de ces gènes.

Des facteurs génétiques protecteurs ont de plus été mis en évidence : être porteur d'un ou deux allèles « epsilon 2 » du gène de l'APOE réduira par exemple le risque de maladie d'Alzheimer de plus de moitié, la présence d'un ou deux allèles « epsilon 4 » sur ce même gène multipliant au contraire le risque respectivement par deux ou par quinze. (8)

## **c. Facteurs environnementaux**

### *c.1. Facteurs de risques*

#### *c.1.1. Facteurs de risque cardiovasculaires*

De nombreux facteurs de risques cardiovasculaires sont suspectés d'être également des facteurs de risque de démence, et notamment d'Alzheimer.

C'est notamment le cas de l'hypertension artérielle, des dyslipidémies, du diabète, du tabagisme et de la sédentarité.

Si les mécanismes à l'origine de ce lien restent encore à éclairer, on peut envisager qu'ils pourraient mettre en jeu une altération des performances du système vasculaire cérébral, venant aggraver le processus pathologique. (17) (3)

#### *c.1.2. Benzodiazépines*

Depuis les années 2005, l'impact de la consommation de benzodiazépines sur les fonctions cognitives, et notamment sur l'incidence de démence chez le sujet âgé a été avancé et étudié par plusieurs équipes de recherche, et sera l'objet de la troisième partie de ce travail.

### *c.1.3. Autres facteurs de risque*

De nombreux autres facteurs de risques de développer Alzheimer ou une pathologie associée ont été évoqués, sans pour autant être confirmés, du fait de travaux trop peu nombreux ou contradictoires.

C'est le cas de certaines pathologies (pathologies cardiaques avec fibrillation auriculaire, anémie, bronchopneumopathies obstructive, apnée du sommeil), de certains agents infectieux, des antécédents de traumatismes crâniens, ou encore des expositions professionnelles ou environnementales à des agents physiques ou chimiques. (3)

## **c.2. Facteurs de protection**

### *c.2.1. Éducation, activité cognitive et réseau social*

Le fait d'avoir fait des études, d'avoir eu une activité professionnelle stimulante et une vie sociale active paraît retarder l'apparition des premiers symptômes d'une part et leur sévérité d'autre part.

Le phénomène de plasticité cérébrale, plus développé chez ces sujets et permettant de compenser la fonction des neurones perdus serait à l'origine de cet effet protecteur. (3)

### *c.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)*

L'implication de phénomènes inflammatoires dans la survenue de pathologies dégénératives et notamment Alzheimer est fréquemment avancée.

Une réaction inflammatoire est en effet observée au contact des plaques séniles, engendrant des taux élevés de divers marqueurs de l'inflammation.

Les données épidémiologiques suggérant de plus un possible effet protecteur des AINS dans la maladie d'Alzheimer, des essais cliniques ont été mis en place, mais ne se sont cependant pas avérés concluants. (18)

### *c.2.3. Nutrition*

Parallèlement à l'impact de la nutrition sur les facteurs de risque cardiovasculaires liés à la maladie d'Alzheimer, la consommation régulière de certains aliments aurait un effet protecteur sur le déclin cognitif.

L'hypothèse d'un rôle positif des antioxydants comme la vitamine E, les caroténoïdes ou le sélénium a été avancée sans toutefois s'avérer concluante.

De même, des études autour des bénéfices de la consommation d'acides gras polyinsaturés et notamment des oméga 3 ont été menées, laissant penser à un rôle protecteur de ces derniers. (18) (3)

La consommation de caféine serait enfin associée à un risque réduit d'apparition de la maladie.

Une étude expérimentale française menée chez la souris a en effet fourni la preuve expérimentale du rôle de la caféine dans la prévention des déficits de mémoire et de certaines modifications de la protéine Tau liées au développement d'une dégénérescence type Alzheimer. (19)

## **d. Formes héréditaires d'Alzheimer**

Représentant 1,5 à 2 % des cas d'Alzheimer, les formes héréditaires correspondent à une transmission familiale autosomique dominante survenant avant 65 ans, le plus souvent autour de 45 ans.

Des mutations à l'origine de la maladie ont pu être isolées pour la moitié des cas précoces : elles touchent trois gènes : un codant pour le précurseur du peptide amyloïde APP, et deux autres codant pour la PS1 et la PS2. (8)

## 6. Prise en charge

### **a. Traitement médicamenteux de la maladie d'Alzheimer**

#### *a.1. Conditions d'instauration d'un traitement spécifique*

L'instauration ou le renouvellement d'un traitement médicamenteux spécifique de la maladie d'Alzheimer est une option laissée à l'appréciation du médecin, qui prendra en compte les préférences du patient d'une part et le rapport bénéfices/risques du traitement médicamenteux envisagé d'autre part.

Il existe aujourd'hui deux familles de médicaments spécifiques de la maladie d'Alzheimer :

- Les inhibiteurs de la cholinestérase : donézépil (Aricept®), galantamine (Reminyl®), rivastigmine (Exelon®).
- Un antiglutamate : mémantine (Ebixa®).

(1)

L'autorisation de mise sur le marché (AMM) de ces médicaments précise que leur prescription initiale annuelle est réservée aux médecins spécialistes en neurologie, en psychiatrie et en gériatrie, ainsi qu'aux médecins généralistes titulaires de la capacité en gériatrie, le renouvellement étant ensuite possible par tout autre médecin. (20)

Le choix de la molécule se fera en fonction du score MMSE : pour les stades légers (MMSE>20) un inhibiteur de la cholinestérase, au choix un inhibiteur de la cholinestérase ou un antiglutamate pour les stades modérés (10<MMSE<20) et un antiglutamate pour les stades sévères (MMSE<10), la bithérapie n'étant actuellement pas recommandée. (1)

## ***a.2. Pharmacologie***

### *a.2.1. Inhibiteurs de la cholinestérase*

Le donézépil, la galantamine et la rivastigmine sont indiqués dans les formes légères à modérément sévères de la maladie d'Alzheimer. (13) (20)

#### a.2.1.1. Mécanisme d'action

Inhibiteurs compétitifs et réversibles de l'acétylcholinestérase, le donézépil, la galantamine et la rivastigmine potentialisent l'action intrinsèque de l'acétylcholine sur les récepteurs nicotiniques.

#### a.2.1.2. Métabolisme

Contrairement à la rivastigmine, le donézépil et la galantamine subissent un métabolisme hépatique par la voie du cytochrome P450 (CYP3A4 et 2D6), les métabolites inactifs étant ensuite éliminés par voie urinaire et fécale.

L'élimination de la rivastigmine se fait quant à elle par voie urinaire, sous forme inchangée.

#### a.2.1.3. Effets indésirables

Fréquents, les effets indésirables des inhibiteurs de la cholinestérase seront principalement observés lors des trois premières semaines de traitement, une augmentation progressive des posologies étant systématiquement mise en place afin de les limiter au maximum.

Les effets indésirables les plus observés concernent :

- L'appareil digestif : diarrhées, nausées et vomissements.
- L'appareil cardiovasculaire : syncopes, bradycardie, blocs sino-auriculaires et auriculo-ventriculaire.

- L'appareil neuropsychiatrique : hallucinations, agitation, comportements agressifs, crises convulsives généralisées, apparition de symptômes extrapyramidaux induits ou exacerbés par le médicament, fatigue, crampes musculaires avec cauchemars, céphalées, douleurs, vertiges.

#### a.2.1.4. Précautions d'emploi

En raison du risque cardiovasculaire de ces trois molécules, un examen cardiologique avec électrocardiogramme (ECG) sera systématiquement effectué avant la mise en place du traitement.

Comme expliqué précédemment, les doses seront de plus à augmenter progressivement :

- Donézépil :
  - Posologie initiale : 5mg/j en une prise.
  - Dose d'entretien (maximale) après un mois au moins en dose initiale : 10mg/j en une prise.
- Galantamine :
  - Posologie initiale : 8mg/j en une prise (forme libération prolongée (LP)) ou deux prises (forme libération immédiate).
  - Dose d'entretien (maximale) après un mois au moins en dose initiale : 16 à 24mg/j en une prise (forme LP) ou deux prises (forme libération immédiate).
- Rivastigmine :
  - Posologie initiale : 3mg/j per os (deux prises) ou 4,6mg/j par voie transdermique.
  - Dose d'entretien (maximale) après augmentation par paliers d'au moins deux semaines : 6 à 12mg/j per os (deux prises) ou 9,5mg/j par voie transdermique.

Enfin, une vigilance particulière sera requise en cas d'association des inhibiteurs de la cholinestérase avec d'autres médicaments :

- Médicaments bradycardisants (béta-bloquants, digitaliques, diltiazem, verapamil et antiarythmiques) et torsadogènes : interactions pharmacodynamiques avec risque de potentialisation des effets indésirables cardiovasculaires des anticholinestérasiques.
- AINS : interaction pharmacodynamique avec augmentation des effets indésirables digestifs des anticholinestérasiques.
- Médicaments cholinergiques : interaction pharmacodynamique avec risque de syndrome cholinergique.
- Médicaments anticholinergiques : interaction pharmacodynamique avec annulation des effets.
- Donézépil et galantamine : inhibiteurs et activateurs des CYP3A4 et 2D6.

### *a.2.2. Antiglutamate*

#### a.2.2.1. Mécanisme d'action

Indiquée dans les formes modérément sévères à sévères d'Alzheimer, la mémantine est un antagoniste compétitif des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) du glutamate, la libération excessive de glutamate pouvant en effet avoir un rôle dans la dégénérescence neuronale.

#### a.2.2.2. Métabolisme

La mémantine subit une métabolisation partielle (20%) en dérivés inactifs, l'élimination de ces dérivés et des molécules non métabolisées se faisant ensuite par voie urinaire.

#### a.2.2.3. Effets indésirables

Si les effets indésirables digestifs sont moins fréquents que pour les anticholinestérasiques, les effets indésirables neuropsychiatriques seront en revanche plus relevés pour la mémantine,

avec notamment des risques de vertiges, de céphalées, de fatigue, d'hallucinations et de confusion.

Une hypertension et une dyspnée pourront dans de rares cas se développer.

#### a.2.2.4. Précautions d'emploi

Comme pour les anticholinestérasiques, un examen cardiologique avec ECG préalable sera systématiquement effectué.

La dose sera de même à augmenter progressivement :

- Posologie initiale : 5mg/j soit ½ comprimé ou 0,5ml de solution buvable.
- Dose d'entretien (maximale) atteinte par paliers de 5mg par semaine : 20mg/j.

Concernant les associations, il est déconseillé d'utiliser la mémantine conjointement à d'autres antagonistes NMDA (amantadine) et à la phénytoïne car le risque d'effets indésirables, notamment de troubles psychotiques est accru.

Suite à l'administration d'antagoniste NMDA, les effets de la L-dopa, des antagonistes dopaminergiques et des anticholinergiques pourront être augmentés, alors que les effets des neuroleptiques pourront eux être diminués. (13) (20)

### **a.3. Controverses**

Objets de nombreuses controverses, les quatre molécules prescrites dans le traitement spécifique de la maladie d'Alzheimer voient très souvent leur efficacité et leur rapport bénéfices/risques remis en question. (21)

La commission de transparence de la HAS a ainsi réévalué une première fois en 2007 leur service médical rendu (SMR, correspondant à leur intérêt clinique en fonction de leur place dans la stratégie thérapeutique et de leur apport en termes de santé publique) et leur amélioration du service médical rendu (ASMR, correspondant au progrès thérapeutique apporté).

Si le SMR est resté important, la HAS ayant jugé la fréquence et la gravité de la maladie considérables, les effets symptomatiques de ces molécules avérés bien que modestes, et les effets indésirables faibles, l'ASMR a en revanche été jugé mineur (niveau IV), ces médicaments étant incapables d'enrayer la progression de la maladie et leur efficacité à long terme ayant été considérée comme non prouvée. (22)

Une deuxième réévaluation, effectuée en 2012, a rétrogradé le SMR à faible du fait d'un rapport bénéfices/risques jugé cette fois-ci insuffisant (bénéfices au mieux modestes et effets indésirables apparus cette fois-ci comme non négligeables) et l'ASMR a de même été rétrogradé au niveau V. (23)

## **b. Prise en charge non médicamenteuse de la maladie d'Alzheimer**

Bien que d'efficacité non prouvée du fait de nombreuses difficultés méthodologiques, les interventions non pharmacologiques apparaissent, tant en ambulatoire qu'en institution, comme un élément important de la prise en charge.

Créées lors du plan Alzheimer 2008-2012, les ESA mentionnées précédemment optimisent par exemple la réadaptation, la stimulation et l'accompagnement à domicile du patient.

Une prise en charge psychologique et psychiatrique du sujet Alzheimer et parfois de son entourage pourra de plus être proposée par le médecin généraliste traitant ou par le spécialiste ayant fait le diagnostic.

De même, une prise en charge orthophonique visera à maintenir et à adapter les fonctions de communication du patient et à aider son entourage à adopter les comportements adéquats.

Elle prendra également en charge les troubles de la déglutition.

Ayant pour objectif de ralentir la perte d'autonomie dans les activités quotidiennes, des interventions portant sur la cognition (via rééducation neuropsychologique) pourront être proposées dès les premiers stades de la maladie d'Alzheimer, tout comme des interventions portant sur l'activité motrice (kinésithérapeutes, psychomotriciens, ergothérapeutes...) et sur le comportement (musicothérapie, stimulation multi sensorielle, luminothérapie...) (1)

## **c. Prise en charge des troubles du comportement perturbateurs**

### ***c.1. Interventions non médicamenteuses***

Recommandées en première intention, des techniques de soins appropriées aux troubles du comportement peuvent permettre de prévenir le déclenchement ou la majoration des troubles du comportement perturbateurs du sujet Alzheimer et d'éviter le recours à des traitements médicamenteux.

Certaines attitudes de communication seront par exemple proposées et adaptées à l'entourage du patient, et les interventions en relation avec l'orthophonie, la cognition, l'activité motrice, la psychologie et la psychiatrie précédemment citées auront aussi leur place dans la prévention et la prise en charge des troubles du comportement perturbateurs.

### ***c.2. Interventions médicamenteuses***

En cas d'urgence ou d'inefficacité des mesures non médicamenteuses, un traitement chimique pourra être proposé au patient.

Le choix de la molécule sera à adapter en fonction de la nature du trouble du comportement perturbateur.

Notons que tous les traitements spécifiques de la maladie d'Alzheimer n'ont actuellement aucun rôle avéré dans la prévention et le traitement des symptômes psychotiques et comportement perturbateurs.

### *c.2.1. Conditions générales d'instauration d'un traitement psychotrope chez le patient Alzheimer*

Lorsque la sévérité des troubles du comportement perturbateurs met en danger le patient ou son entourage, des psychotropes peuvent être utilisés en complément des techniques de soins non médicamenteuses.

Les psychotropes n'ont en revanche pas d'effet préventif sur la survenue des troubles du comportement.

Du fait du nombre trop restreint d'études dans ce domaine, les indications de ces recommandations reposent sur un accord professionnel et sont le plus souvent hors AMM.

Il sera recommandé de privilégier la monothérapie et de démarrer à petites doses, en augmentant par paliers jusqu'à maintenir le traitement à dose efficace la mieux tolérée.

La prescription devra couvrir la plus courte durée possible et sera à réévaluer régulièrement, les prises continues ou itératives étant considérées comme inutiles et nocives.

### *c.2.2. Antidépresseurs*

Des épisodes dépressifs caractérisés peuvent se traduire par certains troubles du comportement tels que l'irritabilité émotionnelle, l'anxiété, l'impulsivité, l'agitation ou encore les idées délirantes.

Des antidépresseurs seront alors recommandés, à l'exception des antidépresseurs à effets anticholinergiques (risque de troubles cognitifs, de constipation, de rétention urinaire...).

En cas de traitement de symptômes dépressifs, la coprescription de médicaments à visée sédatrice, anxiolytique ou hypnotique sera à éviter.

### *c.2.3. Antipsychotiques classiques et atypiques*

Actifs sur les signes psychotiques ainsi que sur l'agitation et l'agressivité qui en découle, les antipsychotiques classiques et atypiques exposent cependant à une majoration du risque de

décès et d'accidents vasculaires cérébraux et seront donc plutôt déconseillés chez les patients Alzheimer ou apparentés.

En cas de décision de prescription d'un antipsychotique, après évaluation du rapport bénéfiques/risques, le choix devra se porter sur un antipsychotique à demi-vie courte et à effets anticholinergiques faibles.

Prescrit pour une durée très limitée, le traitement sera réévalué au moins toutes les semaines et stoppé dès que l'état clinique le permet ou que les autres mesures thérapeutiques seront devenues efficace.

Le choix se portera le plus souvent sur l'une des deux molécules les plus étudiées dans ce domaine : la rispéridone à une posologie progressive de 0,25mg à 1mg par jour ou, hors AMM, l'olanzapine à une posologie progressive de 2,5mg à 5mg par jour.

#### *c.2.4. Anxiolytiques*

Les anxiolytiques, et notamment les benzodiazépines présentant des risques de sédation, d'agitation paradoxale, d'accentuation des troubles mnésiques et de chutes, leur prescription devra être limitée aux situations de crise.

L'arrêt devra être progressif en raison d'un syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal.

La HAS recommande de plus l'utilisation de molécules à demi-vie courte, sans métabolites actifs.

Si l'utilisation du méprobamate pourra être envisagée en deuxième intention en cas de crise aiguë, les antihistaminiques type hydroxyzine devront être évités en raison de leurs effets anticholinergiques.

#### *c.2.5. Hypnotiques*

La prescription d'hypnotiques chez le sujet Alzheimer souffrant de troubles du comportement perturbateurs obéit aux mêmes recommandations que celles pour les anxiolytiques, leur usage devant être de courte durée après avoir tenté préalablement de simples mesures comportementales ou d'hygiène de vie.

Il conviendra de même de préférer les molécules à demi-vie courte (zolpidem, zopiclone) et de réévaluer régulièrement le traitement.

#### *c.2.6. Thymorégulateurs*

Faute de données, la prescription de thymorégulateurs (sels de lithium, carbamazépine, valproate et divalproate) n'est actuellement pas recommandée dans les troubles du comportement du patient Alzheimer. (16)

# Partie II : Benzodiazépines

## 1. Introduction

Commercialisées depuis les années 1960, les benzodiazépines sont des substances psychotropes, c'est-à-dire des substances chimiques agissant sur le système nerveux central en induisant des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur ou de la conscience.

Psychoactives, elles présentent notamment un risque important de pharmacodépendance, d'abus ou d'usage détourné.

En 2012, la France était le deuxième pays européen le plus consommateur de benzodiazépines anxiolytiques (après le Portugal) et hypnotiques (après la Suède) ... (24)

## 2. Pharmacologie

### **a. Introduction**

Les benzodiazépines se définissent comme un groupe de médicament ayant en commun :

- Une structure chimique : toute benzodiazépine est formée d'un cycle benzène C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (« benzo- ») fusionné avec un cycle diazépine contenant deux atomes d'azote (« -diaz ») auxquels s'ajoutent des radicaux variables selon la molécule et étant à l'origine de l'activité spécifique de la benzodiazépine et de ses caractéristiques pharmacocinétiques (délai d'action, durée d'action, temps d'élimination...).
- Des propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes, anticonvulsivantes et amnésiantes, une de ces propriétés ayant le dessus sur les autres selon la molécule et ses radicaux spécifiques, ce qui déterminera la classe pharmaco-thérapeutique de la benzodiazépine.

Appelées Z-drugs, le zolpidem et le zopiclone sont de plus deux molécules rapprochées de cette classe car, malgré une structure chimique différente, elles possèdent un mécanisme d'action et des propriétés similaires aux benzodiazépines : on parle de molécules « apparentées aux benzodiazépines ».

Actuellement, dix-huit benzodiazépines et deux apparentés sont commercialisés en France, dans des indications différentes en fonction de leur propriété dominante.

Le clonazépam (Rivotril®) et le midazolam (sous forme de Buccolam®) appartiennent aux antiépileptiques (traitement des épilepsie totales ou partielles pour le Rivotril® et des crises convulsives aiguës du nourrisson, de l'enfant et de l'adolescent pour le Buccolam®), onze benzodiazépines sont classées comme anxiolytiques (traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes, prévention et traitement du délirium trémens et des autres manifestations du sevrage alcoolique), et huit benzodiazépines ou apparentées sont des hypnotiques ou sédatifs (prise en charge des troubles sévères du sommeil dans le cas d'insomnie occasionnels ou transitoires.

Le midazolam sous forme d'Hypnovel® a quant à lui des indications relatives à la sédation rapide ou à l'anesthésie. (24) (25)

**Tableau I : benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France**

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
<b>Anxiolytiques</b>				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
<b>Hypnotiques</b>				
Estazolam	Puctalon	1977	Hypnotique	10-31
Flunitrazépam	Rohypnol, Narcozep	1984 1973	Hypnotique	9-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	3-13
<b>Apparentées aux benzodiazépines</b>				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
<b>Myorelaxant</b>				
Tétrazépam	Myolastan et génériques	1974	Myorelaxant	10-25
<b>Anticonvulsivant</b>				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4
<p>demi-vie courte &lt; 10 h : midazolam, témazépam, clotiazépam  demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam, tétrazépam  demi-vie longue &gt; 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate</p>				

Tableau 1: Benzodiazépines commercialisées en France en 2013

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

En 2013, une benzodiazépine myorelaxante, le tétrazépam (Myolastan®) a été retirée du marché européen du fait d'une réévaluation défavorable de son rapport bénéfices/risques et le flunitrazépam (Rohypnol®), une benzodiazépine hypnotique a de même cessé d'être commercialisé, cette fois-ci pour des motifs commerciaux.

## b. Pharmacodynamie

L'activité pharmacologique des benzodiazépines est due à une potentialisation des effets du GABA. Neuromédiateur inhibiteur le plus répandu du système nerveux central, il est synthétisé par la glutamate-décarboxylase (GAD) au niveau des neurones gabaergiques situés dans plusieurs zones du système nerveux central, et transmet un message à l'origine d'une diminution de l'excitabilité du système nerveux central.

Deux types de récepteurs au GABA sont retrouvés au sein du système nerveux central :

- Les récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub>, couplés à un canal ionique chlore et appelés récepteurs ionotropes.
- Les récepteurs GABA<sub>C</sub> couplés à une protéine G appelés récepteurs métabotropes.

(26) (25)

Seul le récepteur GABA<sub>A</sub> possède le site de liaison aux benzodiazépines.

Composé de cinq sous-unités (2 sous-unités  $\alpha$ , 2 sous-unités  $\beta$  et une sous-unité  $\gamma$ ) organisées en rosette et insérées dans la membrane du neurone, le récepteur GABA<sub>A</sub> permet l'entrée d'ions chlore via un canal situé au centre de la rosette dont l'ouverture est modulée par le GABA (ce dernier induisant des changements de configuration des sous-unités de la rosette en se liant surtout à la sous-unité  $\beta$ ).

Les benzodiazépines potentialisent l'effet du GABA en se fixant sur leur propre site de liaison, au niveau des sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , distinct de celui du GABA : on parle d'effet allostérique positif.

Pour une même quantité de GABA, la fréquence d'ouverture du canal sera plus importante et il y aura donc augmentation de l'entrée d'ions chlorures inhibiteurs dans le neurone post-synaptique, ce qui entraînera son hyperpolarisation, le rendant moins réceptif aux neuromédiateurs excitateurs.

Le clonazépam, en plus de se lier aux sous-unités  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , serait aussi un agoniste de la sérotonine, ce qui lui conférerait des propriétés additionnelles pour la diminution de l'anxiété et de la dépression chez les dépressifs majeurs, mais cette hypothèse n'a pas encore été confirmée par la littérature.

Notons que le récepteur GABA<sub>A</sub> comporte de plus des sites de liaison aux barbituriques, aux neurostéroïdes (estrogène et autres) et à l'alcool, ce qui explique la dépendance croisée cliniquement constatée pour ces molécules. (26) (25)

La diversité des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines s'expliquerait :

- Par le type de sous-unité à laquelle la molécule se fixe ( $\alpha$ ,  $\beta$  ou  $\gamma$ ).
- Par l'isoforme de la sous-unité.
- Par le site d'action dans le système nerveux central (cervelet, moelle épinière, cortex).

Par exemple, la liaison à la sous-unité  $\alpha_1$ , majoritairement située dans le tronc cérébral, favoriserait ainsi la sédation, alors que la liaison à  $\alpha_2$ , située dans le système limbique entraînerait plus une réponse anxiolytique.

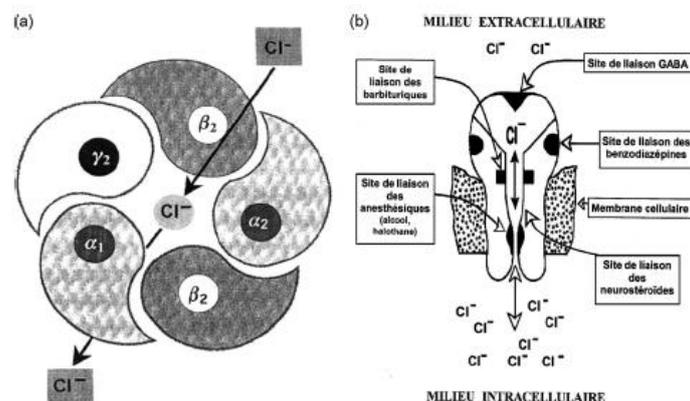


Figure 1: Représentation schématique du récepteur GABA<sub>A</sub> ; (a). Organisation en rosette du récepteur (b). Vue latérale du récepteur et sites de liaison de différents médicaments

Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. Landry, Gervais, O'connor. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr, 2008

## **c. Pharmacocinétique**

Les benzodiazépines sont, de manière générale, facilement absorbées par le tractus gastro-intestinal lorsqu'elles sont prises par voie orale, du fait de leur liposolubilité importante qui permet une diffusion passive à travers l'épithélium de la muqueuse intestinales vers les capillaires sanguins.

Les pics plasmatiques, c'est à dire la concentration maximale dans le plasma suite à la prise, seront atteints en 30 min à 2 heures selon la molécule.

Plus le pic sera précocement atteint, plus les effets thérapeutiques seront rapides mais plus le risque d'effets indésirables marqués sera important.

Une absorption rapide majore de plus les risques de dépendance psychologique à la molécule, du fait du soulagement « flash » des symptômes.

Une fois absorbées, les benzodiazépines sont rapidement acheminées vers les organes les plus perfusés (cœur, foie, reins et cerveau).

Possédant une grande affinité pour le tissu cérébral du fait de leur caractère lipophile, elles se distribueront aisément par diffusion à travers les jonctions serrées des cellules endothéliales des capillaires cérébraux.

Toutes les benzodiazépines subissent un métabolisme hépatique, les rendant notamment hydrosolubles ce qui permettra l'élimination de leurs métabolites via l'urine ou, pour certaines molécules, via la bile.

Certaines benzodiazépines engendreront des métabolites actifs après passage hépatique, qui seront redistribués dans l'organisme, ce qui pourra augmenter considérablement leur durée d'action.

Les benzodiazépines à métabolites actifs exposent davantage au risque d'accumulation et donc d'effets indésirables, notamment au niveau mnésique : elles devront donc être évitées au maximum chez les personnes âgées qui présentent déjà un risque d'accumulation important du fait de la diminution de l'activité hépatique liée à l'âge.

La durée d'élimination des benzodiazépines et de leurs dérivés par métabolisme hépatique et excrétion rénale ou biliaire est reflétée par la demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ), correspondant au temps nécessaire à ce que la concentration plasmatique diminue de moitié.

Ces demi-vies permettront un certain classement des benzodiazépines :

- Celles à durée d'action courte ( $t_{1/2} < 5$  heures).
- Celles à durée d'action intermédiaire ( $5 \text{ heures} < t_{1/2} < 24$  heures).
- Celles à durée d'action longue ( $t_{1/2} > 24$  heures).

Les benzodiazépines à longue demi-vie seront plutôt utilisées dans le but d'obtenir un effet soutenu, dans le traitement d'une symptomatologie anxieuse ou de tics par exemple.

Les benzodiazépines à demi-vie courte seront plutôt utilisées à visée ponctuelle, dans le traitement d'une insomnie initiale par exemple. Elles ne seront en revanche pas recommandées sur une base régulière, en raison d'un risque plus élevé d'effets rebonds et de troubles mnésiques.

Nom générique	Début d'action	Liposolubilité [39] <sup>a</sup>	Demi-vie (heure)	Métabolites actifs
Alprazolam	1-2 heures	0,54	9-20	Oui
Bromazépam	0,5-4 heures	0,24	8-30	Non
Chlordiazépoxide	1-4 heures	-	4-29	Oui
Clonazépam	1-4 heures	0,28	19-60	Non
Clorazépate	0,5-2 heures	0,79	1,3-120	Oui
Diazépam	1-2 heures	1,00	30-200	Oui
Flurazépam	0,5-1 heures	-	40-250	Oui
Lorazépam	1-6 per os	0,48	8-24	Non
Midazolam	45-75 minutes intramusculaire	-	-	-
	0,5-1 minutes intraveineuse	-	1-4	Oui
Nitrazépam	0,5-7 heures	0,29	15-48	Oui
Oxazépam	1-4 heures	0,45	3-25	Non
Témazépam	2,5 heures	0,50	3-25	Non
Triazolam	1-2 heures	0,64	1,5-5	Non

<sup>a</sup> Un chiffre élevé indique une plus grande liposolubilité.

Tableau 2: Caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines

Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. Landry, Gervais, O'Connor. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr, 2008

## **d. Effets indésirables**

Comme pour tout médicament, les effets indésirables des benzodiazépines sont liés à la dose ingérée d'une part et à la susceptibilité individuelle du patient d'autre part.

### ***d.1. Données du schéma de résumé des caractéristiques du produit commun aux benzodiazépines***

Un résumé des caractéristiques du produit (RCP) commun aux benzodiazépines a été publié par l'AFSSAPS (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, aujourd'hui remplacée par l'ANSM ou agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé).

Il regroupe notamment les effets indésirables partagés par les benzodiazépines et apparentés : principalement de type neuropsychiatrique, ils peuvent se manifester par une amnésie antérograde, une altération des fonctions psychomotrices, des troubles du comportement, une tolérance, une dépendance et un syndrome de sevrage.

Des effets indésirables de type cutanés (éruptions cutanées prurigineuses ou pas), généraux (hypotonie musculaire, asthénie) et oculaires (diplopie) sont aussi listés dans ce RCP commun.

### ***d.2. Analyse des données issues des centres régionaux de pharmacovigilance***

Utilisant les données des centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) de 1985 à 2013, une analyse des cas dits « graves » d'effets indésirables pour lesquels au moins une benzodiazépine a été rapportée en « suspect » ou « interaction » a été effectuée, et va dans le sens des informations fournies par le schéma de RCP commun aux benzodiazépines.

Un effet indésirable est jugé « grave » lorsqu'il correspond au moins à un des critères suivants :

- A entraîné une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation.

- A entraîné une anomalie ou une malformation congénitale.
- A entraîné une invalidité ou une incapacité importante ou durable.
- A entraîné un décès.
- Est susceptible de mettre la vie en danger.
- Est jugé comme tel par le professionnel de santé mais ne rentrant pas dans le cadre de cette définition.

C'est ici le nombre d'effets indésirables graves, et non de cas graves qui a été pris en compte, un cas grave pouvant regrouper plusieurs effets indésirables graves.

Concernant les résultats de cette analyse, il apparaît tout d'abord que, quel que soit le groupe de benzodiazépine (anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxants et anticonvulsivants), les effets indésirables « graves » représentaient 50 % de la totalité des effets indésirables rapportés à la banque nationale de pharmacovigilance (BNPV) pour la période 1985-2013.

Pour les benzodiazépines anxiolytiques, hypnotiques et anticonvulsivantes, les effets graves rapportés ont principalement été des affections du système nerveux (20 à 24 % des effets indésirables « graves » concernaient des somnolences, comas et pertes de conscience) et des affections psychiatriques (14 à 16 % des effets indésirables « graves » concernaient des états confusionnels, agitations, désorientations, pharmacodépendances, usages abusifs et hallucinations).

Pour le tétrazépam aujourd'hui retiré du marché, le profil de risque était plus spécifique et concernait essentiellement des affections de la peau et du tissu sous-cutané (35 % des effets indésirables « graves » concernaient des éruptions maculo-papuleuses, prurits, syndromes de Steven-Johnson, érythèmes polymorphes, nécrolyses épidermiques), les affections du système nerveux ne concernant que 9 % des effets indésirables graves déclarés pour la période 1985-2013, et les troubles psychiatriques uniquement 4 % de ces effets indésirables graves.

La synthèse des données de la BNPV met de plus l'accent sur l'importance du risque de chutes chez la personne âgée, et ceci pour l'ensemble des benzodiazépines, notamment du fait de facteurs de risques présents dans cette population : comorbidités (arthrose, diabète, maladies cardiovasculaires, démence), modifications physiologiques liées à l'âge (diminution des capacités auditives et de la vue, contrôle postural réduit, ralentissement de la vitesse de marche), polymédication, modifications de la biodisponibilité et du métabolisme des médicaments.

### ***d.3. Benzodiazépines, tolérance, pharmacodépendance et syndrome de sevrage***

Tolérance, pharmacodépendance et syndrome de sevrage s'inscrivent comme des effets indésirables majeurs des benzodiazépines et justifient entre autres la nécessité d'une surveillance particulière lors de la prescription, la délivrance et le suivi du patient sous benzodiazépine.

#### *d.3.1. Tolérance*

Le phénomène de tolérance ou d'accoutumance se définit comme une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines pouvant conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché. (24)

Dans le cas des benzodiazépines, un usage prolongé modifie l'expression génique et réduit la synthèse des ARN messagers pour les sous-unités  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\alpha_3$ , et possiblement  $\beta$ .

Cette modification de la composition du récepteur GABA, qualifiée d'autorégulation, expliquerait le phénomène de tolérance aux benzodiazépines via diminution du nombre de leurs sites de liaison. (25)

Pour pallier à cette tolérance qui se manifeste à divers degrés selon le sujet, la posologie sera parfois augmentée, avec ou sans avis médical, et une autre benzodiazépine sera dans certains cas prescrite en complément : la dépendance aura alors de forts risques de s'ajouter à la

tolérance, l'association de plusieurs benzodiazépines quel qu'elle soit étant reconnue comme vectrice de dépendance.

Il est reconnu que le développement de la tolérance dépend de la dose administrée d'une part, et de la fréquence d'administration d'autre part.

Elle surviendrait plus précocement avec des benzodiazépines d'action rapide et sédatives.

Une tolérance croisée partielle existe de plus entre les différentes benzodiazépines.

La tolérance se distingue de l'addiction par l'absence de comportements compulsifs lors de la prise du produit et de la perte de contrôle. (27)

#### *d.3.2. Dépendance*

Tout traitement par benzodiazépine ou apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de dépendance physique et psychique. (24)

Le DSM V décrit la dépendance comme l'utilisation inadaptée, pendant une période continue de 12 mois, d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence, à un moment quelconque d'au moins 3 critères de dépendance parmi les suivants :

- Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
  - Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
  - Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.
- Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
  - Syndrome de sevrage caractéristique de la substance.

- La même substance (ou une substance très proche est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
- Il y a un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
- Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance ou à récupérer de ces effets.
- Des activités sociales, professionnelles ou e loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
- 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.

(28)

Les benzodiazépines sont vectrices de dépendance physique mais aussi psychique :

- La dépendance physique est caractérisée par la survenue de signes et symptômes stéréotypés et prédictibles à l'arrêt ou à la diminution des doses des benzodiazépines.  
  
Elle traduit la tolérance pharmacologique, c'est à dire le besoin de prendre le traitement pour éviter la survenue du syndrome de sevrage.
- La dépendance psychique est connue pour tous les produits, y compris les placébos, et est liée aux effets bénéfiques que le sujet attribue au produit, malgré l'absence de preuve de son effet thérapeutique.

(29) (27)

Trois types de populations dépendantes aux benzodiazépines peuvent être distinguées :

- Les dépendants aux doses thérapeutiques : les plus nombreux, ce sont des patients qui, involontairement, sont devenus dépendants par la prise répétée de benzodiazépines pendant des mois voire des années à des doses rentrant cependant dans l'AMM.

Une grande partie de ces sujets sont des femmes âgées prenant des hypnotiques depuis des années, des résidents de maison de retraite ou des patients présentant des troubles psychopathologiques ou physiques.

- Les dépendants à des doses de benzodiazépines très élevées : minoritaires, ils augmentent leur dose de benzodiazépine à des niveaux très importants, et recourent pour cela à un nomadisme médical pour augmenter leurs prescriptions.
- Les sujets prenant des benzodiazépines dans un contexte de toxicomanie avec consommation de drogues multiples.

(30)

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : une longue durée d'utilisation, de fortes doses ou encore des antécédents d'autres dépendances, y compris alcoolique majoreront par exemple le risque de son apparition.

Cependant, la pharmacodépendance peut tout à fait survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance. (24)

Les critères DSM V distinguent l'abus de la dépendance dans le sens où l'utilisation de la substance est répétée dans des situations connues comme dangereuses.

Pouvant être associée à des problèmes juridiques, la consommation abusive sera poursuivie malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux causés ou exacerbés par les effets de la substance. (28)

Plusieurs enquêtes du réseau de pharmacovigilance ont mis en évidence un usage abusif et détourné de certaines benzodiazépines :

- L'enquête OPEMA (observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire) a établi en 2012 la liste des 5 benzodiazépines faisant le plus l'objet d'abus par les patients

suivis par les médecins généralistes : bromazépan, zolpidem, oxazépan, alprazolam et diazépan.

- L'enquête OPPIDUM (observation des produits psychotropes illicites ou détournées de leur utilisation médicamenteuse) a elle révélé que les 5 benzodiazépines les plus fréquemment consommées par les patients suivis dans des structures spécialisées dans les soins aux toxicomanes sont : oxazépan, diazépan, zopiclone, bromazépan et clonazépan.
- L'enquête OSIAP (ordonnances suspectes, indicateurs d'abus possible) de 2011 a désigné quant à elle le zolpidem, le bromazépan, l'alprazolam et le zopiclone comme figurant parmi les molécules les plus retrouvées sur les ordonnances suspectes falsifiées présentées aux pharmaciens.

(24)

### *d.3.3. Syndrome de sevrage*

L'arrêt du traitement par une benzodiazépine, à posologie normale, peut entraîner un syndrome de sevrage.

Principal obstacle à l'arrêt du traitement par benzodiazépines, il est responsable de 80 à 95 % des reprises. (31)

Le sevrage se définit dans le DSM V comme l'apparition d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt ou à la diminution de la prise de cette substance.

Ce syndrome cause une souffrance cliniquement significative et un retentissement sur le fonctionnement social ou professionnel.

Ces symptômes ne sont pas liés à une autre affection médicale ni expliqués par un autre trouble mental. (28)

Le syndrome de sevrage regroupe un grand nombre de signes cliniques, aucun n'étant réellement spécifique de ce syndrome :

- Certains symptômes du sevrage sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tensions musculaires, irritabilité.
- Parfois, dans les formes sévères plus rares, quelques signes spécifiques peuvent être présents : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

(24)

La période d'apparition des premiers signes du syndrome de sevrage varie en moyenne de 3 à 7 jours après l'arrêt de consommation des benzodiazépines. (32)

Pour les benzodiazépines à demi-vie courte, ils apparaissent plutôt dans les trois premiers jours après arrêt des benzodiazépines, voire dans les 24 heures suivant l'arrêt, et peuvent même apparaître entre deux prises si les doses sont élevées. (31) (33) (34) (24)

Chez les patients consommant des benzodiazépines au long terme (plus d'un an), les premiers signes du syndrome de sevrage peuvent apparaître après une diminution de 50 % de la dose, que la benzodiazépine soit de demi-vie longue ou courte. (35)

Le sevrage disparaît classiquement après trois à six semaines mais certains signes pourront persister plusieurs semaines à plusieurs mois après l'arrêt du traitement rendant sa distinction avec la rechute difficile. (33)

Deux groupes de facteurs prédictifs de la sévérité du syndrome de sevrage ont été distingués :

- Facteurs liés au produit :
  - Dose élevée.
  - Durée de traitement élevée.

- Benzodiazépines à courte demi-vie (si le risque de sévérité des symptômes sera plus important pour ces benzodiazépines, la fréquence d'apparition des symptômes de sevrage ne sera cependant pas augmentée).
- Rapidité de sevrage (plus l'arrêt du traitement sera brutal plus le patient sera exposé à des risques de syndrome de sevrage sévères).

Variables cliniques :

- Antécédents d'anxiété ou de dépression.
- Antécédents de dépendance médicamenteuse, à des stupéfiants ou à l'alcool.

(33) (36)

Le syndrome de sevrage est à distinguer du phénomène de rebond, transitoire, caractérisé par l'apparition exacerbée du symptôme ayant motivé le traitement par une benzodiazépine ou un apparenté à l'arrêt de ce traitement.

Concernant surtout l'anxiété et l'insomnie, il est favorisé par les benzodiazépines à demi-vie courte, lors de doses élevées ou en cas de sevrage brutal.

Correspondant à la diminution du taux plasmatique de benzodiazépine, il peut débuter dans les 24 heures suivant l'arrêt d'une benzodiazépine à courte demi-vie et s'estomper dans les une à trois semaines suivantes. (33) (24)

La rechute se détermine quant à elle par la réapparition de signes existant avant la mise sous traitement. (33)

## **e. Précautions d'emploi**

### ***e.1. Grossesse et allaitement, conduite automobile et risque d'usage criminel***

Les benzodiazépines passant la barrière placentaire et dans le lait maternel, la prise de benzodiazépine doit être évitée au maximum au cours de la grossesse, surtout lors du dernier trimestre en raison entre autres d'un risque de détresse respiratoire et de syndrome de sevrage chez le nouveau-né, et l'allaitement sera proscrit. (20)

Concernant la conduite automobile, le lien entre consommation de benzodiazépines et survenue d'accidents de la route a été largement démontré, aussi bien chez les sujets âgés que chez les plus jeunes, 1,03 % des accidents de la route survenant en France étant imputable aux benzodiazépines.

L'utilisation de machines sera de même à proscrire ou à effectuer à minima, et avec la plus grande prudence pour le sujet sous benzodiazépines. (20) (24)

Les benzodiazépines présentent de plus un risque particulièrement important de détournement à des fins criminelles, en particulier un risque de soumission chimique, c'est à dire d'administration d'une molécule à l'insu de la victime ou sous la menace à des fins criminelles (viols...) ou délictuelles (vols...) : le clonazépam, le zolpidem et le bromazépam ont ainsi été désignés comme les médicaments les plus souvent utilisés à des fins criminelles en 2011. (24)

### ***e.2. Antécédents de pharmacodépendance, codépendance (drogue et alcool)***

Tolérance, pharmacodépendance et syndrome de sevrage représentent un risque majeur quel que soit le sujet, et particulièrement pour les personnes étant ou ayant déjà été sujettes à des conduites addictives.

L'effet dépresseur central des benzodiazépines et associés s'ajoute de plus à celui de l'alcool ou des autres dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, opioïdes...) rendant leur consommation encore plus dangereuse du fait d'un risque maximal d'altération de la vigilance et de détresse respiratoire pouvant être fatale en cas de surdosage important.

### ***e.3. Insuffisance hépatique et insuffisance rénale***

Une insuffisance hépatique ou une insuffisance rénale entraînent une diminution de l'élimination des benzodiazépines ou de leurs métabolites et exposent donc à un risque d'accumulation : la persistance des molécules dans l'organisme peut alors s'allonger considérablement et le risque d'effets indésirables sera extrêmement élevé.

Le traitement par benzodiazépine, lorsqu'il est indispensable, nécessitera une diminution de posologie. (20) (24)

#### ***e.4. Sujet âgé***

Du fait de modifications physiologiques liées à l'âge, notamment une diminution des fonctions hépatiques et rénales ainsi qu'une diminution de la liaison aux protéines plasmatiques, les sujets âgés présentent des risques plus importants de surdosage et d'effets indésirables (accumulation).

Les modifications physiologiques du système nerveux central survenant avec l'âge favoriseront de plus une somnolence et une plus grande atteinte cognitive, avec risque de désorientation et d'agitation.

Il sera donc recommandé de diminuer la posologie de 50 à 70% pour cette population. (20) (24) (25)

#### ***e.5. Interactions médicamenteuses***

A l'instar de tout médicament, les benzodiazépines peuvent connaître des interférences d'ordre pharmacocinétique et pharmacodynamique avec les autres médicaments.

Concernant les interactions pharmacocinétiques, elles sont en majorité en lien avec le métabolisme hépatique des benzodiazépines, via les enzymes du cytochrome P450 (CYP450) : selon la benzodiazépine, le métabolisme sera assuré par l'un ou l'autre des isoenzymes du CYP450, et des interactions se feront avec les inducteurs ou les inhibiteurs de cette isoenzyme, entraînant respectivement une diminution ou une augmentation de leur concentration.

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

Tableau 3: Substrats, inhibiteurs et inducteurs de l'enzyme hépatique CYP3A4

Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. Landry, Gervais, O'connor. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr, 2008

Concernant les interactions pharmacodynamiques, association des benzodiazépines avec d'autres déprimeurs du système nerveux central (dérivés morphiniques, neuroleptiques, barbituriques, anxiolytiques, hypnotiques, antidépresseurs sédatifs, antihistaminiques anti-H1 sédatifs, antihypertenseur centraux, baclofène) augmente la dépression centrale et donc les risques d'altération de la vigilance.

Le risque de dépression respiratoire est de même fortement accru par l'association des benzodiazépines et des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs, et traitements de substitution de la pharmacodépendance aux opiacées), pouvant aller jusqu'au décès en cas de surdosage. (24)

### 3. Consommation des benzodiazépines en France

#### **a. De la mise sur le marché aux années 2000**

En 1955, Leo Sternbach, chimiste du laboratoire Hoffman-La Roche, identifie la première benzodiazépine, le chlórdiazépoxide, qui sera commercialisé par Hoffman- La Roche en 1960 sous le nom de Librium® à visée anxiolytique.

Le Valium® (diazépam) suivra en 1963, et la recherche se penchera sur la synthèse de nombreux autres analogues, les benzodiazépines apparaissant alors comme les remplaçantes idéales des barbituriques, du fait de leurs effets rapides sur l'insomnie et l'anxiété et de leurs effets indésirables jugés moindres, notamment au niveau de la pharmacodépendance et des risques de dépression respiratoire.

A la fin des années 1970, l'enthousiasme des prescripteurs et la demande des patients sont telles que les benzodiazépines figurent parmi les médicaments les plus prescrits.

Après ces années d'entrain, les risques d'abus et de dépendance aux benzodiazépines commencent à être identifiés et à préoccuper autorités et sociétés savantes.

Ainsi en 1990, le Professeur Marcel Legrain s'inquiétait, dans un rapport portant sur l'usage des benzodiazépines, de la surconsommation de ces molécules en France, et avançait le projet de recommandations sur la durée de ces traitements, en raison notamment du risque de pharmacodépendance. (37)

L'Arrêté du 7 octobre 1991 fixera alors la liste des substances vénéneuses à propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques à durée de prescription réduite, parmi lesquelles figurent plusieurs benzodiazépines : la durée de prescription sera limitée à 4 semaines pour toutes les benzodiazépines hypnotiques, à l'exception du flunitrazépam à risque de détournement plus important qui ne pourra être prescrit que pour deux semaines.

Lorsque l'état du patient le justifie, une nouvelle prescription sera toutefois possible, la durée totale du traitement demeurant à l'appréciation du médecin. (38)

En dépit de ces restrictions, le niveau de consommation reste particulièrement élevé et, en 1996, le psychiatre Edouard Zarifian s'inquiète dans « La Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes » de la banalisation de l'usage de ces médicaments particulièrement marquée en France, du manque de formation des médecins, et de l'absence de mesures efficaces prises par les pouvoirs publics. (39)

Deux rapports d'expertise dressant un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France ont depuis été publiés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et son successeur l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) respectivement en 2012 et 2013.

## **b. Consommation des benzodiazépines en France de 2000 à 2010**

### ***b.1. État des lieux en 2010***

En 2010, près de 134 millions de boîtes de benzodiazépines ont été vendues en France, ce qui représente 3.8 % de la consommation totale de médicaments pour cette même année.

Ce pourcentage apparaît particulièrement élevé, compte tenu du fait que ces médicaments sont soumis à prescription médicale obligatoire et qu'ils ne sont en théorie pas destinés à une utilisation chronique.

La grande majorité des benzodiazépines a été consommée en ville : sur ces 134 millions de boîtes, 128 millions ont été vendues en officine et seulement 6 millions ont été utilisées à l'hôpital.

Concernant la classe pharmaco-thérapeutique des benzodiazépines vendues en 2010, 50.2 % étaient des anxiolytiques et 37.6 % étaient des hypnotiques.

Les parts de myorelaxants et d'antiépileptiques sont restées assez faibles, une seule molécule étant disponible dans chacune de ces classes, mais une augmentation de leur utilisation a été constatée.

On estime qu'en 2010, 20 % de la population française avait déjà consommé au moins une fois une benzodiazépine ou apparentées.

### ***b.2. Evolution 2000-2010***

Dans les années 2000, de nombreuses actions ont été menées et plusieurs mesures ont été adoptées pour favoriser le bon usage des benzodiazépines et limiter au maximum leur usage abusif et détourné.

Cependant, bien que la consommation des anxiolytiques ait diminué entre 2000 et 2010, celle des hypnotiques est restée stable et une augmentation de l'utilisation de clonazépam et de tétrazépam a été constatée.

### b.2.1. Tétrazépam

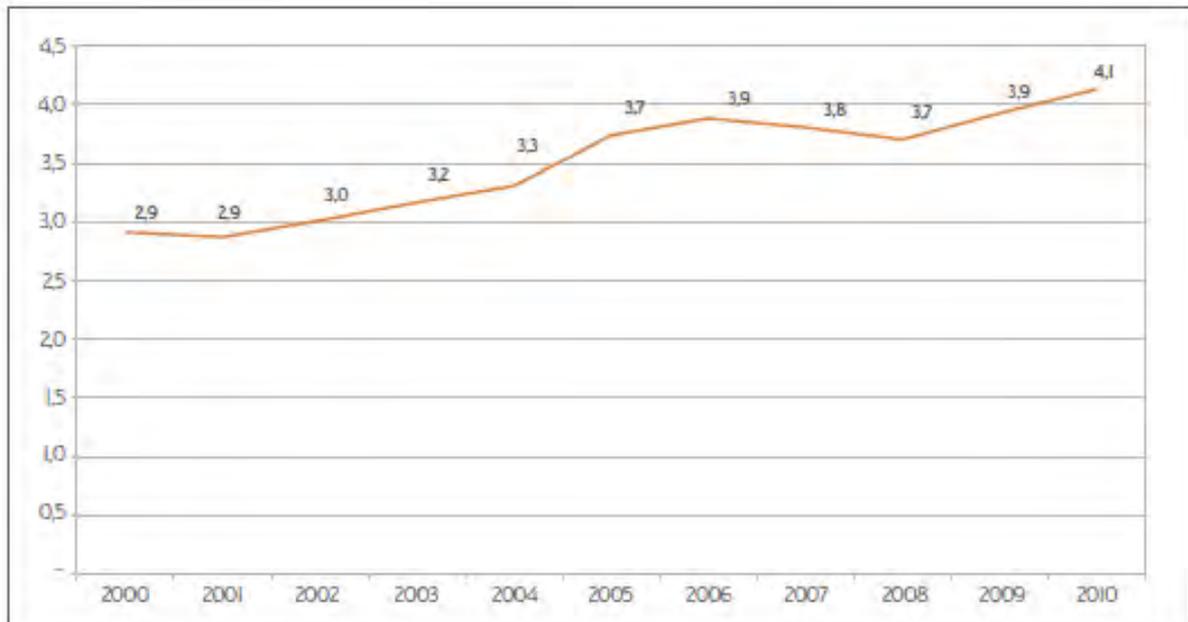


Figure 2: Consommation du tétrazépam de 2000 à 2010 (DDJ/1000 hab/j)

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

Retiré du marché depuis 2013, le tétrazépam était prescrit comme myorelaxant d'action centrale sous forme de Myolastan®, principalement en médecine ambulatoire.

Entre 2000 et 2010, l'usage du tétrazépam a augmenté au rythme de 3.6 % en moyenne annuelle et la diminution de son taux de remboursement (15 % en avril 2010 et déremboursement en 2011) ne semblait avoir exercé aucun impact sur sa consommation en 2012.

Une réévaluation du rapport bénéfices/risques du tétrazépam initiée par la France a entraîné son retrait du marché au niveau européen en juillet 2013.

### b.2.2. Clonazépam

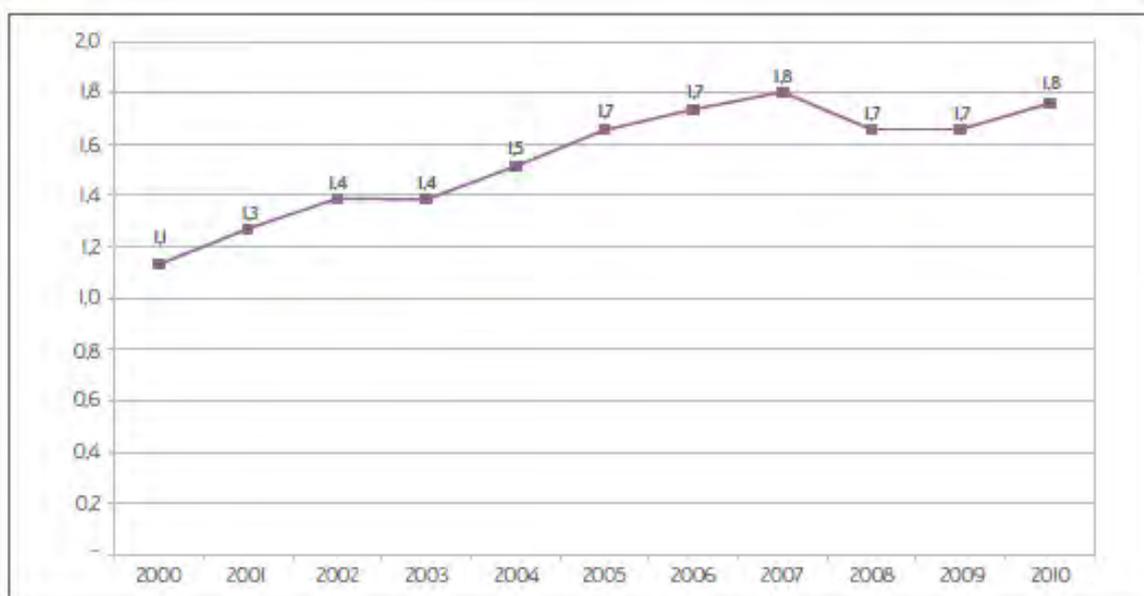


Figure 3: Consommation du clonazépam de 2000 à 2010 (DDJ/1000 hab/j)

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

La consommation du clonazépam également augmenté (de 4.5 % par an en moyenne) entre 2000 et 2010.

En 2010, le clonazépam représentait 12.5 % de la consommation totale d'antiépileptiques.

### *b.2.3. Benzodiazépines anxiolytiques*

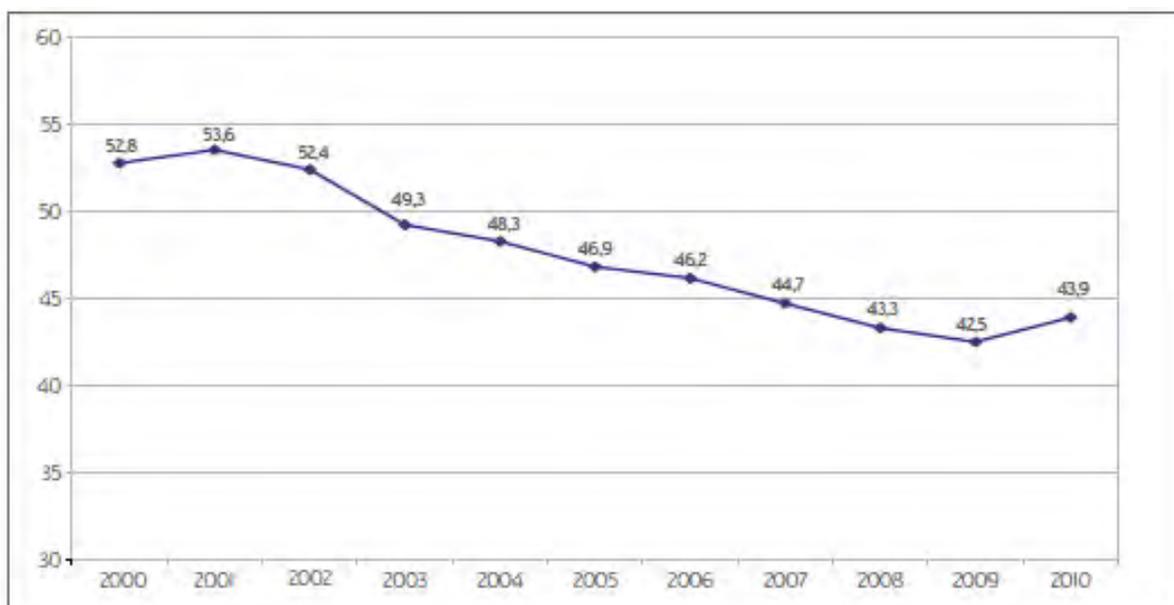


Figure 4: Consommation des benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2010 (DDJ/1000 hab/j)

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

La consommation des benzodiazépines utilisées dans un but anxiolytique a diminué de -1.8 % par an en moyenne entre 2000 et 2010.

Ce mouvement de baisse s'est toutefois interrompu en 2010, ou une augmentation de la consommation de benzodiazépines anxiolytiques a été constatée.

En 2010, 83.3 % de la consommation totale d'anxiolytiques concernait des benzodiazépines, et ceci de manière très concentrée : trois molécules (lorazépam, bromazépam et alprazolam) représentaient 61 % de la consommation des benzodiazépines anxiolytiques.

#### b.2.4. Benzodiazépines hypnotiques



Figure 5: Consommation des benzodiazépines hypnotiques de 2000 à 2010 (DDJ/1000 hab/j)

(NO5CD : benzodiazépines ; NO5CF : apparentés aux benzodiazépines)

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

Si la consommation des benzodiazépines hypnotiques a diminué entre 2000 et 2010, la consommation des Z-drugs apparentées aux benzodiazépines a quant à elle augmenté, entraînant une stabilité globale de la consommation de cette classe de médicaments.

En 2010, les 9 benzodiazépines hypnotiques représentaient 76.3 % de la consommation totale d'hypnotiques et sédatifs, et 77 % de ces benzodiazépines étaient du zolpidem ou du zopiclone.

La prescription des hypnotiques étant limitée à 4 semaines, l'écart entre consommation de benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques, dont la prescription est limitée à 12 semaines, aurait dû être beaucoup plus important qu'il ne l'a réellement été entre 2000 et 2012, ce qui reflète un niveau de consommation particulièrement élevé des benzodiazépines hypnotiques en France durant cette période. (40)

## **c. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France en 2012**

En 2012, plus de 131 de boîtes de benzodiazépines ont été vendues (134 millions en 2010) soit près de 4 % de la consommation totale de médicaments en 2012 (3.8 % en 2010).

Tout comme en 2010, la très grande majorité des benzodiazépines a été consommée en ville : sur les 131 millions de boîtes, 125 millions ont été délivrées en officine.

Sur les 125 millions de boîtes vendues en officine :

- 66.8 millions de boîtes correspondaient à des benzodiazépines anxiolytiques (64.9 millions de boîtes vendues en 2010), ce qui représente 85.9 % de la consommation totale d'anxiolytiques exprimée en nombre de boîtes en 2012 (83.3 % en 2010).
- 50.7 millions de boîtes correspondaient à des benzodiazépines hypnotiques ou apparentées benzodiazépines (48.2 en 2010), ce qui représente 73.8 % de la consommation totale d'hypnotiques et sédatifs exprimée en nombre de boîtes en 2012 (76.3 % en 2010).
- 6.3 millions de boîtes correspondaient au tétrazépam (9.7 en 2010), ce qui représente 36.5 % de la consommation totale de myorelaxants d'action centrale exprimée en nombre de boîtes en 2012 (57.9 % en 2010).
- 1.5 million de boîtes correspondait au clonazépam (5.9 en 2010), ce qui représente 6.3 % de la consommation totale d'antiépileptiques exprimée en nombre de boîtes en 2012 (12.5 % en 2010).

Malgré la diminution importante de la consommation de tétrazépam (-35 % entre 2010 et 2012) et de clonazépam (-67 % entre 2011 et 2012), on observe une augmentation de la consommation globale de benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques en 2012, corrélée à une augmentation de la consommation d'hypnotiques et anxiolytiques toutes classes confondues. (24)

## d. Typologie de la consommation

Les données de l'assurance maladie ont permis de mieux visualiser le profil des consommateurs de benzodiazépines, des prescripteurs et de la consommation en 2012 : ces données correspondent à un échantillon au 1/97<sup>me</sup> de l'intégralité des données de remboursement de toute prestation de l'Assurance Maladie, associées aux sujets affiliés au régime général, régime des salariés indépendants et régime agricole, soit près de 85 % de la population protégée en France.

### d.1. Population exposée à une benzodiazépine ou apparentées

	Anxiolytiques		Hypnotiques		Clonazépan		Tétrazépan
	2011 n=56 625	2012 n=57 060	2011 n=34 246	2012 n=33 877	2011 n=7 434	2012 n=2 497	2011 n=33 790
Âge moyen, ans (sd)	55.2 (18.3)	55.5 (18.3)	57.9 (17.4)	58.2 (17.5)	58.1 (16.8)	59.1 (16.6)	46.5 (15.2)
Âge médian, (IQR)	55 (42-55)	55 (42-69)	58 (45-72)	58 (46-72)	58 (46-71)	60 (48-71)	46 (36-57)
Âge, % (n)							
< 18 ans	1.5 (855)	1.5 (847)	0.5 (184)	0.6 (193)	1.0 (75)	1.4 (35)	1.9 (626)
18 à 35 ans	13.6 (7 715)	13.5 (7 689)	10.5 (3 599)	10.4 (3 514)	8.1 (604)	6.1 (152)	23.1 (7 799)
35 à 50 ans	25.9 (14 687)	25.7 (14 648)	23.6 (8 081)	23.3 (7 887)	24.0 (1 785)	22.4 (559)	36.5 (12 334)
50 à 65 ans	29.1 (16 492)	29.1 (16 605)	31.0 (10 600)	30.9 (10 479)	32.9 (2 447)	33.7 (842)	27.3 (9 232)
65 à 80 ans	19.9 (11 265)	19.7 (11 255)	23.1 (7 904)	23.0 (7 808)	24.3 (1 803)	26.7 (666)	9.5 (3 201)
> 80 ans	9.9 (5 611)	10.5 (6 016)	11.3 (3 878)	11.8 (3 996)	9.7 (718)	9.7 (243)	1.8 (598)
Sexe, femmes, %							
	67.2 (38 062)	66.6 (38 020)	63.6 (21 771)	63.7 (21 570)	63.9 (4 753)	61.8 (1 542)	59.6 (20 150)

En 2011, 101 854 patients (78 475 après l'exclusion des utilisateurs de tétrazépan) ont bénéficié d'au moins un remboursement de benzodiazépines, et 75 590 en 2012.

Tableau 4: Répartition démographique des sujets traités par benzodiazépines en 2011 et 2012

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

En 2012, l'âge moyen des consommateurs de benzodiazépines était de 55.5 ans pour les benzodiazépines anxiolytiques, de 58.2 ans pour les benzodiazépines hypnotiques, et de 59.1 ans pour le clonazépan.

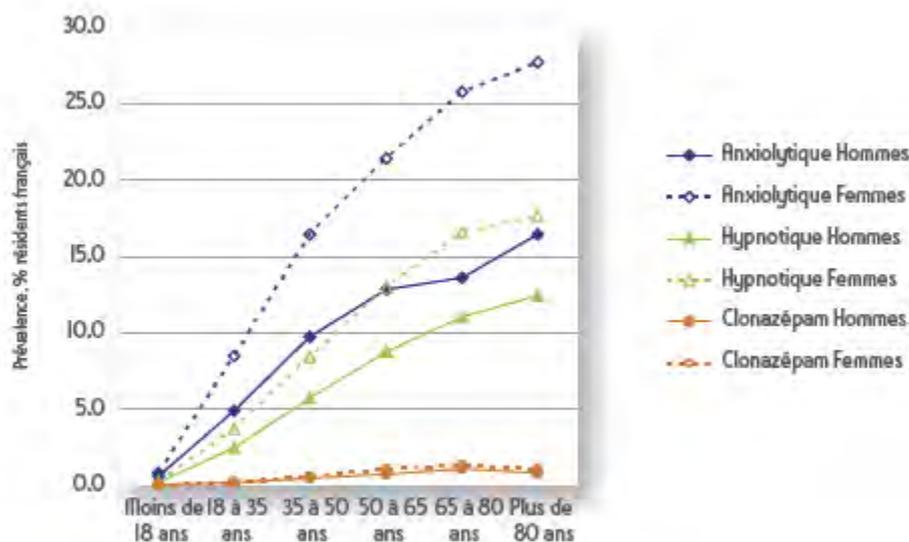
L'âge médian, c'est à dire l'âge qui divise la population en deux groupes numériquement égaux (la moitié est plus jeune et l'autre moitié est plus âgée) était similaire à l'âge moyen pour chacune des catégories de benzodiazépines.

Tout âge confondu, les femmes représentaient 64.2 % des consommateurs de benzodiazépines pour cette même année.

Si, parmi les consommateurs de benzodiazépines, la part de mineurs s'est avéré quasi nulle, et celle des 18-35 ans relativement faible (13.5 % des consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques, 10.4 % des consommateurs de benzodiazépines hypnotiques et 6.1 % des consommateurs de clonazépam), celle des 35-50 ans est en revanche apparue significativement plus importante (25.7 pour les benzodiazépines anxiolytiques, 23.3 pour les benzodiazépines hypnotiques, et 22.4 pour le clonazépam).

Quel que soit le type de benzodiazépine, la tranche 50-65 ans prédomine chez les consommateurs (29.1 % des consommateurs pour les benzodiazépines anxiolytiques, 30.9 % pour les benzodiazépines hypnotiques et 33.7 % pour le clonazépam), la part des 65-80 ans restant cependant relativement importante (19.7 % des consommateurs pour les benzodiazépines anxiolytiques, 23 % pour les benzodiazépines hypnotiques, et 26.7 % pour le clonazépam).

Les plus de 80 ans ne représentent que 10.5 % des consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques, 11.8 % des consommateurs de benzodiazépines hypnotiques, et 9.7 % des consommateurs de clonazépam, mais ces taux restent assez importants compte tenu du fait que l'espérance de vie a été estimée à 82.57 ans en France en 2012. (24)



*Le nombre de sujets est extrapolé à la population française (hors Mayotte) 2012 (Données Insee)*

Figure 6: Prévalence d'utilisation d'un traitement par benzodiazépines en 2012

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

La prévalence d'exposition (c'est à dire le nombre d'utilisateurs rapporté au nombre de sujets couverts par le régime général de l'année en cours) des utilisateurs de benzodiazépines apparaît croissante avec l'âge, et ce majoritairement chez les femmes.

Ainsi, en 2012, environ 1/3 des femmes de plus de 65 ans ont consommé une benzodiazépine anxiolytique et 18 % une hypnotique.

Pour les hommes de plus de 65 ans, 16 % ont consommé une benzodiazépine anxiolytique et 11 % une benzodiazépine hypnotique.

#### ***d.2. Prescripteurs des benzodiazépines***

En 2012, près de 90 % des prescriptions de benzodiazépines donnant lieu à une délivrance en pharmacie provenaient d'un prescripteur exerçant en mode libéral.

Comme au cours de la période 2007-2010, les généralistes représentaient près de 90 % des prescriptions libérales de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, environ 83 % des prescriptions de clonazépam et 94 % de celles de tétrazépam.

Les psychiatres sont les seconds médecins libéraux prescripteurs de benzodiazépines : ils représentaient 8 % des prescripteurs de benzodiazépines anxiolytiques, 6 % des prescripteurs de benzodiazépines hypnotiques, 6 % des prescripteurs de clonazépam et moins de 1 % des prescripteurs de tétrazépam pour cette même période.

Remarquons que les neurologues ne représentaient que 1.5 à 2 % des prescripteur libéraux du clonazépam entre 2007 et 2011 : les enquêtes d'addictovigilance ont en effet montré que le clonazépam était prescrit dans près de 90 % des cas dans d'autres indications que l'épilepsie, en particulier dans la prise en charge des douleurs mais aussi dans diverses pathologies.

La restriction de la prescription initiale réservée aux neurologues et aux pédiatres en 2012 a permis de modifier ce constat : en 2012, le pourcentage des prescriptions de clonazépam par les neurologues était déjà remonté à 8.3 % (1.7 % en moyenne entre 2007 et 2011).

Cependant, quelle que soit l'indication de la benzodiazépine, la tendance 2007-2012 a été à une diminution des prescriptions par les médecins libéraux.

Remarquons que le nomadisme médical (plus de 4 prescripteurs consultés au cours de l'année pour se procurer le médicament) n'a concerné que 0.5 % des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques, 0.3 % du clonazépam et moins de 0.1 % du tétrazépam pour la période 2007-2012

Le nomadisme pharmaceutique s'est de même avéré faible et stable au cours du temps (moins de 1 % pour le clonazépam et le tétrazépam, entre 1 % et 1.5 % pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques).

### ***d.3. Consommation de benzodiazépines***

#### *d.3.1. Utilisation « régulière » de benzodiazépines*

Un utilisateur est dit régulier s'il a bénéficié d'au moins 3 délivrances consécutives (délai entre deux délivrances < 64 jours pour anxiolytiques et clonazépam et 42 jours pour

hypnotiques et tétrazépam) au cours de l'année, qu'il bénéficie ou pas par la suite de nouvelles délivrances de benzodiazépines.

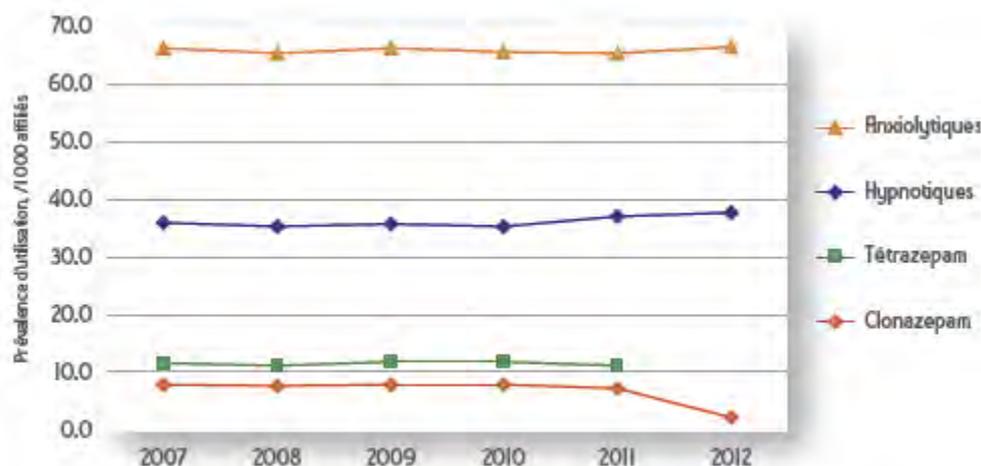


Figure 7: Evolution de la prévalence des utilisateurs « réguliers »

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

De 2007 à 2012, le nombre d'utilisateurs réguliers rapporté à la population française :

- A été stable pour les benzodiazépines anxiolytiques : approximativement 70/1000 affiliés.
- A augmenté de 4.8 % pour les benzodiazépines hypnotiques : d'environ 37/1000 affiliés à 39.5/1000 affiliés.
- A diminué de -74.5 % pour le clonazépam, cette diminution étant principalement observée entre 2011 et 2012 (-68.2%) : de 9.5/1000 affiliés à 1/1000 affiliés.

Concernant le temps d'utilisation annuel moyen des benzodiazépines chez ces consommateurs réguliers, il a été estimé, pour la période 2007-2012, d'environ 5 mois pour les benzodiazépines anxiolytiques (avec près de 59 % des sujets exposés plus de 3 mois consécutifs au cours de l'année), et de 3.9 mois pour les benzodiazépines hypnotiques (avec près de 55 % des sujets exposés plus de 3 mois consécutifs au cours de l'année)

Globalement, ce temps d'exposition s'est avéré plus élevé chez les plus de 65 ans, et, pour les benzodiazépines hypnotiques, légèrement plus long chez les femmes.

Le temps annuel moyen d'utilisation du clonazépam a quant à lui diminué, passant de 2.8 mois en 2011 à 1.9 mois en 2012 (-30.8%).

### d.3.2. Utilisation « continue » des benzodiazépines

	Anxiolytiques	Hypnotiques	Clonazépam	Tétrazépam*
Nombre d'utilisateurs, (n)	149 074	93 795	25 138	119 026
Utilisateurs ayant une seule délivrance, % (n)	51,6 (72 103)	50,0 (46 928)	58,4 (14 683)	55,8 (66 435)
Sujets traités sans interruption, % (n)	16,3 (24 342)	17,4 (16 343)	17,0 (4 269)	7,4 (8 852)
Nombre de patients-années**	40 202	23 396	2 907	2 145
Nombre moyen de délivrances (SD) Médiane (IQR)	21,7 (29,3) 6 (2-28)	19,1 (28,3) 5 (2-24)	9,3 (16,8) 3 (2-7)	4,0 (7,9) 2 (2-3)
Temps médian d'utilisation, année (IQR)	5,86 (5,84-5,88)	4,93 (4,54-5,29)	5,93 (5,91-5,94)	3,56 (2,39-4,12)
Proportion de sujets poursuivant le traitement, %				
- à 1 an	85,2	83,3	98,5	67,7
- à 2 ans	72,2	69,8	94,5	60,0
- à 3 ans	63,6	58,0	91,7	52,2
- à 4 ans	58,8	52,6	89,1	46,2
- à 5 ans	56,7	49,7	85,4	-

\* Suivi jusqu'à fin 2011.

\*\* Patients années = somme des durées d'observation de tous les sujets participant à l'étude.

Tableau 5: Durée d'exposition aux benzodiazépines et apparentées au cours du suivi de 2007 à 2012 par indication

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

Il a été estimé qu'entre 2007 et 2012, environ 16,3 % des consommateurs de benzodiazépines se sont procurés leur traitement en continu (délai entre deux délivrances toujours inférieur à 64 jours) et que la moitié d'entre eux ont alors consommé ce traitement continu pendant 5.9 ans (temps médian d'utilisation).

Pour les benzodiazépines hypnotiques, 17.4 % des consommateurs se sont procurés leur traitement en continu, et la moitié a alors consommé leur traitement pendant 5 ans en continu.

Enfin, concernant le clonazépam, 17 % des utilisateurs se sont procurés le traitement en continu, dont la moitié a consommé ce traitement pendant 5.9 ans.

#### *d.3.3. Dose d'exposition à une benzodiazépine*

35 % des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques, 15 % des utilisateurs de clonazépam et 5 % des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques ont utilisé des doses supérieures à celles recommandées par l'AMM en 2012.

Notons que la part des utilisateurs de tétrazépam utilisant des doses hors-AMM en 2011 était de 19 % en 2011.

#### *d.3.4. Utilisation de plusieurs benzodiazépines*

En France en 2012, 22 % des consommateurs de benzodiazépines ont eu recours à deux benzodiazépines, simultanément ou pas, et 0.7 % à trois.

## **e. Actions des autorités de santé**

Face au constat d'un mésusage particulièrement large et ancré en ce qui concerne la consommation des benzodiazépines, les autorités sanitaires françaises ont réalisées de nombreuses actions visant à optimiser au fil du temps l'utilisation de ces molécules.

### *e.1. Amélioration de l'information des professionnels de santé et des patients*

Un schéma de RCP commun aux benzodiazépines a été élaboré en 2004 : les risques liés à leur utilisation y sont listés et notamment le risque de pharmacodépendance, présent pour toutes les benzodiazépines.

De nombreux communiqués, lettres d'informations ainsi que des recommandations ont de plus été diffusés aux professionnels de santé.

A titre d'exemple, en octobre 2007, la HAS a publié un rapport de recommandations professionnelles concernant les modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, synthétisant les risques liés à la consommation des benzodiazépines et les bénéfices de l'arrêt pour cette population, et offrant aux médecins des outils concrets pour accompagner le sevrage.

Une synthèse de ce rapport pour une application concrète de ces recommandations a de même été publiée par la HAS. (41)

En novembre 2011, l'AFSSAPS a édité une mise au point concernant l'utilisation hors-AMM du clonazépan (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil), exposant l'importance et la démarche de son arrêt. (42)

Un rapport synthétique de bon usage du médicament a de plus été établi par la HAS en février 2015, restituant la place des benzodiazépines dans le traitement de l'insomnie. (43)

Concernant les risques liés à la conduite automobile, une classification à trois niveaux de pictogrammes a été instaurée en 2005 et est depuis apposée sur le conditionnement externe des médicaments susceptibles « d'altérer les capacités à conduire un véhicule et, par extension, à utiliser des machines potentiellement dangereuses ou à exécuter des travaux nécessitant une attention soutenue.

Les médicaments de la famille des benzodiazépines relèvent tous des niveaux de risque les plus élevés (niveaux 2 et 3).

### ***e.2. Encadrement de la prescription et de la délivrance***

Depuis 1991, la durée maximale de prescription est limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques et à 4 semaines pour les hypnotiques.

Elle a, en 2011, été réduite de manière plus importante pour le flunitrazépam (Rohypnol®), cette molécule ayant particulièrement été l'objet d'usage détourné. (Le Rohypnol® a depuis été retiré du marché pour des raisons commerciales).

Une restriction de la durée maximale de délivrance a de même été mise en vigueur dans le but de limiter l'abus du clonazépam, avec la mise en place d'une limitation à 12 semaines depuis 2010.

La restriction, en 2012, de la prescription annuelle initiale de cette molécule aux neurologues et aux pédiatres rentre également dans ce dessin.

Enfin, clonazépam, clorazépate potassique (Tranxène®) dosé à plus de 20mg et anciennement flunitrazépam ont accédé au statut d'assimilés stupéfiants et donc doivent désormais être prescrit sur ordonnance sécurisée et être délivré selon le protocole associé à cette catégorie de médicaments.

### ***e.3. Prévention du risque de soumission chimique et d'abus***

Concernant la soumission chimique, des modifications galéniques ont été apportées à certaines benzodiazépines, via l'ajout d'un colorant bleu dans les comprimés de Rohypnol® et des gouttes de Rivotril®, ce dernier étant un des médicaments les plus utilisés dans ce contexte.

La taille des conditionnements de certaines benzodiazépines a de plus été réduite pour limiter le risque d'abus, notamment pour le Rivotril®.

### ***e.4. Surveillance sanitaire***

Si l'ensemble des benzodiazépines fait l'objet d'une surveillance par les réseaux de pharmacovigilance et d'addictovigilance, les benzodiazépines les plus impliquées dans les cas d'abus et d'usage détourné sont la cible d'une surveillance renforcée et continue par l'ANSM et son réseau d'addictovigilance.

Un plan de gestion de risque a également été mis en place pour les benzodiazépines les plus problématiques (Rivotril®), et l'impact de toutes les mesures mises en place par les autorités sanitaires est régulièrement évalué par les réseaux de surveillance de l'ANSM.

Si elles ont globalement favorisé le bon usage des benzodiazépines et permis de diminuer certains risques, ces mesures n'ont cependant pas modifié significativement la consommation des benzodiazépines en France, comme en témoigne les tendances d'usage au cours du temps exposées précédemment et le fait que les benzodiazépines soient encore consommées de façon plus ou moins continue par près de 11 millions de français... (24)

# Partie III : Alzheimer et Benzodiazépines

## 1. Etudes de Glass et al., Barker et al. et Verdoux et al.

En 2007, la HAS se penche, dans son Argumentaire concernant les recommandations professionnelles de modalités d'arrêt des benzodiazépines et apparentées chez le patient âgé, sur 3 études ayant évalué l'association entre exposition aux benzodiazépines et risque de troubles cognitifs chez le sujet âgé :

- Deux sont des méta-analyses (Glass et al., Barker et al.), c'est-à-dire des démarches combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné afin entre-autres d'augmenter le nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale.
- Une est une revue de la littérature (Verdoux et al.), résumé de l'état des connaissances dans un domaine à un instant donné.

### **a. Glass et al:** Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits (2005)

Se penchant sur 24 études comptant en tout 2417 participants, cette méta-analyse canadienne a eu pour objectif de quantifier et de comparer les bénéfices et les risques potentiels des traitements par sédatifs hypnotiques à court terme.

Les patients sélectionnés dans les études analysées ont systématiquement été des sujets de 60 ans ou plus, insomniaques mais sans autres antécédents ou problèmes psychiatriques et psychologiques, et sous hypnotiques depuis au moins 5 nuits consécutives.

La survenue d'effets secondaires cognitifs (perte de mémoire, confusion, désorientation) a été observée.

Si Glass et al. a ont dans leur méta-analyse souligné des effets bénéfiques liés à l'utilisation des hypnotiques (augmentation de la durée totale du sommeil, amélioration de sa qualité et diminution du nombre d'heures de réveil nocturne significatives pour le groupe sous hypnotiques en comparaison au groupe sous placebo), d'importants effets indésirables ont aussi été mis en lumière:

- Les troubles cognitifs se sont en effet avérés augmentés de 4.78 fois pour la population sous sédatif versus placebo, les pertes de mémoires ayant été rapportées avec les vieux hypnotiques tels que le triazolam (Halcion® retiré du marché français en 2005 du fait d'un risque important d'abus) comme avec les plus récents (zolpidem).
- Les déficits psychomoteurs sont de plus apparus 2.61 fois plus élevés pour la population sous hypnotique versus placebo.
- Enfin, la fatigue en fin de journée a été constatée 3.92 fois plus importante pour les sujets sous hypnotiques versus placebo.

Ainsi, si l'amélioration du sommeil est apparue statistiquement significative avec les sédatifs, l'ampleur de leur effet s'est cependant avérée réduite, et une augmentation significative des effets indésirables, notamment cognitifs, a pu être constatée par Glass et al. chez les sujets de 60 ans et plus.

D'importants biais potentiels sont cependant à prendre en compte pour cette méta-analyse :

- D'une part, si les patients retenus pour les études ne présentaient à priori pas de troubles cognitifs, aucune échelle validée (telle que le MMSE) n'a été utilisée pour le confirmer.
- Les troubles cognitifs n'ont d'autre part été évalués qu'à travers des effets indésirables flous, peu fiables et non représentatifs (troubles de mémoire sans précision, non quantifiés, confusion, désorientation). (44)

## **b. Barker et al:** Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis (2004)

Méta-analyse de 13 études englobant 384 participants, l'étude de Barker et al. a eu pour projet d'évaluer et d'intégrer systématiquement les recherches valables tentant de déterminer l'effet d'une exposition au long cours aux benzodiazépines sur les fonctions cognitives.

Des effets indésirables distincts ont été identifiés pour 12 domaines cognitifs (processus sensoriel, mémoire non verbale, vitesse de réaction, attention et concentration, intelligence générale, mémoire de travail, mémoire verbale, résolution des problèmes...) et des tests neuropsychologiques correspondant à chacun de ces domaines et permettant d'en mesurer l'atteinte ont été mis en place et employés lors de ces 13 études.

Dans le cas où plus d'un type de tests avait été utilisé pour mesurer un domaine cognitif, l'atteinte n'a été prise en compte qu'une seule fois pour ce domaine, afin d'éviter des résultats redondants et erronés.

Un échantillon « jeune » (âge moyen : 46.7 ans/ 21-75) de patients consommateurs de benzodiazépines (1 à 34 ans de consommation) a été étudié soit de manière rétrospective (recherche d'un lien entre l'état de santé actuel et un évènement antérieur) soit de manière croisée (administration d'un ou plusieurs traitements de façon consécutive au même groupe de sujet) :

- Deux études ont été « intrasujet » : mesures répétées plusieurs fois sur le même sujet.
- Dans six études, les patients sous benzodiazépines ont été matchés ou appariés : utilisation d'un groupe de contrôle étant comparable sur les facteurs étrangers à l'étude (égalité d'âge, de sexe...).

Après examen des résultats de ces 13 études, Barker et al. ont mis en évidence une altération des 12 dimensions cognitives suite à la prise de benzodiazépines, les principales atteintes concernant la rapidité des processus sensoriels et psychomoteurs, la mémoire non verbale, les actions visuospatiales, et les résolutions de problèmes.

Concernant la mémoire verbale, l'effet délétère le plus important est apparu dans l'étude ayant utilisé des durées de consommation supérieures à 8 ans, esquissant l'hypothèse d'une augmentation des effets délétères des benzodiazépines avec la durée de prise et/ou la posologie de ces dernières.

Cette piste non vérifiée par Barker et al. a depuis été étudiée par la suite par plusieurs équipes de recherche, comme nous l'aborderons par la suite.

Les limites de l'analyse de Barker et al. résident entre-autres dans le fait qu'elle ne concerne qu'un petit nombre d'études, elles-mêmes composées d'échantillons de population relativement restreints et d'âge globalement peu avancé (46.7 ans en moyenne).

De plus, seules les études publiées ont été considérées, ce qui laisse le doute d'un possible biais lié aux études négatives non publiées. (45)

**c. Verdoux et al:** Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies (2005)

Pour leur revue de littérature, Verdoux et al. se sont basés sur 6 études épidémiologiques prospectives. Élément de qualité d'une étude clinique, le caractère prospectif consiste à définir avant le début de l'essai la population qui sera étudiée, avec les critères d'inclusion et d'exclusion, les différents paramètres qui seront étudiés, ainsi que les critères de sortie d'essai).

La population définie comme exposée aux benzodiazépines a, selon les études, regroupé 242 à 3309 sujets issus de la population générale, âgés de 60 ans ou plus, non institutionnalisés et consommant des benzodiazépines depuis au moins 2 semaines. Les sujets présentant des troubles cognitifs ayant été exclus à l'inclusion pour 5 études et à posteriori pour une étude.

Concernant la population témoin, une étude a comparé la population exposée aux benzodiazépines à la population générale et 3 études ont été randomisées, c'est-à-dire comparatives d'une population exposée et d'une population sous placebo.

Durant les 3 à 8 ans de suivi, selon les études, l'évaluation des déficits des différents domaines cognitifs a été effectuée via des tests spécifiques, à l'instar des études analysées par Barker et al.

L'objectif de Verdoux et al. a été d'examiner les résultats des études prospectives menées dans des échantillons de population générale afin de déterminer une éventuelle association entre troubles cognitifs et prise de benzodiazépine ancienne, ponctuelle et récente.

Les résultats des 6 études analysées sont apparus hétérogènes :

- Deux d'entre elles ont mis en évidence une association négative, c'est-à-dire un risque de troubles cognitifs moins élevé chez les consommateurs anciens ou ponctuels de benzodiazépines.
- Une étude a rapporté une association nulle, quel que soit le type de consommateur.
- Trois études ont avancé une association positive entre benzodiazépines et risques de troubles cognitifs, que ce soit chez le nouveau consommateur, ou chez le consommateur chronique, avec notamment un risque de démence que la consommation soit récente ou chronique.

En plus de l'inconvénient de la pauvreté des informations sur la représentativité des populations analysées dans les 6 études (antécédents psychiatriques...), une des faiblesses de la revue de Verdoux et al. réside dans les grandes différences méthodologiques peuvent être relevées entre les six études, notamment au niveau des définitions de l'exposition aux benzodiazépines et des troubles cognitifs, ce qui peut expliquer en partie l'hétérogénéité de leurs résultats (méthodologies finalement peu comparables). (46)

## **d. Conclusion**

Sans encore cibler la démence, les méta-analyses de Glass et al et Barker et al, et la revue de littérature de Verdoux et al. avancent toutes trois l'hypothèse d'une corrélation entre consommation de benzodiazépines et altération des fonctions cognitives.

Ces trois études s'avèrent cependant peu concluantes et présentent d'importants biais et facteurs de confusion: en plus des limites propres à chaque étude citées précédemment, aucune de ces études ne précise les pathologies associées (en dehors de l'exclusion des démences diagnostiquées pour certaines) ou celles ayant conduit à la prescription de benzodiazépines : il est donc impossible de confirmer que les effets cognitifs observés soient uniquement liés à la prise de benzodiazépines (effet confondant des troubles cognitifs de l'anxiété, de la dépression...).

La même remarque s'applique aux traitements (en particulier anticholinergiques) qui peuvent provoquer des troubles cognitifs ou confusions.

Les benzodiazépines impliquées ne sont pas précisées, si bien que l'influence des propriétés pharmacologiques en termes de demi-vie et de doses ne sont pas pris en compte.

Il en est de même sur le moment de l'évaluation de la mémoire par rapport à la prise.

Les résultats sont enfin difficiles à comparer, en raison d'objectifs d'étude différents (effet sous benzodiazépines ou après sevrage aux benzodiazépines), des populations recrutées dans des conditions différentes (recueils de pharmacie, volontaires pour sevrages, médecine ambulatoire, maison de retraite...), et de domaines cognitifs explorés différents et par des tests différents.

## 2. Première étude Benzodem

En 2012, une équipe française dirigée par le professeur B. Bégaud a publié les résultats de leur étude, nommée Benzodem.

L'objectif de cette étude était d'estimer l'association entre consommation de benzodiazépines et risque de démence, en évaluant l'influence d'un éventuel biais protopathique, suspecté dans les études précédentes et défini comme une association erronée entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet indésirable, du fait que l'exposition à ce traitement médicamenteux est en fait postérieure à la survenue de l'événement, ou du moins de ses premiers symptômes. Dans une forme plus restrictive, le biais protopathique correspond, comme dans le cas suspecté dans cette étude, à un biais lié à la maladie, où les médicaments sont prescrits dans le but de prendre en charge les premiers symptômes de la maladie : la prescription de

benzodiazépines serait en fait motivée par l'apparition de troubles anxieux, de dépression et d'insomnie, prodromes d'une maladie d'Alzheimer déjà présente. (47) (24)

Pour réaliser leur étude, le professeur Bégau et son équipe ont utilisé les résultats de la cohorte « PAQUID », cohorte étudiant le vieillissement cérébral normal et pathologique constituée de 3777 sujets 65 ans et plus sélectionnés au hasard en Gironde et en Dordogne, non-institutionnalisés à l'entame de la cohorte, et suivi tous les 2-3 ans depuis 1989, totalisant ainsi presque 20 ans de suivi.

Ces visites de suivi PAQUID ont systématiquement été effectuées par des neurologues spécialisés collectant des informations détaillées sur les caractéristiques personnelles, sociodémographiques, les habitudes de vie, l'état de santé, l'utilisation de médicaments, ainsi que les capacités fonctionnelles, les symptômes dépressifs et les fonctions cognitives.

L'étude Benzodem a été bâtie sur un schéma d'étude de cohorte d'une part (analyse principale) et d'étude cas-témoin d'autre part.

La cohorte Benzodem a suivi dans le temps un groupe de sujets sélectionnés dans la cohorte PAQUID en fonction de différents critères dans le but d'identifier, de décrire et de quantifier l'association entre l'entame d'un traitement par benzodiazépines et le risque de démence ultérieur.

Une période observationnelle 5 ans a été introduite sur les sujets PAQUID avant de démarrer le suivi de cohorte Benzodem : ainsi, ont été sélectionnés pour Benzodem les sujets :

- Non déments à la visite de suivi à 5 ans.
- N'ayant pas rapporté une utilisation de benzodiazépines à cette date ou ayant rapporté pour la première fois une utilisation de benzodiazépines à cette date (ainsi, les participants n'avaient jamais utilisé de benzodiazépines au moins jusqu'à la visite de suivi à 3 ans).

Essentielle, cette période de surveillance a permis d'effectuer les ajustements/corrections concernant les facteurs associés à l'entame d'un traitement par benzodiazépines, incluant le déclin cognitif de l'inclusion à la cohorte PAQUID au rendez-vous de suivi à 3 ans, permettant ainsi une diminution du biais protopathique lié à la maladie suspectée dans les études précédentes.

1063 hommes et femmes de la cohorte PAQUID ont ainsi été sélectionnés pour former la cohorte Benzodem (âge moyen : 78.2 ans) : 95 d'entre eux ayant déclaré une initiation de traitement par benzodiazépines à la visite T5 (sujets exposés, nouveaux usagers) et 968 ayant

déclaré ne jamais avoir consommé de benzodiazépines à T5 (sujets non-exposés, non-usagers, groupe de référence).

Les expositions ultérieures aux benzodiazépines n'ont pas été prises en compte dans la cohorte Benzodem dès lors qu'une association entre la prescription de benzodiazépines et l'occurrence d'une démence (prodromes) était suspectée.

Afin de tenir compte des potentielle variations dues au temps concernant l'association entre usage de benzodiazépines et risque d'incidence de démence, une analyse de cohorte secondaire a de plus été effectuée.

Des cohortes de nouveaux usagers et de non-usagers à T5 (début d'analyse) ont été créées, et des points de suivi à T8, T10, T13 et T15 ont été effectués, ce qui a permis d'ajouter 116 nouveaux usagers durant le suivi aux 95 nouveaux usagers en début d'analyse.

L'association entre nouvel usage de benzodiazépines et risque d'incidence de démence a ensuite été observée au travers de 5 cohortes (une à la « baseline » T5 et quatre cohortes de suivi).

L'étude cas-témoin Benzodem a quant à elle consisté à comparer un groupe de sujets présentant une incidence de démence (les cas) et un groupe de sujet ne les présentant pas (les témoins) quant à leur exposition antérieure au facteur de risque représenté par la consommation de benzodiazépines.

Les cas ont été défini comme les participants de la cohorte PAQUID avec une incidence de diagnostic de démence à partir de T8, tout comme dans l'étude de cohorte.

Tous les participants PAQUID sans diagnostic de démence au temps T auquel un cas était diagnostiqué ont été considérés comme contrôles : parmi eux, nous avons choisi au hasard 4 contrôles et les avons appariés avec chaque cas en fonction de l'âge (+/- 2 ans) et du sexe.

Les participants ont donc pu être utilisés comme contrôles puis être sélectionnés ultérieurement comme cas s'ils ont présenté par la suite une incidence de démence diagnostiquée.

Pour l'étude cas-contrôle Benzodem, aucune prévalence de consommation de benzodiazépines n'a été exclue.

Les participants ont ainsi été classés comme :

- Ayant déjà été usagers : si au moins un usage de benzodiazépine a été déclaré avant la date indexe (date de diagnostic de démence).

- N'ayant jamais été usagers : pas de déclaration d'usage de benzodiazépines avant la date indexe.

Parmi les sujets déjà usagers, ont été identifiés :

- Les usagers récents : usage de benzodiazépines rapporté à la visite de contrôle précédent al date indexe mais jamais avant.
- Les usagers anciens : usage de benzodiazépines rapporté au moins trois visites avant la date indexe.

Quelle que soit l'analyse, toutes les benzodiazépines et apparentées utilisées en France entre 1988 et 2006 ont été prises en compte.

Pour la cohorte comme pour l'analyse cas-témoin, le résultat principal a été défini pour l'étude Benzodem comme une démence confirmée par un neurologue spécialisé sur la base notamment des critères DSM-III-R.

Les visites de contrôle se faisant à 2 ou 3 ans d'écart, la date de début de démence a été fixée au milieu des deux derniers rendez-vous lorsqu'une démence était diagnostiquée.

Concernant les covariables, en plus de l'âge et du sexe qui sont des facteurs de risque à la fois pour l'usage de benzodiazépines et pour la démence, les ajustements statistiques pour de la cohorte de de l'étude cas-témoin ont inclus des facteurs considérés comme associés à la fois à l'usage de benzodiazépines et au risque de démence : niveau éducationnel, statut marital, facteurs de risques cardiovasculaires et déclin cognitif.

Concernant le déclin cognitif, 3 tests différents dont le MMSE ont été considérés, la différence entre les scores obtenus à T3 et à T0 ayant été considérée comme variable quantitative.

Les symptômes dépressifs ont quant à eux été évalué en utilisant la CES (Center for Epidemiologic Studies) depression scale.

Concernant les résultats :

- Pour l'analyse de cohorte (analyse principale), durant les 15 ans de suivi, 253 (23.8%) cas de démence ont été confirmé : 30 (32%) chez les usagers de benzodiazépines, et 223 (23%) chez les non-usagers.

En comparaison au non-usagers, un nouvel usage de benzodiazépines entre T3 et T5 est apparu associé à une plus courte période de non-démence dans la population étudiée.

Le taux d'incidence de démence pendant les 15 ans de suivi a été de 4.8 pour 100 personnes par an pour le groupe exposé, comparé à 3.2 pour 100 personnes par an pour le groupe non-exposé.

Après correction/ajustements des cofacteurs potentiels, l'entame d'un traitement par benzodiazépines entre T3 et T5 (95 sujets) s'est avérée associée à une augmentation significative du risque de démence par rapport aux participants n'ayant pas été exposés, ce résultat n'ayant pas été modifié par la correction ultérieure concernant les symptômes dépressifs (hasard ratio : 1.6 ; intervalle de confiance 95%)

- Concernant l'analyse de cohorte secondaire, le hasard ration de démence ajusté/corrigé commun aux cinq cohortes pour les nouveaux usagers de benzodiazépines était de 1.4, résultat non modifié par le contrôle additionnel avec les symptômes dépressifs.

- 1633 participants toujours suivis à T8 ont été éligibles pour l'étude cas-témoin Benzodem, parmi lesquels ont été identifiés 467 cas de démence et 1810 contrôles.

Globalement, l'utilisation de benzodiazépine est apparue corrélée à un risque augmenté de démence (Odd ratio (OR) corrigé de 1.55), que les utilisateurs soient des usagers anciens (OR corrigé de 1.56) ou des nouveaux usagers (OR corrigé de 1.48), mais le résultat n'a pu être considéré comme significatif que pour les anciens usagers.

L'analyse principale de cohorte Benzodem a donc conclu, en se basant sur une population âgée non-démence et n'ayant jamais utilisé de benzodiazépines jusqu'au moins la troisième année de suivi, à une association entre un nouvel usage de benzodiazépines et une augmentation significative d'approximativement 50 % du risque de démence pour cette population.

Ces résultats se sont avérés inchangés après les différents ajustements/corrections concernant les potentiels cofacteurs, incluant le déclin cognitif antérieur et indépendant du traitement par benzodiazépines, et les symptômes cliniquement significatifs de dépression.

Les résultats de l'analyse de cohorte secondaire, regroupant 5 études de cohorte de nouveaux usagers de benzodiazépines pendant 15 ans de suivi, et de l'étude cas-témoin Benzodem sont de même allés dans le sens des conclusions de l'analyse principale.

Les conclusions de Benzodem sont appuyées par les nombreuses « forces » de cette étude.

Benzodem a en effet été basée sur une longue période de suivi, permettant une évaluation des effets délétères différés de l'exposition aux benzodiazépines, ce qui n'avait jusqu'à lors jamais été possible.

De plus, l'incidence d'une démence a été définie en utilisant des critères validés, ceux du DSM-III-R, appliqués par des neurologues spécialisés et non-informés des hypothèses de l'étude Benzodem.

Notons également que les données sur l'exposition aux médicaments des sujets de la cohorte PAQUID ont été enregistrées et validées à partir d'une inspection visuelle des trousseaux à médicaments des patients lors des rendez-vous de suivi.

La limitation de l'analyse de cohorte principale aux nouveaux usagers de benzodiazépines, après une période de « run-in » de 3 à 5 ans de surcroît permis l'ajustement//la correction des facteurs fortement associés à l'initiation d'un traitement par benzodiazépine.

Enfin, l'étude Benzodem a été menée sur une cohorte large et représentative de participants âgés, avec corrections sur un grand nombre de covariables potentielles de l'association démence-benzodiazépines.

L'étude Benzodem présente cependant également un certain nombre de « limites », à commencer par le nombre restreint de nouveaux usagers de benzodiazépines (95) à la baseline de la cohorte principale, portant atteinte au poids de l'analyse de ce sous-groupe et excluant la possibilité d'évaluer les benzodiazépines à leur niveau individuel (molécule par molécule).

Cette faiblesse est néanmoins atténuée par le fait que la littérature ne contient aucune suggestion d'effets différentiels de certaines benzodiazépines sur la cognition ou la démence. L'anxiété et les troubles du sommeil, étant réputés être des prodromes de la démence, n'ont de plus pas pu être ajustés/corrigés séparément, du fait de l'absence de mesure spécifique de ces symptômes dans le programme PAQUID.

L'échelle de dépression du CES inclut cependant ces éléments dans le calcul de son score global, et, en entrant 3 scores séparés dans le modèle, un problème de colinéarité aurait pu être entraîné, les symptômes dépressifs étant souvent associés aux troubles du sommeil et à l'anxiété, particulièrement chez le sujet âgé.

Enfin, les personnes dont les investigateurs de la cohorte PAQUID n'ont plus eu d'information à propos de l'usage de benzodiazépines durant les 3 à 5 ans de période « run-in » n'ont pas été incluses dans la cohorte Benzodem, leurs statuts d'exposition ne pouvant être vérifiés.

Ces données manquantes étant corrélées à un suivi non-exécuté, lui-même relié à un risque augmenté de démence ultérieure, un potentiel biais de sélection aurait pu apparaître.

Il est toutefois apparu que ces participants inéligibles avaient globalement un niveau d'études plus bas et vivaient plus souvent seuls que les sujets sélectionnés : ces deux facteurs étant connus pour augmenter à la fois le risque d'usage de benzodiazépines et celui d'incidence de

démence, un biais éventuel aurait donc eu tendance à diminuer la force de l'association entre usage de benzodiazépines et augmentation du risque de démence.

Le travail de l'équipe du Pr. Bégaud s'est posé, en France comme en Europe, comme le premier argument significatif et difficilement réfutable quant au lien entre consommation de benzodiazépines chez le sujet âgé et risque d'incidence ultérieure de démence.

Cependant, des questions de fond restent non-résolues au terme de cette première étude Benzodem, notamment quant à l'usage des benzodiazépines chez les mois de 65 ans et la possible corrélation entre demi-vie, dosage, temps cumulatif d'exposition et incidence de démence... (48)

### *3. Analyse des résultats de l'étude « 3 Cités »*

De manière quasi-concomitante à la parution de la première étude Benzodem, une autre équipe française, celle de Mura et al., a publié les résultats de ses travaux dans l'article intitulé : « chronique use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly : results from the Three-city study ».

Cette équipe de recherche a utilisé les données issues de l'étude dite "des trois cités" en les intégrant à un modèle statistique spécialement adapté afin de voir si l'utilisation au long cours des benzodiazépines pourrait être associée à une accélération du déclin cognitif.

Effectuée en France dans les villes de Bordeaux, Dijon et Montpellier entre 1999 et 2006, l'étude dite des « 3 Cités » avait pour objectif global d'étudier la relation entre pathologies vasculaires et démence.

Elle se définit comme une étude de cohorte, c'est-à-dire une étude dont le principe est de recueillir au départ une masse d'informations sur des personnes qui sont en bonne santé, ou du moins qui ne souffrent pas de la maladie que l'on veut étudier, (ici la maladie d'Alzheimer), puis de suivre ces personnes pendant plusieurs années.

Le temps passant, certains de ces individus vont être atteints de la maladie d'Alzheimer : en comparant les caractéristiques initiales des personnes dont les performances cognitives n'ont pas décliné et celles des personnes qui ont développé une maladie d'Alzheimer, les chercheurs peuvent ensuite identifier les facteurs de risques et les facteurs de protection. (49)

Pour l'étude 3C, 9294 habitants de 65 ans ou plus ont initialement été recrutés sur listes électorales entre 1999 et 2001.

La cohorte a été menée à 2,4 et 7 ans avec rendez-vous et examens médicaux systématiques à chacune de ces dates.

Afin de préciser la définition d'usage « chronique » de benzodiazépines, les sujets suivant ont été exclus au bout de 2 ans :

- Sujet ayant rapporté un changement dans la consommation de benzodiazépines entre le début de l'étude et le rendez-vous de suivi à 2 ans.
- Sujets décédés ou manquants au rendez-vous de suivi à 2 ans.
- Sujets ayant été diagnostiqués avec antécédents ou apparition de démence au rendez-vous de suivi à 2 ans.

Notons que les sujets n'ont pas été exclus lorsque ces événements sont arrivés aux rendez-vous de suivi à 4 ou 7 ans, donnant tout son sens à l'étude.

Après exclusion de ces sujets à 2 ans, la population étudiée s'est retrouvée réduite à 5195 personnes.

Concernant la collecte des données :

- L'évaluation neuropsychiatrique a été assurée par des tests cognitifs validés (MMSE...) effectués par des psychologues entraînés au début de l'étude, puis à 2, 4 et 7 ans durant la visite de suivi.
- Pour l'évaluation de l'usage des benzodiazépines : à chaque entretien d'évaluation, un inventaire de tout médicament (prescrit ou OTC) pris depuis plus d'une semaine durant le mois précédent a été effectué, et toutes les classes de benzodiazépines ont été considérées (anxiolytiques, hypnotiques et sédatives ainsi qu'hypnotiques apparentés aux benzodiazépines, antiépileptiques et myorelaxants).

Les participants qui n'avaient pas pris de benzodiazépines au début de l'étude à deux ans ont été classés « non-usagers », et ceux qui en prenaient à la fois à l'inclusion et à 2 ans ont été classés « usagers ». (Comme dit précédemment, pour éviter le biais d'un usage ponctuel, les

patients ayant effectué un changement dans l'utilisation des benzodiazépines entre le début et les rendez-vous à deux ans ont été exclus de l'étude)

969 des 5195 participants inclus ont ainsi été catégorisés comme utilisateurs « chroniques » de benzodiazépines, parmi lesquels :

- 69.9% étaient des utilisateurs de benzodiazépines anxiolytiques.
- 7.4% étaient des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques et sédatives.
- 27% étaient des utilisateurs d'apparentés aux benzodiazépines hypnotiques.
- 4.1% étaient des utilisateurs de benzodiazépines antiépileptiques.
- 2.0% étaient des utilisateurs de benzodiazépines myorelaxantes.

Concernant les covariables potentielles de cette étude centrée sur l'apparition de la maladie d'Alzheimer, l'âge, le sexe, le niveau éducationnel, le statu socio-professionnel et les divers facteurs de risques cardiovasculaires ont été pris en compte lors de l'analyse statistique de Mura et al.

Il en a été de même pour les symptômes dépressifs (évalués par l'epidemiological studies depression scale ou l'usage d'antidépresseurs) et les symptômes d'anxiété (mesurés par la Spielberger inventory trait).

Concernant les résultats de cette analyse statistique, si l'usage chronique de benzodiazépines a significativement été associé à une diminution du niveau cognitif, aucune association n'a en revanche été révélée entre usage chronique de benzodiazépines et accélération du processus de déclin cognitif avec l'âge.

La baisse des performances cognitives, elle est apparue plus prononcée pour la mémoire visuelle immédiate et pour la vitesse des processus d'attention et visumoteurs.

Quand à regarder l'effet des benzodiazépines en séparant les hypnotiques des anxiolytiques, une diminution du niveau cognitif a été mis en évidence pour les deux classes, de manière cependant plus prononcée pour les anxiolytiques, et aucun lien n'a de même été constaté entre consommation chronique et accélération du déclin cognitif pour ces deux classes.

L'analyse de Mura et al. a été construite de sorte à pallier au maximum aux principaux biais menaçant la crédibilité de ses résultats.

Le biais de l'indication était par exemple une des principales problématiques découlant de l'analyse des données 3C, les benzodiazépines étant fréquemment prescrites chez des patients anxieux ou déprimés, et ces deux états étant connus pour diminuer les capacités cognitives. Ces facteurs et d'autres facteurs potentiels (âge, niveau éducationnel, hypertension artérielle...) ont donc été intégré à l'analyse statistique.

Un autre type de biais d'indication aurait pu apparaître du fait de la cessation de prescription de benzodiazépines chez les sujets avec prodromes ou incidents de démence (phénomène illustré par une publication de Vidal et al. sur l'arrêt des psychotropes après initiation de la mémantine dans la démence), phénomène pouvant notamment expliquer l'effet protecteur des benzodiazépines sur la démence avancé par certaines études. Ce biais a de même été limité au maximum du fait que les sujets ayant rapporté un changement de consommation de benzodiazépines (cessation ou prescription) à 4 et 7 ans ont été gardés dans l'étude, mais que seuls leurs données cognitives avant le changement ont été ici analysées.

Les sujets ayant subi une incidence de démence à 4 et 7 ans ont de même été conservés dans l'étude, mais, de la même manière, leurs résultats cognitifs post-diagnostic ont été exclus de l'analyse. Cette méthode de sélection de sujet a en plus permis de prendre en compte un troisième biais : l'interférence des effets indésirables cognitifs aigus des benzodiazépines avec les résultats de l'étude longitudinale de l'évolution cognitive. En effet, l'impact réel de l'usage chronique de benzodiazépines sur le déclin cognitif doit être distingué du changement immédiat de niveau cognitif induit par une initiation ou un arrêt de consommation de benzodiazépines, via apparition ou disparition de leurs effets indésirables aigus.

Une des limites de cette analyse est cependant qu'aucune information sur les doses et sur les modalités du traitement entre deux rendez-vous n'a été renseignée.

Contrairement à la première étude Benzodem, l'analyse de Mura et al. n'a pas montré de lien entre utilisation chronique de benzodiazépines et accélération du processus de déclin cognitif lié à l'âge. L'inexistence de ce lien n'a pas non plus été prouvée : en effet, dans les études observationnelles, la possibilité demeure que des cofacteurs non-mesurés ou des biais de sélection incontrôlés (données manquantes, décès, perte au cours du suivi...) puissent en

partie expliquer l'absence d'association observée, ce qui empêche toute conclusion catégorique d'absence de causalité.

L'absence totale d'information sur les doses et sur les modalités de traitement entre deux rendez-vous de suivi forment de plus de sérieuses limites pour cette étude. (50)

#### 4. Deuxième étude Benzodem

Cinq ans après la publication de la première étude Benzodem, le professeur Bégaud et son équipe ont mis en place l'étude « Benzodem II », dans le but d'approfondir l'exploration de la relation entre risque de maladie d'Alzheimer en continuant de prendre en compte la problématique du biais protopathique mais en se penchant de plus sur l'influence de la dose, du temps d'exposition, et de la demi-vie des molécules.

Cette fois-ci, l'étude du professeur Bégaud a basé son travail sur une étude cas-témoin utilisant les données de l'assurance Maladie Québécoise.

Au Québec, presque toutes les personnes âgées (approximativement 98%) sont couvertes par le « plan de médicaments » : les sources de données pour l'étude correspondaient aux prescriptions et aux services médicaux enregistrés dans une base de données administrative de ce « plan de médicaments », la RAMQ.

La population source pour Benzodem II a été sélectionnée de manière aléatoire parmi les sujets de plus de 66 ans vivant au Québec et membres du régime public du 1<sup>er</sup> janvier 2000 au 31 décembre 2009 :

- Les « cas » ont été désigné au hasard parmi 338741 personnes avec un diagnostic ou un traitement (anticholinestérasiques ou mémantine) relié à la démence.

Pour être éligibles, ils devaient répondre à différents critères :

- Un premier diagnostic de maladie d'Alzheimer (date indexe) validé selon la classification ICD-9 (international classification of disease, neuvième version) enregistré durant la période de l'étude sans aucun enregistrement d'un autre type de démence à la date indexe ou avant cette date.
- Une absence de tout traitement relié à la démence avant la date indexe.
- Au moins 6 ans de suivi avant la date indexe.
- Les contrôles ont été sélectionné parmi 86259 personnes ne regroupant pas ces

conditions.

Chaque cas a ensuite été apparié avec 4 témoins partageant le même sexe, le même groupe d'âge et la même durée de suivi à la date indexe (6, 7, 8, 9 ou 10 ans), en utilisant une stratégie d'échantillonnage de densité d'incidence.

L'usage de benzodiazépines a été évalué par les données de dispensation enregistrées dans la RAMQ : toutes les benzodiazépines incluses dans la liste des remboursés de la RAMQ pendant la période de l'étude ont été prises en compte, et les traitements initiés moins de 5 ans avant la date indexe n'ont pas été considérés, car ils auraient pu constituer un biais de causalité inverse. L'exposition a ainsi été constatée pour une fenêtre de temps comprise entre 5 et 10 ans (durée maximum de suivi) avant la date indexe.

Elle a été décrite en fonction de 3 critères :

- Usage : au moins une déclaration d'utilisation de benzodiazépines pendant la fenêtre de temps décrite ci-dessus.

Les sujets sans aucune déclaration d'usage de benzodiazépines durant la période de l'étude ont été classés comme non-usagers et ont servi de référence pour les analystes.

- Dose cumulée : en l'absence d'une hypothèse indiscutable concernant le mécanisme physiopathologique possiblement impliqué, l'équipe du professeur Bégaud a utilisé la notion de « dose cumulée », combinant à la fois durée de traitement et dose quotidienne (quelque peu variable) pour caractériser l'exposition.

Pour chaque personne et chaque molécule, la dose cumulée utilisée pendant la fenêtre de temps d'étude a été calculée puis convertie en un certain nombre de doses quotidiennes prescrites en la divisant par la dose quotidienne moyenne correspondant à cette molécule dans la cohorte source pour obtenir une valeur désignée « PDD ».

Un PDD correspondant ainsi à une moyenne d'exposition pour un jour, trois catégories de doses cumulatives ont été distinguées :

- 1 à 90 PDD : correspondant à une dose cumulative d'exposition de moins de trois mois.
- 91 à 180 PDD : correspondant à une dose cumulative d'exposition de trois à six mois.
- Plus de 180 PDD : correspondant à une dose cumulative d'exposition de plus de six mois, soit aux usagers « long terme ».
- Demi-vie d'élimination : ont été distingués :
  - Les usagers de benzodiazépines à demi-vie courte ( $t_{1/2} < 20h$ )

- Les usagers de benzodiazépines à demi-vie longue ( $t_{1/2} > 20h$ )

Lorsque plusieurs benzodiazépines étaient utilisées par la même personne, c'est la molécule à plus longue demi-vie qui a systématiquement été prise en compte.

En complément de l'analyse principale, une analyse de sensibilité a été effectuée, en repoussant la date indexe d'un an afin de prendre en compte un délai potentiel entre l'apparition de la maladie et l'enregistrement du diagnostic dans la base de données RAMQ : la fenêtre de temps d'exposition est donc devenue la période des 6 à 10 ans précédant le diagnostic (date indexe).

Concernant les cofacteurs potentiels, les covariables autres que celles utilisées pour appairer les cas et les contrôles (sexe, âge, durée de suivi) ont été mesurées durant la même fenêtre de temps que celle de l'exposition aux benzodiazépines (entre 5 et 10 ans avant la date indexe pour l'analyse principale et entre 6 et 10 ans avant cette date pour l'analyse de sensibilité). Ces cofacteurs potentiels incluaient les facteurs à risque cardiovasculaires, l'anxiété, la dépression et l'insomnie.

L'association entre maladie d'Alzheimer et exposition aux benzodiazépines a ensuite été évaluée via une analyse logistique de régression multivariée, le diagnostic de maladie d'Alzheimer représentant la variable dépendante et l'usage de benzodiazépines la variable indépendante.

Les modèles ont été ajustés avec les covariables cités précédemment.

Dans un premier temps, la dépression, l'anxiété et l'insomnie n'ont pas été incluses dans le modèle, la nature de leur association avec la démence (facteur de risque ou prodrome) étant encore débattue et leur à priori forte corrélation à l'exposition aux benzodiazépines pouvant aboutir à un surajustement, puis ces trois covariables ont été ajoutées aux modèles si elles n'interagissaient pas avec l'exposition.

Concernant les résultats : 1796 personnes ont été désignées comme cas (incidence de maladie d'Alzheimer) et ont été appariées avec 7184 contrôles, chacun de deux groupes ayant été suivi au moins six ans avant la date indexe.

Dans l'analyse principale, il est apparu que 894 personnes ayant présenté une incidence

d'Alzheimer (49.8 % des cas) avaient déjà utilisé des benzodiazépines, contre 2873 contrôles (40.0 % des contrôles).

Le traitement était toujours actif à la date du diagnostic de démence pour 64.8 % des cas et 60.6 % des contrôles à cette même date.

De plus, si la proportion de dose cumulative d'exposition aux benzodiazépines de six mois ou moins (moins de 180 PDD) ne variait pas significativement entre le groupe des cas et le groupe des témoins, un usage à long terme de benzodiazépines (PDD > 180) était significativement plus commun chez les sujets cas Alzheimer (32.9%) que chez les contrôles (21.8%).

L'association entre incidence de maladie d'Alzheimer et consommation de benzodiazépines est enfin apparue plus forte pour les benzodiazépines à longue durée d'action (OR : 1.70) que pour celles à courte durée d'action (OR : 1.43).

Aucune interaction significative n'a été retrouvée avec l'anxiété, la dépression ou l'insomnie, et des ajustements supplémentaires sur ces covariables n'ont pas modifié les résultats.

Les résultats de l'analyse ultérieure de sensibilité sont restés similaires à ceux de l'analyse principale, et n'ont pas non plus été modifié par des ajustements ultérieurs sur l'anxiété, la dépression et l'insomnie.

En se basant sur une analyse cas-témoin construite sur le suivi de 8980 individus représentatifs des personnes âgées de la population générale du Québec, l'étude Benzodem II a ainsi mis en évidence une augmentation de 43 à 51 % du risque d'incidence de maladie d'Alzheimer chez les sujets ayant utilisé des benzodiazépines par le passé.

Le risque est apparu augmenté avec la densité de l'exposition et la demi-vie des molécules.

Les ajustements ultérieurs concernant les symptômes supposés prodromes potentiels de la démence (dépression, anxiété et troubles du sommeil) n'ont aucunement altéré les résultats.

Benzodem II a été spécialement conçue pour limiter la possibilité d'un effet de causalité inverse et pour fournir des arguments supplémentaires liant l'usage des benzodiazépines à la maladie d'Alzheimer comme la relation dose-effet.

Les traitements évalués ont en effet été initié plus de cinq ans (6 ans dans l'analyse de sensibilité) avant le diagnostic de maladie d'Alzheimer, période durant laquelle les prescriptions de benzodiazépines étaient moins susceptibles d'être motivées par les prodromes de la maladie : cela a permis un contrôle particulièrement élevé du biais de causalité inverse,

tout comme les ajustements ultérieurs concernant l'anxiété, la dépression et l'insomnie qui n'ont pas altéré les résultats.

L'exploration d'une possible relation dose-effet, critère nécessaire pour établir des liens robustes entre usage de benzodiazépines et maladie d'Alzheimer, a de plus constitué une deuxième valeur ajoutée à l'étude.

En effet, si le risque associé au plus bas niveau d'exposition cumulée (<90 PDD) ne différait pas de celui observé chez les contrôles, il apparaissait augmenté de 32 et 84 % respectivement pour les PDD de 91 à 180 et de plus de 180.

Les OR importants associés aux benzodiazépines de longue durée d'action ( $t_{1/2} > 20h$ ) sont des arguments supplémentaires en faveur d'une réponse dose-effet : en effet, contrairement aux molécules à courte demi-vie, une utilisation quotidienne de benzodiazépines à longue durée d'action entraîne des concentrations actives plus ou moins constantes au niveau du cerveau.

L'étude s'étant enfin basée sur une population représentative des personnes âgées du Québec, les résultats constatés par l'équipe du professeur Bégaud apparaissent généralisables à la population âgée générale.

Les limites de l'étude Benzodem II, sont partagées avec les autres études utilisant des bases de données de déclarations, sans accès direct aux patients.

La détermination des cas reposant sur des diagnostics enregistrés dans une base donnée du système de santé Québécois, une mauvaise classification a pu être possible, même si les diagnostics ont systématiquement été effectués par des médecins généralistes, des neurologues, des médecins internes ou des gériatres.

De même, un délai a pu apparaître entre la date d'apparition d'Alzheimer et la date de son enregistrement (date indexe pour notre étude).

Cependant, dans le régime de santé québécois, les traitements à base d'inhibiteurs de la cholinestérase ou de mémantine ne sont pris en charge que pour les patients présentant un score MMSE entre 10 et 26 à l'initiation.

De plus, le maintien du remboursement après six mois de traitement requiert à la fois une absence de dégradation notable et l'amélioration 'au moins une des fonctions cognitives.

Ces critères, vérifiés pour 72 % des patients atteints de maladie d'Alzheimer dans cette étude impliquent clairement utilisation répétée d'outils de diagnostic validés : pour cette raison, une mauvaise classification des diagnostics n'avait que peu de chances de constituer un problème majeur pour cette étude.

De plus, une mauvaise classification de personnes non atteintes de maladie d'Alzheimer comme des cas, et de cas comme contrôles aurait dû réduire la différence d'exposition entre les groupes, rendant les estimations plus tempérées.

Concernant le possible délai d'enregistrement du diagnostic de maladie d'Alzheimer, notons que retarder la date indexe d'un an dans l'analyse de sensibilité n'a nullement altéré les résultats.

Il aurait aussi pu être suspecté que l'utilisation de benzodiazépines pourrait entraîner une confusion entre diagnostic clinique de la démence et altération des fonctions cognitives due à cette utilisation.

Cela semble cependant improbable, les OR des utilisateurs de benzodiazépines pendant plus de six mois étant de 1.72 et de 2.51 respectivement pour des traitements toujours en cours à la date du diagnostic ou arrêtés au moins un an avant.

Une autre réserve pourrait venir du fait que l'exposition a été comparée via des informations enregistrées dans une base de données, sans possibilité de vérifier si les dates enregistrées de consommation de benzodiazépines correspondaient à leur date de consommation réelle.

Néanmoins, l'excès de risque constaté dans notre étude ne concernait que des traitements à long terme nécessitant des prescriptions reconduites de multiples fois, ce qui ne va pas dans le sens d'une non-observance : les longues utilisations observées étaient donc, dans cette étude, fortement susceptibles de correspondre à des expositions réelles.

La base de données RAMQ ne contenait de plus aucune information sur le statut socio-économique, le niveau d'éducation, les habitudes tabagiques ou la consommation d'alcool.

Le fait de ne pas ajuster ces facteurs n'était cependant pas a priori susceptible de modifier les résultats, l'usage de benzodiazépine étant supposé plus important chez les consommateurs réguliers de cigarettes et d'alcool.

Le niveau socio-économique et éducationnels, montrés comme inversement corrélés au risque de démence, ont pu en revanche constituer un biais par absence d'ajustements les concernant.

Enfin, d'autres hypothèses concernant l'association benzodiazépines et Alzheimer ne peuvent être exclues : par exemple, l'anxiété et les troubles du sommeil, deux principales indications de l'usage de benzodiazépines, pourraient être associées au début des plaques  $\beta$ -amyloïdes dans le cerveau, et une anxiété persistante en milieu de vie pourrait être associée à un plus grand risque de démence chez le sujet âgé.

Par conséquent, l'usage de benzodiazépines pourrait être un marqueur précoce d'un état associé à une augmentation du risque de démence, et non la cause de cette démence.

Concernant la plausibilité biologique de l'association entre benzodiazépines et augmentation du risque de démence, si les effets délétères des benzodiazépines sur la mémoire sont bien documentés, aucun mécanisme physiopathologique univoque n'a pu être raisonnablement avancé.

Récemment, un examen systématique a souligné que l'usage de benzodiazépines induisait à la fois une déficience cognitive légère amnésique et non-amnésique, une progression rapide de la maladie d'Alzheimer étant observée dans la forme amnésique.

L'utilisation chronique de benzodiazépines induit de plus un rétrocontrôle négatif sur ses récepteurs, et une diminution du nombre de ces récepteurs semble être corrélée avec le déclin cognitif.

L'hypothèse la plus plausible serait la limitation de la capacité de réserve cognitive induite par l'utilisation à long terme de benzodiazépines, qui pourrait réduire la capacité d'une personne à faire face à des lésions cérébrales de phase précoce en sollicitant des réseaux neuronaux accessoires.

Une approche pertinente pour une approche plus approfondie de la causalité serait, si possible, de transformer des modèles animaux expérimentaux dans le but d'identifier un mécanisme biologique possible. (51)

## 5. Conclusion

Après l'esquisse d'hypothèses d'une corrélation entre consommation de Benzodiazépines et troubles cognitifs chez le sujet âgé, la première étude Benzodem a posé de très sérieux arguments concernant le lien entre consommation de benzodiazépines et incidence de démence pour cette même population.

Malgré les nuances apportées par l'analyse des résultats de l'étude trois Cités de Mura et al., présentant des limites non-négligeables, la deuxième étude Benzodem a réaffirmé la corrélation entre consommation de benzodiazépines et incidence de maladie d'Alzheimer chez les soixante ans et plus, en affinant les conclusions quant à la relation dose-effet et à l'influence de la demi-vie : le risque augmente en effet avec le niveau d'exposition cumulée et la demi-vie des molécules.

Afin de rendre ces résultats irréfutables, la plausibilité biologique de cette corrélation devra être vérifiée, notamment par l'expérimentation animale ou des modèles cellulaires.

Des études basées sur un plus long suivi (au moins 20-30 ans) pourraient de plus rendre possible l'évaluation du risque de l'usage à long terme des benzodiazépines chez le jeune adulte, et permettraient de mieux évaluer le rôle exact de l'anxiété, des troubles du sommeil et de la dépression comme facteurs de risque précoces d'une future démence.

# Conclusion

Avec 420 000 affections longues durées liées à Alzheimer enregistrées en France en 2014, et des projections prévoyant une atteinte de 1,3 millions de personnes en 2020 et 2,1 millions en 2040, parallèlement à une augmentation de l'espérance de vie, la maladie d'Alzheimer se pose aujourd'hui comme un des enjeux de santé publique majeurs des pays développés.

Deux « plan Alzheimer » ont donc successivement été mis en place en 2001 et 2008 par les autorités sanitaires françaises, afin d'améliorer la prise en charge globale de la maladie mais aussi de préciser les connaissances à son sujet, jusqu'à lors particulièrement floues, en développant notamment la recherche médicale.

Si des zones d'ombres subsistent encore concernant les mécanismes physiopathologiques et étiologiques de la maladie d'Alzheimer, les progrès de la recherche ont permis de confirmer les hypothèses d'association de plaques amyloïdes et de DNF, sans pour autant confirmer leur rapport chronologique.

Dans le même temps, des éléments favorisant le développement des pathologies type Alzheimer ont été mis en lumière, là aussi sans affirmation des causes exactes de l'apparition des lésions amyloïdes et de la DNF. Ces facteurs de risques sont de deux sortes : liés à des prédispositions génétiques d'une part et liés à des facteurs environnementaux d'autre part.

Concernant les prédispositions génétiques, 21 gènes et régions du génome à l'origine de la susceptibilité individuelle c'est-à-dire d'un terrain plus ou moins propice au développement d'Alzheimer en fonction du vieillissement et des autres facteurs de risques environnementaux, ont été identifiés, et une quinzaine d'autres sont en cours de validation. Des facteurs génétiques protecteurs ont de plus été mis en évidence.

Les facteurs environnementaux sont de même divisés en facteurs protecteurs tels que l'éducation, une activité cognitive soutenue ou un réseau social développé, et des facteurs de risques, tels qu'une mauvaise santé cardio-vasculaire et, plus récemment, une exposition aux benzodiazépines.

Commercialisées depuis les années 1960 du fait de leurs propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes et anti-convulsivantes, ces substances psychoactives à fort risque de pharmacodépendance, d'abus et de détournement d'usage figurent depuis leur mise sur le marché parmi les molécules les plus prescrites en France et en Europe, notamment du fait de l'enthousiasme des prescripteurs dans les années 1970 et des phénomènes de tolérance, dépendance et syndrome de sevrage à l'origine d'une demande excessive des patients.

Malgré la mise en lumière dans les années 1990 de leurs effets indésirables et de leur surconsommation, et en dépit des mesures mises en place pour freiner les abus, la France s'est trouvée, en 2012, deuxième pays européen le plus consommateur de benzodiazépines, la consommation étant essentiellement concentrée sur les molécules anxiolytiques (50.2%) et hypnotiques (37.6%).

Consommées pour la très grande majorité dans les circuits ambulatoires, les benzodiazépines sont majoritairement consommées chez les 50-65 ans, mais leur consommation chez les tranches d'âges supérieures n'est pas négligeable, notamment au vu de l'infériorité numérique de ces populations.

Prescrites à près de 90% par des médecins généralistes en ambulatoire, les benzodiazépines ont été utilisées en continu (délai entre deux délivrances systématiquement inférieur à 64 jours) par environ 16.3% des consommateurs entre 2007 et 2012, la moitié d'entre eux ayant alors consommé ce traitement en continu pendant près de 6 ans.

En 2012, il était de plus estimé que 35% des utilisateurs de benzodiazépines hypnotiques consommaient des doses supérieures à celles recommandées par l'AMM, l'utilisation simultanée de deux benzodiazépines représentant quant à elle 22% de la consommation pour cette même année.

L'hypothèse d'une corrélation entre ces deux grandes problématiques de santé publique a été tout d'abord entamée, en 2004 et 2005 par les résultats de deux méta-analyses, celles de Glass et al. Et Barker et al., et d'une revue de littérature, celle de Verdoux et al., avançant sans pour autant conclure, du fait de nombreux biais et facteurs de confusion, l'existence d'un lien entre consommation de benzodiazépines et altération des fonctions cognitives.

Le lien, plus précis, entre consommation de benzodiazépines et incidence de démence a été par la suite étudié par l'équipe du professeur Bégaud, lors de la première étude Benzodem, qui a apporté de très sérieux arguments quand à une corrélation de cause à effet, laissant cependant de nombreuses questions en suspens.

Nuancée par l'analyse des résultats de l'étude des 3 Cités de Mura et al., la corrélation entre consommation de benzodiazépines et incidence d'Alzheimer chez les 60 ans et plus a cependant été réaffirmée, cette fois-ci de manière quasi-irréfutable par la deuxième étude Benzodem, avec une précision quant à la relation positive dose-effet et l'influence d'une longue demi-vie.

Si elle doit encore être vérifiée par l'expérimentation et l'explication biologique du phénomène, la thèse aujourd'hui largement approuvée de ce rapport de causalité, et du poids de la relation dose-effet et de la demi-vie doit s'ajouter aux nombreux arguments en faveur de la lutte contre le mésusage des benzodiazépines en France et en Europe.

En effet, si, depuis les années 1990, de nombreuses actions ont été mises en place par les autorités sanitaires françaises pour optimiser au fil du temps l'utilisation de ces molécules, permettant de favoriser leur bon usage et de diminuer certains risques, la consommation des benzodiazépines en France n'a cependant pas été modifiée de manière significative.

Le fait, notamment, que les benzodiazépines soient consommées de façon plus ou moins continue par près de 11 millions de français devrait encore aujourd'hui alerter les autorités sur la nécessité de prendre des mesures de plus grande ampleur et plus restrictives, tout en gardant à l'esprit que les benzodiazépines, lorsqu'elles sont bien utilisées, constituent des médicaments clés de l'arsenal thérapeutique.

Si la poursuite de la communication vers les professionnels de santé et en particulier vers les médecins généralistes reste une priorité, l'information du grand public devra en parallèle être développée afin notamment de débanaliser l'utilisation des benzodiazépines.

Des mesures réglementaires pourraient également être envisagées, comme par exemple l'extension de la prescription de l'ensemble des benzodiazépines sur ordonnance sécurisée, cette mesure apparaissant efficace dans la limitation du détournement et dans le renforcement de l'acte de prescription.

Une autre piste intéressante serait la réduction du conditionnement des benzodiazépines (les conditionnements actuels n'étant pas tous adaptés à une durée de prescription courte) permettant une délivrance en plus grande adéquation avec la prescription et une limitation du risque d'abus.

Concernant le sevrage chez les sujets âgés déjà consommateurs réguliers ou continus de benzodiazépines, sa mise en œuvre doit impérativement être promue et favorisée auprès des médecins traitants, notamment via la diffusion et la mise à jour de recommandations professionnelles concernant les modalités d'arrêt de ces molécules chez cette population, à l'instar du rapport publié par la HAS en 2007 offrant aux généralistes des outils concrets pour accompagner le sevrage de cette population.

Plusieurs études évaluant l'impact de l'arrêt des benzodiazépines appuient en effet les bénéfices de ce sevrage au niveau des fonctions cognitives :

- La cohorte comparative publiée par Salzman et al. ayant pour objectif d'évaluer l'impact du sevrage aux benzodiazépines sur la mémoire des personnes âgées consommant des benzodiazépines au long cours a en effet mis en évidence qu'à un an post-intervention de sevrage, il n'y avait pas de différence entre les groupes sur la qualité du sommeil, mais qu'on observait en revanche une amélioration aux tests de mémoire et de vigilance dans le groupe-intervention par rapport au groupe contrôle.

(52)

- L'étude de Curran et al. a également montré une amélioration à 6 à 24 mois des fonctions cognitives et psychomotrices chez les patients ayant bénéficié d'un sevrage aux benzodiazépines par rapport aux non sevrés.

(53)

- Dans une revue de la littérature, Ashton a de même rapporté que l'arrêt des benzodiazépines entraînait une amélioration des fonctions cognitives et une performance psychomotrices, sans détérioration de la qualité du sommeil.

(54)

Si les bénéfices d'un sevrage précoce aux benzodiazépines sur l'incidence de démence chez les consommateurs au long cours n'ont pas encore été étudiés, nous pouvons toutefois nous attendre de même à un effet protecteur ou retardateur de ce sevrage, la relation dose-effet et l'impact du temps d'exposition aux benzodiazépines concernant l'incidence d'Alzheimer ayant été avérés.

Le rôle et l'implication du pharmacien officinal devront également être centraux dans la politique de développement bon usage des benzodiazépines, et dans la lutte contre leur abus.

Accessibles, bénéficiant d'un contact suivi et régulier avec la patientèle et particulièrement les sujets âgés, nous devons notamment nous impliquer au maximum dans la diffusion de l'information auprès du grand public, et dans l'accompagnement des difficultés liées au sevrage, par notre attention et nos compétences.

Une multiplication des recommandations de santé à cet égard nous fournissant, à l'instar de celles envoyées médecins, des outils concrets pour optimiser cette prise en charge serait notamment une aide précieuse dans cette voie.

# Bibliographie

1. HAS. Recommandation de bonne pratique. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : diagnostic et prise en charge. Décembre 2011.
2. Duport N, Boussac-Zarebska M, Develay AE, Grémy I. Maladie d'Alzheimer et démences apparentées : taux d'ALD, de patients hospitalisés et de mortalité en France métropolitaine, 2007 et 2010, Bull Epidemiol Hebd, 2013; (30) : 361-68
3. Démences, Traité de neurologie. Dubois B, Michon A. John Libbery Eurotext. 2015.
4. Plan Alzheimer 2008-2012. Mesure n°4. [Internet]. Available from : <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no4.html>
5. Plan Alzheimer 2008-2012. Dossier de presse du 1<sup>er</sup> fevrier 2012. [Internet]. Available from : [http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier\\_de\\_presse\\_Alzheimer\\_1er\\_fevrier\\_2012.pdf](http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/IMG/pdf/Dossier_de_presse_Alzheimer_1er_fevrier_2012.pdf)
6. Plan Alzheimer 2008-2012. Mesure n°6. [Internet]. Available from : <http://www.plan-alzheimer.gouv.fr/mesure-no6.html>
7. Delacourte A. Physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. 2000.
8. Inserm. Alzheimer : dossier d'information. [Internet], 2014. Available from : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer>
9. Inserm. Mémoire : dossier d'information. [Internet], 2014. Available from : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/memoire>
10. A.-M. Ergis. Les troubles précoces de la mémoire épisodique dans la maladie d'Alzheimer, Revue neurologique, 2008, vol 164, n°S3 : 96-101
11. Benoit et al. Behavioral and psychological symptoms in Alzhiemer's disease : results from REAL.FR study. La reveue de médecine interne, vol 24, Supplement 3, 2003 : 319-24
12. Duzan B., Fouassier P. Maladie d'Alzheimer et fin de vie : aspects évolutifs et stratégies thérapeutiques. Médecine palliative, soins de support, accompagnement, éthique, vol 10, Issue 5, 2011 : 230-44

13. Vidal Recos sixième édition
14. Heun R, Schoepf D., Potluri R., Natalwala A. Alzheimer's disease and comorbidity : increased prevalence and possible risk factors of excess mortality in a naturalistic 7-year-follow-up. *Eur Psychiatry.*, 2013, 28(1) : 40-8.
15. Puisieux et al. Troubles de la déglutition du sujet âgé et pneumopathies en 14 questions/réponses, *Revue des maladies respiratoires*, 2009, vol 26, n°6 : 587-607
16. HAS. Maladie d'Alzheimer et maladies apparentées : prise en charge des troubles du comportement perturbateurs. Mai 2009.
17. Helmer C., Pasquier F., Dartigues JF. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés, *Medecine science*, 2006, vol 22, n° 3 : 288-96
18. Inserm. Maladie d'Alzheimer : enjeux scientifiques, médicaux et sociétaux. 16 : Facteurs de risques et protection. 2008.
19. Inserm. Caféine et maladie d'Alzheimer : un lien avec la protéine tau. [Internet]. 2014. Available from : <http://presse.inserm.fr/cafeine-et-maladie-dalzheimer-un-lien-avec-la-proteine-tau/12117/>
20. Dorosz 2016
21. Philippe Nicot . Anti-Alzheimer drugs. Is it effective to say “no”?, *Médecine*, 2014
22. HAS. Questions-réponses : Quelle place pour les médicaments anti-Alzheimer dans la prise en charge des patients ? Aout 2007.
23. HAS. Commission de la Transparence. Rapport d'évaluation : 19 Octobre 2011 et 14 septembre 2011.
24. ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013.
25. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine, *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*, 2008, vol. 166, n°7 : 585–94
26. Haefely W. Benzodiazepine interactions with GABA receptor. *Neuroscience letters*, 1984, vol 47, Issue 3 : 201–06
27. O'Brien CP. Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005, 66 Suppl 2 : 28-33

28. American Psychiatric Association. (2013). *DSM-V-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (5e éd. rév.). Masson.
29. Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. *Acta Clin Belg*, 2003, 58(1) : 27-36.
30. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry*, 2005, 18(3) : 249-55
31. O'Connor K, Bélanger L, Marchand A, Dupuis G, Elie R, Boyer R. Psychological distress and adaptational problems associated with discontinuation of benzodiazepines. *Addict Behav*, 1999, vol 29, Issue 3 : 537-41
32. MacKinnon GL, Parker WA. Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 1982, 9(1) : 19-33
33. Schweizer E, Rickels K. Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management. *Acta Psychiatr Scand Suppl*, 1998, 393 : 95-101
34. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, Cappell H, Sanchez-Craig M, Sykora K. Withdrawal reaction after long-term therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med*, 1986, 315(14) : 854-59
35. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47(10) : 908-15
36. Schweizer E, Rickels K, De Martinis N, Case G, García-España F. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. *Psychol Med*, 1998, 28(3) : 713-20
37. Beck F, Legleye S, Spilka S et al. Les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Exploitation des données du Baromètre santé 2005 relatives aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte, *Tendances 2006*
38. Arrêté du 7 octobre 1991 fixant la liste des substances de la liste I des substances vénéneuses à propriétés hypnotique et/ou anxiolytique dont la durée de prescription est réduite
39. Zarifian E. Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France. Paris. Odile Jacob, Mars 1996, 274 pages.
40. ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2012.
41. HAS. Recommandations professionnelles : Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Octobre 2007.

42. AFSAPS. Mise au point concernant l'utilisation hors-AMM du clonazépam (notamment dans la douleur, les troubles anxieux et du sommeil). Novembre 2011.
43. HAS. Bon usage du médicament : quele place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? Février 2015.
44. Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*, 2005, 331(7526) : 1169
45. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, Crowe SF. Cognitive effects of long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *CNS Drugs* 2004, 18(1) : 37-48
46. Verdoux H, Lagnaoui R, Bégaud B. Is benzodiazepine use a risk factor for cognitive decline and dementia? A literature review of epidemiological studies. *Psychol Med* 2005, 35(3) : 307-15
47. Bégaud B. Dictionnaire de pharmacoépidémiologie
48. Billioti de Gage S., Bégaud B., Bazin F., Verdoux H., Dartigues JF. , Pérè K., Kurth T., Pariente A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231
49. Etude des 3 cités. [Internet]. Available from : [www.three-city-study.com](http://www.three-city-study.com)
50. Mura et al. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly : results from the Three-city study. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2013, 23(3) : 212-23
51. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, Pariente A, Bégaud B. Benzodiazepines use and risk of Alzheimer's disease : case-control study. *BMJ* 2014, 349 : g5205
52. Salzman C, Fisher J, Nobel K, Glassman R, Wolfson A, Kelley M. Cognitive improvement following benzodiazepine discontinuation in elderly nursing home residents. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1992, 7 : 89-93
53. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SCY, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice : effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med*, 2003, 33(7) : 1223-37
54. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry*, 2005, 18(3) : 249-55

# Annexe I : Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

HAS. Available from: <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/mmse.pdf>

## Mini Mental State Examination (MMSE) (Version consensuelle du GRECO)

### Orientation

/ 10

Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire.

Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.

Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? \_\_\_\_\_

Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse, dans l'ordre suivant :

1. En quelle année sommes-nous ?
2. En quelle saison ?
3. En quel mois ?
4. Quel jour du mois ?
5. Quel jour de la semaine ?

Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous trouvons.

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ?\*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?\*\*
9. Dans quelle province ou région est située ce département ?
10. A quel étage sommes-nous ?

### Apprentissage

/ 3

Je vais vous dire trois mots ; je vous voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.

- |            |    |        |    |          |                          |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

Répéter les 3 mots.

### Attention et calcul

/ 5

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?\*

- |     |    |                          |
|-----|----|--------------------------|
| 14. | 93 | <input type="checkbox"/> |
| 15. | 86 | <input type="checkbox"/> |
| 16. | 79 | <input type="checkbox"/> |
| 17. | 72 | <input type="checkbox"/> |
| 18. | 65 | <input type="checkbox"/> |

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander :

Voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers ?\*\*

### Rappel

/ 3

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?

- |            |    |        |    |          |                          |
|------------|----|--------|----|----------|--------------------------|
| 11. Cigare |    | Citron |    | Fauteuil | <input type="checkbox"/> |
| 12. Fleur  | ou | Clé    | ou | Tulipe   | <input type="checkbox"/> |
| 13. Porte  |    | Ballon |    | Canard   | <input type="checkbox"/> |

### Langage

/ 8

Montrer un crayon. 22. Quel est le nom de cet objet ?\*

Montrer votre montre. 23. Quel est le nom de cet objet ?\*\*

24. Ecoutez bien et répétez après moi : « PAS DE MAIS, DE SI, NI DE ET »\*\*\*

Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : « Ecoutez bien et faites ce que je vais vous dire :

25. Prenez cette feuille de papier avec votre main droite.

26. Pliez-la en deux.

27. Et jetez-la par terre. »\*\*\*\*

Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractère : « FERMEZ LES YEUX » et dire au sujet :

28. « Faites ce qui est écrit ».

Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :

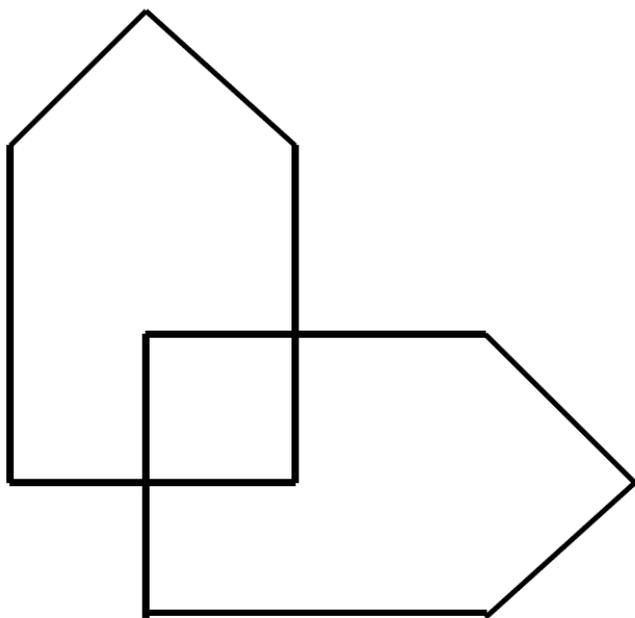
29. « Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière. »\*\*\*\*\*

### Praxies constructives

/ 1

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander : 30. « Voulez-vous recopier ce dessin ? »

**« FERMEZ LES YEUX »**



## Annexe II : RCP commun aux benzodiazépines simplifié

HAS. Available from: [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)

Indications et durées du traitement par BZD et apparentés pour anxiété et insomnie			
Indications		Durées <sup>6</sup>	
BZD possédant une indication <b>Troubles du sommeil</b>	Les BZD sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.	Quelques jours à <b>4 semaines</b> , y compris la période de réduction de posologie.	<b>Insomnie occasionnelle</b> : par exemple lors d'un voyage, durée = <u>2 à 5 jours</u> .
			<b>Insomnie transitoire</b> : par exemple lors de la survenue d'un événement grave, durée = <u>2 à 3 semaines</u> .
BZD possédant une indication <b>Anxiété</b>	Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.	La durée globale du traitement ne devrait pas excéder <b>8 à 12 semaines</b> pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie.	
	Prévention et traitement du <i>delirium tremens</i> et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	Traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.	

### Annexe III : Liste des signes rapportés au syndrome de sevrage aux benzodiazépines

HAS. Available from: [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)

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	Cauchemars
	Confusion
	Convulsions (rare)
	Délire
	Dépersonnalisation
	Distorsion perceptuelle
	Fasciculations
	Hypotension orthostatique
	Mauvaise coordination ou incoordination motrice
	Nausées, vomissements
	Tachycardie, palpitations
	Tremblements
Vertiges	

## Annexe IV.1 : Répartition des prescriptions médicales de benzodiazépines selon le mode d'exercice du prescripteur de 2007 à 2012

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

	Biméfoliques			Hypnotiques			Clonazépan			Tétrazépan		
	Px hôpital	Px secteur libéral	Non renseigné	Px hôpital	Px secteur libéral	Non renseigné	Px hôpital	Px secteur libéral	Non renseigné	Px hôpital	Px secteur libéral	Non renseigné
<b>2007</b>												
nb	18 379	184 878	1 329	12 313	133 435	1 051	3 132	20 088	115	2 396	45 241	158
%	9.0	90.4	0.6	8.4	90.9	0.7	13.4	86.1	0.5	5.0	94.7	0.3
<b>2008</b>												
nb	19 309	182 827	1 319	12 623	133 619	1 080	3 050	19 966	131	2 537	46 040	166
%	9.5	89.9	0.6	8.6	90.7	0.7	13.2	86.3	0.5	5.2	94.5	0.3
<b>2009</b>												
nb	20 041	185 259	1 386	13 027	135 605	965	3 164	20 469	141	2 736	47 637	181
%	9.7	89.6	0.7	8.7	90.7	0.6	13.3	86.1	0.6	5.4	94.2	0.4
<b>2010</b>												
nb	21 560	189 156	1 439	14 031	138 699	1 041	3 362	21 708	126	3 149	49 885	182
%	10.2	89.2	0.6	9.1	90.2	0.7	13.3	86.2	0.5	5.9	93.7	0.4
<b>2011</b>												
nb	22 612	187 207	1 471	15 378	140 631	1 112	3 089	19 255	104	3 000	46 545	194
%	10.7	88.6	0.7	9.8	89.5	0.7	13.8	85.8	0.4	6.0	93.6	0.4
<b>2012</b>												
nb	23 747	187 109	1 477	16 850	146 502	1 228	1 049	5 563	35	-	-	-
%	11.2	88.1	0.7	10.2	89.0	0.8	15.8	83.7	0.5	-	-	-

## Annexe IV.2 : Répartition annuelle des spécialités médicales prescrivant une benzodiazépine à partir des données issues des prescriptions du secteur libéral

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

	Anxiolytiques	Hypnotiques	Clonazépam	Tétrazépam
<b>2007</b>				
- MG	89.2 (164 911)	91.6 (122 163)	83.4 (16 751)	93.8 (42 422)
- Psychiatrie	7.8 (14 323)	6.0 (7 942)	7.0 (1 400)	0.4 (196)
- Neurologie	0.3 (614)	0.2 (270)	2.0 (395)	0.1 (58)
- Rhumatologie	0.2 (428)	0.2 (265)	3.4 (681)	3.0 (1 368)
<b>2008</b>				
- MG	88.9 (162 529)	91.2 (121 890)	84.3 (16 829)	93.8 (43 165)
- Psychiatrie	8.1 (14 845)	6.4 (8 490)	6.6 (1 311)	0.4 (175)
- Neurologie	0.3 (542)	0.2 (252)	1.8 (350)	0.2 (81)
- Rhumatologie	0.2 (412)	0.2 (262)	3.2 (646)	3.0 (1 362)
<b>2009</b>				
- MG	89.0 (164 837)	91.3 (123 837)	85.0 (17 407)	93.9 (44 746)
- Psychiatrie	8.1 (15 047)	6.3 (8 527)	6.3 (1 283)	0.4 (172)
- Neurologie	0.3 (541)	0.2 (251)	1.8 (359)	0.1 (69)
- Rhumatologie	0.2 (400)	0.2 (259)	2.9 (596)	2.9 (1 390)
<b>2010</b>				
- MG	88.9 (168 058)	91.0 (126 143)	84.5 (18 340)	94.2 (46 995)
- Psychiatrie	8.3 (15 723)	6.5 (8 988)	7.1 (1 539)	0.3 (161)
- Neurologie	0.3 (495)	0.2 (229)	1.6 (339)	0.1 (66)
- Rhumatologie	0.2 (402)	0.2 (304)	2.7 (595)	2.6 (1 315)
<b>2011</b>				
- MG	88.7 (166 106)	90.8 (127 702)	85.7 (16 499)	94.5 (43 999)
- Psychiatrie	8.4 (15 701)	6.8 (9 489)	6.4 (1 235)	0.4 (163)
- Neurologie	0.3 (553)	0.2 (208)	1.5 (279)	0.1 (55)
- Rhumatologie	0.2 (388)	0.2 (308)	2.5 (473)	2.4 (1 112)
<b>2012</b>				
- MG	88.6 (165 841)	90.5 (132 548)	82.1 (4 566)	-
- Psychiatrie	8.6 (16 087)	7.2 (10 519)	4.6 (256)	-
- Neurologie	0.3 (608)	0.2 (230)	8.3 (460)	-
- Rhumatologie	0.2 (375)	0.2 (323)	1.0 (57)	-

\* Les résultats sont exprimés en prescriptions comptabilisées au cours d'une année, une prescription pouvant contenir une ou plusieurs benzodiazépines en fonction de l'indication.

Annexe V.1 : évolution des modalités de l'exposition à un traitement par benzodiazépine pour les utilisateurs « réguliers »

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Anxiolytiques, n</b>	<b>32 857</b>	<b>32 938</b>	<b>33 646</b>	<b>34 552</b>	<b>34 373</b>	<b>35 266</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois*	4.5 (4.4-4.6)	4.3 (4.1-4.4)	4.5 (4.3-4.6)	4.3 (4.2-4.4)	4.3 (4.2-4.4)	4.4 (4.3-4.6)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	59.0	58.0	59.1	58.2	58.4	58.7
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	5.2 (1 695)	5.3 (1 746)	5.3 (1 788)	5.5 (1 907)	5.3 (1 831)	5.3 (1 868)
<b>Hypnotiques, n</b>	<b>17 798</b>	<b>17 799</b>	<b>18 108</b>	<b>18 628</b>	<b>19 471</b>	<b>19 944</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois*	3.9 (3.7-4.0)	3.7 (3.6-3.8)	3.9 (3.7-4.0)	3.7 (3.6-3.8)	3.8 (3.7-3.9)	4.0 (3.9-4.1)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	55.8	54.5	55.7	54.7	55.8	56.9
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	34.7 (6 169)	34.5 (6 147)	40.2 (7 284)	34.9 (6 504)	34.4 (6 697)	34.6 (6 900)
<b>Clonazépan, n</b>	<b>3 965</b>	<b>3 917</b>	<b>4 014</b>	<b>4 209</b>	<b>3 771</b>	<b>1 208</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois *	2.40 (2.23-2.53)	2.53 (2.37-2.73)	2.69 (2.50-2.83)	2.63 (2.50-2.79)	2.76 (2.53-2.92)	1.91 (1.77-2.03)
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	42.2	44.1	46.0	46.0	47.1	33.5
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	18.2 (722)	17.5 (687)	14.4 (576)	14.4 (604)	14.1 (530)	14.8 (179)
<b>Tétrazépan, n</b>	<b>5 747</b>	<b>5 689</b>	<b>6 010</b>	<b>6 259</b>	<b>5 901</b>	<b>-</b>
Temps d'exposition médian (IQR), mois *	1.28 (1.22-1.35)	1.25 (1.22-1.31)	1.31 (1.25-1.35)	1.35 (1.31-1.38)	1.18 (1.15-1.25)	-
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	22.7	22.0	23.5	22.7	19.5	-
Utilisateurs de doses hors AMM, % (n)	19.2 (1 102)	18.9 (1 076)	18.5 (1 110)	19.3 (1 207)	19.3 (1 140)	-

\* Sujets avec au moins 2 délivrances dans un délai maximal de 42 jours (hypnotiques et tétrazépan) ou 64 jours (anxiolytiques et clonazépan), avec ou sans interruption de traitement dans l'année.

IQR : intervalle interquartile

AMM : autorisation de mise sur le marché

Annexe V.2 : caractéristiques liées à la délivrance de benzodiazépines par année en fonction de l'âge et du sexe, de 2007 à 2012

ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
<b>Anxiolytiques, n (IQR), mois</b>	<b>32 857</b>	<b>32 938</b>	<b>33 646</b>	<b>34 552</b>	<b>34 373</b>	<b>35 266</b>
Temps d'exposition médian, mois *	4.50 [4.37-4.60]	4.27 [4.14-4.37]	4.47 [4.34-4.60]	4.30 [4.17-4.43]	4.27 [4.17-4.4]	4.40 [4.30-4.57]
- Si moins de 65 ans	3.88 [3.74-4.00]	3.75 [3.65-3.88]	3.88 [3.75-4.01]	3.84 [3.71-3.94]	3.81 [3.68-3.91]	4.01 [3.88-4.14]
- Si plus de 65 ans	5.58 [5.39-5.82]	5.29 [5.03-5.49]	5.49 [5.29-5.65]	5.29 [5.03-5.52]	5.45 [5.22-5.68]	5.06 [4.86-5.22]
- Hommes	4.46 [4.24-4.67]	4.27 [4.04-4.50]	4.47 [4.24-4.70]	4.21 [4.04-4.44]	4.30 [4.11-4.53]	4.47 [4.24-4.67]
- Femmes	4.53 [4.37-4.67]	4.27 [4.11-4.40]	4.47 [4.30-4.60]	4.37 [4.21-4.50]	4.27 [4.14-4.44]	4.37 [4.24-4.53]
Sujets traités plus de 3 mois consécutifs, %	59.0	58.0	59.1	58.2	58.4	58.7
Proportion d'utilisateurs à dose hors AMM, % (n)	5.2 [1 695]	5.3 [1 746]	5.3 [1 788]	5.5 [1 907]	5.3 [1 831]	5.3 [1 868]
- Si moins de 65 ans	6.8 [1 389]	6.8 [1 416]	7.0 [1 474]	7.4 [1 596]	7.0 [1 519]	6.9 [1 523]
- Si plus de 65 ans	2.5 [306]	2.7 [330]	2.5 [314]	2.4 [311]	2.4 [312]	2.6 [345]
<b>Hypnotiques, n (IQR), mois</b>	<b>17 798</b>	<b>17 799</b>	<b>18 108</b>	<b>18 628</b>	<b>19 471</b>	<b>19 944</b>
Temps d'exposition médian, mois **	3.9 [3.71-4.04]	3.65 [3.55-3.78]	3.88 [3.71-3.98]	3.68 [3.55-3.78]	3.78 [3.68-3.89]	4.01 [3.91-4.14]
- Si moins de 65 ans	3.35 [3.19-3.52]	3.15 [2.99-3.29]	3.38 [3.22-3.55]	3.25 [3.09-3.45]	3.48 [3.32-3.65]	3.68 [3.52-3.88]
- Si plus de 65 ans	4.80 [4.57-5.00]	4.57 [4.30-4.76]	4.66 [4.44-4.96]	4.34 [4.11-4.63]	4.17 [4.01-4.40]	4.53 [4.27-4.73]
- Hommes	3.68 [3.52-4.01]	3.51 [3.29-3.71]	3.71 [3.48-3.91]	3.35 [3.12-3.52]	3.61 [3.38-3.81]	3.94 [3.68-4.14]
- Femmes	3.98 [3.78-4.14]	3.71 [3.58-3.91]	3.91 [3.78-4.14]	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, %	55.8	54.5	55.7	54.7	55.8	56.9
Proportion d'utilisateurs à dose hors AMM, % (n)	3.47 [6 169]	3.45 [6 147]	4.02 [7 284]	3.49 [6 504]	3.4 [6 697]	3.46 [6 900]
- Si moins de 65 ans	35.9 [3 738]	35.5 [3 691]	41.2 [4 356]	34.9 [3 805]	35.4 [4 019]	35.6 [4 164]
- Si plus de 65 ans	33.0 [2 431]	33.3 [2 456]	38.9 [2 928]	34.9 [2 699]	33.0 [2 678]	33.2 [2 736]

## Annexe VI : synthèse des recommandations professionnelles concernant les modalités d'arrêt des benzodiazépines et apparentés chez le sujet âgé

HAS. Available from: [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese\\_bzd\\_-\\_version\\_finale\\_2008.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_bzd_-_version_finale_2008.pdf)



**SYNTHÈSE DES RECOMMANDATIONS PROFESSIONNELLES**

# Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé

Octobre 2007

### OBJECTIF

Proposer des stratégies pour faciliter l'arrêt des benzodiazépines (BZD) et médicaments apparentés à l'ensemble des médecins amenés à renouveler une prescription de ces médicaments chez un patient âgé de plus de 65 ans

### METTRE EN PLACE UNE STRATÉGIE D'ARRÊT DE BZD

- Dès l'instauration d'un traitement :
  - ▶ expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt progressif du fait des risques.
- Devant toute demande de renouvellement :
  - ▶ s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt.
- Chez tout patient âgé traité quotidiennement depuis plus de 30 jours :
  - ▶ proposer une stratégie d'arrêt de la consommation si l'indication n'est plus valide.
- Au moment d'entreprendre un arrêt :
  - ▶ évaluer les attentes du patient, son degré « d'attachement » aux BZD pour aboutir à une décision partagée et évaluer les facteurs pronostiques ;
  - ▶ distinguer les situations nécessitant une stratégie particulière.

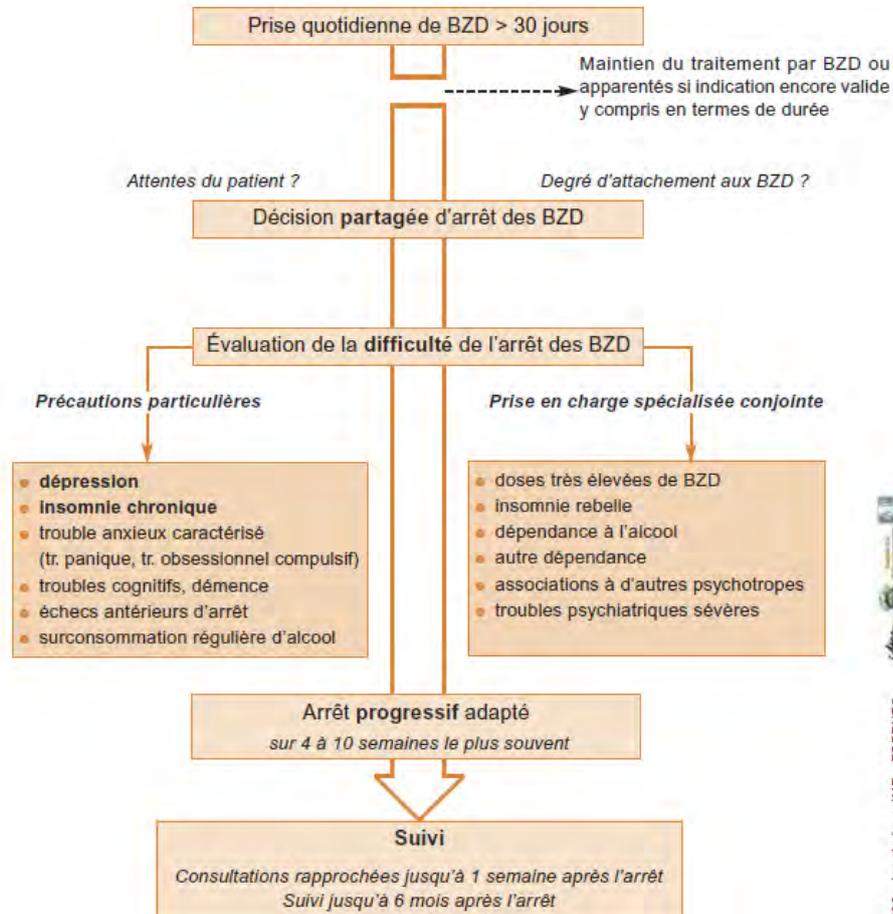
  

#### Messages clés

- L'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée allant de quelques semaines à plusieurs mois.
- L'objectif de la démarche est l'arrêt de la consommation de BZD. Mais l'obtention d'une diminution de posologie est un résultat favorable.
- Il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement médicamenteux substitutif lors de l'arrêt des BZD chez le patient âgé.
- Des mesures d'accompagnement non médicamenteuses doivent être mises en place aussi longtemps que nécessaire.

## Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient de plus de 65 ans

### Démarche du médecin traitant en ambulatoire



Un ensemble d'outils d'amélioration et d'évaluation des pratiques sur la prescription chez le patient âgé est à disposition sur le site de la HAS [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr) dans le cadre du programme « Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé » (PMSA).

### **Résumé en Français**

La maladie d'Alzheimer et le mésusage des benzodiazépines sont actuellement deux problématiques de santé publique majeures en France. La maladie d'Alzheimer connaît une incidence croissante, en parallèle de l'augmentation de l'espérance de vie. Si plusieurs incertitudes subsistent quant à sa physiopathologie, plaques amyloïdes et DNF se sont avérées en être les lésions caractéristiques. Plusieurs facteurs de risques ont été identifiés : ils dépendent du terrain génétique et de facteurs environnementaux. Concernant les facteurs environnementaux, l'usage de benzodiazépines s'est avéré, chez les personnes âgées, corrélé à une augmentation de l'incidence de démence, et ce avec une relation positive dose-effet et l'influence d'une longue demi-vie. Bien que ce lien doive encore être vérifié par l'expérimentation et l'explication biologique, il s'ajoute aux nombreux autres arguments en faveur de la lutte pour le bon usage des benzodiazépines, destinées à une utilisation de courte durée mais particulièrement surconsommées en France, notamment du fait des phénomènes de tolérance, de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage associés.

---

**Titre en anglais** : Alzheimer and benzodiazepines

---

### **Résumé en anglais**

Alzheimer's disease and misuse of benzodiazepines are both public health issues in France. The number of patients diagnosed with Alzheimer's is growing with the aging population. Many uncertainties remain on Alzheimer's pathogenesis, but amyloid plaques and neurofibrillary tangle seem to characterize the lesion. Many risk factors have been identified such as genetics and environment. Use of benzodiazepines was associated with more cases of dementia with a dose response relationship and an influence of long life drugs. These associations must be verified by further investigations. Limited use and short term prescriptions of benzodiazepines should be the rule due to their adverse effects : tolerance, dependence and withdrawal symptoms.

---

**Discipline administrative** : Pharmacie

---

**Mots clés** : Alzheimer, benzodiazépines, mésusages, surconsommation, facteur de risque.

---

Université Paul Sabatier - Toulouse 3  
Faculté des Sciences Pharmaceutiques  
35, chemin des Maraîchers  
31062 Toulouse cedex 9

---

**Directeur de Thèse** : Monsieur le Professeur Jean-Edouard GAIRIN