



11<sup>e</sup> Congrès de l'Association Nationale  
pour la Promotion des Soins  
Somatiques en *Santé Mentale*

12 • 13 • 14 juin 2013  
WORLD TRADE CENTER  
MARSEILLE

MERCREDI 12 JUIN • JEUDI 13 JUIN - MATIN

JOURNÉES DE SOINS SOMATIQUES EN SANTÉ MENTALE

Expériences pluri-professionnelles et multidisciplinaires des soins somatiques en santé mentale

JEUDI 13 JUIN - APRÈS-MIDI • VENDREDI 14 JUIN

JOURNÉE SUR LA DOULEUR EN SANTÉ MENTALE

Un nouveau plan d'action

# Benzodiazépines et personnes âgées: Etat des lieux

Vincent CAMUS

CHRU de Tours

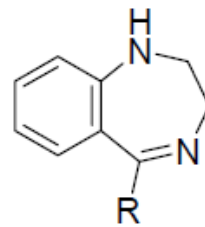
Université François Rabelais de Tours

INSERM U930

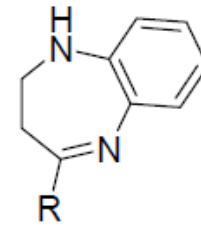


# Benzodiazépines: de quoi parle-t-on?

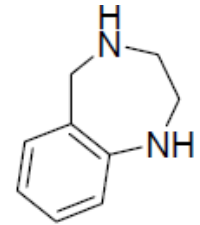
- Composés pharmacologiques
  - Un cycle benzène (benzo)
  - Un cycle doublement (di) azoté (azépine)
- Mécanisme d'action
  - Agoniste Gaba-A
- Propriétés
  - Anxiolytiques
  - Myorelaxantes
  - Hypnotiques
  - Anti-convulsivantes
  - Amnésiantes



benzo[f]diazépine



benzo[b]diazépine



benzo[e]diazépine



# Propriétés pharmacologiques

- Effet hypnotique
  - amélioration de la qualité subjective du sommeil
  - diminution du temps d'endormissement
  - effet anti-éveil
  - modification de l'architecture du sommeil
    - Diminution du st IV
    - Diminution du SP avec effet rebond à arrêt du traitement (rebond en fin de nuit pour 1/2 vie courte)
    - Augmentation de la durée du stade II
    - Effet dose dépendant



# Propriétés pharmacologiques

- Accoutumance
  - Diminution de capacité de fixation aux récepteurs après 4 à 8 semaines
  - Nécessité d'augmenter les doses
  - Comparaison consommateurs chroniques > 6 mois versus insomniaques non traités
    - perte du pouvoir hypnotique des BZP
    - diminution SLP, SP, efficacité du sommeil, chez consommateurs chroniques



# Anxiolytiques et hypnotiques

- Anxiolytiques

- Oxazepam (Seresta®): 8h00
- Lorazepam (Temesta®): 12h00
- Alprazolam(Xanax®):12-15h00
- Clobazam (Urbanyl®): 20h00
- Bromazepam (Lexomil): 20h00
- Diazepam (Valium): 32h00
- Clonazepam (Rivotril): 32-38h00
- Clorazepate (Tranxene): 40h00

- Hypnotiques

- midazolam (Dormicum®): 2h-(2)
- brotizolam (Lendormine®): 5h
- témazépam (Normison®): 6h
- flurazepam (Dalmadorm®): 2h-(100)
- flunitrazépam(Rohypnol®): 2-(16)
- triazolam (Halcion®): 2h
- loprazolam (Havlane®): 8h
- lormétazépam (Noctamide®): 10h

Sevrage plus marqué si demi vie courte et dose élevée  
5 demi vies pour élimination en cas d'interaction



# Propriétés pharmacologiques

- Lipophilie (effet de relargage tardif)
- Métabolisme hépatique
  - Interactions médicamenteuses
  - Demi vie varie avec l'âge
    - Diazepam (Valium) 20 Heures à 20 ans, 75 heures à 75 ans...

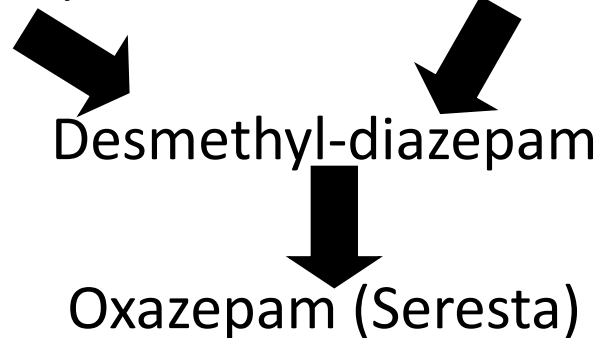
- Métabolites actifs

Diazepam (Valium)

Clorazepate (Tranxene)

Desmethyl-diazepam

Oxazepam (Seresta)



# BZP: les plus consommés des psychotropes

- Briot M, rapport OPEPS de juin 2006

*Tableau 3. Prévalence de la consommation de psychotropes en France et dans l'ensemble des six pays participant à ESEMeD<sup>4 6</sup>.*

	France n = 2 894			Six pays n = 21 425				
	N	(%) <sup>1</sup>	Nombre de jours de traitement		n	(%) <sup>1</sup>	Nombre de jours de traitement	
			Moyenne (écart-type)	Médiane			Moyenne (écart-type)	Médiane
<b>Au moins une prise dans les 12 derniers mois</b>								
Anxiolytique ou Hypnotique	511	(18,6)	105 (175)	30	2 329	(10,2)	127 (187)	30
Antidépresseur	180	(6,0)	182 (167)	126	856	(3,5)	202 (168)	180
Antipsychotique	36	(0,8)	198 (150)	180	269	(1,0)	171 (171)	90
Thymorégulateur	9	(0,4)	239 (200)	365	30	(0,2)	281 (169)	365
Tous psychotropes	590	(21,4)	111 (174)	30	2 853	(12,4)	134 (191)	42
<b>Au moins une prise dans les 30 derniers jours</b>								
Anxiolytique ou Hypnotique	320	(11,3)	158 (196)	60	1 697	(7,0)	175 (191)	100
Antidépresseur	138	(4,9)	211 (176)	210	661	(2,7)	241 (162)	362
Antipsychotique	28	(0,8)	215 (163)	365	186	(0,7)	213 (170)	280
Thymorégulateur	8	(0,4)	238 (213)	365	28	(0,2)	281 (172)	365
Tous psychotropes	399	(14,1)	155 (190)	70	2 120	(8,7)	178 (194)	120

1. Pondéré pour prendre en compte l'écart entre les caractéristiques socio-démographiques de l'échantillon national et de la population nationale.



## Données d'évidence : efficacité (Méta-analyses)

- Insomnie (Holbrook AM *CMAJ* 2000; 162(2): 225-233)
  - « The use of benzodiazepines in the treatment of insomnia is associated with an increase in sleep duration »
- Insomnie (Hueno-Medina *BMJ* 2012; 345: e8343)
  - « Z drugs produce slight improvements in subjective and polysomnographic sleep latency »





## Données d'évidence : efficacité (Méta-analyses)

- Chronic insomnia (Novell PD *JAMA* 1997; 278(24): 2170-2177)
  - « Benzodiazepines and zolpidem produced reliable improvements in sleep in patients with chronic insomnia ».
- General Anxiety disorders (Martin JL *J Psychopharmacol* 2007; 21(7):774-782)
  - « There was no robust evidence to support the short-term effectiveness of benzodiazepines in patients with GAD, but there was robust evidence for efficacy ».

- Sédation dans la schizophrénie (Dold M The *Cochrane Library* Nov 2012)
  - « Low-quality evidence suggests that benzodiazepines are effective for very short-term sedation and could be considered for calming acutely agitated people with schizophrenia ».
- Syndrome de sevrage à l'alcool (Holbrook AM *CMAJ* 1999; 160: 649-655)
  - « Benzodiazepines should remain the drugs of choice for the treatment of acute alcohol withdrawal »

# Donnée d'évidence: Pouvoir addictogène

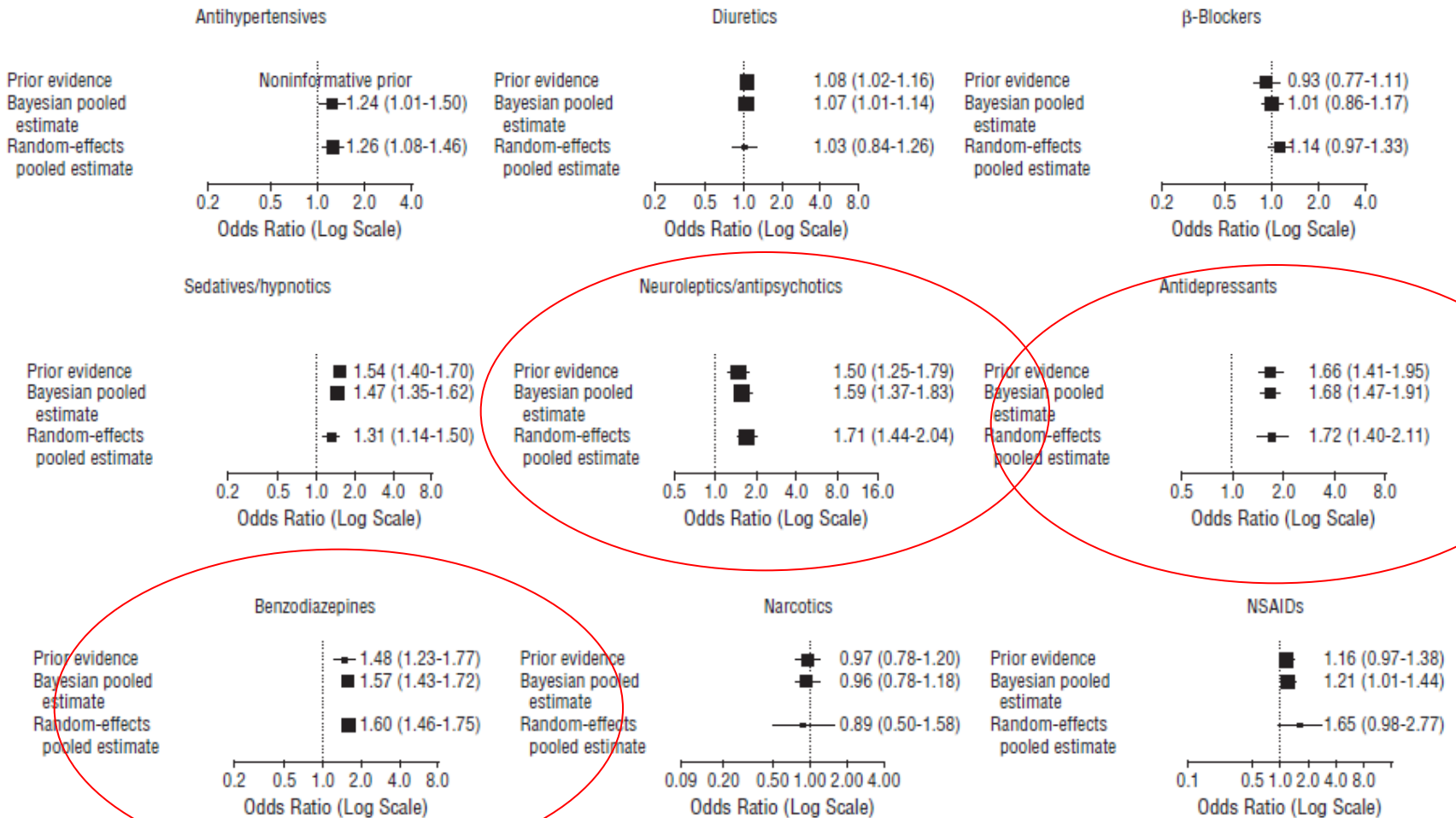
- Données épidémiologiques:
  - Analyse données caisses maladies
  - Doctor Shopping Indicator DSI: taux d'overlap de prescription témoignant de prescription concomitantes pour un même patient

	Dispensed quantity (DDD)	Doctor-shopping quantity (DDD)	Doctor-shopping indicator (%)
Antidepressants			
Tianeptine	4 699 990	96 183	2.0
Mianserine	1 566 688	153 44	1.0
Mirtazapine	1 476 023	10 285	0.7
Venlafaxine	7 192 459	36 483	0.5
Amitriptyline	2 866 907	12 102	0.4
Milnacipran	1 061 004	4 417	0.4
Sedative hypnotics			
Flunitrazepam	1 443 469	436 647	30.2
Clonazepam	2 004 500	59 996	3.0
Zolpidem	22 341 508	499 010	2.2
Oxazepam	5 090 666	109 239	2.1
Diazepam	2 370 410	47 339	2.0
Bromazepam	19 115 181	379 785	2.0



# Données d'évidence : risques de chute

- Woolcot *Ann Int Med* 2009;169(21):1952-1960





# Données d'évidence : mortalité

- Charlson *Pharmacoevid & drug safety* 2009; 18: 93-103

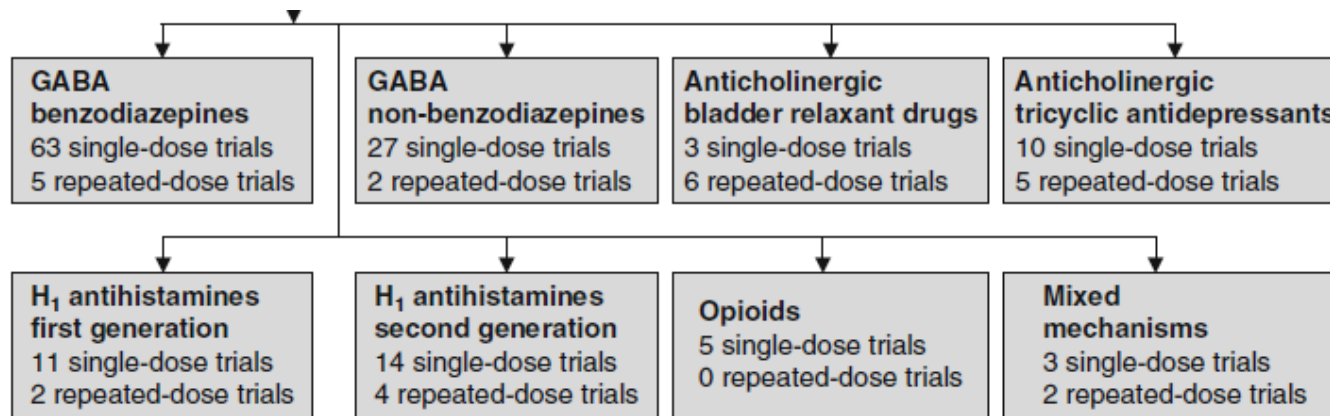
Reference	Location	Quality score	Sample population	Sample size	Period of follow-up	Definition of use	Estimate
Hausken <i>et al.</i> 2007	Østfold and Aust-Agder, Norway	8	General population aged between 40 and 42 years of age	14 951	T1 = 1985–1989, follow-up = 18 years	Daily use in past month	All-cause mortality, adjusted HR = 1.5 (95%CI = 0.9–2.7) for men and 1.7 (95%CI = 1.1–2.6) for women
Vinkers <i>et al.</i> 2003	Leiden, The Netherlands	7	All inhabitants of Leiden >85 years of age	599	1997–2002	Use for more than half of the 3 month assessment period	All-cause mortality, adjusted RR = 0.68 (95%CI = 0.44–1.04). Fracture-related mortality, unadjusted RR = 2.71 (95%CI = 0.37–19.76)
Hogan <i>et al.</i> 2003	Canada	6	General population >65 years of age	2914	1990–1996	Current use	All-cause mortality of users (54.8%) versus non-users (53.2%) at baseline ( $p = 0.48$ )
Gossop <i>et al.</i> 2001	United Kingdom	8	Drug misusers in 54 treatment centres	1075	1995–1999	Weekly or more frequent use	Regular (weekly or more frequent) use of non-prescribed benzodiazepines associated with fatal overdose, adjusted OR = 2.86 (95%CI = 1.32–6.16)
Kripke <i>et al.</i> 1998	United States of America	10	General population (not necessarily representative)	1 099 830	1982–1988	Daily use in past month	Standardized mortality ratios for use of sleeping pills 30 + times per month: Adjusted for age 3.18 for males and 2.82 for females ( $p < 0.001$ ). Adjusted for 15 variables 1.17 for males (ns) and 1.41 for females ( $p < 0.001$ )
Rumble & Morgan 1992	England	6	General population, elderly ( $\geq 65$ years of age)	1042	1985–1990	Use of hypnotic drugs 'sometimes' or more often	Mortality of hypnotic users, odds ratio, adjusted for sex, health risk and usual sleep duration: 1.20 (95%CI = 0.83–1.73)

Risque de mortalité augmentée, essentiellement par conséquence de chute ou d'intoxication



# Données d'évidence: cognition

- Tannenbaum C *Drugs & Aging* 2012; 29(8): 639-658



- Meta-analyse met en évidence l'impact de la consommation sur les fonctions de
  - Mémoire épisodique
  - Mémoire de travail
  - Fonctions exécutives



# Données d'évidence: cognition

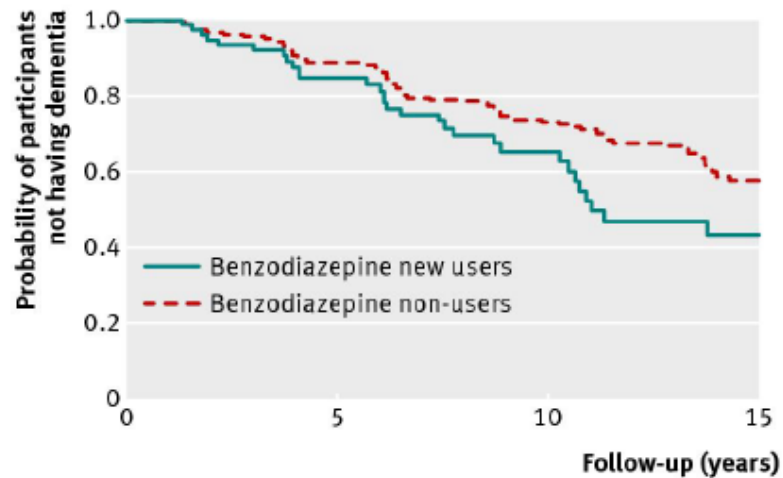
## • Verdoux H *Psychol Med* 2005; 3: 307-315

	Population	Suivi	Exposition aux benzodiazépines	Par rapport aux non-usagers :
Etude EPESE, USA, site New Haven <sup>149</sup>	1200 sujets ≥ 65 ans, non-institutionnalisés, tirés au sort sur listes municipales stratifiées.	6 ans avec 2 évaluations à l'inclusion (T1, 1982) et à la fin du suivi (T2, 1988).	Traitements prescrits pris au cours des deux dernières semaines Types d'usage : 1. non usagers (90.4 %) 2. continu = T1 & T2 (2.2 %) 3. temporaire = T1 uniquement (3.9 %) 4. nouveau = T2 uniquement (3.5 %).	Risque moindre de déclin cognitif chez les usagers « temporaires ».  Risque multiplié par 2 (mais non significatif) de déclin cognitif chez les nouveaux usagers.
Etude EPESE, USA, site Duke, North Carolina <sup>147</sup>	2765 sujets ≥ 65 ans, non-institutionnalisés, tirés au sort sur listes municipales stratifiées.	2 ans avec 2 évaluations à l'inclusion (T1, 1986-1987) et à la fin du suivi (T2, 1989-1990).	Traitements prescrits pris au cours des deux dernières semaines Types d'usage: 1. non usagers (85.8 %) 2. usagers actuels = T2 uniquement (9.5 %) 3. ex-usagers = T1 uniquement (4.7 %).	Pas d'association entre usage passé et actuel et déclin cognitif.
Etude Kungshomen, Suède <sup>148</sup>	242 sujets avec MMSE ≥ 23 & âge ≥ 75 ans à l'inclusion enregistrés dans un quartier de Stockholm.	3 ans avec 2 évaluations à l'inclusion (T1, 1987) et à la fin du suivi (T2, 1990).	Régulier et "à la demande" au cours de deux dernières semaines. Usagers = T1 ou T2 (30%).	Incidence d'une démence (critères DSM-III-R) plus faible chez les usagers (9%) que chez les non usagers (23%).
Etude EVA, France <sup>150</sup>	1176 volontaires âgés 60-70 ans, recrutés sur listes électorales, non-institutionnalisés.	4 ans avec 3 évaluations à l'inclusion (1991-1993), 2 et 4 ans (1995-1997)	Médicaments prescrits utilisés régulièrement au cours du dernier mois Types d'usage: 1. non usagers (77.6 %) 2. usage chronique (T1, T2, T3) (7 %) 3. usage épisodique (une des trois évaluations) (10 %) 4. recurrent (2 évaluations) (6 %).	Déclin cognitif deux fois plus fréquent chez les usagers chroniques.  Pas d'association entre usage épisodique et récurrent et déclin cognitif.



# Données d'évidence: cognition

- Données PAQUID *BMJ* 2012; 345: e6231



Benzodiazepine new users		Benzodiazepine non-users	
95	54	968	535
	26	319	147
	10		

Fig 3 Dementia-free survival in PAQUID study, in new benzodiazepine users and non-users at baseline ( $T_5$ )





# Le contexte de prescription

- Les facteurs associés au maintien de la consommation (Aubron *V Subst use & Misuse* 2010; 45: 1050-1059)

Predictives variables for current and chronic psychotropic drug use

Predictives variables for current psychotropic drug use (N = 45)	B	P	OR (95%CI)
Hospitalization in somatic ward	2.45	.036	11.54(1.16 to 113.93)
Duration of analgesic use	.053	.011	1.055(1.01 to 1.1)
<i>Personality variable</i>			
Integrated Conscience	-0.043	.016	.961(.925 to .990)
Predictives variables for chronic Psychotropic drug use (N = 46)			
<i>Personality variables</i>			
Harm avoidance (HA)	.033	.013	1.033(1.007 to 1.061)
Persistence (P)	-.020	.041	.980(.962 to .999)
Integrated conscience (C5)	-0.049	.019	.953(.915 to .992)



## Le contexte de prescription

- Les facteurs associés au maintien de la consommation (Briot M, rapport OPEPS de juin 2006)
  - Caractéristiques du prescripteur (ancienneté/expérience/âge, nombre de prescriptions, conditions de pratiques...)
  - L'accessibilité au système de soins et en particulier du système de soins en santé mentale
  - Importance des facteurs invalidité / isolement (grand âge)



# Le contexte de prescription

- Des caractéristiques cliniques mais aussi environnementales sont associées à la prescription en EHPAD (de Souto Baretto *JAMDA* 2013; 14: 29-33)

Final Reduced Regression Model on the Use of Long-Acting Benzodiazepine (n = 6063)\*

Variables	OR	(95% CI)	P
Age	0.959	(0.948–0.969)	<.001
Sex (ref. men)	1.131	(0.914–1.398)	.26
ADL	1.020	(0.995–1.046)	.11
Number of medications	1.016	(0.986–1.047)	.30
Number of diseases	0.916	(0.849–0.988)	.024
Dementia (ref. no)	0.695	(0.562–0.859)	.001
Depression (ref. no)	1.367	(1.092–1.711)	.006
Psychiatric disorder (ref. no)	1.614	(1.276–2.041)	<.001
Antidepressants (ref. no)	1.025	(0.820–1.281)	.83
Wandering (ref. no)	0.725	(0.513–1.025)	.07
Trying to elope (ref. no)	1.643	(1.071–2.520)	.023
Screaming (ref. no)	1.631	(1.224–2.175)	.001
Aggressive behavior (ref. no)	0.955	(0.755–1.208)	.70
Antipsychotics (ref. no)	0.949	(0.760–1.187)	.65
Pain (ref. no)	1.516	(1.237–1.857)	<.001
Hospitalization (ref. no)	1.055	(0.867–1.284)	.59
PIU (ref. no)	1.374	(1.076–1.754)	.011
Informatics system (ref. no)	1.228	(0.949–1.589)	.12
Health care project (ref. no)	1.049	(0.849–1.296)	.66
Re-evaluation all prescriptions (ref. no)	1.009	(0.814–1.252)	.93
Re-evaluation BZD prescriptions after 30 days	1.042	(0.864–1.256)	.66
Date records (psychotropic) (ref. no)			
Yes	1.216	(0.962–1.538)	.10
Not taking psychotropic	0.444	(0.311–0.633)	<.001
Goodness-of-fit (P value)			
Hosmer-and-Lemeshow	0.63		
Pearson $\chi^2$ e	0.29		
Harrell's c-index	0.70	[0.68–0.73]	



# Les recommandations HAS 2007

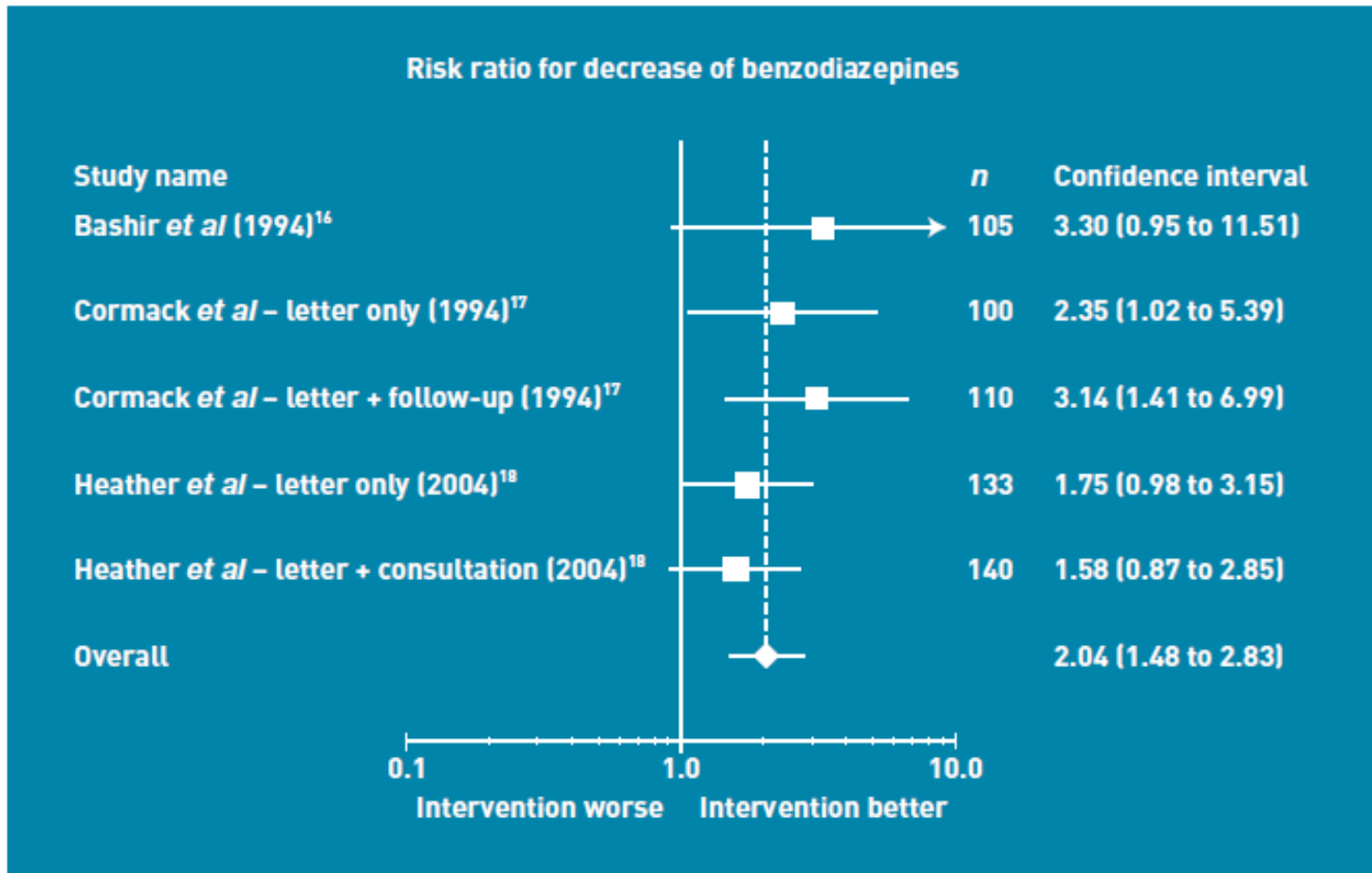
## METTRE EN PLACE UNE STRATÉGIE D'ARRÊT DE BZD C'EST...

- 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.



# Les données d'évidence

- Des stratégies efficaces (Mugunthan *Br J Gen Practice* 2011; e573)





# Conclusions

- Les benzodiazépines sont efficaces
- Elles ont des effets potentiellement délétères
- Ce qui justifie une prescription limitée dans le temps
- Des éléments cliniques mais aussi contextuels augmentent le risque du maintien de la consommation
- Des stratégies d'intervention pour la réduction de ce risque et de ses conséquences sont possibles