



BU bibliothèque Lyon 1

<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -  
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

**Étude de la coprescription d'antidépresseurs et de  
benzodiazépines et apparentés chez les patients de plus de 65  
ans**

**THÈSE D'EXERCICE EN MÉDECINE**

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 04/10/18  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

ANRIOT Julien Pierre-André  
né le 08/07/1990 à Lyon 8<sup>ème</sup>

Sous la direction de Dr BILLOD Béatrice

# UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président

Frédéric FLEURY

Président du Comité de

Pierre COCHAT

Coordination des Etudes Médicales

Directrice Générale des Services

Dominique MARCHAND

## **Secteur Santé**

UFR de Médecine Lyon Est

Doyen : Gilles RODE

UFR de Médecine Lyon Sud-

Doyen : Carole BURILLON

Charles Mérieux

Institut des Sciences Pharmaceutiques

Directrice : Christine VINCIGUERRA

Et Biologiques (ISPB)

UFR d'Odontologie

Directeur : Denis BOURGEOIS

Institut des Sciences et Techniques

Directeur : Xavier PERROT

De Réadaptation (ISTR)

Département de Biologie Humaine

Directrice : Anne-Marie SCHOTT

## **Secteur Sciences et Technologie**

UFR de Sciences et Technologies

Directeur : Fabien de MARCHI

UFR de Sciences et Techniques des

Directeur : Yannick VANPOULLE

Activités Physiques et Sportives (STAPS)

Polytech Lyon

Directeur : Emmanuel PERRIN

I.U.T.

Directeur : Christophe VITON

Institut des Sciences Financières

Directeur : Nicolas LEBOISNE

Et Assurances (ISFA)

Observatoire de Lyon

Directrice : Isabelle DANIEL

Ecole Supérieure du Professorat

Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Et de l'Education (ESPE)

## **Faculté de Médecine Lyon Est** **Liste des enseignants 2017/2018**

### **Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers** **Classe exceptionnelle Echelon 2**

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Cordier	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

### **Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers** **Classe exceptionnelle Echelon 1**

Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophtalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie

Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

### Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Fillipo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérome	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale

Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale
Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilikete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Seconde Classe

Bacchetta	Justine	Pédiatrie
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Crouzet	Sébastien	Urologie
Cucherat	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dubourg	Laurence	Physiologie
Ducray	François	Neurologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale

Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Levrero	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Poulet	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
Rheims	Sylvain	Neurologie
Richard	Jean-Christophe	Réanimation ; médecine d'urgence
Rimmele	Thomas	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Robert	Maud	Chirurgie digestive
Rossetti	Yves	Physiologie
Souquet	Jean-Christophe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Thaumat	Olivier	Néphrologie
Thibault	Hélène	Physiologie
Wattel	Eric	Hématologie ; transfusion

### **Professeur des Universités - Médecine Générale**

Flori	Marie
Letrilliart	Laurent
Moreau	Alain
Zerbib	Yves

### **Professeurs associés de Médecine Générale**

Lainé	Xavier
-------	--------

### **Professeurs émérites**

Baulieux	Jacques	Cardiologie
Beziat	Jean-Luc	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chayvialle	Jean-Alain	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Cordier	Jean-François	
Daligand	Liliane	Médecine légale et droit de la santé
Droz	Jean-Pierre	Cancérologie ; radiothérapie
Floret	Daniel	Pédiatrie
Gharib	Claude	Physiologie
Gouillat	Christian	Chirurgie digestive
Mauguière	François	Neurologie
Michallet	Mauricette	Hématologie ; transfusion

Neidhardt	Jean-Pierre	Anatomie
Petit	Paul	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Sindou	Marc	Neurochirurgie
Touraine	Jean-Louis	Néphrologie
Trepo	Christian	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Trouillas	Jacqueline	Cytologie et histologie
Viale	Jean-Paul	Réanimation ; médecine d'urgence

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers  
Hors classe**

Benchabib	Mehdi	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Bringuier	Pierre-Paul	Cytologie et histologie
Chalabreysse	Lara	Anatomie et cytologie pathologiques
Germain	Michèle	Physiologie
Jarraud	Sophie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Le Bars	Didier	Biophysique et médecine nucléaire
Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

**Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers  
Première classe**

Barnoud	Raphaëlle	Anatomie et cytologie pathologiques
Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Charrière	Sybil	Nutrition
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Phan	Alice	Dermato-vénérologie
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Roman	Sabine	Physiologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

## **Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers Seconde classe**

Bouchiat Sarabi	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Cour	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
Coutant	Frédéric	Immunologie
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Josset	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Menotti	Jean	Parasitologie et mycologie
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

## **Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale**

Farge	Thierry
Pigache	Christophe
De Fréminville	Humbert

## Remerciements

Ce travail de thèse a été un long voyage, semé de questions, de difficultés, mais aussi de belles découvertes et rencontres.

Je souhaite ici remercier tous ceux qui m'ont accompagné durant ce périple.

Je remercie les Professeurs Letrilliart, Pr D'Amato, Pr Krolak-Salmon, ainsi que le Docteur Bourguignon de faire partie de ce jury de thèse, et de m'accorder une part de leur temps précieux.

Je remercie le Dr Béatrice Billod, ma directrice de thèse, pour son implication tout au long de ce travail.

Chère Béatrice, tu m'as permis de découvrir cette problématique et ton aide a été précieuse dans sa réalisation.

Je souhaite remercier mes parents, soutien indéfectible, toujours présents au long de cette année et demie de travail sur ce projet. Merci de votre aide morale, de vos conseils judicieux, des heures de relecture passées. Jamais je n'aurais pu devenir médecin ni réaliser ce travail sans vous.

Merci à Camille qui m'a soutenu dans ce projet et cette dernière année d'internat. Merci de ton amour, de ta patience, et de supporter mon stress et mes lubies de perfectionniste !

Je pense également à tous mes amis et ma famille, qui ont dû subir mes élucubrations sur ce sujet durant dix huit mois. Enfin vous allez pouvoir voir le fruit de ces recherches et qui sait, ne plus m'entendre rabâcher dessus par la suite ! Votre présence, votre écoute, vos conseils, m'ont permis de m'améliorer, de garder le cap, et de tenir durant ces nombreuses années d'études.

Mes pensées vont également à tous les professeurs et médecins qui m'ont, tout au long de ma scolarité, accompagnés. Je pense en particulier à Mme Piatka, Mr Lacorne, Dr Potinet-Pagliaroli, Pr Ader, Dr Albrand, Dr Achahboune, Dr Picu, Dr Perrin, Dr Lepetit.

Une pensée et un remerciement tout particuliers aux Dr Thomas, Dr Berthet, Dr Dannaoui, Dr Humbert-Gimeno et Dr Charpy, qui m'ont appris, fait découvrir et aimer ce métier de médecin

généraliste. Je tenterai dans ma pratique d'être aussi professionnel et bienveillant que vous pouvez l'être au quotidien avec vos patients.

Je souhaite également remercier ici les équipes de soin des différents services dans lesquels j'ai pu travailler. Votre professionnalisme, votre soutien, et vos sourires ont été des aides précieuses durant mon externat et mon internat.

Merci aux médecins ayant accepté de répondre à cette étude. Vous m'avez permis d'avancer dans ce sujet complexe. J'espère que ce travail vous intéressera autant qu'il m'a passionné.

Enfin, je souhaite dédier cette thèse à mes grands-parents, qui ne pourront malheureusement pas assister à la conclusion de ce travail et de ces années d'étude.

Grand-père, ton exemple, tant sur le plan personnel que professionnel et ton amour du travail bien fait ont guidé mes études, et façonné ma pratique. J'essaye chaque jour de me rapprocher de cet état d'équilibre serein entre vie personnelle et vie professionnelle que tu incarnais à la perfection. Tu es parti au début de mes études de médecine, avant la réalisation de ce travail mais je suis sûr que ce sujet t'aurait intéressé, curieux et avide de connaissances comme tu l'étais.

Bonne-maman, tu as suivi avec intérêt la genèse et la réalisation de cette thèse. Nos repas de midi resteront pour moi de merveilleux souvenirs, desquels je repartais toujours avec de précieux conseils. Je suis profondément attristé que tu ne sois plus là et ne puisses pas assister à ce moment.

À tous ceux que j'oublierais de citer, veuillez m'en excuser. J'aimerais tant vous remercier à la hauteur de votre aide. J'espère avoir l'occasion de vous montrer ma reconnaissance durant les prochaines années.

## Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

# Sommaire

<b>I. Liste des Abréviations.....</b>	<b>15</b>
<b>II. Introduction.....</b>	<b>17</b>
<b>1. Pharmacologie.....</b>	<b>19</b>
A. Notions de Pharmacologie Générale chez la Personne Âgée.....	19
B. Présentation des différentes thérapeutiques usuelles.....	23
C. Interactions Pharmacologiques entre Antidépresseurs et Benzodiazépines et Apparentés.....	36
<b>2. Clinique.....</b>	<b>39</b>
A. Nosologie.....	40
B. Outils d'Évaluation.....	49
C. Implications Cliniques d'une association entre antidépresseurs et benzodiazépines et apparentés.....	52
D. Fréquence de l'association antidépresseurs et benzodiazépines.....	64
E. Profils des praticiens prescripteurs de Benzodiazépines.....	64
<b>3. Recommandations.....</b>	<b>68</b>
A. Au niveau international.....	68
B. Au niveau national.....	70
<b>III. Matériel et Méthode.....</b>	<b>72</b>
<b>1. Matériel.....</b>	<b>72</b>
<b>2. Méthode.....</b>	<b>72</b>
A. Étude Rétrospective sur le centre Antoine Charial.....	72
B. Étude de pratiques professionnelles: Questionnaire aux praticiens.....	77
C. Évaluation de dossiers choisis.....	80
<b>IV. Résultats.....</b>	<b>83</b>
<b>1. Étude Rétrospective sur Antoine Charial.....</b>	<b>83</b>
A. Sexe.....	86
B. Âge.....	86
C. Durée de Séjour.....	86
D. Suivi par un Psychiatre.....	86
E. Mini Mental State.....	87
F. Troubles Cognitifs Majeurs.....	87
G. Chutes à Répétition.....	88
H. Troubles du Sommeil.....	88

I. Signes Anxiodépresseurs.....	88
J. Troubles du Comportement.....	89
K. Addictions.....	89
L. Association à un Neuroleptique .....	89
M. Doses et Types d'Antidépresseurs.....	90
N. Durée de Prescription des Benzodiazépines.....	90
<b>2. Étude de pratiques professionnelles : Questionnaire aux praticiens.....</b>	<b>91</b>
A. Taux de réponse.....	91
B. Concernant les patients de l'étude.....	92
C. Concernant la pratique générale.....	97
<b>3. Évaluation qualitative de dossiers choisis.....</b>	<b>101</b>
A. Présentation des cas cliniques.....	101
B. Étude de l'impact du passage en hospitalisation sur les prescriptions .....	142
<b>V. Discussion .....</b>	<b>149</b>
<b>1. Biais et Méthodologie utilisée .....</b>	<b>149</b>
A. Étude sur Antoine Charial .....	149
B. Étude de pratiques professionnelles : Questionnaire aux praticiens .....	150
C. Évaluation de dossier choisis .....	151
<b>2. Objectif Principal : Prévalence de l'association ADP+ BZD et apparentés...152</b>	
<b>3. Objectif Secondaire : Raisons de coprescription initiales et du maintien au-delà de 3 mois.....152</b>	
A. Raisons de l'initiation de la coprescription .....	153
B. Raisons du maintien de la coprescription au-delà de 3 mois.....	153
C. Analyse des représentations des praticiens sur ces traitements .....	162
D. Analyse des cinétiques de prescription.....	164
<b>4. Objectif Secondaire : Proportion de BZD et apparentés de plus de 3 mois..170</b>	
<b>VI. Conclusion .....</b>	<b>171</b>
<b>VII. Bibliographie .....</b>	<b>173</b>
<b>VIII. Annexe .....</b>	<b>177</b>
<b>1. Durée de Vie des Benzodiazépines et Apparentés .....</b>	<b>177</b>
<b>2. Définitions des Troubles .....</b>	<b>178</b>
<b>3. Différents Outils d'Évaluation .....</b>	<b>184</b>
A. Geriatric Depression Scale .....	184
B. Échelle DEP-GER.....	184

C. Échelle de Cornell dans la démence .....	185
D. Échelle de Raskin .....	186
E. Échelle de dépression d'Hamilton (HDRS).....	186
F. Mini Mental Test (MMS) .....	188
G. Échelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB).....	190
<b>4. Critères de Beers concernant les Benzodiazépines et Apparentés .....</b>	<b>191</b>
<b>5. Tableau de recueil de donnée de l'Étude sur le centre Antoine Charial .....</b>	<b>192</b>
<b>6. Détermination de la répartition paramétrique ou non des différentes analyses des données quantitatives .....</b>	<b>193</b>
A. Âge .....	193
B. Durée de Séjour .....	194
C. MMS .....	195
<b>7. Questionnaire aux Praticiens .....</b>	<b>197</b>
<b>8. Verbatim des situations de coprescription rapportées par les praticiens ..</b>	<b>199</b>
<b>9. Verbatim des Avantages de Coprescription rapportés par les praticiens ...</b>	<b>201</b>
<b>10. Verbatim des Inconvénients de Coprescription rapportés par les praticiens .....</b>	<b>202</b>
<b>11. Échelle d'Epworth .....</b>	<b>203</b>
<b>12. Stratégies Thérapeutiques : Fiche d'Information .....</b>	<b>204</b>
<b>13. Possibles voies d'amélioration des prises en charge.....</b>	<b>206</b>

# I. Liste des Abréviations

**5-HIAA** : Acide 5-Hydroxyindolacétique ou métabolite de la sérotonine

**5-HT** : 5-Hydroxytryptamine ou Sérotonine (et ses sous types 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub>)

**AAA** : Anévrysme de l'Aorte Abdominal

**AOMI** : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

**ACFA** : Arythmie Complète par Fibrillation Auriculaire

**ADP** : Antidépresseur(s)

**AIT** : Accident Ischémique Transitoire

**AMM** : Autorisation(s) de Mise sur le Marché

**ANSM** : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

**APA** : American Psychiatric Association

**AVC** : Accident Vasculaire Cérébral

**BAV** : Bloc Auriculo-Ventriculaire

**BPCO** : Broncho-Pneumopathie Chronique Obstructive

**BZD** : Benzodiazépine(s)

**CHU** : Centre Hospitalo Universitaire

**$\chi^2$**  : Chi 2

**CKD-EPI** : Chronic Kidney Disease - EPIdemiology collaboration

**CI** : Contre-Indication(s)

**CIM** : Classification Internationale des Maladies

**CMP** : Centre(s) Médico-Psychologique(s)

**CP** : Co-Préscription

**CPP** : Comité de Protection des Personnes

**CRH** : Compte(s) Rendu(s) d'Hospitalisation

**CSG** : Court(s) Séjour(s) Gériatrique(s)

**CYP** : Cytochrome(s)

**DDS** : Durée de Séjour

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**EDC** : Épisode(s) Dépressif(s) Caractérisé(s)

**EHPAD** : Établissement(s) d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes

**EI** : Effet(s) Indésirable(s)

**EP** : Embolie Pulmonaire

**Flow Chart** : Diagramme de Distribution des patients

**GABA** : Acide Gamma-Aminobutyrique

**GDS** : Geriatric Depression Scale

**GHQ-30** : General Health Questionnaire 30

**GIR** : Groupe(s) Iso-Ressource(s)

**HAS** : Haute Autorité de Santé

**HCL** : Hospices Civils de Lyon

**HR** : Hazard Ratio (Rapport des Risques)

**HTA** : Hypertension Artérielle

**(H)VG** : (Hypertrophie) Ventriculaire Gauche

**IA** : Insuffisance Aortique

**IC** : Intervalle de Confiance

**ICA** : Insuffisance Cardiaque Aïgue

**IH** : Insuffisance Hépatique

**IMAO** : Inhibiteur(s) de la Mono Amine Oxydase

**IMV** : Intoxication Médicamenteuse Volontaire

**IRSNA** : Inhibiteur(s) de la Recapture de la Sérotonine et de la NorAdrénaline

**ISRS** : Inhibiteur(s) Sélectif(s) de la Recapture de la Sérotonine

**K<sub>m</sub>** : Constante de Michaelis

**Max** : Maximum

**MMS** : Mini Mental State

**MT** : Médecin Traitant

**NICE** : National Institute for Health and Care Excellence

**NTH** : Number To Harm (nombre de patients à traiter pour qu'apparaisse un EI)

**NTT** : Number To Treat (nombre de patients à traiter pour qu'apparaisse un bénéfice)

**OAP** : Oedème Aïgue du Poumon

**OLD** : Oxygénothérapie de Longue Durée

**PSA** : Pôle Sujets Âgés

**RA** : Rétrécissement Aortique

**RCP** : Résumé(s) des Caractéristiques du Produit

**RVA** : Remplacement Valvulaire Aortique

**SAOS** : Syndrome d'Apnée Obstructive du Sommeil

**SLA** : Sclérose Latérale Amyotrophique

**SR** : Sex Ratio

**TAG** : Trouble Anxieux Généralisé

**TDC** : Trouble Dépressif Chronique

**TOC** : Trouble(s) Obsessionnel(s) Compulsif(s)

**TS** : Tentative(s) de Suicide

**TVP** : Thrombose Veineuse Profonde

**IDM** : Infarctus du Myocarde

**IM** : Insuffisance Mitrale

**IMC** : Indice de Masse Corporelle

**IR(A)** : Insuffisance Rénale (Aïgue)

**Min** : Minimum

**MG** : Médecin(s) Généraliste(s)

**MP** : Mono-Prescription

**NA** : Noradrénaline

**OR** : Odd Ratio

**PTSD** : Trouble Stress Post-Traumatique

**RR** : Risque Relatif

**SCA** : Syndrome Coronarien Aïgue

**SNC** : Système Nerveux Central

**TA** : Trouble(s) Anxieux

**TCM** : Trouble(s) Cognitif(s) Majeur(s)

**TDP** : Trouble Dépressif Persistant

**TP** : Trouble Panique

**™** : Trademark

**VS** : Versus

## **II. Introduction**

Les antidépresseurs (ADP) et benzodiazépines et apparentés type Zolpidem et Zopiclone (BZD) sont des traitements psychotropes très fréquemment utilisés, essentiellement dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés (EDC) et des troubles anxieux (TA).

De nombreux travaux ont étudié les interactions entre ces deux classes médicamenteuses (**II.1.C.**), in vitro et in vivo, permettant d'anticiper de manière efficace les effets indésirables ainsi que les éventuels bénéfiques d'une telle association (**II.2.C.**).

Les recommandations de bonne pratique professionnelle, à la fois internationales et nationales, ne préconisent pas leur coprescription de manière systématique (**II.3.**); pourtant, des études ont montré la grande fréquence de cette association médicamenteuse (**II.2.D.**) en population générale et en particulier dans la population gériatrique (définie comme un âge supérieur ou égal à 65 ans dans cette étude), bien souvent au-delà des durées préconisées dans l'AMM et les recommandations (**II.3.B.**).

Cette coprescription demeure-t-elle fréquente dans la région lyonnaise actuellement?

Certaines raisons existent pour expliquer cette divergence entre pratiques professionnelles et recommandations (**II.2.E.**), mais ont-elles été toutes envisagées? Quelles sont les raisons du maintien dans le temps de cette coprescription?

Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé une étude épidémiologique rétrospective monocentrique sur l'Hôpital Antoine Charial puis une analyse de pratiques professionnelles, grâce à un questionnaire adressé aux prescripteurs de l'étude précédente, ainsi qu'à des prescripteurs récurrents de ce type de thérapeutiques (médecins généralistes, psychiatres de la personne âgée, gériatres).

Les objectifs du travail présenté ici sont:

**Objectif primaire:** Déterminer la prévalence de l'association d'antidépresseurs et de benzodiazépines et apparentés (Zolpidem/Zopiclone) dans la population gériatrique (âge supérieur ou égal à 65 ans) sur l'Hôpital Antoine Charial.

Hypothèse: L'association de ces deux classes médicamenteuses est forte (supérieure à 30%).

**Objectifs secondaires:**

- Déterminer les raisons expliquant l'initiation et le maintien de cette coprescription dans le temps.
- Déterminer la proportion de prescriptions de benzodiazépines et apparentés hors AMM (dépassant 3 mois).

# **1. Pharmacologie**

Nous allons tout d'abord présenter quelques notions générales de pharmacologie utiles à l'étude, notamment les modifications attendues chez la personne âgée, puis certaines caractéristiques des antidépresseurs, des benzodiazépines et apparentés et les travaux ayant étudié leurs interactions.

L'objectif est de déterminer si l'association de ces classes médicamenteuses, en particulier chez la personne âgée, modifie les propriétés pharmacologiques attendues de ces thérapeutiques et constitue un potentiel risque pour le patient.

## **A. Notions de Pharmacologie Générale chez la Personne Âgée**

### **a. Modifications Pharmacocinétiques**

#### **i. Absorption**

D'après Mangoni AA et Jackson SHD (1), il existe chez la personne âgée une diminution de la sécrétion de pepsine et d'acide chlorydrique (estomac, duodénum), ainsi qu'une diminution de l'absorption de certaines substances dans l'intestin grêle. Les effets de ces modifications sont différents suivants les molécules considérées : le taux d'absorption n'est pas diminué pour certaines molécules, mais l'est pour d'autres (Vitamine B12, Fer, Calcium), voire augmentée pour certaines (Levodopa).

## ii. Effet de Premier Passage Hépatique et Biodisponibilité

Chez la personne âgée on constate une diminution du volume du foie et du débit de sa perfusion sanguine, cependant, il n'existe pas de diminution de la sécrétion des principales protéines hépatiques hors condition pathologique.

Il existe une diminution de l'effet de premier passage hépatique par réduction du volume et de la perfusion hépatiques; les médicaments dont le métabolisme est en partie lié à cet effet de premier passage sont donc concernés :

- Pour certains médicaments, l'effet de premier passage hépatique est impliqué dans leur élimination. Le taux sanguin de ces médicaments aura alors tendance à augmenter chez la personne âgée.
- Pour d'autres, l'effet de premier passage est impliqué dans la transformation d'une prodrogue en drogue active; le taux sanguin de cette forme active sera alors enclin à diminuer chez la personne âgée (1).

## iii. Distribution et liaison protéique

Il existe chez la personne âgée une diminution de l'eau corporelle totale, avec augmentation de la masse grasseuse relative, entraînant un accroissement du volume de distribution des médicaments liposolubles.

Ainsi, on constate une augmentation des taux sériques des médicaments hydrosolubles et une prolongation de la demi-vie des médicaments liposolubles (ex : Diazépam).

Chez la personne âgée en bonne santé, il n'existe pas de modification des taux protéiques sanguins. Cependant, le taux d'albumine diminue en cas de pathologie aiguë ou de dénutrition (fréquente chez la personne âgée) et le taux d'alpha1glycoprotéine acide augmente en cas d'agression aiguë.

Or :

- Les composés acides (ex : Diazépam) se lient essentiellement à l'albumine.
- Les composés basiques se lient essentiellement à l'alpha1glycoprotéine acide.

Néanmoins, les implications cliniques sont assez limitées, puisque la clairance des substances varie en fonction de leur taux sanguin (1).

#### iv. Élimination

Il existe chez la personne âgée une réduction de la masse rénale par diminution du nombre total de néphrons, avec une altération consécutive de la filtration glomérulaire.

Ainsi, l'évaluation de la fonction rénale par la formule de Cockcroft et Gault est utile lors de la prescription de médicaments chez les personnes fragiles et lors de prescriptions multiples.

Ceci a tendance à entraîner une diminution de l'élimination des médicaments hydrosolubles, bien que les dernières études disponibles aient tendance à nuancer cet effet (1).

La réduction de masse hépatique et du débit de sa vascularisation provoque un amoindrissement de l'élimination de certains médicaments avec taux d'extraction hépatique élevé (1).

#### **b. Modifications Pharmacodynamiques**

D'après C. Loichot et M. Grima de l'université de Strasbourg (2), il existe une altération de certains organes et/ou systèmes de régulation de l'homéostasie (ex : diminution des barorécepteurs, mécanismes de régulation de la température corporelle, sécrétion et vitesse de vidange gastrique, altération de la glycémie sanguine et de ses systèmes de régulation...), entraînant une moins bonne tolérance à certains effets indésirables induits par les médicaments.

Il existe également une altération de certains récepteurs et/ou voies de signalisation.

#### **c. Spécificités de la prescription chez la personne âgée**

La prescription multiple est fréquente chez la personne âgée, entraînant des risques d'effets indésirables majorés.

L'introduction d'un nouveau médicament doit ainsi être d'autant plus réfléchi : son bénéfice est-il certain? Une adaptation de la posologie est-elle à envisager? La galénique est-elle appropriée?

L'évaluation du risque d'apparition d'effets indésirables est d'autant plus importante que ceux-ci sont moins bien supportés dans la population gériatrique.

Par exemple, le SNC chez la personne âgée est plus sensible à l'effet des benzodiazépines, avec apparition d'effets indésirables à doses plus faibles (1) (2).

## **Conclusions :**

Il existe des modifications du métabolisme des médicaments et de leurs effets chez la personne âgée. Certains sont incertains (ex : absorption), d'autres dépendent de la classe médicamenteuse utilisée (ex : effet de premier passage hépatique, liaison protéique), d'autres sont plus constants (ex : diminution de la filtration glomérulaire).

Les conséquences principales concernant les molécules étudiées dans ce travail sont :

- Les BZD étant des médicaments liposolubles, leur demi-vie sera augmentée chez la personne âgée.
- Les BZD étant des médicaments à forte liaison protéique, le taux sanguin de leur forme active sera augmenté en cas de diminution des protéines sanguines, situation fréquente chez la personne âgée.
- L'élimination des médicaments baisse du fait de la diminution de la filtration glomérulaire chez la personne âgée, même en condition physiologique.

Les taux sériques de cette classe médicamenteuse seront donc supérieurs chez la personne âgée à ceux attendus chez l'adulte, or nous avons vu que cette population était particulièrement sensible aux effets indésirables. Toute association à un médicament pouvant, via son interaction avec les BZD, faire augmenter leur taux sérique, doit donc être considérée avec grande prudence et des adaptations thérapeutiques doivent être envisagées.

Ces différentes considérations ont amené à une réflexion en gériatrie dans le but de limiter la iatrogénie : "Start Low Go Slow". Nous ferons référence à ce concept dans la suite de ce travail, notamment lorsque nous mentionnerons la prescription "prudente" chez la personne âgée, formulation souvent utilisée dans les AMM.

Cependant, il est également possible que certains patients restent symptomatiques par sous-dosage thérapeutique. Cette éventualité est explorée en **(IV.1.M.)**.

## **B. Présentation des différentes thérapeutiques usuelles**

De nombreuses classes d'antidépresseurs sont apparues depuis les années 1950 avec des profils de tolérance et d'efficacité différents, tandis que 22 BZD sont actuellement commercialisées en France.

Nous présenterons brièvement ici ceux fréquemment utilisés dans la pratique courante et rencontrés dans l'étude sur Antoine Charial. Leurs aspects utiles dans le cadre de cette étude ont été recueillis à partir des résumés des caractéristiques des produits (3).

### **a. Noms**

#### **i. Antidépresseurs**

- Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) :

Les antidépresseurs de la classe des ISRS sont très largement utilisés dans le cadre du traitement des épisodes dépressifs caractérisés. Parmi eux, on compte la Fluoxétine (PROZAC), la Paroxétine (DEROXAT), la Sertraline (ZOLOFT), le Citalopram (SEROPRAM), l'Escitalopram (SEROPLEX), la Fluvoxamine (FLOXYFRAL).

- Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNA) :

Les antidépresseurs de la classe des IRSNA les plus utilisés sont la Duloxétine (CYMBALTA) et la Venlafaxine (EFFEXOR).

- Imipraminiques :

Les antidépresseurs imipraminiques les plus couramment utilisés sont la Clomipramine (ANAFRANIL), l'Amitriptyline (LAROXYL).

- Agoniste Mélatonnergique :

Le seul agoniste Mélatonnergique disponible est l'Agomélatine (VALDOXAN).

- Tianeptine :

La Tianeptine est commercialisée sous le nom de STABLON.

- Mianserine :

La Mianserine est commercialisée sous le nom d'ATHYMIL.

- Mirtazapine : La Mirtazapine est commercialisée sous le nom de NORSET.

Les inhibiteurs de la Monoamine Oxydase (IMAO) ne seront pas traités, n'étant que peu utilisés en pratique courante, du fait de leurs effets indésirables majeurs.

## ii. Benzodiazépines et Apparentés

Les principales benzodiazépines utilisées sont l'Oxazépam (SERESTA), l'Alprazolam (XANAX), le Lorazépam (TEMESTA), le Bromazépam (LEXOMIL), le Diazépam (VALIUM), le Prazépam (LYSANXIA), le Clorazépate dipotassique (TRANXENE).

Les apparentés : le Zolpidem est commercialisé sous le nom STILNOX, tandis que le Zopiclone l'est sous le nom d'IMOVANE.

## b. Mécanismes d'Actions

Les mécanismes d'action de ces différentes molécules permettent d'expliquer certaines de leurs interactions et effets indésirables (3) :

- ISRS : Inhibent la recapture de la sérotonine (5-HT) et n'ont aucune affinité pour les autres récepteurs ( $\alpha_1, \alpha_2$ ,  $\beta$ -adrénergiques, dopaminergiques, histaminergiques 1, muscariniques ainsi que les récepteurs du GABA, aux benzodiazépines et aux opiacés). Cette absence d'interaction avec les récepteurs post-synaptiques in vitro est corrélée, in vivo, à l'absence d'effet déresseur du SNC et de propriétés hypotensives.

- IRSNA : Leur mode d'action repose sur la recapture de la sérotonine (5-HT) et de la noradrénaline (NA), entraînant une augmentation des taux extra-cellulaires de ces neurotransmetteurs dans différentes zones du cerveau chez l'animal.

La Duloxétine et la Venlafaxine inhibent faiblement la recapture de la Dopamine et n'ont pas d'affinité significative pour les récepteurs histaminiques, dopaminergiques, cholinergiques et adrénergiques.

La Venlafaxine n'a aucune affinité pour les récepteurs sensibles aux opiacés ou aux benzodiazépines.

- Imipraminiques : Leur mode d'action est multiple :
  - Inhibition de la recapture présynaptique de la sérotonine et de la noradrénaline.
  - L'effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule.
  - Propriétés adrénolytiques.
  - Propriétés anticholinergiques, centrale et périphérique.
- Agonistes Mélatoninergiques : Ils agissent comme agonistes mélatoninergiques (récepteurs MT1 et MT2) et antagonistes des récepteurs 5HT<sub>2C</sub> et n'ont pas d'effet sur la recapture des monoamines, ni aucune affinité pour les récepteurs adrénergiques,

histaminergiques, cholinergiques, dopaminergiques et les récepteurs aux benzodiazépines. L'Agomélatine augmente la libération de noradrénaline et de dopamine spécifiquement dans le cortex frontal et n'a aucun effet sur les concentrations extracellulaires de sérotonine.

- Tianeptine : Agit par recapture pré-synaptique de la sérotonine (à l'opposé des ISRS) par les neurones du cortex et de l'hippocampe, n'a pas d'effet anticholinergique, augmente l'activité spontanée des cellules pyramidales de l'hippocampe et en accélère la récupération après leur inhibition fonctionnelle.
- Miansérine : Antidépresseur tétracyclique sédatif et anxiolytique sans effet anticholinergique et toxicité cardiaque. Elle a des propriétés anti-sérotinergiques et un profil sédatif (4).
- Mirtazapine : Antidépresseur sédatif, d'action proche de la miansérine. C'est un antagoniste  $\alpha_2$  présynaptique d'action centrale qui augmente la neurotransmission noradrénergique et sérotoninergique centrale. La stimulation de la neurotransmission sérotoninergique est spécifiquement médiée par les récepteurs 5-HT<sub>1</sub>, les récepteurs 5-HT<sub>2</sub> et 5-HT<sub>3</sub> étant bloqués par la mirtazapine. Son efficacité est proche de celle des imipraminiques (sans toxicité cardiaque et avec effet anticholinergique faible) et des ISRS. Elle a un profil sédatif de par son action d'antagoniste du récepteur H1 à l'Histamine (5).

Il est donc possible de constater que certains ADP ont une "cible" pharmacologique étroite (ISRS, IRSNA, Agoniste Mélatoninergique, Tianeptine), entraînant relativement peu d'effets indésirables. La Miansérine et la Mirtazapine ont quant à elles un profil sédatif spécifique du fait de leurs cibles pharmacologiques tandis que les imipraminiques présentent une action importante mais beaucoup d'effets indésirables pour les mêmes raisons. Plus le spectre d'action sera large, moins la tolérance du traitement sera bonne.

- Benzodiazépines : Toutes les benzodiazépines (1-4 Benzodiazépines) facilitent la transmission GABAergique, d'où proviennent leurs effets thérapeutiques et secondaires. En effet, ce sont des agonistes spécifiques d'un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA" également appelés BZD1 et BZD2 et modulant l'ouverture du canal chlore :
  - BZD 1 : présent dans le cervelet et le cortex cérébral (son activation induit le sommeil, effet sédatif).

- BZD 2 : présent dans le cortex et la moelle épinière (myorelaxation, anticonvulsivant, gestion de la coordination motrice, implication dans la mémorisation).
- Zolpidem : Hypnotique de la classe des Imidazopyridines, agoniste spécifique d'un sous-type de récepteurs au benzodiazépines et de ce fait apparenté aux BZD, bien que distinct, il agit préférentiellement sur le récepteur BZD 1. Son activité est comparable à celle des autres BZD (6).
- Zopiclone : Hypnotique de la famille des Cyclopyrrolones, apparentée à celle des BZD, facilitant la fixation GABAergique via les récepteurs BZD1 et BZD2.

### c. Métabolisme

Les cytochromes sont des protéines intervenant dans le métabolisme de nombreux médicaments.

Dans le premier tableau sont présentés les cytochromes impliqués dans le métabolisme de chaque antidépresseur et benzodiazépine et apparentés, tandis que dans le deuxième, nous répertorions les cytochromes étant inhibés par ces mêmes molécules. (3)

Molécule	Métabolisme	CYP 2D6	CYP 3A4	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2E1	CYP 1A2
Fluoxétine							
Paroxétine							
Sertraline							
Citalopram							
Escitalopram							
Fluvoxamine							
Duloxétine							
Venlafaxine							
Clomipramine							
Amitriptyline							
Agomélatine							
Tianeptine							
Miansérine							
Mirtazapine							
Oxazépam							
Alprazolam							
Lorazépam							
Bromazépam							
Diazépam							
Prazépam							
Clorazépate Dipotassique							
Zolpidem							
Zopiclone							

Tableau : Métabolisme des différents ADP, BZD et apparentés par les CYP450



Molécule dont le métabolisme passe par ce cytochrome

	Inhibe	CYP 2D6	CYP 3A4	CYP 2C19	CYP 2C9	CYP 2E1	CYP 1A2
Molécule							
Fluoxétine							
Paroxétine							
Sertraline							
Citalopram							
Escitalopram							
Fluvoxamine							
Duloxétine							
Venlafaxine							
Clomipramine							
Amitriptyline							
Agomélatine							
Tianeptine							
Miansérine							
Mirtazapine							
Oxazépam							
Alprazolam							
Lorazépam							
Bromazépam							
Diazépam							
Prazépam							
Clorazépate Dipotassique							
Zolpidem							
Zopiclone							

Tableau : Inhibition des CYP450 par les différents ADP, BZD et apparentés

Il faut également prendre en compte les voies de métabolisme de ces différentes molécules, les métabolites de certaines étant actifs, tandis que d'autres sont inactifs :

- Diazépam : métabolites : Nordiazépam (également actif) et Temazepam (également actif). Ces deux métabolites se transforment à leur tour en Oxazépam (actif).
- Clorazépate Dipotassique : métabolites : Nordiazépam (actif), se transformant à son tour en Oxazépam (actif).
- Prazépam : métabolites : N-désalkylprazépam (actif), se transformant à son tour en 3-Hydroxyprazépam et en Oxazépam (actif).
- Oxazépam : ses métabolites sont dénués d'activité.
- Alprazolam : métabolite : Hydroxy-Alprazolam (activité deux fois moindre que la molécule mère).
- Bromazépam : métabolites : 3-Hydroxy-Bromazépam (actif, sa participation à l'effet est faible) et les 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridines.
- Zolpidem : ses métabolites sont inactifs.
- Zopiclone : métabolites : dérivés N-Oxydé (actif chez l'animal) et N-déméthylé (inactif chez l'animal).

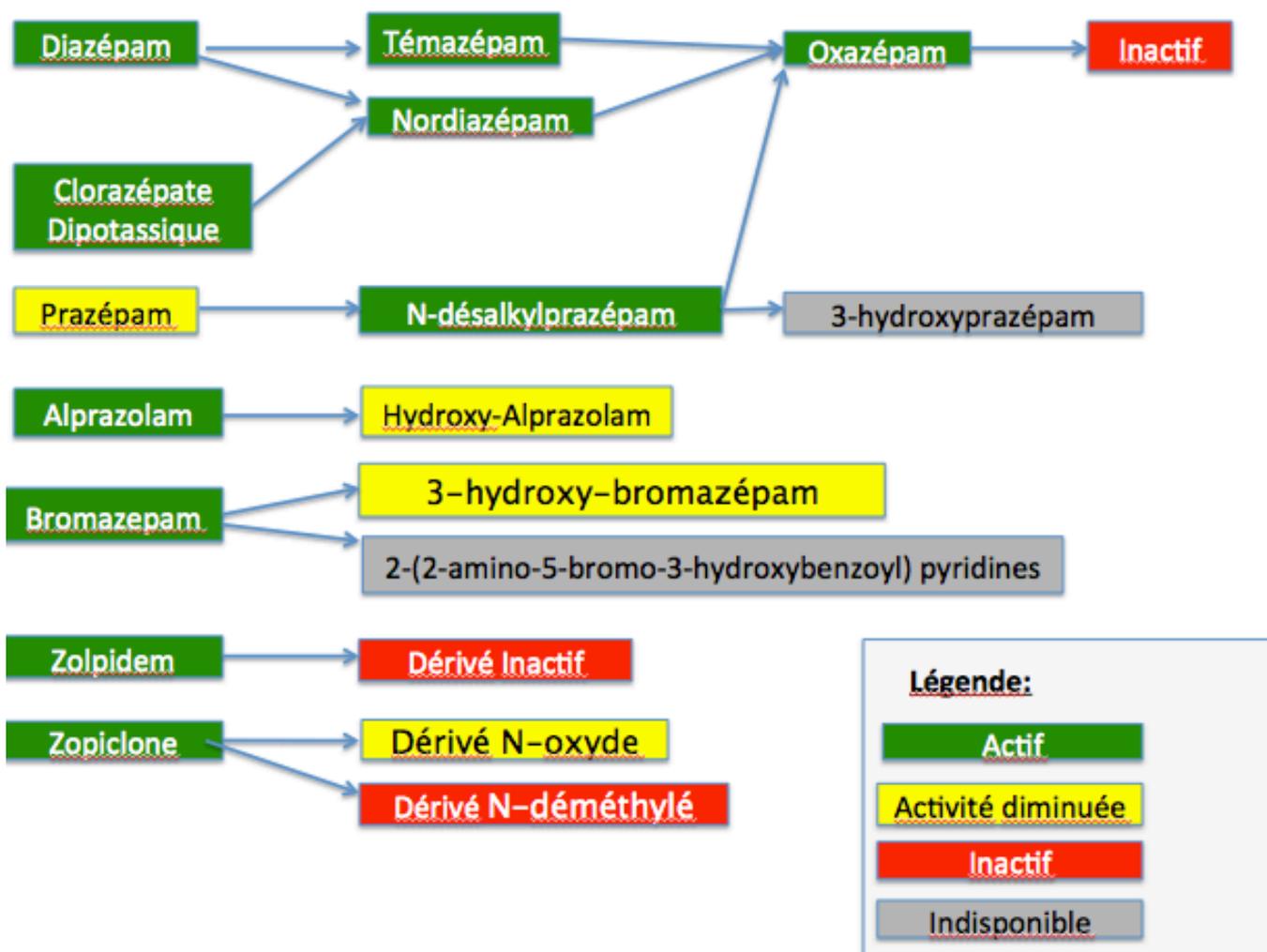


Schéma : Métabolisme des principales BZD et apparentés (4)

Nous constatons qu'une majorité des ADP, BZD et apparentés sont métabolisés par des cytochromes P450 et qu'une grande partie des ADP inhibe ces mêmes cytochromes. Selon les molécules, cet effet aura des conséquences différentes, mais dans une majorité des cas (voir tableau ci-dessus), une inhibition du CYP450 par un ADP entraînera une augmentation des taux sanguins de la forme active de BZD ou apparentés.

Nous pouvons donc anticiper des interactions pharmacologiques entre ces différentes classes médicamenteuses, avec modifications de la pharmacocinétique attendue et augmentation des taux sanguins de BZD et apparentés, majorant le risque d'EI. (II.1.C.a.).

Les BZD sont classés en Courte/Moyenne/Longue Durée d'Action selon leur demi vie (Annexe 1).

## d. Indications chez l'Adulte

### i. Antidépresseurs

#### Épisodes Dépressifs Caractérisés

Voir **(II.2.A.1.)**

Tous les antidépresseurs ont l'AMM dans les épisodes dépressifs caractérisés (et la Sertraline, Venlafaxine dans la prévention des rechutes).

En première intention, il est recommandé d'utiliser un ISRS, un IRSNA, la Miansérine ou la Mirtazapine; en deuxième intention, un Imipraminique; en troisième intention, un Agoniste Mélatoninergique ou la Tianeptine.

En effet, les ISRS n'ont pas d'effet anticholinergique ni cardiotoxique contrairement aux Imipraminiques, aux nombreux effets indésirables, notamment chez la personne âgée (effets atropiniques, confusion mentale, hypotension orthostatique, toxicité cardiovasculaire, levée d'inhibition et risque suicidaire, virage maniaque etc...) **(II.1.B.b.)**.

La Tianeptine est recommandée uniquement en troisième intention à cause du risque de dépendance et l'Agomélatine de son hépatotoxicité.

#### Autres Indications

	Trouble Panique	Trouble Anxiété Sociale / Phobie Sociale	Trouble Anxieux Généralisé	Etat de Stress Post Traumatique	TOC	Boulimie	Douleur Neuropathique
Fluoxétine							
Paroxétine							
Sertraline							
Citalopram							
Escitalopram							
Fluvoxamine							
Duloxétine							
Venlafaxine							
Clomipramine							
Amitriptyline							
Agomélatine							
Tianeptine							
Miansérine							
Mirtazapine							

## ii. Benzodiazépines

Toutes les benzodiazépines ont des effets anxiolytiques, hypnotiques, sédatifs, anticonvulsivants, myorelaxants et amnésiants et ont l'AMM dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes et dans le traitement, la prévention du délirium tremens et autres manifestations du sevrage alcoolique (cette dernière indication n'est pas présente dans le RCP du Prazépam).

## iii. Zolpidem et Zopiclone

Le Zolpidem et le Zopiclone sont indiqués dans les insomnies invalidantes.

L'EDC et le TA pouvant entraîner une anxiété ainsi que des troubles du sommeil (**II.2.A.**), il est fréquent que les ADP et BZD et apparentés soient associés.

On constate cependant que seuls les ADP sont strictement indiqués en cas d'EDC ou de TA, les BZD n'étant que des traitements symptomatiques, ne résolvant pas la cause de ces affections.

Ces indications sont présentées pour justifier certains choix réalisés dans la partie **IV.3.**

## e. Effets Indésirables

Les ADP, comme les BZD et apparentés, présentent de nombreux effets indésirables, lors de leur utilisation, ou en cas de sevrage (3).

Nous présenterons ici leurs EI communs ainsi que ceux pouvant constituer un facteur confondant dans le cadre d'un traitement d'EDC ou de TA.

Molécule	Anxiété	Insomnie /Somnolence	Levée d'Inhibition	Virage Maniaque	Hallucination	Confusion	Tr. du Comportement /Agressivité	Tr. de l'Attention	Vertige	Tr. de l'Equilibre /Chute	Tr. de la Mémoire	Hypotension	Asthénie	Sd Extra Pyramidal	Dépends
Fluoxétine															
Paroxétine															
Sertraline															
Citalopram															
Escitalopram															
Fluvoxamine															
Duloxétine															
Venlafaxine															
Clomipramine															
Amitriptyline															
Agomélatine															
Tianeptine															
Miansérine															
Mirtazapine															
Benzodiazépines															
Zolpidem/Zopiclone															

Tableau : Présentation des EI communs aux ADP, BZD et apparentés, ou pouvant constituer un facteur de confusion lors d'un EDC/TA



Molécule pouvant engendrer cet effet indésirable

Ce tableau nous permet de constater que :

De nombreux effets indésirables sont communs aux ADP, BZD et apparentés, il existe donc un risque majoré d'apparition de ces EI chez les personnes avec une coprescription.

De nombreux EI des ADP peuvent inciter à instaurer un traitement par BZD ou apparentés pour les atténuer (ex : anxiété, insomnie, troubles du comportement, agressivité, risque de levée d'inhibition)

Certains effets indésirables des ADP ou des BZD (troubles de la mémoire, agressivité, anxiété etc...) peuvent être faussement imputés à une maladie sous-jacente type Trouble Cognitif Majeur (TCM) ou EDC et inciter à une coprescription pour les juguler.

Les BZD peuvent entraîner des effets paradoxaux, ainsi qu'une anxiété et des troubles du sommeil, entraînant une prolongation de leur prescription (symptômes généralement non-imputés à une iatrogénie).

Toutes les BZD et apparentés présentent un risque de dépendance.

## **f. Réponse Clinique**

La réponse clinique aux ADP n'est pas immédiate et son évaluation doit se faire après plusieurs semaines de traitement. En effet, il existe des récepteurs sérotoninergiques inhibiteurs au niveau pré-synaptique (auto-récepteurs) qui, s'ils sont stimulés, entraînent un rétro-contrôle inhibiteur de la libération de sérotonine. Ce rétro-contrôle disparaît après plusieurs semaines de traitement, par désensibilisation de ces récepteurs.

Par exemple, les premières améliorations cliniques peuvent survenir :

- Au bout d'une semaine pour la Paroxétine.
- Au bout de deux semaines pour la plupart des ISRS.
- Entre 2 et 4 semaines pour l'Escitalopram.
- Après 2 à 4 semaines pour la Duloxétine.
- Après 20 jours au minimum et jusqu'à 4 à 6 semaines pour les Imipraminiques.
- Après une à deux semaines pour la Mirtazapine (mais 2 à 4 semaines sont nécessaires pour juger de l'efficacité du traitement).

Au contraire, la réponse aux BZD et apparentés est très rapide (2 à 3 heures au maximum).

Les symptômes types insomnie ou anxiété peuvent être très invalidants dans les EDC ou les TA et perdurer le temps que les ADP atteignent leur effet maximal. La prescription de BZD ou apparentés sert à limiter ces EI durant cette période.

## g. Adaptations Thérapeutiques

Les AMM de ces différents traitements peuvent préconiser des adaptations de doses, chez la personne âgée en bonne santé, mais aussi chez les insuffisants rénaux et hépatiques, situations également rencontrées en gériatrie. Le tableau suivant présente les adaptations préconisées par les RCP de ces différentes thérapeutiques (indication EDC pour les ADP et Anxiété/Insomnie pour les BZD) pour la personne âgée, les insuffisants rénaux, hépatiques, de petit poids, ainsi que certaines contre-indications nécessaires à connaître dans la suite de l'étude (**IV.1.M.**).

Molécule	Doses Adulte	Adaptation à la Fonction Rénale		Adaptation à la Fonction Hépatique		Adaptation à l'Âge	Adaptation au Poids <50kg	CI
		IR Modérée (DFG > 30 ml/min)	IR Sévère (DFG < 30 ml/min)	IH Modérée	IH Sévère			
Fluoxétine	20 - 60 mg/J	Pas d'Adaptation		Pas d'Adaptation	20 mg/J max	20 - 40 mg/J (60 max)	Pas d'Adaptation	0
Paroxétine	20 - 50 mg/J	Pas d'Adaptation	20 mg/J maximum	20 mg/J maximum		20 - 40 mg/J	Pas d'Adaptation	0
Sertraline	50 - 200 mg/J	Pas d'Adaptation		Doses plus faibles et plus espacées	CI	Adapter	Prendre en compte	0
Citalopram	20 - 40 mg/J	Pas d'Adaptation	CI	10 - 20 mg/J	Prudence	10 - 20 mg/J	Pas d'Adaptation	0
Escitalopram	10 - 20 mg/J	Pas d'Adaptation	Prudence	5 - 10 mg/J	Prudence	5 - 10 mg/J	Pas d'Adaptation	0
Fluvoxamine	50 - 300 mg/J	Surveillance		Surveillance		Prudence	Pas d'Adaptation	0
Duloxétine	60 -120 mg/J	Pas d'Adaptation	CI	CI		Pas d'Adaptation	Pas d'Adaptation	0
Venlafaxine	75 - 375 mg/J	Pas d'Adaptation	37,5 - 187,5 mg/J	37,5 - 187,5 mg/J		Pas d'Adaptation	Pas d'Adaptation	0
Clomipramine	75 - 150 mg/J	Diminuer la posologie		Diminuer la posologie		Prudence	3 mg/kg/J Max	Risque GAFA, Risque RAU, IDM Récent
Amitriptyline	75 - 150 mg/J	Diminuer la posologie		Diminuer la posologie		Prudence	1 mg/kg/J au Max	
Agomélatine	25 - 50 mg/J	Prudence		CI		CI > 75 ans	Pas d'Adaptation	TCM
Tianeptine	37,5 mg/J	Pas d'Adaptation	25 mg/J Maximum	Pas d'Adaptation	25 mg/J	25 mg/J Max	25 mg/J Max	0
Miansérine	30 - 90 mg/J	Pas d'Adaptation		Pas d'Adaptation		15 - 45 mg/J	Pas d'Adaptation	0
Mirtazapine	15 - 45 mg/J	Prendre en compte		Prendre en compte		Pas d'Adaptation	Pas d'Adaptation	0
Oxazépam	60 mg/J Max	30 mg/J Maximum		30 mg/J Max	CI	30 mg/J Max	Pas d'Adaptation	Insuffisance Respiratoire Sévère, Syndrome d'Apnée du Sommeil
Alprazolam	4 mg/J Max	2 mg/j Maximum		2 mg/J Max		2 mg/j Max	Pas d'Adaptation	
Lorazépam	4 mg/J Max	2 mg/j Maximum		2 mg/J Max		2 mg/j Max	Pas d'Adaptation	
Bromazépam	18 mg/J /J Max	9 mg/J Maximum		9 mg/J Max		9 mg/J Max	Pas d'Adaptation	
Diazépam	40 mg/J Max	20 mg/J Maximum		20 mg/J Max		20 mg/J Max	Pas d'Adaptation	
Prazépam	60 mg/J Max	Adapter		Adapter		30 mg/J Max	1 mg/kg/J au Max	
Clorazépate D.	90 mg/J Max	45 mg/J Maximum		45 mg/J Max		45 mg/J Max	Pas d'Adaptation	
Zolpidem	10 mg/J Max	Pas d'Adaptation		5 mg/J Max		5 mg/J Max	Pas d'Adaptation	
Zopiclone	7,5 mg/J Max	3,75 mg/J		3,75 mg/J Max		3,75 mg/J (rare 7,5 mg/J)	Pas d'Adaptation	

Pour les BZD et apparentés, l'AMM préconise de diminuer de manière progressive (sur au moins deux semaines) les doses pour réaliser le sevrage en cas d'utilisation prolongée ou à forte posologie. Le traitement ne doit pas excéder 8 à 12 semaines, même si parfois le traitement "devra être prolongé au-delà des périodes préconisées" (source RCP [3](#)) et que dans ce cas des "évaluations précises et répétées du patient" s'avèreront nécessaires, sans plus de précision dans le RCP.

Pour le Zolpidem et le Zopiclone, le traitement ne devra pas excéder 4 semaines.

A la même posologie, le traitement par benzodiazépine perd son effet au bout de plusieurs semaines d'utilisation, rendant sa prescription au long cours sans objet thérapeutique (effet de tolérance pharmacologique)

En effet, Maria Clara Gravielle ([7](#)) montre que l'exposition chronique aux BZD entraîne des modifications des récepteurs au GABA<sub>A</sub> et notamment une diminution du nombre de récepteurs disponibles sur la membrane cellulaire, ainsi que des modifications de la configuration même du récepteur.

La diminution des doses, jusqu'à l'arrêt de l'utilisation de cette catégorie de molécule est importante puisqu'il existe un fort risque de dépendance, physique et psychique, particulièrement si la dose est importante, la prise longue, ou que la personne présente un terrain propice pour les addictions (présence d'une addiction médicamenteuse, de toxiques, prescription conjointe d'une autre benzodiazépine).

Il existe un risque de syndrome de sevrage si l'arrêt est brutal : il consiste en un ensemble de symptômes (insomnie, céphalées, anxiété, myalgies, tension musculaire, irritabilité), survenant lors d'un arrêt d'une molécule psychoactive, témoignant d'un certain degré de dépendance.

L'arrêt de ces molécules est donc difficile à réaliser, les symptômes présentés dans ce cadre pouvant exister également dans des épisodes dépressifs (insomnie, anxiété, irritabilité etc...), faisant craindre une rechute de la maladie. Ces symptômes sont mal tolérés par les patients. Il existe également un risque de rebond à l'arrêt du traitement.

Il est important de garder en mémoire que la plupart des études pour obtention d'AMM excluent la population gériatrique et polypathologique (ainsi que les femmes enceintes et les enfants) pour les raisons suivantes :

- Critères plus strictes pour l'obtention de l'AMM dans certains de ces cas.

- Populations plus fragiles, doses maximales potentiellement plus basses et risque d'EI majorés.

La prescription chez ces patients doit donc être très prudente et l'on constate que ces recommandations ne donnent donc que peu d'objectifs chiffrés et laissent au praticien le choix des doses à utiliser dans la majeure partie des cas.

### **Conclusions :**

- Le taux de BZD sanguin sera théoriquement augmenté chez la personne âgée (**II.1.A.**), d'autant plus si cette molécule est associée à un ADP, du fait de voies de métabolisme et d'inhibitions communes (**II.1.B.c.**). La tolérance des personnes âgées étant moindre, de nombreux EI sont à prévoir, d'autant qu'un grand nombre sont communs aux BZD et ADP (**II.1.B.e.**). Des adaptations thérapeutiques sont à prévoir (**II.1.B.g.**).
- Les BZD et apparentés sont associés aux ADP en début de traitement pour juguler l'anxiété et les troubles du sommeil induits par l'EDC/TA (symptômes fréquents et invalidants) (**II.2.A.**), les ADP mettant plusieurs semaines à agir (**II.1.B.f.**) et également pour limiter certains EI spécifiques des ADP (ex : levée d'inhibition) (**II.1.B.e.**).
- Leur utilisation prolongée n'a cependant pas d'utilité à cause du phénomène de tolérance pharmacologique (**II.1.B.e.**) et présentant un fort risque d'addiction (**II.1.B.e.**).
- Néanmoins, cet arrêt de BZD ou apparentés n'est pas aisé à réaliser du fait de l'addiction induite et des symptômes invalidants, mal supportés, survenant lors du sevrage (**II.1.B.g.**). De plus, certains EI des BZD comme l'anxiété ou les troubles du sommeil et l'agressivité peuvent inciter à continuer la prescription de ces mêmes molécules, entraînant une forme de cercle vicieux (**II.1.B.e.**).

## C. Interactions Pharmacologiques entre Antidépresseurs et Benzodiazépines et Apparentés

Nous avons vu précédemment que l'inhibition des CYP450 par les ADP devrait théoriquement augmenter les taux sanguins de BZD et apparentés (**II.1.B.c.**), situation menant, surtout chez la personne âgée, à une majoration importante des EI d'autant plus que de nombreux EI sont communs aux BZD et ADP (**II.1.B.e.**).

Une utilisation raisonnée de cette coprescription, à doses faibles, serait donc à recommander.

De nombreuses études ont tenté d'explorer ces hypothèses et les potentielles interactions de cette association médicamenteuse, tant sur le plan pharmacologique que sur les possibles conséquences cliniques.

### a. Inhibition du CYP450

Une des modalités d'interaction repose sur l'inhibition du Cytochrome P450 par les ISRS.

Une étude menée par Manolopoulos VG, Ragia G, Alevizopoulos G (**8**) retrouve par exemple une clairance de l'Alprazolam significativement altérée par l'adjonction concomittante de Fluoxétine, prolongeant sa demi-vie, pouvant provoquer une photosensibilité après exposition solaire ainsi que des altérations psychomotrices.

De la même façon, Lemberger and al. (**9**) ont démontré que la Fluoxétine diminue la clairance et augmente la demi-vie du Diazépam, entraînant des hausses de concentrations plasmatiques de Diazépam, mais diminuant la formation de N-desmethyldiazepam (Nordiazépam), un de ses métabolites actifs. Aucun des tests psychomoteurs réalisés dans cette étude n'a démontré de résultat significativement différent entre les deux groupes (la somme des concentrations de Diazépam et de N-desmethyldiazepam restant constante, avec ou sans Fluoxétine).

De la même manière, une étude de Perruca and Al (**10**) montre que la Fluvoxamine, inhibiteur important du CYP2C19 et modéré du CYP3A4/5, entraîne, lors de son administration conjointe avec du Diazépam (métabolisé par ces deux cytochromes), des hausses des pics plasmatiques de Diazépam, une diminution de la clairance du Diazépam et une prolongation de sa demi-vie. Contrairement à l'étude précédente, le taux plasmatique N-desmethyldiazepam (Nordiazépam) était le même lors de l'administration de Fluvoxamine (simplement retardé) et sa clairance était altérée de manière significative. Cette différence

entre l'interaction Fluoxétine-Diazépam et Fluvoxamine-Diazépam peut être expliquée par d'autres mécanismes entrant en jeu, ainsi que par le potentiel inhibiteur bien plus important de la Fluvoxamine et son inhibition d'autres cytochromes (CYP1A2).

Des résultats similaires ont été trouvés lors de l'administration conjointe de Fluvoxamine et d'Alprazolam, de Fluvoxamine et de Bromazépam.

Au contraire, les propriétés pharmacocinétiques n'étaient pas altérées lors de l'administration conjointe de Lorazépam et de Fluvoxamine, le métabolisme du Lorazépam ne passant pas par le CYP450 mais par la glucurono-conjugaison.

Une autre étude, réalisée chez 80 volontaires (Fleishaker JC. and al.)(**11**), montrait une augmentation des taux sériques d'Alprazolam de 30% lors de l'administration conjointe de l'Alprazolam et de la Fluoxétine (ainsi qu'une diminution du taux de son élimination de 21%). Les taux de Fluoxétine/Norfluoxétine ne variaient pas significativement entre le groupe Fluoxétine et le groupe Fluoxétine+Alprazolam.

Les altérations psychomotrices étaient plus importantes dans le groupe Fluoxétine+Alprazolam, comparé au groupe Alprazolam seul (mais aucune comparaison entre le groupe Fluoxétine et le groupe Fluoxétine+Alprazolam n'a été réalisée). L'étude conclut à une différence uniquement imputable à l'augmentation des taux sériques d'Alprazolam lors de l'administration conjointe des deux médicaments et non pas à un effet intrinsèque de la Fluoxétine. Aucune différence n'était retrouvée entre ces groupes en ce qui concerne l'humeur ou la sédation.

Cette inhibition du CYP450 est différentielle selon les antidépresseurs, même au sein d'une classe. Par exemple (Hall J. and al.) (**12**), le Citalopram inhibe le CYP3A4 de manière bien moindre que la Fluoxétine, avec comme résultat une absence de différence de demi-vie de l'Alprazolam entre les groupes Alprazolam seul et Alprazolam+ Citalopram.

Cette étude ne retrouve pas d'altération de la pharmacodynamie de l'Alprazolam après délivrance de Citalopram ou de Fluoxétine.

Toujours pour le CYP3A4, Von Moltke and al. (**13**) ont étudié in vitro l'inhibition de ce cytochrome par différents ADP; Les potentiels inhibiteurs de ces ADP étaient les suivants :

Fluvoxamine > Norfluoxétine > Desmethylsertraline > Sertaline > Paroxétine > Fluoxétine.

Pour le CYP2D6, toujours dans cette étude, le potentiel d'inhibition des ISRS était :

Paroxétine > Fluoxétine > Norfluoxétine > Desmethylsertraline > Fluvoxamine > Sertraline.

De la même manière, une autre équipe (Crewe and al.) (**14**) a étudié le potentiel inhibiteur de différents ISRS et Imipraminiques envers le CYP2D6 :

Paroxétine > Norfluoxétine > Fluoxétine > Sertraline > Clomipramine > Despiramine > Amitriptyline > Citalopram > Fluvoxamine > M-I Glucoronide (métabolite de la paroxétine) > M-I Sulfate (métabolite de la paroxétine).

Nous constatons donc que chaque ADP présente un potentiel différent d'inhibition des cytochromes, rendant d'autant plus difficile l'interprétation d'une interaction avec une autre classe thérapeutique.

## **b. Modification du nombre de récepteurs aux benzodiazépines**

Une étude menée chez le rat (Giardino and al.) (**15**) montre une augmentation du nombre de récepteurs aux BZD (et de leur affinité) dans le cortex et certains noyaux limbiques après administration répétée de Sertraline.

L'augmentation des taux de 5-Hydroxytryptamine dans le micro-environnement influence de manière indirecte le récepteur aux BZD. La coexistence de récepteurs 5-HT et aux benzodiazépines dans les mêmes neurones entraîne également, via les modifications de libération de la sérotonine induite par la Sertraline, une régulation du complexe de récepteurs GABAergiques et de la libération de GABA par ces neurones.

## **c. Libération et utilisation de 5-HT après administration de benzodiazépines**

Une étude menée chez la souris (Pratt and al.) (**16**) retrouve une augmentation des concentrations de 5-HT dans le cerveau, après administration de Clonazépam, de Diazépam, de Chloridiazépoxide ou de Diphénylhydantoïne, sans augmentation de la synthèse de 5-HT, mais ces molécules diminuent l'utilisation de la 5-HT (taux d'utilisation  $K_m$  en baisse).

Notons que les concentrations de BZD utilisées dans cette étude sont bien supérieures aux doses utilisées dans le traitement de la dépression (ex : 2 à 32 mg/Kg de diazépam).

Au contraire, une autre étude menée chez le rat (Pei Q. and al.) (**17**) montre une diminution des concentrations locales de 5-HT dans l'hippocampe ventral après injection (locale via microdialyse ou générale) de Flurazépam ou de Diazépam, effet bloqué par l'administration

de Flumazénil. Cet effet inhibiteur des BZD sur la libération de 5-HT serait médié par le récepteur BZD/GABA<sub>A</sub> présent sur le versant présynaptique des synapses sérotoninergiques (puisque l'administration d'un antagoniste de ce récepteur entraîne une augmentation des taux de 5-HT et supprime l'effet inhibiteur des BZD sur la libération de 5-HT). Cependant, il n'existe pas de diminution du taux du métabolite du 5-HT (5-HIAA), même lors de l'administration des BZD et la diminution de concentration de la 5-HT.

### **Conclusions :**

- Certains ADP, via leur inhibition de cytochromes, entraînent comme prévu (**II.1.B.c.**) une augmentation des taux sanguins des BZD et apparentés métabolisés par ces mêmes cytochromes de manière différentielle selon les BZD et les ADP en jeu.
- Les conséquences cliniques de ces majorations de taux sanguins sont incertaines, certaines études retrouvant une augmentation des EI lors de l'association ADP+BZD, d'autres non (**II.1.C.a.**). Ces implications seront étudiées plus en détail ci-après (**II.2.C.**).
- Les ADP et BZD interagissent également via d'autres mécanismes, avec notamment une augmentation du nombre de récepteurs aux BZD et de leur affinité lors de l'association à un ADP, majorant ainsi les effets des BZD (**II.1.C.b.**). Les travaux étudiant les variations de taux de 5HT lors de l'association à des BZD sont divergents (**II.1.C.c.**).

## **2. Clinique**

Après avoir étudié les caractéristiques pharmacologiques de ces classes médicamenteuses et leurs interactions, nous allons présenter une brève nosologie (basée sur le DSM-V : **18**) des pathologies dans lesquelles elles sont recommandées. Nous nous limiterons aux indications les plus fréquemment rencontrées lors de l'étude sur Antoine Charial.

Nous rechercherons ensuite un éventuel bénéfice clinique (ou effets indésirables) à cette association médicamenteuse et enfin évaluerons la fréquence de cette association dans la population générale.

## A. Nosologie

### a. Troubles Dépressifs

La caractéristique commune de tous les troubles présentés ci-après est la présence d'une humeur triste, vide ou irritable, accompagnée de modifications somatiques et cognitives perturbant significativement les capacités du fonctionnement de l'individu (**18**).

#### i. Trouble Dépressif Caractérisé

##### *Caractéristiques*

Le trouble dépressif caractérisé est déterminé par des épisodes délimités d'au moins 2 semaines, avec changements manifestes des affects, cognitions et fonctions neurovégétatives avec des rémissions entre les épisodes.

Il faut porter une attention particulière à la distinction entre tristesse "normale" du deuil et épisode dépressif caractérisé.

Ce trouble se caractérise par une humeur triste, une anhédonie, présentes presque toute la journée, presque tous les jours, d'une perte ou d'un gain de poids, ainsi que de troubles du sommeil. Peuvent s'y associer des idées de culpabilité délirantes ou quasi-délirantes.

Cette tristesse peut être exprimée ou niée et mise en évidence par des expressions faciales (ex: hypomimie) ou du comportement (ex : ralentissement psychomoteur) (**Annexe 2**).

Il est à noter que chez certains patients les plaintes somatiques seront au premier plan, notamment chez la personne âgée.

Ces symptômes représentent une modification par rapport à un état antérieur et doivent avoir un impact professionnel ou social significatif pour être côtés comme un EDC.

Aucun test de laboratoire n'est suffisant pour porter le diagnostic pour ce trouble.

Sa prévalence est de 7% (**Source DSM V : 18**), plus élevée entre 18-29 ans que chez les personnes âgées de plus de 60 ans. Les femmes ont une prévalence 1,5 à 3 fois plus élevée que les hommes.

Le début du trouble chez le sujet âgé n'est pas rare.

L'évolution est très variable, certains patients pouvant ne présenter qu'un épisode ou à l'extrême opposé de nombreuses récurrences.

Il faut différencier les exacerbations de symptômes anciens de l'apparition d'un trouble récent, d'un point de vue pronostic et diagnostique; en effet, la chronicité du trouble est liée à un sur-risque d'association à un trouble anxieux, de la personnalité, de l'usage de substances et la probabilité d'obtenir une rémission complète est bien inférieure dans ce cas.

Les caractéristiques psychotiques, l'anxiété marquée, les troubles de la personnalité ainsi que la sévérité des symptômes sont autant de facteurs prédictifs de mauvais pronostic.

Dans 80% des cas, le rétablissement a lieu dans l'année qui suit le début des troubles.

La persistance de symptômes dépressifs durant la phase de rémission est un facteur prédictif marqué de récurrence.

Il n'y a pas d'effet net de l'âge sur l'évolution ou la réponse au traitement.

Les affections médicales chroniques ou handicapantes augmentent le risque d'EDC et ces épisodes ont tendance à devenir plus chroniques que ceux survenant chez les sujets en bonne santé physique.

### Risque Suicidaire :

Le trouble dépressif caractérisé est associé à une mortalité élevée par suicide, mais pas uniquement (ex : moindre suivi ou sous-estimation des comorbidités somatiques).

Les facteurs de risque de suicide sont : antécédents de TS, menaces suicidaires, sexe masculin, célibat et vivre seul, sentiment marqué de désespoir, personnalité de type borderline, comportements préparatoires suicidaires et moyens de passages à l'acte.

Le nombre de tentatives de suicides diminue avec l'âge mais le taux de succès augmente considérablement dans le même temps.

### Troubles Cognitifs

La HAS a publié en octobre 2017 (**19**) des recommandations de pratiques professionnelles reposant sur la CIM-10 (**Annexe 2**), tout en rappelant la place importante du DSM-V dans la pratique clinique.

Un paragraphe est dédié à l'EDC chez la personne âgée, rappelant la grande fréquence des plaintes somatiques et le risque suicidaire important dans cette population lors d'une dépression.

La place potentielle des échelles d'aide au diagnostic est rappelée et réaffirmée, tout en les soumettant au jugement du clinicien.

Ces recommandations insistent sur l'association EDC - Troubles Cognitifs : un épisode dépressif caractérisé impose la recherche d'une maladie neuro-dégénérative sous-jacente

(l'EDC peut être inaugural ou secondaire) et à l'inverse, une dégradation cognitive doit faire rechercher un trouble dépressif pouvant être responsable de cette symptomatologie.

L'association entre ces deux types de pathologie est fréquente (50% des patients présentant une démence de type Alzheimer ont également un trouble dépressif associé) et de nombreuses hypothèses ont été émises quant à un potentiel sur-risque de démence chez les patients présentant un trouble dépressif.

Une étude de cohorte parue en 2016, portant sur 10 189 patients, menée sur 18 ans (de 1985 à 2003) (20), a analysé l'association entre symptômes dépressifs (via questionnaire d'auto-évaluation GHQ-30) et l'occurrence d'un trouble cognitif majeur. Les patients devaient répondre au questionnaire à 9 reprises durant le suivi et l'apparition ou non d'un TCM a été notée durant cette même période.

322 patients ont présenté un trouble cognitif majeur durant la surveillance. Les groupes "TCM" et "Pas de TCM" ont ensuite été réétudiés à la manière d'une cohorte rétrospective.

Cette étude conclut à :

- Une absence de sur-risque de troubles cognitifs chez les patients présentant un épisode dépressif ou un trouble dépressif récurrent dans leur jeunesse ou à l'âge adulte (les patients présentant des signes dépressifs en 1985 n'avaient pas de sur-risque de présenter une démence [HR 1,21 IC95% 0,95-1,54] et les patients présentant des signes dépressifs récurrents depuis le début de l'étude non plus [HR 1,02 IC95% 0,72-1,44]).
- Un sur-risque de troubles cognitifs chez les patients présentant un épisode dépressif ou un trouble dépressif récurrent tardif (les patients présentant des signes dépressifs en 2003 avaient un sur-risque de présenter une démence [HR 1,72 IC95% 1,21-2,44] et les patients présentant des signes dépressifs récurrents en fin d'étude également [HR 1,67 IC95% 1,11-2,49]).
- Les courbes de GHQ-30 diffèrent de manière significative entre le groupe "TCM" et le groupe "Pas de TCM" 11 ans avant le diagnostic de TCM (Différence de GHQ-30 de 0,61 0,09-1,13 p = 0,02).
- Le score GHQ-30 dans l'année du diagnostic de démence est 9 fois supérieur dans le groupe "TCM" que dans le groupe "Pas de TCM" (Différence de GHQ-30 de 5,81 4,81-6,81 p <0,001).
- L'épisode dépressif semble donc être soit un prodrome ou un stade pré-clinique des TCM, soit avoir des causes communes avec ceux-ci; en revanche, les symptômes dépressifs ne constituent pas un sur-risque de démence dans cette étude.

## ii. Trouble Dépressif Persistant (Dysthymie)

Dans ce trouble, l'humeur dépressive est présente presque toute la journée, plus d'un jour sur deux, pendant au moins deux ans chez l'adulte (avec périodes sans symptômes de moins de 8 semaines), associée à deux des symptômes présentés en **Annexe 2**.

Ce TDP peut être :

- Dysthymique pur (jamais de critère d'EDC).
- Épisode Dépressif Caractérisé Persistant (critères d'EDC pendant 2 ans).
- Épisodes Dépressifs Caractérisés Intermittents (critères d'EDC mais périodes d'au moins 8 semaines au cours des deux dernières années avec des symptômes sous le seuil diagnostique d'EDC).

Sa prévalence est de 2%, de début insidieux le plus souvent.

Les patients présentant un trouble dépressif persistant ont un risque plus élevé de présenter des troubles anxieux ou d'usage de substances psychoactives que dans l'EDC.

Les troubles dépressifs persistants de début précoce sont associés à certains troubles de la personnalité.

## iii. Trouble Dépressif dû à une autre affection médicale

Ce trouble dépressif est lié aux effets physiopathologiques directs d'une autre affection médicale et non pas à un trouble de l'adaptation en lien avec le stress de l'affection associée (**Annexe 2**). Un lien chronologique entre l'apparition du trouble dépressif et la maladie possiblement causale doit être recherché, ainsi que la présence de symptômes atypiques pour un trouble dépressif primaire (âge atypique de début, évolution inhabituelle etc..) et potentiellement de données de la littérature étayant cette association morbide.

Il existe des affections médicales pour lesquelles l'association à un trouble dépressif est bien documentée : Chorée de Huntigton, AVC, Maladie de Cushing, Maladie de Parkinson, lésions cérébrales traumatiques, hypothyroïdie, sclérose en plaque (**18**).

#### iv. Autres Troubles Dépressifs Spécifiés

D'autres tableaux dépressifs existent, qu'il est utile de mentionner pour information :

- Dépression Récurrente Brève : présence d'une humeur triste et d'au moins 4 symptômes dépressifs pendant 2 à 13 jours, au moins une fois par mois, pendant au moins 12 mois consécutifs, chez une personne n'ayant jamais répondu aux critères d'un autre trouble.
- Épisode Dépressif de Courte Durée : présence d'un affect dépressif et d'au moins 4 symptômes dépressifs et d'une détresse ou handicap cliniquement significatifs, persistants plus de 4 jours mais moins de 14 jours chez une personne n'ayant jamais répondu aux critères d'un autre trouble dont la Dépression Récurrente Brève.
- Épisode Dépressif avec Symptômes Insuffisants: présence d'un affect dépressif et d'au moins un des 8 autres symptômes d'un EDC, associés à un handicap ou une détresse cliniquement significatifs et persistants pendant au moins 2 semaines, chez une personne n'ayant jamais répondu aux critères d'un autre trouble.

#### b. Troubles Anxieux

Les patients atteints de ces troubles présentent une peur (réponse émotionnelle à une menace imminente réelle ou imaginaire) et une anxiété (anticipation d'une menace future) excessives, associées à des perturbations comportementales (Il arrive que ces symptômes soient jugulés par des mécanismes d'évitement envahissants).

Ces symptômes sont excessifs (surestimation du danger, disproportion entre les conduites d'évitement et la menace supposée à éviter) et surtout persistent dans le temps, au-delà des périodes appropriées.

Ces troubles apparaissent plus fréquemment chez les femmes (SR 2/1) (**18**).

#### i. Anxiété de Séparation

Le sujet présente une anxiété concernant la séparation d'avec ses figures d'attachement à des degrés inappropriés (peur de les perdre, que quelque chose de mal leur arrive, d'en être séparé etc...). La prévalence de ce trouble est de 0,9-1,9% sur 12 mois chez l'adulte.

## ii. Anxiété Sociale (Phobie Sociale)

Le sujet évite les situations d'interactions sociales ou dans lesquelles il pourrait être observé, du fait d'une crainte d'être jugé, embarrassé, humilié, rejeté, offensé.

La prévalence de ce trouble est de 7% sur 12 mois.

Chez la personne âgée, elle peut concerner un handicap dû à une baisse des fonctions sensorielles ou de l'embarras à propos de l'apparence ou d'une altération du fonctionnement dû à une affection médicale, une incontinence, des troubles cognitifs.

La détection de ce trouble est alors difficile dans cette population, du fait de la focalisation sur des symptômes somatiques, la présence de comorbidités médicales, des capacités d'introspection amoindries, des changements dans l'environnement social ou des rôles sociaux qui peuvent marquer une détérioration du fonctionnement social, ou encore une réticence à décrire la détresse psychologique.

## iii. Trouble Panique

### Caractéristiques

Le sujet présente des attaques de panique (peur ou malaise intenses, atteignant leur paroxysme en quelques minutes, associés à des symptômes physiques et/ou cognitifs) récurrentes et inattendues et l'anxiété que de nouvelles se produisent (**Annexe 2**).

La fréquence et la sévérité des attaques de panique varient considérablement entre les individus mais également chez un même individu, dans le temps (nombre et type de symptômes différents entre deux crises).

L'attaque de panique peut survenir dans un contexte d'anxiété ou au contraire parfaitement au calme, voire au réveil ou en pleine nuit.

Les inquiétudes au sujet des attaques ou de leurs conséquences concernent en général des problèmes physiques (peur que les attaques reflètent une maladie grave), des problèmes psychiques (peur de devenir fou, de perdre le contrôle), des préoccupations sociales (être embarrassé ou jugé négativement en cas de crise). Ces inquiétudes vont entraîner des comportements inadaptés dans le but de limiter la survenue et les conséquences des attaques de panique (ex : réorganiser sa vie pour que quelqu'un soit toujours disponible en cas de crise, restreindre les activités habituelles, éviter les transports en commun etc...).

Si une agoraphobie est présente, un diagnostic séparé d'agoraphobie doit être retenu.

La prévalence sur 12 mois est de 0,7% chez les personnes de plus de 65 ans (contre 2-3% en population générale) avec un ratio Femmes/Hommes de 2/1.

La diminution de la prévalence chez la personne âgée de plus de 65 ans est en lien avec l'atténuation avec l'âge de la réponse du système nerveux autonome (symptômes hybrides TP et TAG) et l'attribution fréquente des crises à des situations stressantes (crises non inattendues).

Attention dans ce dernier cas : une attribution rétrospective d'une crise à un événement élimine un trouble panique, sauf s'il est clair que cette crise était inattendue sur le moment et que le patient a trouvé une justification a posteriori (dans ce cas diagnostic de trouble panique).

L'évolution habituelle, non traitée, est chronique mais fluctuante, d'une évolution sévère et continue à des poussées séparées de plusieurs années de rémission (une minorité atteint la rémission complète).

Il se complique d'autres troubles, type troubles anxieux, troubles dépressifs, troubles de l'usage des substances.

Il est également significativement comorbide avec d'autres symptômes et affections médicales telles que : vertiges, asthme, BPCO, arythmie cardiaque, hyperthyroïdie, syndrome du colon irritable.

Le TP est associé à des degrés élevés de handicap social, professionnel et physique.

### Risque Suicidaire

Le risque suicidaire est augmenté chez les patients atteints d'un trouble panique.

## iv. Agoraphobie

Le sujet présente une peur/anxiété dans au moins 2 des situations suivantes : utilisation de transports publics, se trouver dans des lieux ouverts, des lieux clos, dans une file d'attente, dans une foule, se trouver seul en dehors de son lieu de vie.

Ces peurs sont en lien avec une appréhension de ne pouvoir gérer une attaque de panique ou d'autres symptômes gênants dans ces situations spécifiques, les patients anticipant que quelque chose de terrible pourrait arriver, mettant donc en place des manoeuvres d'évitement. La prévalence est de 0,4% chez les personnes de plus de 65 ans.

## v. Trouble Anxieux Généralisé

Dans ce trouble, le patient ressent une anxiété ou des soucis excessifs concernant plusieurs événements ou activités, durant plus de 6 mois, avec une difficulté à contrôler ses préoccupations et à empêcher les pensées inquiétantes qui interfèrent avec les tâches en cours, entraînant un impact significatif dans son travail, ou ses relations sociales (**Annexe 2**).

Ces soucis sont à différencier de l'anxiété non pathologique, par leur caractère excessif, dont le traitement mental est impossible à différer; ils sont plus envahissants et sources de détresse, de durées plus longue et surviennent fréquemment sans facteur précipitant.

Dans ce trouble, ces soucis touchent un grand nombre de circonstances de la vie (famille, argent, travail etc...).

Ils s'accompagnent de 3 au moins des 6 symptômes suivants présentés en **Annexe 2**.

La prévalence de ce trouble est de 2,9% chez l'adulte, les femmes ayant deux fois plus de risque que les hommes de développer un tel trouble.

La prévalence diminue aux âges avancés de la vie.

L'âge médian de début de ce trouble est 30 ans, bien qu'il puisse débuter bien plus tardivement. Les personnes concernées rapportent alors fréquemment une tendance à l'anxiété et à la tension toute leur vie, avant le diagnostic du trouble. Les symptômes ont tendance à être chroniques, fluctuant dans le temps.

Le taux de rémission complète est très faible.

Chez les sujets âgés, la crainte à propos de la santé peut limiter les activités. Chez celles avec déclin cognitif, des inquiétudes liées à l'emplacement des objets par exemple, ne peuvent être considérées dans ce trouble puisque justifiées.

L'inhibition comportementale, l'affectivité négative, l'évitement du danger sont des facteurs de risque. Un tiers du risque de présenter un TAG est d'origine génétique, ces risques étant intriqués avec ceux du névrosisme et sont communs avec les autres troubles anxieux et de l'humeur, notamment le TDC.

Les patients présentant un TAG ont tendance à remplir ou avoir rempli les critères d'autres troubles anxieux et de la dépression unipolaire; la comorbidité avec des troubles de l'usage des substances psychoactives, des troubles des conduites, des troubles psychotiques, neurodéveloppementaux et neurocognitifs est moins fréquente.

## vi. Trouble Anxieux induit par une substance / médicament

Il existe dans ce trouble des symptômes prononcés d'anxiété ou des attaques de panique, imputables aux effets d'une substance; les symptômes doivent être apparus de manière concomitante à l'utilisation du médicament incriminé ou rapidement après l'arrêt de son utilisation. De plus, le médicament incriminé doit être connu pour provoquer de tels symptômes.

Ce diagnostic ne doit pas être posé si les troubles psychiatriques précèdent l'intoxication médicamenteuse ou par une substance; les symptômes disparaissent rapidement à l'arrêt de l'utilisation de ce médicament et ce diagnostic ne peut être posé si les symptômes persistent sur une longue période (plus d'un mois) après l'arrêt du médicament en question.

Les substances les plus fréquemment incriminées sont : alcool, caféine, cannabis, phéncyclidine, autres hallucinogènes.

Le sevrage de ces médicaments peut entraîner un tel trouble : opiacés, sédatifs, hypnotiques, anxiolytiques.

Certains médicaments peuvent générer ces symptômes lors de leur utilisation : anesthésiques, antalgiques, sympathomimétiques, bronchodilatateurs, anticholinergiques, insuline, hormones thyroïdiennes, contraceptifs oraux, antihistaminergiques, antiparkinsoniens, corticostéroïdes, antihypertenseurs, médicaments cardiovasculaires, anticonvulsivants, carbonate de lithium, antipsychotiques, antidépresseurs.

## vii. Trouble Anxieux dû à une autre affection médicale

Dans ce trouble, on retrouve une anxiété cliniquement significative, imputable à une autre affection médicale. Il faut, pour poser ce diagnostic, une association temporelle entre l'apparition du trouble anxieux et de la symptomatologie en lien avec l'affection médicale en cause, des caractéristiques atypiques pour un trouble anxieux primaire, une explication physiopathologique expliquant cette anxiété. De nombreuses pathologies peuvent être en cause : endocriniennes, cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques, neurologiques.

## B. Outils d'Évaluation

Comme constaté précédemment, il peut être difficile d'évaluer l'état thymique d'un patient, surtout âgé, d'effectuer un diagnostic différentiel avec un trouble anxieux (**IV.3.A.**), du fait de l'expression moindre de la tristesse, des plaintes somatiques fréquentes, des troubles cognitifs, de l'anxiété ou l'apathie, pouvant être plus marqués que chez le sujet jeune.

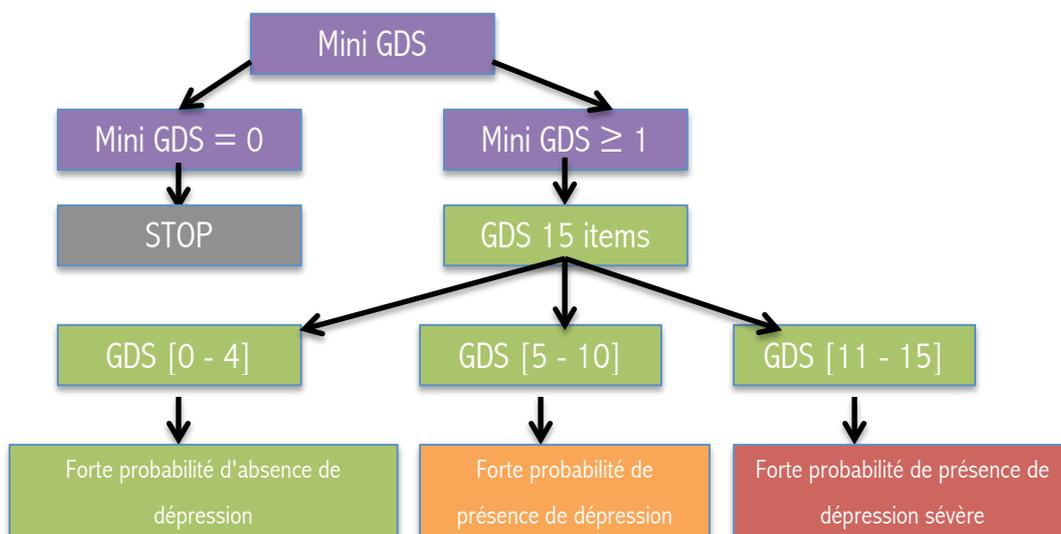
En plus des critères de la CIM-10 et du DSM-V, des échelles d'évaluation permettent d'aider au diagnostic et d'harmoniser les pratiques professionnelles, réévaluées récemment par la HAS (**19**) et présentées en détail dans **l'Annexe 3**. Il y est rappelé que le diagnostic reste clinique, ces outils n'étant que des aides.

### a. Échelle de Dépression Gériatrique de Brink & Yesevage : GDS (Geriatric Depression Scale)

Chez la personne âgée, le médecin peut s'aider de l'échelle GDS en première intention. C'est un test de dépistage et non de diagnostic, pouvant être utilisé en hétéro-évaluation.

La GDS 15 a une valeur ajoutée par rapport au diagnostic clinique, sans échelle, permettant une détection de 8% supplémentaire de patients correctement diagnostiqués (vrais positifs ou vrais négatifs). Elle ne peut être utilisée chez les patients présentant des troubles cognitifs, chez les patients anosognosiques.

- GDS complète (30 items) : Ne devrait plus être utilisée, sa sensibilité et spécificité étant moins bonnes que celles de la GDS 15 items.
- GDS 15 : sa sensibilité est de 81,3% et spécificité de 78,4%.
- Mini GDS : sensibilité de 69% et spécificité de 80% au seuil de 1.



## **b. Questionnaire de dépistage de dépression des sujets très âgés DEP-GER**

Ce test d'auto-évaluation permet le dépistage d'un état dépressif pour les sujets avec atteinte cognitive légère et modérée (MMS  $\geq$  22) et n'étant pas anosognosiques. Il ne permet pas de poser de diagnostic et doit être complété (si positif) par un entretien classique du patient et de son entourage.

## **c. Échelle de Cornell de dépression dans la démence ou CSDD**

Cette échelle d'hétéro-évaluation s'adresse aux patients dont le MMS (voir **Annexe 3**) est inférieur à 22, ne pouvant pas s'auto-évaluer.

La présence d'un aidant est nécessaire et ce test présente des limites, à commencer par son temps de passation, de 30 minutes et la nécessité d'être formé pour l'utiliser.

L'évaluation est basée sur la semaine passée, les symptômes secondaires à une infirmité ou imputables à des pathologies somatiques ne sont pas comptés.

## **d. Échelle de Raskin**

Cette échelle d'hétéro-évaluation vise à étudier le discours, le comportement et les symptômes du patient. Elle n'a pas été évaluée en langue française.

## **e. Hamilton Depression Rating Scale**

Cette échelle est utile pour l'évaluation de la sévérité et la réévaluation de l'EDC.

## **f. MMS**

Il est recommandé de réaliser un MMS au préalable pour évaluer les capacités cognitives du patient.

## g. Échelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines

Cette échelle permet d'évaluer la dépendance d'un patient aux BZD et ainsi de considérer cette consommation comme une addiction et la traiter comme telle (Sensibilité 81% Spécificité 94%).

## h. Dosages plasmatiques

Il est à noter qu'il existe désormais des dosages spécifiques de la majorité des antidépresseurs disponibles; ils permettent d'évaluer une éventuelle dose toxique et ainsi d'adapter au mieux le traitement, surtout chez les patients âgés avec modifications du métabolisme (**II.1.A.**).

Un dosage plasmatique est côté B120 et coûte donc 32,4 euros.

### **Conclusions :**

- Le diagnostic d'EDC est difficile chez la personne âgée.
- Le diagnostic différentiel avec un trouble anxieux n'est pas aisé, ces deux troubles pouvant être associés.
- Une évaluation neurocognitive s'avère indispensable pour juger de la thymie d'une personne âgée (**II.2.A.a.i.**).
- Des échelles de dépistage et de diagnostic existent et viennent aider le praticien dans cette démarche:

<b>MMS</b>	MMS < 22/30 ou A*	MMS [22-25] sans A*	MMS > 22/30 sans A*
<b>Dépistage</b>	Cornell ou Raskin	DEP - GER	GDS
<b>Diagnostic</b>	Hamilton Depression Rating Scale, entretien et critères CIM-10, DSM-V		

A\* : Anosognosie

- Des échelles d'évaluation de la dépendance aux BZD existent.
- Les dosages plasmatiques permettent une meilleure adaptation des traitements, surtout chez la personne âgée.

## C. Implications Cliniques d'une association entre antidépresseurs et benzodiazépines et apparentés

### a. Bénéfices éventuels de l'association Antidépresseurs et Benzodiazépines ou Apparentés

#### i. Efficacité dans l'Épisode Dépressif Caractérisé

L'association COCHRANE a réalisé une méta-analyse en 2010 (**21**) dans le but de rechercher un possible bénéfice à l'association Antidépresseur + Benzodiazépine, l'intensité des symptômes dépressifs étant, selon les études, évaluée par un auto-questionnaire ou par un observateur externe.

Une amélioration symptomatologique est constatée durant les premières semaines de traitement dans le groupe ADP+BZD comparé au groupe ADP seul (différence significative en fin de première et quatrième semaine), mais cette différence disparaît à partir de 6 semaines de traitement et est également absente à l'évaluation à 12 semaines. Il faut traiter 8 patients (NNT) par coprescription pendant 4 semaines pour qu'un patient supplémentaire présente une réduction de 50% ou plus de la sévérité de ses symptômes. Cette étude conclut à un bénéfice de l'association sur la prescription d'un ADP isolé et la conseille, après réflexion sur la balance bénéfice-risque avec le patient en prenant en compte le risque individuel de chute, d'addiction etc...

Martin (**22**) en 2005, étudiait également l'intérêt d'une coprescription ADP+BZD dans l'EDC en partant de présupposés pharmacologiques, dont une partie a été exposée précédemment (**II.1.C.c.**):

- Les BZD auraient une action inhibitrice sur le système sérotoninergique (via le récepteur aux BZD) bien supérieure à celle sur les autres systèmes monoaminergiques et notamment noradrénergique.
- D'autres anxiolytiques dont l'action n'est pas liée au récepteur aux BZD type Hydroxyzine n'entraîneraient pas ce type d'interaction.

Pour étudier l'impact clinique de cette potentielle interaction, il réalisa une méta-analyse des données disponibles de 1970 à 2005, concernant les troubles de l'humeur traités par ADP ou ADP+BZD, compilant 410 études et réunissant 79295 patients.

Étaient considérés comme répondeurs les patients dont le score d'Hamilton ou Montgomery et Asberg (MADRS) était amélioré de 50% ou plus par rapport au début de l'étude.

Les patients avec une prescription de placebo (BZD sans ADP associé) ont été écartés de l'étude.

Les groupes étudiés étaient :

- Patients avec BZD (donc ADP+BZD).
- Patients sans BZD (ADP seul).

Il existe un nombre de répondeurs significativement plus grand dans le groupe sans BZD (21404 soit 59,2 %) que dans le groupe avec BZD (38417 soit 55,7 %) ( $p < 0,001$ ).

Dans un deuxième temps, il analysa ces données en fonction de l'ADP prescrit.

- Il existe significativement plus de répondeurs dans le groupe ISRS seul que dans le groupe ISRS + BZD (seul 60,4 % vs association 50,9 %).
- Il n'existe pas significativement plus de répondeurs dans le groupe Imipraminiques + BZD que dans le groupe Imipraminiques seul (seul 54,7 % vs association 55,1 %).
- Il existe significativement plus de répondeurs dans le groupe IMAO seul que dans le groupe IMAO + BZD (seul 59,7 % vs association 66,3 %).
- Il existe significativement plus de répondeurs dans le groupe des autres ADP seuls (Venlafaxine, Mirtazapine, Miansérine) qu'associés à une BZD (seul 61,5 % vs association 51,6 %).

Martin conclut à l'inutilité d'associer une BZD à un ADP dans le cadre d'un EDC et dans le cas d'une nécessité absolue d'anxiolyse rapide, de préférer un médicament n'agissant pas sur le récepteur aux BZD type Hydroxyzine (cependant ces traitements ne sont que peu utilisés chez la personne âgée en raison de risques cardiovasculaires).

Cette étude doit cependant être analysée très prudemment, du fait de biais méthodologiques :

- D'un point de vue de la cohérence interne : le moment de l'évaluation de l'effet du traitement n'est pas précisé, la plupart des évaluations présentées sont des analyses de sous-groupes.
- D'un point de vue de la cohérence externe : cette méta-analyse, censée compiler de nombreuses études, est la seule référence bibliographique disponible (et n'a jamais été confirmée depuis sa parution en 2005) retrouvant des résultats de la sorte et allant directement à l'encontre de la méta-analyse Cochrane précédemment citée ([21](#)).

## ii. Efficacité dans les Troubles Anxieux

Une méta-analyse type Cochrane réalisée en 2016 ([23](#)) ne permettait pas de conclure formellement sur l'interêt d'une association ADP+BZD dans le cadre des troubles anxieux. Les auteurs concluent à des études portant sur trop peu de patients, avec une méthodologie trop peu précise.

Aucune comparaison entre les groupe ADP+BZD et ADP n'a pu être faite dans ce cadre.

Cette étude ne retrouvait pas de différence significative entre une prise en charge par ADP seul et par BZD seul en terme de réponse thérapeutique (RR 0,99 IC95% 0,67-1,47).

Une autre étude, réalisée par Pollack and al. en 2003 ([24](#)), comparait plusieurs stratégies thérapeutiques dans les troubles anxieux (étude randomisée en double aveugle).

- Groupe 1 : ADP (Paroxétine) et placebo.
- Groupe 2 : ADP (Paroxétine) et BZD (Clonazépam), avec sevrage en BZD à partir de la 5<sup>ème</sup> semaine de traitement.
- Groupe 3 : ADP (Paroxétine) et BZD (Clonazépam) sans sevrage.

À la fin de l'évaluation, les trois groupes présentaient une amélioration par rapport au début de l'étude. Il existait une amélioration significativement supérieure dans les groupes avec BZD (2 et 3) comparés au groupe sans BZD (1) en début de traitement (évaluation en semaine 1 et 5) mais pas au-delà, rejoignant ainsi l'étude présentée précédemment dans le cadre de l'EDC ([21](#)).

Il n'existait pas d'interêt à garder une BZD au long cours (pas d'amélioration dans le groupe 3 comparé au groupe 2) et les résultats n'étaient pas en faveur d'une synergie de ces deux classes médicamenteuses mais plutôt d'une amélioration symptomatologique transitoire des symptômes invalidants par la BZD le temps que le traitement ADP devienne efficace.

Il y est rappelé qu'une prescription au long cours de BZD ne protège pas des rechutes dans le trouble panique.

## **Conclusions :**

- L'association ADP+BZD semble être supérieure à un ADP seul en début de traitement, que ce soit dans l'EDC ou le TA.
- Cette association devient inutile après quelques semaines de traitement, dans l'EDC comme dans le TA.
- Certaines données à étudier avec prudence imputent même une diminution de réponse au traitement lors de l'association d'une BZD à un ADP.

Ces données incitent donc à utiliser, si nécessaire, une association ADP+BZD durant une période de quelques semaines au maximum, quelque soit le trouble à traiter (EDC ou TA).

### **iii. Prévention de l'inobservance du traitement ADP**

Il existe avec les antidépresseurs, comme avec tous les traitements chroniques, un risque de mauvaise observance, d'arrêt précoce, pouvant favoriser une récurrence.

Par exemple, dans une étude réalisée par Braunstein and al. (25) portant sur 27865 patients, seulement 26,9% d'entre eux suivaient le traitement ADP selon les recommandations de bonne pratique (prise quotidienne à dose suffisante, sur une durée de 6 mois minimum, peu et courtes périodes d'arrêt du traitement).

Les BZD permettraient, selon certains auteurs, de favoriser l'observance médicamenteuse des ADP, en évitant par exemple les arrêts prématurés par impression de non efficacité (les ADP mettant du temps à agir), en limitant les EI des ADP.

Cette hypothèse est validée dans l'étude (25) :

	Groupe 1	Groupe 2+3+4	
Présence d'une BZD	5545	14214	19759
Absence de BZD	1958	6153	8111
	7503	20367	27870
	73,9 %	69,8%	

La proportion de patients avec une BZD dans le groupe observant (Groupe 1) était de 73,9 % et de 69,8 % dans le groupe de moindre observance (Groupe 2+3+4). La différence apparaît significative (Test de  $\chi^2$   $p= 1,98 \times 10^{-11}$ ).

De la même manière, dans la méta-analyse de la Cochrane (**21**) concernant la prise en charge de l'EDC, les patients du groupe ADP+BZD avaient moins de risque d'arrêter le traitement à cause d'EI que dans le groupe ADP seul (RR 0,56 IC95% 0,34-0,91). Le nombre de patients à traiter par coprescription pour prévenir un arrêt de traitement dû à un EI était de 18 (IC95% 12-87).

Dans la méta-analyse de la Cochrane concernant les troubles anxieux (**23**), l'association d'une BZD à un ADP permettait également de diminuer le risque d'arrêt du traitement ADP (RR1,64 IC95% 1,03-2,63).

Au contraire, l'étude de Pollack and al. (**24**) ne retrouvait pas de diminution des arrêts de traitement dans le groupe ADP+BZD comparé au groupe ADP. Cependant, on note que 11,7% des patients du groupe ADP ont déclaré avoir arrêté le traitement du fait d'un EI.

Il est également possible que les patients ayant l'habitude de suivre un traitement chronique, par BZD par exemple, aient moins de difficulté à en suivre un deuxième par ADP.

Une méthode alternative pour favoriser l'observance aux traitements ADP a été étudiée par Bull and al. (**26**) : 72 % des praticiens interrogés rapportaient demander à leurs patients de continuer leur traitement pendant au moins 6 mois, mais seulement 34 % des patients se rappelaient cette indication et 56 % disaient n'avoir eu aucune instruction.

- Ces patients signalant une consigne d'arrêt de l'ADP avant 6 mois avaient 3 fois plus de chance d'arrêter le traitement précocément (OR 3,12 IC95% 1,21-8,07) que ceux se rappelant une consigne de prise pendant plus de 6 mois.
- Les patients discutant de possibles EI avec leur médecin avaient moins de risque d'arrêter prématurément leur traitement (OR 0,49 IC95% 0,25-0,95).
- Les patients ayant eu moins de 3 consultations de suivi, ayant présenté des EI et n'ayant pas répondu au traitement étaient plus à risque d'arrêter leur traitement.

Cette étude conseillait pour favoriser l'observance des traitement ADP, de donner une information concernant les bénéfices et EI attendus du traitement ADP avant sa mise en place, une information claire sur la durée requise de traitement (voire par écrit) et des consultations de suivi régulières.

#### iv. Prévention d'une levée d'inhibition et passage à l'acte suicidaire

Une des raisons souvent avancées en faveur de l'association ADP+BZD est la prévention de la levée d'inhibition et du risque de passage à l'acte suicidaire en début de traitement ADP **(II.1.B.e.)**.

De nombreuses études ont été menées pour investiguer une possible relation entre l'introduction d'un ADP et l'occurrence d'une tentative de suicide ou d'un suicide réalisé, compilées dans la fiche des ISRS de l'ouvrage Meyers (27) (les études portant sur les adolescents ne sont pas mentionnées).

Il est rappelé que le risque de TS est multiplié par 4 (OR 4,07 IC95% 2,89-5,74) et de suicide réussi par 30 (OR 38 IC95% 6-231) lors des neuf premiers jours de traitement comparé aux semaines suivantes, quelque soit le type de traitement utilisé, cette période est donc particulièrement à risque.

Cependant, ces études ne retrouvent pas de sur-risque de TS ou de suicide réalisé lors de l'utilisation d'ISRS, comparé à d'autres ADP, ou à un placebo :

- Une analyse de 48277 patients retrouve 77 suicides, 0,59% du groupe ISRS (IC95% 0,31-0,87), 0,76% (IC95% 0,49-1,03) du groupe "Autres ADP" et 0,45% (IC95% 0,01-0,89) du groupe Placebo.
- Une analyse au Royaume-Uni ne retrouve pas de lien entre l'utilisation des ISRS (quelque soit la spécialité) et le risque de TS ou de suicide réalisé par rapport au placebo ou à d'autres ADP. L'étude conclut qu'une "modeste augmentation du risque de pensées suicidaires et d'auto-agressivité pendant la prise d'ISRS comparée au placebo ne peut être exclue" et dans cette hypothèse, le NTH serait de 759.
- Il est rappelé qu'au long cours, l'utilisation d'ADP diminue le risque de TS ou de suicide réalisé de 20%.

Le DSM-V (18) mentionne aussi une méta-analyse menée aux États-Unis, regroupant 372 études, 99839 participants, qui a démontré que chez l'adulte, toutes classes d'âge confondues, il n'y avait pas d'augmentation décelable du risque de comportement ou d'idéation suicidaire. Le risque absolu de suicide est de 0,01% chez les patients recevant un antidépresseur dans le cadre d'un essai clinique.

L'étude de Martin (22) rappelle en revanche que l'utilisation de BZD sans ADP dans le cadre d'un EDC expose à un risque suicidaire augmenté : les patients n'ayant pas d'ADP mais une BZD, comparés aux patients avec un ADP, ont un risque augmenté de TS (OR 6,2).

### **Conclusion :**

- L'utilisation de BZD dans le but de limiter le risque de levée d'inhibition et de passage à l'acte suicidaire n'est pas licite.

## **b. Effets Indésirables de cette association**

### **i. Effets Indésirables généraux**

La méta analyse réalisée par la Cochrane (21) a comparé le risque de présenter au moins un EI, ne retrouve pas de différence entre le groupe ADP et le groupe ADP+BZD (RR = 1,05 IC95% 0,90-1,23). Cependant, il existe un nombre d'altérations psychomotrices et de chutes significativement plus importantes dans le groupe ADP+BZD que dans le groupe ADP.

L'étude réalisée par Pollack and al (24) ne retrouvait pas non plus de différence significative quant au risque de présenter au moins un EI entre les groupes ADP+Placebo (68 %), ADP+BZD avec sevrage (85 %) et ADP+BZD sans sevrage (94 %) bien qu'une tendance se dessine (p = 0,08).

Une analyse sur les données de l'étude permet de retrouver une différence significative quant au risque de présenter une sédation entre le groupe ADP (Groupe 1) (27 %) et ADP+BZD (Groupes 1+2) (63 %) (p = 0,007), mais pas de différence quant aux autres EI étudiés (troubles gastro-intestinaux, sexuels, vertige, nervosité, autres, tous).

### **Conclusions :**

- Contrairement à ce qui était attendu aux vues des caractéristiques pharmacologiques de ces traitements, il semble qu'une association ADP+BZD n'expose pas à un sur-risque de présenter un EI, mais augmente le nombre d'altérations psychomotrices et de sédations.
- Ces résultats peuvent cependant être lus d'une autre manière : les patients du groupe ADP ne présentent pas plus de symptômes anxieux ou de troubles du sommeil que dans le

groupe ADP + BZD, l'ajout d'une BZD pour juguler ces symptômes ne semble donc pas efficace.

## ii. Troubles Cognitifs Majeurs

Les troubles neuropsychologiques sont fréquents dans la démence (50% des patients avec troubles cognitifs majeurs présentent également des symptômes dépressifs).

Comme nous l'avons vu dans l'étude (20), les troubles dépressifs apparaissant à un âge avancé sont associés à un risque de troubles cognitifs majeurs augmenté. Que ces deux pathologies présentent des facteurs déclenchants communs ou que la dépression soit un stade prodromal des TCM n'est pas élucidé, mais l'éventualité d'une causalité des épisodes dépressifs dans le développement d'un TCM est écartée.

Une publication de 2017 de Breining and al (28) reposant sur des données de l'Assurance Maladie française a étudié l'exposition aux psychotropes de la population gériatrique française.

10 781 812 patients de plus de 65 ans, dont 440 215 avec des troubles cognitifs, ont été analysés.

Les patients présentant des TCM ont 3 fois plus de risque d'être exposé à des psychotropes :

- Antipsychotique : 15,5 % des patients avec troubles cognitifs contre 2,2 % des patients sans troubles cognitifs (RR 6,44 IC95% 6,39 - 6,48).
- Antidépresseur : 39,5 % des patients avec troubles cognitifs contre 12,6 % des patients sans troubles cognitifs (RR 4,10 IC95% 4,07 - 4,12).
- Anxiolytique : 39,6 % des patients avec troubles cognitifs contre 26,9 % des patients sans troubles cognitifs (RR 1,74 IC95% 1,72 - 1,75).
- Association de 3 psychotropes : 13,8 % des patients avec troubles cognitifs contre 4,9 % des patients sans troubles cognitifs.

Ces coprescriptions sont problématiques puisqu'il est prouvé qu'une association d'antipsychotiques et de sédatifs aggrave la détérioration cognitive et expose à un risque de décès prématuré (28).

Une tendance récente consiste à remplacer l'utilisation de neuroleptiques et de BZD par des ADP.

L'impact cognitif d'une utilisation de BZD au long cours a été évalué dans une méta-analyse regroupant 13 études (29). Les patients inclus ont été exposés à des BZD pendant une période de 1 à 34 ans (moyenne 9,9 ans). L'utilisation chronique de BZD impactait significativement

les performances dans tous les domaines testés : traitement sensoriel, rapidité psychomotrice, mémoire non verbale, analyse visuospatiales, rapidité de traitement de données, capacité à régler des problèmes, attention et concentration, mémoire verbale, intelligence globale, contrôle moteur et performance, mémoire de travail, raisonnement verbal. Plus la BZD était prescrite longtemps, plus l'impact cognitif était majeur.

Cet impact des BZD sur la cognition et notamment l'incidence des TCM a été évalué dans une étude prospective incluant 1063 patients, de 78,2 ans de moyenne d'âge (**30**), exempts de toute démence et de tout traitement par BZD durant au moins les 3 premières années de suivi (pour permettre de prendre en compte toutes les éventuelles covariables biaisant l'analyse). Le suivi total a été de 15 ans.

Durant cette période, 253 patients ont eu un diagnostic de démence attesté par un neurologue (30 dans le groupe BZD soit 32% de ces patients et 223 dans le groupe sans BZD, soit 23% de ces patients).

Les nouveaux utilisateurs de BZD avaient un risque accru de présenter une démence (HR 1,60 IC95% 1,08-2,38) et une durée de suivi sans troubles cognitifs majeurs diminuée ( $p= 0,03$ ), même en ajustant avec la présence d'un trouble de l'humeur HR 1,62 (IC95%1,08-2,43).

Une théorie présente les BZD comme marqueur précoce de démence en étant le traitement des premiers symptômes. Cette hypothèse demeure valide mais ne permet pas entièrement d'expliquer les résultats de cette étude, qui prouve l'implication directe de BZD dans la genèse de troubles cognitifs majeurs. La relation entre psychotropes et TCM est explorée en (**IV.1.E.**).

## **Conclusions :**

- La dépression d'apparition tardive est un facteur de risque de TCM.
- La présence d'un TCM est associée à un haut risque de prescription de psychotropes, souvent en association.
- Les associations de psychotropes favorisent les démences et les décès.
- Les BZD sont une classe médicamenteuse particulièrement problématique, favorisant les démences et ayant un impact dans tous les secteurs de la cognition étudiés.
- Plus l'exposition aux BZD est longue, plus l'impact cognitif est majeur.

L'EDC de la personne âgée constitue donc une entité particulièrement difficile à traiter, puisque pouvant être révélatrice d'une pathologie cognitive sous-jacente, modifiant la réponse au traitement. Une polymédication chez ces patients, bien que pouvant présenter un

bénéfice initialement (**II.2.C.a.**), expose à un risque de démence accru et doit donc être limité au maximum, en particulier dans le temps.

### iii. Chutes et fractures

Les chutes et fractures qui s'ensuivent représentent une problématique prévalente chez la personne âgée, entraînant une forte morbi-mortalité. Elles sont de mécanismes multiples, ostéo-articulaires, vestibulaires, neurosensoriels, cognitifs, iatrogénique... s'additionnant et menant à un risque de chute très augmenté chez la personne âgée par rapport à l'adulte jeune. Comme nous l'avons vu dans la partie (**II.1.B.e.**), les ADP et BZD sont connus pour être promoteurs de chutes.

Par exemple, Hartikainen and al. (**31**) ont réalisé en 2007 une revue de la littérature incluant 29 études :

- Benzodiazépines : 17 études sur 20 retrouvent une association significative entre la présence de BZD et le risque de chute et de fracture.
- Antidépresseurs : 12 études sur 17 retrouvent une association significative entre la présence d'ADP et le risque de chute et de fracture.
- Antipsychotiques : 6 études sur 9 retrouvent une association significative entre la présence d'antipsychotique et le risque de chute et de fracture.
- Antiépileptiques : 3 études sur 4 retrouvent une association significative entre la présence d'antiépileptiques et le risque de chute et de fracture.
- Opiïdes : 1 étude sur 2 retrouve une association significative entre la présence d'opioïdes et le risque de chute et de fracture.
- AntiHypertenseurs : 3 études sur 12 retrouvent une association significative entre la présence d'anti HTA et le risque de chute et de fracture.
- Anticholinestérasiques : l'étude n'a pas permis de faire de lien statistiquement significatif entre la prise de molécules de cette classe thérapeutique et la majoration du risque de chutes et de fractures.

Cette étude rappelle également que le risque augmente avec le nombre de médicaments associés, or la polymédication est fréquente chez la personne âgée (**II.1.A.c.**), notamment pour les psychotropes.

L'étude de la Cochrane (21) rappelle par exemple qu'il existe une augmentation des altérations psychomotrices et du risque de chute dans le groupe ADP+BZD comparé au groupe ADP seul.

Certaines caractéristiques sont à prendre en compte, pouvant encore augmenter ce risque de chute. Par exemple, Van der Hooft and al. (32) ont réalisé une étude cas-témoin nichée dans la cohorte de Rotterdam, visant à évaluer si une utilisation à risque selon les critères de Beers (Annexe 4) menait à une augmentation des chutes par rapport à une utilisation jugée non à risque.

Il n'existait pas de différence significative entre ces deux types d'utilisation (OR 1,02 IC95% 0,75-1,38) mais le risque de fracture était significativement plus important lorsque les doses de BZD étaient plus importantes (OR 1,57 IC95% 1,11-2,18) et les doses prolongées (>14J comparé à <14J) (OR 2.15 IC95% 1.14-4.08) quelle que soit la durée de vie de la BZD.

Il était également noté que les patients du groupe "chute" étaient significativement plus atteints de TCM. Cette relation ADP+BZD et chutes est traitée en (IV.1.G.).

#### iv. Addiction et difficultés de sevrage

Comme vu en II.1.B.e., les BZD et apparentés et certains ADP ont un potentiel addictogène important, entraînant des difficultés de sevrage.

L'étude de la Cochrane (21) rappelle par exemple, qu'environ un tiers des patients sous BZD pendant 4 semaines ou plus présentent une dépendance et que seuls 50% de ceux qui tenteront alors un arrêt y parviendront.

Les facteurs de risque de difficultés de sevrage sont une prescription longue, à hautes doses, avec des BZD de courte durée d'action et un sevrage trop rapide. Concernant le patient, une anxiété, névrose ou symptômes dépressifs importants avant le sevrage, des antécédents d'échec de sevrage, d'usage "récréatifs" d'alcool ou de drogue, sont également des facteurs de risque dans ce cadre.

Une étude retrace les difficultés de sevrage présentées par les patients (21) :

- Groupe 1 : ADP+BZD : 11/41 estiment être en moins bonne santé après le sevrage et 3 patients ont dû être re-traités.
- Groupe 2 : ADP + Placebo : 4/13 estiment être en moins bonne santé après le sevrage et aucun patient n'a dû être re-traité.

Dans cette étude le Nombre de patients pour entraîner un EI (NNH) du sevrage est de 2 (IC95% 1-7). La relation entre addictions et prises d'ADP et BZD est explorée en (IV.1.K.).

## **Conclusions :**

- L'association ADP+BZD présente un intérêt pendant les premières semaines de traitement, mais pas au-delà (**II.2.C.a.**).
- Elle permet également d'améliorer l'observance au traitement ADP (**II.2.C.a.iii.**), mais d'autres méthodes non médicamenteuses ont prouvé leur efficacité dans ce cadre.
- La prévention de la levée d'inhibition et des tentatives de suicides n'est pas un argument valide de coprescription ADP+BZD (**II.2.C.a.iii.**).
- Cette association expose à plusieurs risques :
  - Pas plus de risque de présenter un EI en association qu'en monothérapie antidépressive, mais sur-risque de présenter des altérations psychomotrices (**II.2.C.b.i.**), une sédation, des chutes (**II.2.C.b.iii.**).
  - Les BZD constituent un facteur de risque de troubles cognitifs, ainsi que les coprescriptions de psychotropes (**II.2.C.b.ii.**).
  - Les BZD présentent un fort risque addictogène et leur sevrage est particulièrement difficile (**II.2.C.b.iii.**).
- L'association ADP+BZD dans le but de juguler des troubles anxieux et du sommeil semble contestable.

L'association de BZD et d'ADP doit être utilisée le plus rarement possible, présentant des risques non négligeables, surtout chez les patients âgés. Si une telle prescription est indispensable, la BZD ou apparenté doit être prescrite à dose faible, pour une durée très courte, pour limiter les EI et le risque d'addiction survenant très rapidement. Les utilisations prolongées de cette coprescription sont à proscrire formellement.

## D. Fréquence de l'association antidépresseurs et benzodiazépines

Une étude menée au Canada en 2002 (33) retrouvait une association ADP+BZD chez 49,3% des patients traités par ADP.

Une étude réalisée en France en 2004 (34) retrouvait une coprescription à hauteur de 60%.

La méta-analyse réalisée par Martin (22) répertorie d'autres chiffres :

- Dans une étude réalisée en France, il existait une association ADP+Autre Psychotrope dans 75% des cas (étant dans 80% des cas une BZD).
- Aux USA, les résultats retrouvés varient entre 33% et 42% de coprescriptions ADP+BZD parmi les patients avec ADP.
- Deux cohortes ont été suivies parmi les patients de plus de 65 ans, aux Pays-Bas. 53,2% des patients avec un Imipraminique avaient également une BZD de prescrite dans la première étude et 52,5% dans la deuxième. 56,7% des patients avec un ISRS avaient également une BZD de prescrite dans la première étude et 62,9% dans la deuxième.

### **Conclusion :**

Cette coprescription est très fréquente, entre 30% et 60% des patients avec un ADP ayant également une BZD ou apparenté de prescrite.

## E. Profils des praticiens prescripteurs de Benzodiazépines

Une étude qualitative menée en Norvège (35) auprès de médecins généralistes a eu pour but de déterminer si les praticiens prescrivant beaucoup de BZD (groupe HP) présentaient des caractéristiques différentes de ceux prescrivant modérément (MP) ou peu (LP) cette catégorie de médicaments.

Il s'avère que les trois groupes de praticiens ont sensiblement les mêmes connaissances théoriques, décrivent tous des modes de prescriptions similaires avec une nécessité de sevrage rapide et une difficulté avec ces molécules, d'utilisation devenue quasi "illicite" dans la pratique médicale et la société. Malgré cela, les trois groupes estiment la prescription de BZD parfois indispensable en situation aïgue, cette classe thérapeutique étant jugée "sûre" et

suivent leur expérience personnelle plutôt que les recommandations de bonnes pratiques professionnelles, menant parfois à des prescriptions de durée prolongée.

Les trois groupes de prescripteurs voient leur patients avec BZD de la même manière : des femmes, plutôt âgées, présentant de nombreuses comorbidités psychiatriques, somatiques et psychosociales, obligeant à une prise continue de BZD sur de longues durées, souvent "héritée" d'un précédant médecin.

Les BZD sont alors utilisées pour juguler essentiellement des troubles anxieux et du sommeil, dans le cadre de pathologies dont le diagnostic et les plaintes sont vagues.

Tous décrivent une pratique de la médecine générale complexe, avec de fortes limitations du fait d'un manque de temps, de disponibilité et chaque groupe évalue bien son volume de prescription de BZD.

C'est dans les réponses à cette problématique que semble se trouver la différence entre les groupes de "grands" prescripteurs (HP) et "moyens" et "faibles" (MP et LP) :

- Responsabilité : Les praticiens du groupe HP imputent plus facilement la responsabilité de cette prescription à d'autres, permettant ainsi de se dédouaner des conséquences : patients hérités d'autres praticiens ayant prescrit ces traitements, patients autonomes et responsables de leurs choix de vie, choix de croire et ne pas remettre en cause les dire des patients pour éviter tout jugement.
- Dire non : Les praticiens du groupe HP présentaient plus de difficultés à dire non à leurs patients, à entrer en conflit avec eux et aux contraire les praticiens des groupes MP et LP estiment que savoir dire non est nécessaire et ont moins peur de "perdre" leurs patients et de proposer des traitements alternatifs.
- Vision de la consultation de suivi : les praticiens des trois groupes délèguent parfois l'examen à une infirmière, mais cette pratique atteint 50% dans le groupe HP, tandis que les praticiens des groupes MP et LP sont critiques face à cette pratique, considérant qu'il est important de préserver des réévaluations régulières des patients chroniquement sous BZD. Au contraire, les praticiens du groupe HP considèrent cette étape comme une formalité inutile (l'issue de la consultation étant déjà connue, rien de nouveau n'advenant entre deux consultations) et chronophage (la prescription remplaçant l'écoute, l'explication, le conseil et plus généralement la relation soignant-soigné) et pratiquent plus facilement les renouvellements d'ordonnances directement au secrétariat. Le renouvellement tacite est ainsi considéré comme un gain de temps et d'efforts. Ceci

permet également aux praticiens du groupe HP d'être moins informés des mésusages de leurs patients et ainsi de moins se remettre en cause face à ces pratiques.

- **Résignation** : tous les praticiens se montrent résignés face aux prescriptions chroniques de BZD, mais ce sentiment est plus exprimé dans le groupe HP. Pour les praticiens de ce groupe, les personnes âgées sous BZD de manière chronique ne peuvent pas changer et leur impuissance face à cette situation les fait sortir du dogme "curatif" pour les faire entrer dans le "palliatif" et justifie ainsi la non-réévaluation des prescriptions. Au contraire, les praticiens des groupes LP insistent davantage sur les risques des BZD, leurs EI.

L'étude de Chiranjeev et al. (33) rappelle que le suivi par un psychiatre est significativement associé à une coprescription supérieure ADP+BZD comparé à un suivi par un médecin généraliste (OR 2,5  $p < 0,001$ ). Cette hypothèse est traitée en (IV.1.D.).

Verger et al (34) ont étudié le profil des prescripteurs d'ADP+BZD et de leurs patients. Ces médecins étaient des hommes, rapportant être mal à l'aise dans le traitement des épisodes dépressifs caractérisés et prescrivant cette association lors de la détection d'idée suicidaire ou anxieuses, ou lors d'un codiagnostic de trouble anxieux. Aucune corrélation n'a été trouvée entre l'âge du praticien ou sa formation médicale continue et la proportion de coprescription.

### **Conclusions des parties Pharmacologie et Clinique :**

- L'association ADP+BZD est supérieure à un ADP seul en début de traitement, dans l'EDC ou le TA, mais devient inutile après quelques semaines de traitement, voire potentiellement inférieure à long terme.
- Elle est essentiellement utilisée pour :
  - Juguler des troubles anxieux et du sommeil en début du traitement ADP, cette classe médicamenteuse mettant plusieurs jours voire semaines à agir; cependant, il n'existe pas plus de symptômes anxieux ou de troubles du sommeil dans le groupe ADP que dans le groupe ADP+BZD dans les différentes études, nuanciant cette indication.
  - Limiter certains EI des ADP comme la levée d'inhibition : cette indication n'est pas licite.
  - Améliorer l'observance du traitement ADP et fonctionne dans cette indication, mais d'autres méthodes non médicamenteuses également.

- Elle expose à des effets indésirables, notamment via l'inhibition par les ADP de certains cytochromes impliqués dans le métabolisme des BZD, ainsi que par une augmentation du nombre et de l'affinité des récepteurs aux BZD lors d'une coprescription et des modifications des taux de 5-HT :
  - L'association ADP+BZD n'expose pas à un sur-risque de présenter un EI par rapport à un traitement ADP seul, mais à un risque de sédation, d'altérations psychomotrices et de chutes et fractures majoré.
  - Les coprescriptions de psychotropes et les BZD en particulier constituent un facteur de risque d'apparition de troubles cognitifs.
  - Les BZD ont un fort risque addictogène d'apparition rapide, un tiers des patients prenant cette catégorie de traitements pendant 4 semaines étant à risque addictogène et 50% de ceux-ci ne pouvant pas réussir le sevrage.
- Cette association est retrouvée dans de nombreux pays, avec une prévalence de 30 à 60%.
- Il existe de "grands" et "faibles" prescripteurs de BZD : leur formation et connaissances ne sont pas en cause dans leur pratique professionnelle et les raisons les plus souvent retrouvées sont un problème d'"héritage" de praticiens les précédant, d'un manque de temps pour gérer ces situations, d'une forme de résignation face à ces problématiques chroniques. Il est à noter que les psychiatres prescrivent plus souvent la coprescription ADP+BZD.

Ces différentes considérations nous amènent à émettre des recommandations :

- Ne pas prescrire d'association ADP+BZD ou apparentés en première intention.
- Si nécessité absolue, surtout du fait de troubles anxieux ou du sommeil invalidants en début de traitement ADP, prescrire une BZD pour une durée courte, de quelques semaines au maximum, définie d'avance, après avoir expliqué l'intérêt du traitement ADP et de son maintien pendant une durée suffisante, ses EI possibles (favorisant l'observance) et ceux des BZD.
- La BZD doit alors être prescrits à la dose thérapeutique la plus faible possible.
- Du fait de la difficulté des praticiens à sevrer un patient pour qui la BZD a été initiée par un autre médecin, le prescripteur doit également être le dé-prescripteur de la BZD, avec un schéma de décroissance prévu à l'avance.

### **3. Recommandations**

Après avoir étudié les interactions pharmacologiques entre ces classes médicamenteuses, ainsi que les bénéfices et inconvénients attendus de cette association, nous allons présenter les différentes recommandations de pratiques professionnelles, tant internationales que nationales, traitant de ce sujet.

#### **A. Au niveau international**

##### **a. Épisode Dépressif Caractérisé**

L'Association Américaine de Psychiatrie (APA) a émis en 2010 des recommandations (**36**) sur le traitement des syndromes dépressifs.

L'utilisation de BZD y est facultative, dans les cas où une anxiété ou une insomnie est constatée durant l'épisode dépressif, tout en rappelant que les BZD ne traitent pas les symptômes dépressifs et que leur utilisation doit être limitée, en particulier chez les patients avec risque de co-dépendances.

Il y est spécifié que les benzodiazépines ne doivent pas être l'option pharmacologique de première intention pour les patients avec épisode dépressif caractérisé avec symptômes anxieux, mais peuvent être associées à un traitement antidépresseur si besoin. L'utilisation du plus petit nombre de médicaments possible en association doit être privilégiée et l'APA préconise l'utilisation de médicaments à cibles multiples telle que la Mirtazapine (ADP orexigène et somnifère)

Le groupe anglais NICE (National Institute for Health and Care Excellence) recommande quant à lui en 2009 (avec mise à jour en 2016) (**37**) une possible association ADP+BZD en cas d'agitation, anxiété, insomnie problématique, pour une durée de 2 semaines maximum pour limiter le risque de dépendance. Sont exclus les patients avec symptômes anxieux chroniques.

##### **b. Troubles Anxieux**

Le groupe NICE a également présenté en 2011 (**38**) des recommandations quant au traitement du TAG et TP.

Il conseille l'utilisation d'un ISRS et plus particulièrement de la Sertraline en cas de nécessité de traitement médicamenteux du TAG. L'utilisation de BZD y est déconseillée en première ou deuxième intention sauf dans la prise en charge en aïgu d'une crise.

Les ADP doivent être la seule option thérapeutique pharmacologique dans le traitement du TP au long cours, que ce soit un ISRS (en première intention) ou un Tricyclique type Imipraminique (en deuxième intention), avec réévaluation après 12 semaines de traitement. L'utilisation d'une BZD est associée avec une moins bonne évolution sur le long terme et ne devrait pas être prescrite pour le traitement du TP.

L'International Journal of Psychiatry in Clinical Practice a également émis des recommandations de pratiques professionnelles concernant la prise en charge pharmacologique des TA, TOC, PTSD en 2012 (39) :

- Trouble Panique et Agoraphobie : Les BZD peuvent avoir une place en traitement aïgu d'une crise majeure. Les ISRS et la Venlafaxine sont les traitements de fond de première intention.
- Trouble Anxieux Généralisé : Les ISRS, IRSNA, Pregabaline, sont considérés comme les traitements de première intention. Les BZD ne doivent être utilisées au long cours qu'en cas d'échec des lignes précédentes donc jamais en association aux ADP.
- Anxiété Sociale : Les ISRS et IRSNA sont les traitements de première intention. Les BZD ont mal été évaluées dans ce cadre
- Phobies Spécifiques : Les ISRS peuvent être tentés en cas de troubles sévères.
- Troubles Obsessionnels Compulsifs : Les ISRS et la Clomipramine sont les traitements de première ligne.
- Trouble de Stress Post Traumatique : Les ISRS (Fluoxétine, Sertraline) et la Venlafaxine sont à considérer en premier lieu. L'utilisation de BZD au décours immédiat de la phase de stress est contre-indiquée, pouvant interférer avec le processus normal de récupération.

Une utilisation de BZD en combinaison d'un ADP pendant les premières semaines de traitement pour limiter l'anxiété est proposée. L'utilisation à court terme est la seule justifiée.

Il est rappelé que les BZD n'ont pas d'efficacité dans les traitement des états de stress aigus, dans la dépression, les TOC. Il est également rappelé le risque de réactions paradoxales aux BZD (dépression, idées suicidaires, phobies, agressivité, comportement violent) chez les personnes âgées.

## B. Au niveau national

### a. Épisode Dépressif Caractérisé

Les recommandations de la HAS préconisent depuis 2007 de n'associer une benzodiazépine ou un hypnotique à un antidépresseur dans le cadre d'un épisode dépressif caractérisé que si nécessaire et pour une durée limitée.

Ces préconisations ont été révisées en octobre 2017 (**19**) et l'utilisation de BZD y est encore plus limitée, à deux semaines au maximum, s'il existe une anxiété, une agitation ou une insomnie invalidantes et jamais à titre systématique.

Il y est conseillé de commencer l'antidépresseur à dose faible, d'augmenter lentement jusqu'à une dose minimale efficace et d'attendre 6 à 12 semaines pour évaluer l'efficacité de l'antidépresseur (après obtention de la dose minimale efficace), la réponse aux antidépresseurs est plus lente que chez le sujet jeune. Il y est rappelé que la consultation représente l'acte thérapeutique initial et la nécessité de passer le temps nécessaire pour le diagnostic, suivi et traitement de cette pathologie. La place de la psychothérapie et des mesures hygiéno-diététiques est également soulignée.

### b. Troubles Anxieux

La HAS a émis des recommandations de prise en charge en 2009 (nous présenterons le versant médicamenteux) (**40**) :

- **TAG** : Un ADP en première intention (Paroxétine, Escitalopram, Venlafaxine), ou la buspirone ou prégabaline. Les BZD et l'hydroxyzine ne doivent pas être utilisées en traitement de fond mais peuvent l'être pour de courtes périodes d'exacerbation anxieuse.
- **TP** : ISRS (Paroxétine, Escitalopram, Citalopram) en première intention et un impimpraminique (Clomipramine) en deuxième intention. Les BZD doivent être réservées au traitement de la crise se prolongeant.
- **TAS** : ISRS (Paroxétine, Escitalopram) ou IRSNA (Venlafaxine). Les BZD doivent être réservées au traitement de crises invalidantes.
- **Trouble Phobique** : Aucun médicament n'a l'AMM dans cette indication, les BZD peuvent être utilisées pour des phobies invalidantes, sur une durée limitée.

- TOC : ISRS (Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline) ou Clomipramine. Les BZD sont sans objet dans cette pathologie.
- PTSD : Paroxétine. Les BZD n'ont pas leur place dans cette pathologie.

De plus l'ANSM a, en 2013, émis un rapport ([41](#)) sur l'utilisation des benzodiazépines en France, qui rappelle qu'un tiers des femmes de plus de 65 ans consomment une benzodiazépine anxiolytique et 18% une benzodiazépine hypnotique, que 16% des consommateurs d'anxiolytiques et 17% des consommateurs d'hypnotiques (soit 33% des consommateurs de BZD) prennent leur traitement en continu (délai entre deux délivrances inférieur à 64 jours), 55% au-delà des 3 mois consécutifs, phénomène particulièrement important pour cette étude, puisque le temps d'exposition aux BZD augmente après 65 ans.

## **Conclusions :**

Les recommandations internationales, nationales et nos conclusions précédentes ([II.2.E.](#)) se rejoignent :

- L'association ADP+BZD ou apparentés ne doit jamais être utilisée de manière systématique.
- Elle est justifiée en début de traitement d'un EDC pour quelques semaines au maximum (moins de 4) si les symptômes anxieux, l'agitation ou les troubles du sommeil sont invalidants.
- Elle est admise dans les TA lors de recrudescences anxieuses, pour une durée courte et est contre - productive dans certains cas voire contre-indiquée.
- Puisque présentant de nombreux EI à long terme essentiellement (sédation, troubles psycho-moteurs, chutes, impact cognitif, possible diminution de l'efficacité des ADP) et les BZD étant particulièrement addictogènes, cette association est déconseillée et hors cadre de l'AMM au-delà de 4 semaines dans le cas d'un traitement hypnotique et 12 semaines en cas d'anxiolyse.

Nous allons maintenant étudier la prévalence de la coprescription ADP+BZD ou apparentés dans deux court-séjours gériatriques de l'Hôpital Antoine Charial, puis nous essayerons de déterminer les raisons de cette coprescription, de son maintien dans le temps et d'estimer le nombre de prescriptions de BZD hors AMM, de plus de 3 mois.

### **III. Matériel et Méthode**

#### **1. Matériel**

Pour cette étude nous avons utilisé :

- Logiciel Word™2011.
- Logiciel Excel™2011.
- Logiciel Zotero™.
- Logiciel BiostaTGV™.
- Logiciel Easily™.

#### **2. Méthode**

##### **A. Étude Rétrospective sur le centre Antoine Charial**

###### **a. Type d'Étude**

Nous avons effectué une étude épidémiologique monocentrique rétrospective sur dossiers informatiques.

Le centre d'évaluation était l'hôpital Antoine Charial à Francheville.

###### **b. Autorisations**

Le recueil de données a été réalisé après accord du chef de service du court séjour gériatrique de l'hôpital Antoine Charial, le Dr ALBRAND.

Les avis favorables du président du Comité d'Éthique du CHU des Hospices Civils de Lyon, d'un membre de la Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation des HCL, ainsi que d'un correspondant du service Informatique et Liberté des HCL ont été recueillis, précisant que l'avis du Comité de Protection des Personnes et du Comité d'Éthique n'étaient pas nécessaires pour cette étude, hors cadre de la Loi Jardé.

### **c. Technique de Recueil de données**

Le cahier des entrées des 2 courts-séjours gériatriques, A1 et B1, a été récupéré et toutes les entrées entre le 30/04/16 et le 31/08/16 ont été indexées.

Par la suite, nous avons recueilli les données nécessaires à l'étude à partir des comptes rendus d'hospitalisation présents dans le logiciel des Hospices Civils de Lyon (Easily™).

Il est à noter que le recueil n'a pas été réalisé sur le dossier papier des patients, mais sur leur compte rendu d'hospitalisation. Il existe donc un risque de perte d'information du fait de la synthèse réalisée dans les CRH. Le choix de ne pas utiliser le dossier physique a été fait devant la difficulté de récupération de centaines de dossiers papiers, peu aisés à traiter d'un point de vue logistique (difficulté de relecture, de récupération des dossiers, de temps à synthétiser toutes les informations disséminées...).

Lorsque le dossier patient comportait des compte rendus antérieurs à cette hospitalisation, les données ont été croisées pour permettre un recueil d'informations le plus exhaustif possible. Par contre, les dossiers postérieurs à la date d'hospitalisation sur Antoine Charial n'ont pas été pris en compte.

Certains patients ont été hospitalisés à plusieurs reprises lors de cette période. Lorsqu'ils n'étaient pas intégrés à l'étude (absence d'antidépresseur sur l'ordonnance d'entrée ou de sortie), ils ont été comptabilisés comme plusieurs passages. Lorsqu'ils étaient intégrés à l'étude, ils ont été comptabilisés et traités à une seule reprise, comme un seul patient.

### **d. Informations Recueillies**

Divers types d'informations ont été recueillis pour réaliser cette étude. Le tableau de recueil de données utilisé pour l'étude est présenté en **Annexe 5**, réalisé via le logiciel Excel™.

Les informations et le mode de recueil étaient:

- **Identification** : Nom, prénom, date de naissance, âge.
- **Séjour** : dates d'entrée et de sortie d'hospitalisation et durée de séjour (si un retour à domicile a eu lieu et a échoué, avec une période à domicile inférieure à une semaine, on considère un séjour unique comme la somme des deux hospitalisations), si il s'agit d'un retour à domicile (domicile particulier ou EHPAD/USLD) ou non.
- **Intervenants** : Nom du médecin traitant et du psychiatre si cette information est connue.

- Motif d'hospitalisation.
- Comorbidités : classées en Cardiovasculaire, Pneumologiques, Trouble Cognitif Majeur (est considéré comme TCM si cela est spécifié explicitement dans le dossier ou si le MMS est inférieur à 20 [par convention]), Parkinson, AVC (connu ou séquelle visible sur une imagerie), Épilepsie, Trouble Psychiatrique, Cancer Actif, Chutes à répétition (au moins 3 chutes consignées dans les dossiers), patient Grabataire, Autres Comorbidités.
- Signes et symptômes actuellement présentés par le patient ou présents à domicile immédiatement avant son hospitalisation : Troubles du sommeil, symptômes anxieux ou dépressifs, troubles du comportement dits "positifs" (agressivité, violence, verbale ou physique, cris).
- Addictions : est considéré comme addiction tout tabagisme, ancien ou actif, toute prise d'alcool excédant 3 verres par jour pour les hommes, 2 pour les femmes ou notion d'exogénose passée.
- MiniMentalState : recueil chiffré si l'information est dans le dossier, récupération d'un MMS antérieur si l'information est présente.

Du fait d'un manque de données les patients ont également été répartis (en extrapolant les informations présentes dans le dossier) en 3 groupes :

- MMS supérieur à 25.
- MMS compris entre 20 et 24.
- MMS inférieur à 19.

Pour l'analyse en 3 groupes les patients ayant un MMS dans l'année en cours ont été classés selon ce MMS. Pour ceux ayant un MMS réalisé avant cela ou n'ayant pas de MMS connu, le chiffre a été extrapolé selon certains critères cliniques:

- En l'absence de tout trouble cognitif, de troubles du comportement, sans problèmes d'autonomie, les patients ont été classés dans le groupe MMS >25.
- En présence de troubles du comportement majeurs, de démence considérée comme évoluée, les patients ont été classés dans le groupe MMS <19.
- Les patients présentant un diagnostic de démence, mais sans troubles du comportement, relativement autonomes, avec des troubles impactant peu sur leur mode de vie, ont été classés dans le groupe MMS 20-24.
- Groupe Iso Ressources (GIR) : information recueillie durant l'hospitalisation en cours.
- Geriatric Depression Scale (GDS) : durant l'hospitalisation en cours.

- Dosage sanguin en sortie d'hospitalisation : créatinine, résultat de la formule de Cockcroft, de CKD EPI, stade de la maladie rénale.
- Dosage sanguin : d'albuminémie, de bilirubinémie, du taux de prothrombine, recherche dans le dossier si présence d'une encéphalopathie, d'une ascite.
- Biométrie : recueil du poids de sortie, avec calcul de l'Indice de Masse Corporelle (IMC).
- Recueil de l'ordonnance d'entrée du patient : classée en Antidépresseurs, Benzodiazépines (sont considérés comme benzodiazépines les apparentés benzodiazépines Zolpidem et Zopiclone), Neuroleptiques, Thymo-régulateurs, Traitements symptomatiques de la maladie d'Alzheimer, Inhibiteurs de la Pompe à Protons, AntiHypertenseurs, Antiépileptiques, Tramadol, Digitaliques, Autres.
- Recueil de la durée de prescription : de l'antidépresseur, de la benzodiazépine, en recherchant leur présence sur des ordonnances de sortie dans d'autres compte rendus d'hospitalisation.
- Prescription d'une association d'ADP et de BZD durant l'hospitalisation : ajout d'une Benzodiazépine à un Antidépresseur existant, d'un Antidépresseur à une Benzodiazépine existante, coprescription simultanée.
- Réalisation de 2 groupes de posologies d'antidépresseurs :
  - Inférieur à la dose recommandée ou à dose minimale.
  - Au moins supérieur à la dose minimale recommandée.

Pour effectuer ce classement, ont été pris en compte, le type d'antidépresseur, l'âge du patient, sa clairance de la créatininémie estimée par Cockcroft, la présence d'une hépatopathie (soit par mention explicite dans le dossier, soit extrapolée avec le score de CHILD), son poids.
- Commentaires Divers.

## e. Traitement des données

Pour l'analyse de données, le site BiostaTGV™ a été utilisé.

Les analyses ont été réalisées comme suit :

- **Pour les comparaisons de données qualitatives** :
  - Réalisation d'un test de  $\chi^2$  si toutes les catégories comprenaient plus de 5 occurrences.
  - Réalisation d'un test de Fisher Exact si une des catégorie comprenait moins de 5 occurrences.

- **Pour les comparaisons de données quantitatives :**

Une analyse des données à été faite, montrant une répartition systématiquement non normale, empêchant l'utilisation de tests paramétriques type t de Student. Un test non paramétrique a donc été réalisé pour l'analyse des données dans ce cas, par le Test de Mann Whitney. (voir **Annexe 6**)

- Sexe : le test de  $\chi^2$  a été réalisé.
- Age : le test de Wilcoxon-Mann Whitney a été réalisé
- Durée de Séjour : le test de Wilcoxon-Mann Whitney a été réalisé.
- Suivi par un Psychiatre : le Test de Fisher Exact a été réalisé.
- MMS : pour l'analyse chiffrée, le test de Wilcoxon-Mann Whitney a été réalisé, puis pour le comparatif des 3 classes de MMS extrapolés (<19, 20-24, >25), le test de  $\chi^2$  a été réalisé.
- Présence de Troubles Cognitifs Majeurs : le test de  $\chi^2$  a été réalisé.
- Troubles du Sommeil : le test de Fisher exact a été réalisé.
- Symptômes Anxiodépresseurs : le test de  $\chi^2$  a été réalisé.
- Troubles du Comportement : le test de Fisher Exact a été réalisé.
- Chutes à Répétition : le test de  $\chi^2$  a été réalisé.
- Addictions : le test de  $\chi^2$  a été réalisé.
- Association à un Neuroleptique sur l'ordonnance d'entrée : le Test de Fisher Exact a été réalisé.
- Posologie d'antidépresseurs : le test de  $\chi^2$  a été réalisé.

## **B. Étude de pratiques professionnelles: Questionnaire aux praticiens**

### **a. Type d'Étude**

Nous avons effectué un questionnaire, dans le but d'analyser certaines pratiques professionnelles et de compléter les informations recueillies dans l'étude sur l'hôpital Antoine Charial.

### **b. Informations Recueillies**

Le questionnaire est présenté en **Annexe 7**.

Les questions étaient séparées en deux parties, la première portant sur le cas précis du patient inclus dans l'étude et la deuxième sur la pratique générale de prescription du médecin interrogé.

La première partie est essentiellement constituée de questions à choix fermés, pour permettre de réaliser des analyses statistiques, tandis que la deuxième partie présente des questions plus ouvertes, dans le but de recueillir des informations qui n'auraient pas été envisagées lors de l'étude sur Antoine Charial.

#### **i. Concernant le patient de l'étude**

- Étiez-vous le prescripteur initial de l'antidépresseur?
- Étiez-vous le prescripteur initial de la benzodiazépine (ou apparenté)?
- Votre patient(e) est-il/elle suivi(e) conjointement par un psychiatre?
- Quelle était l'indication de prescription de l'antidépresseur?
  - Épisode Dépressif Majeur
  - Trouble Anxieux ou apparenté
  - Prévention d'une récurrence d'épisode dépressif (trouble dépressif récurrent)
  - Autre
- Quelle était l'indication de prescription de la benzodiazépine (ou apparenté)?
  - Gestion d'un Épisode Dépressif : Prévention d'une levée d'inhibiton
  - Gestion d'un Épisode Dépressif : Potentialisation des effets de l'antidépresseur

- Troubles du sommeil
- Anxiété
- Troubles du Comportement
- Autre
- Recherchez-vous une synergie entre ces traitements (potentialisation des effets propres à chacun des traitements?)
- Quand l'antidépresseur a-t-il été introduit? La benzodiazépine (ou apparenté)?
- Si cette association médicamenteuse a été maintenue plus de 3 mois, quelles en sont les raisons?
  - Persistance de signes de dépression active
  - Persistance de signes anxieux
  - Persistance de troubles du sommeil
  - Crainte d'une rechute à l'arrêt de la benzodiazépine
  - Impossibilité de sevrage de la benzodiazépine
  - Autre

## ii. Concernant la pratique générale

- Quelles situations peuvent-elles vous amener à une coprescription de benzodiazépines (ou apparenté) et d'antidépresseurs?
- Quels sont selon vous les avantages et inconvénients de cette coprescription?
- Associez-vous une benzodiazépine (ou apparenté) lors de l'initiation d'un traitement antidépresseur?
  - Oui, systématiquement
  - Oui, parfois
  - Non, jamais
- Au bout de combien de temps effectuez-vous un arrêt/sevrage de benzodiazépine (ou apparenté) et comment? (ambulatoire/nécessité d'hospitalisation / détails pratiques etc...)
- Si vous n'êtes pas le prescripteur initial de l'antidépresseur, de la benzodiazépine (ou apparenté) ou des deux, vous semble-t-il plus difficile d'arrêter ce traitement?

### **c. Praticiens contactés**

Nous avons tout d'abord dressé une liste de praticiens à interroger :

- Groupe 1 : Les médecins traitants des patients de l'étude sur Antoine Charial (information retrouvée dans les CRH).
- Groupe 2 : Les psychiatres des patients de l'étude sur Antoine Charial (information retrouvée dans les CRH).
- Groupe 3 : Les gériatres de l'hôpital Antoine Charial ayant prescrit une association de benzodiazépine et d'antidépresseur durant l'hospitalisation sur Antoine Charial.
- Groupe 4 : Les psychiatres du Pôle Sujet Agé (PSA) de l'hôpital du Vinatier.
- Groupe 5 : Les gériatres de l'hôpital Pierre Garraud.

Les médecins des trois premiers groupes ont reçu un questionnaire en deux parties, la première concernant leur patient présent dans l'étude et la deuxième sur leur pratique générale de prescription.

Les médecins des deux derniers groupes, n'ayant pas de patient inclus dans l'étude, n'ont reçu qu'un questionnaire présentant les questions sur leur pratique générale de prescription.

### **d. Méthode de recueil d'informations**

Le recueil de données a duré du 23/06/17 au 23/10/17.

Chaque praticien/cabinet de praticiens de l'étude/ CMP des groupes 1 et 2 a été contacté par téléphone (numéros disponibles sur internet).

Chaque praticien des groupes 3, 4, 5 a été contacté directement par mail, via son adresse professionnelle.

Lorsque le praticien acceptait de participer à l'étude, le questionnaire lui était envoyé par mail ou par adresse postale, selon sa convenance.

Plusieurs séries de rappel ont eu lieu, lorsque le praticien acceptait de participer à l'étude mais qu'aucune réponse au questionnaire n'était reçue. Il y a eu au maximum 6 appels par praticien.

## e. Méthode d'analyse des données recueillies

Les réponses aux questions ouvertes ont été repertoriées telles quelles, puis regroupées en catégories, pour permettre leur analyse quantitative.

## C. Évaluation de dossiers choisis

### a. Rédaction des cas cliniques

Les dossiers ayant fait l'objet d'une évaluation sont les 59 de l'étude sur Antoine Charial où une coprescription ADP+BZD était présente, dès l'entrée de l'hospitalisation, ou à la sortie.

Pour la rédaction des cas cliniques, les informations recueillies sont celles présentées dans l'étude sur Antoine Charial, agrémentées de celles recueillies auprès des prescripteurs, lorsque ceux-ci ont répondu au questionnaire.

Les informations sont présentées de la manière suivante :

#### **Cas N°X**

**Contexte** : Âge et sexe du patient. Motif d'hospitalisation. Comorbidités principales et cliniquement pertinentes pour l'étude.

Présence ou absence de troubles cognitifs et MMS si connu.

Présence ou absence d'antécédents psychiatriques.

**Réponse d'un médecin** : si un prescripteur a répondu au questionnaire.

**En hospitalisation** : Présence ou absence de troubles du sommeil, du comportement, de signes anxieux ou dépressifs lors de l'hospitalisation sur Antoine Charial. GDS ou miniGDS si connu.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Raisons de prescription de l'association ADP+BZD avancées par le prescripteur, raisons du maintien de cette coprescription si présente depuis plus de 3 mois, comparaison entre l'évaluation en ambulatoire et en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Ordonnance d'entrée à Antoine Charial, Antidépresseur, Benzodiazépine ou apparenté, neuroleptiques, thymorégulateurs si présents.

**Action Thérapeutique** : Action réalisée lors de l'hospitalisation, différences entre les ordonnances d'entrée et de sortie.

**Commentaire** : Informations complémentaires, contextualisation du dossier avec les informations du CRH d'Antoine Charial, mise en avant de certaines caractéristiques pertinentes pour le dossier en question.

**Comment améliorer** : Propositions d'amélioration de la prise en charge selon les informations du CRH et les réponses du médecin prescripteur si disponible.

**Classement** :

Selon l'AMM : Inadapté / Adapté

Subjectif : Adapté / Améliorable / Inadapté

## b. Étude de l'impact sur les prescriptions du passage en hospitalisation

### i. Informations recueillies

Les traitements et leurs posologies ont été récupérés dans le CRH d'Antoine Charial, avec ajout d'informations complémentaires issues du questionnaire au prescripteur si celui-ci a répondu à l'étude.

Pour toutes les parties, 3 dossiers n'ont pas été pris en compte du fait de la difficulté de leur inclusion

- Cas 18 : Passage d'une monoprescription à une coprescription puis nouvelle désescalade durant cette hospitalisation longue.
- Cas 31 : Un dossier particulièrement complexe avec des informations discordantes entre le gériatre, le psychiatre et le médecin généraliste.
- Cas 57 : Un dossier avec un retour à domicile de 10J durant lequel le médecin de l'EHPAD a introduit des traitements, puis un retour en hospitalisation avec nécessité de gestion de cette nouvelle prescription.

Pour les parties "Étude des doses de BZD prescrites à l'entrée et à la sortie" et " Étude des doses d'ADP prescrits à l'entrée et à la sortie", seuls ont été pris en compte les dossiers pour lesquels une benzodiazépine (pour la première partie) ou un antidépresseur (pour la deuxième partie) étaient présents à la fois sur l'ordonnance d'entrée et de sortie, ne prenant ainsi pas en compte les introductions ou retraits de médicaments.

## ii. Traitement des données

Pour l'analyse de données, le site BiostaTGV™ a été utilisé. Les analyses ont été réalisées comme suit :

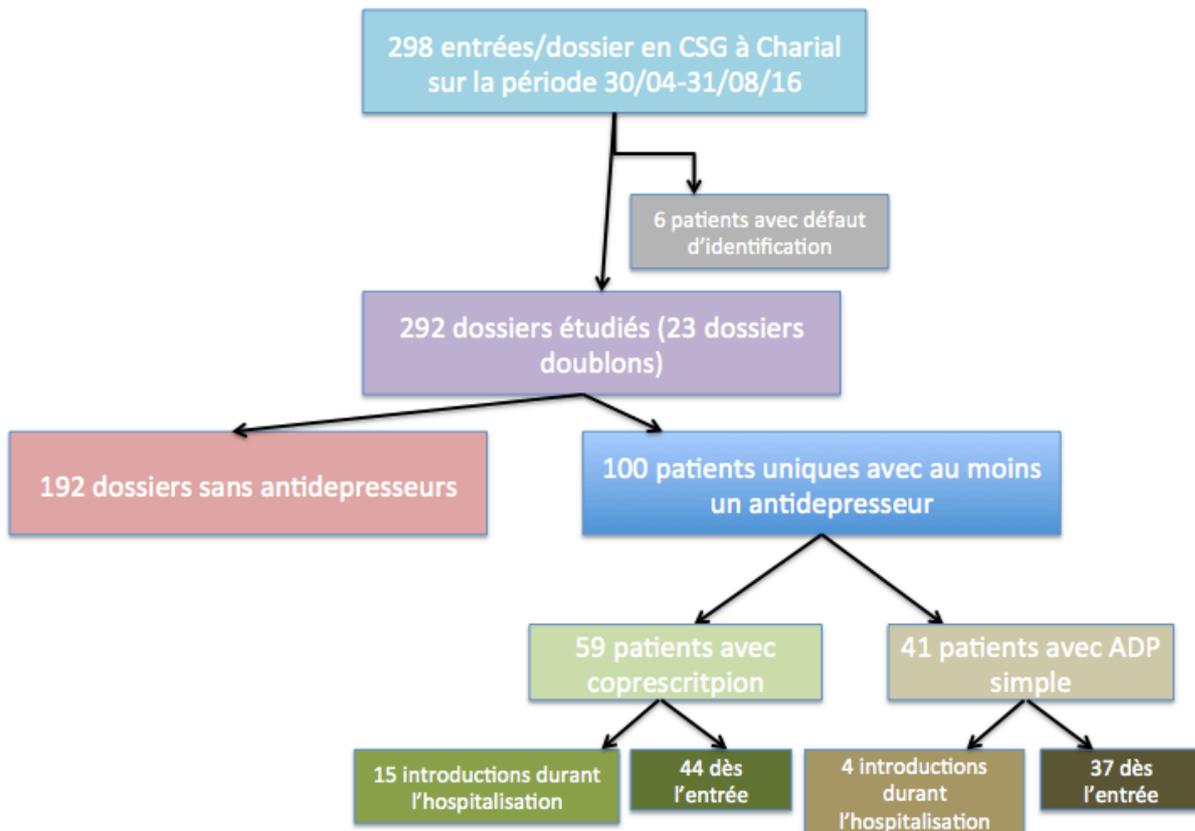
- **Pour les comparaisons de données qualitatives :**
  - Réalisation d'un test de McNemar puisque les données étaient appariées (étude entrée-sortie d'hospitalisation).
  - Proportions de Benzodiazépines prescrites à l'entrée et à la sortie : Le test de McNemar a été réalisé.
  - Proportions de double benzodiazépines prescrites à l'entrée et à la sortie : Le test de McNemar a été réalisé.
  - Proportions d'Antidépresseurs prescrits à l'entrée et à la sortie : Le test de McNemar a été réalisé.
  - Proportions de coprescriptions ADP+BZD en début et en fin d'hospitalisation : Le test de McNemar a été réalisé.

Pour l'évaluation des prises en charges, deux méthodes ont été réalisées :

- Selon l'AMM : ont été considérées comme inadaptées les prescriptions de BZD au-delà de 3 mois, les prescriptions d'antidépresseurs ou de benzodiazépines pour lesquelles il existe une contre-indication spécifiée dans le dossier, les prescriptions pour lesquelles l'antidépresseur n'a pas l'autorisation de mise sur le marché. Dans tous les autres cas, la prescription a été jugée "adaptée selon l'AMM".
- Subjective : une évaluation subjective a ensuite été réalisée, avec classement en prises en charge adaptée, améliorable, inadaptée, ne sait pas. Le classement se base en partie sur les autorisations de mise sur le marché, pondérées par l'évaluation clinique décrite dans le CRH. Il était malheureusement impossible de présenter une grille de lecture complète des données, du fait de la variété des cas rencontrés.

## IV. Résultats

### 1. Étude Rétrospective sur Antoine Charial



- 298 entrées ont été recensées, dont 23 sont une réhospitalisation.
- 6 patients avaient un défaut d'identification et n'ont pas pu être inclus (2,01%).
- 100 patients avaient au moins un antidépresseur, quelque soit son type, soit à l'entrée, soit prescrit durant l'hospitalisation et maintenu à la sortie.
- 59 patients avaient une association d'au moins un antidépresseur et d'une benzodiazépine ou apparenté (Zolpidem Zopiclone) soit à l'entrée soit prescrite durant l'hospitalisation et maintenue à la sortie.
- 86 patients avaient au moins un antidépresseur, quelque soit son type, à leur entrée en hospitalisation.

- 44 patients avaient une association d'au moins un antidépresseur et d'une benzodiazépine ou apparenté (Zolpidem Zopiclone) à leur entrée en hospitalisation.
- 34,2% (100/292) des dossiers analysés comportaient un traitement antidépresseur sur l'ordonnance d'entrée ou prescrit durant l'hospitalisation et maintenu à la sortie.
- 59% (59/100) des patients avec antidépresseurs présentaient une coprescription de BZD ou apparentés.

Variable	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	Analyse Univariée	
			OR IC95%	p
<b>Sexe n (%)</b>				
Femme	26 (63%)	43 (73%)		0,314
Homme	15 (37%)	16 (27%)		
<b>Âge*</b>	<b>86,58</b> / 87 / 5,71 / 75 / 99	<b>84,07</b> / 85 / 6,78 / 68 / 101		0,0498
<b>Durée de Séjour *</b>	<b>15,44</b> / 13 / 12,92 / 5 / 67	<b>20,68</b> / 17 / 13,21 / 5 / 64		0,003
<b>Suivi par un Psychiatre</b>				
NON	40 (97,6%)	46 (78%)	1	0,007
OUI	1 (2,4%)	13 (22%)	11,1 (1,54 - 491,02)	
<b>MMS *</b>	<b>20,77</b> / 20,5 / 5,55 / 6 / 29	<b>17,85</b> / 18 / 6,64 / 3 / 29		0,056
<b>Chutes à Répétition</b>				
NON	29 (70,7%)	32 (54,2%)		0,096
OUI	12 (29,3%)	27 (45,8%)		
<b>Troubles du Sommeil</b>				
NON	37 (90,3%)	38 (64,4%)	1	0,004
OUI	4 (9,7%)	21 (35,6%)	5 (1,49 - 22,12)	
<b>Signes Anxio-Dépressifs</b>				
NON	17 (41,5%)	25 (42,4%)		0,928
OUI	24 (58,5%)	34 (57,6%)		
<b>Troubles du Comportement</b>				
NON	38 (92,7%)	44 (74,6%)	1	0,032
OUI	3 (7,3%)	15 (25,4%)	4,3 (1,09 - 24,69)	
<b>Addictions</b>				
NON	29 (70,7%)	39 (66,1%)		0,625
OUI	12 (29,3%)	20 (33,9%)		
<b>Doses d'ADP</b>				
≤ posologie minimale recommandée	20 (58,8%)	26 (60,5%)		0,884
> posologie minimale recommandée	14 (41,2%)	17 (39,5%)		

## Résultats de l'Étude sur Antoine Charial

\* (Moyenne / Médiane / Écart-Type / Min / Max)

## A. Sexe

Il existe une majorité de femmes, dans les deux groupes. Le sexe ratio est de 1,7 dans le Groupe Antidépresseur, contre 2,7 dans le groupe Antidépresseur+ Benzodiazépine.

L'analyse ne retrouve pas de différence significative pour la variable "Sexe" entre les deux groupes ( $p= 0,314$ ).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
Hommes	15	16	31
Femmes	26	43	69
	41	59	100

## B. Âge

La répartition des patients dans les deux groupes est significativement différente ( $p= 0,0498$ ) mais les 2 moyennes sont très proches, 86,58 ans dans le Groupe Antidépresseur contre 84,07 ans dans le Groupe Antidépresseur + Benzodiazépine.

## C. Durée de Séjour

La répartition des patients dans les deux groupes est significativement différente ( $p= 0,003$ ) et les moyennes semblent cliniquement différentes, 15,44 jours dans le groupe Antidépresseur contre 20,68 jours dans le groupe Antidépresseur + Benzodiazépine (différence de 5,24 jours). La répartition n'étant pas normale, on ne peut cependant pas comparer directement ces moyennes.

## D. Suivi par un Psychiatre

Plus de patients sont suivis par un psychiatre dans le groupe Antidépresseur+ Benzodiazépine (22%) que dans le groupe Antidépresseur (2,4%) et cette différence est statistiquement significative ( $p= 0,007$ ) OR= 11,1 (1,54 - 491,02).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
Pas de suivi par Psychiatre	40	46	86
Suivi par Psychiatre	1	13	14
	41	59	100

## E. Mini Mental State

Il existait de nombreuses données manquantes concernant le MMS : seulement 30 sur 41 étaient connus dans le groupe ADP et 52 sur 59 dans le groupe ADP+BZD. En réalisant un test de Wilcoxon-Mann Whitney sur ces données, les deux groupes apparaissent à la limite de la significativité en terme de distribution ( $p= 0,056$ ).

Du fait de données manquantes, nous avons réalisé une extrapolation via des informations annexes du dossier. En réalisant un test de  $\chi_2$  avec ces nouvelles données, les deux groupes ne sont, une fois encore, pas statistiquement différents ( $p= 0,161$ ).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
$\geq 25$	13	11	24
20 - 24	10	12	22
$\leq 19$	17	36	53
	40	59	99

## F. Troubles Cognitifs Majeurs

Les patients du groupe ADP+BZD présentaient plus souvent un TCM que dans le groupe ADP (74,6% contre 63,4%); cependant, les deux groupes ne sont pas significativement différents pour la variable "Trouble Cognitif Majeur" ( $p= 0,231$ ).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
Pas de TCM	15	15	30
TCM	26	44	70
	41	59	100

## G. Chutes à Répétition

29,3% présentaient des chutes à répétition dans le groupe ADP contre 45,8% dans le groupe ADP + BZD. Les deux groupes ne sont pas significativement différents pour la variable "Chutes à Répétition" ( $p= 0,096$ ).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
Pas de Chutes à Répétition	29	32	61
Chutes à Répétition	12	27	39
	41	59	100

## H. Troubles du Sommeil

Plus de patients présentent des troubles du sommeil actifs dans le groupe ADP+BZD (35,6%) que dans le groupe ADP (9,7%) et cette différence est statistiquement significative ( $p= 0,004$ ) OR=5,03 (1,49- 22,12).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
Pas de Troubles du Sommeil	37	38	75
Troubles du Sommeil	4	21	25
	41	59	100

## I. Signes Anxiodépressifs

Il n'existe pas de différence significative dans les groupes ADP et ADP+ BZD pour la variable "présence de signes anxiodépressifs" (58,5% vs 57,6%  $p= 0,928$ ).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
Pas de Signes Anxiodépressifs	17	25	42
Signes Anxiodépressifs	24	34	58
	41	59	100

## J. Troubles du Comportement

Plus de patients présentent des troubles du comportement dans le groupe ADP+BZD (25,4%) que dans le groupe ADP (7,3%) et cette différence est significative ( $p= 0,032$ ) OR= 4,26 (1,09-24,69).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
Pas de Troubles du Comportement	38	44	82
Troubles du Comportement	3	15	18
	41	59	100

## K. Addictions

29,3% des patients dans le groupe ADP avait une addiction, contre 33,9% dans le groupe ADP+BZD. Les deux groupes ne sont pas significativement différents pour la variable "Addictions" ( $p= 0,625$ ).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
Pas d'Addiction	29	39	68
Présence d'une Addiction	12	20	32
	41	59	100

## L. Association à un Neuroleptique

9,8% des patients dans le groupe ADP avaient une prescription conjointe de neuroleptique à l'entrée, contre 28,8% dans le groupe ADP+BZD. Les deux groupes sont significativement différents quant à cette variable ( $p= 0,025$ ), OR= 3,7 (1,07 - 16,47).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
Pas d'Association à un Neuroleptique	37	42	79
Association à un Neuroleptique	4	17	21
	41	59	100

## M. Doses et Types d'Antidépresseurs

58,8% des patients dans le groupe ADP avaient un antidépresseur prescrit à dose inférieure aux recommandations de la RCP ou à la limite inférieure, contre 60,5% dans le groupe ADP+BZD. Les deux groupes ne sont pas statistiquement différents quand à cette variable (p= 0,884).

	Groupe ADP	Groupe ADP+BZD	
Posologie inférieure ou égale à la posologie minimale recommandée	20	26	46
Posologie strictement supérieure à la posologie minimale recommandée	14	17	31
	34	43	77

ISRS	Escitalopram	19	50	55,6 %
	Citalopram	2		
	Fluoxétine	4		
	Sertraline	10		
	Paroxétine	14		
	Fluvoxamine	1		
IRSNA	Venlafaxine	7	10	11,1 %
	Duloxétine	3		
Imipraminiques	Amitriptyline	5	6	6,7 %
	Clomipramine	1		
Mianserine / Mirtazapine	Mianserine	18	20	22,2 %
	Mirtazapine	2		
Agonistes Mélatoninergiques	Agomélatine	2		2,2 %
Tianeptine		2		2,2 %
<b>Total</b>		<b>90</b>		<b>100 %</b>

### Types d'ADP en entrée en hospitalisation

## N. Durée de Prescription des Benzodiazépines

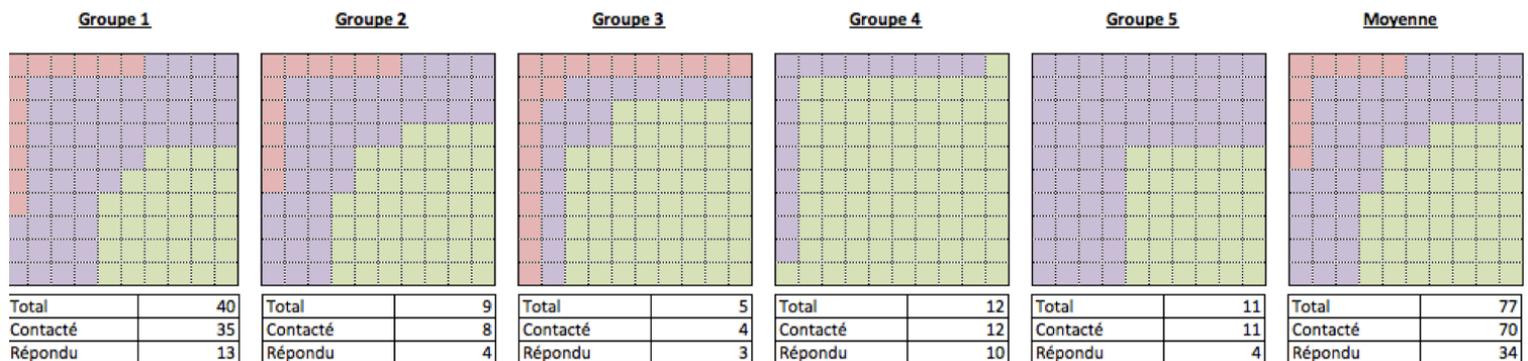
Sur 51 patients ayant une benzodiazépine prescrite sur leur ordonnance à l'entrée, on ne connaissait pas sa durée de prescription dans 51% des cas (26/51), elle était inférieure à 3 mois dans 3,9% des cas (2/51) et inadaptée quelque soit l'indication (>3 mois) dans 45,1% des cas (23/51).

## 2. Étude de pratiques professionnelles : Questionnaire aux praticiens

### A. Taux de réponse

77 praticiens faisaient partie de la liste à contacter.

Les taux de réponse sont présentés dans le diagramme suivant :



- Groupe 1 (40 médecins généralistes des patients de l'étude) :
  - 5 n'ont pas pu être contactés (erreur d'identité, numéro non attribué, médecin noté comme MG mais en réalité spécialiste d'organe, aucune réponse au numéro indiqué sur internet).
  - 22 ont été contactés mais n'ont pas répondu à l'étude, soit par refus (11) soit ont accepté mais n'ont jamais renvoyé le questionnaire malgré plusieurs relances (11).
  - 13 ont répondu au questionnaire (dont un médecin étant le prescripteur pour deux patients de l'étude).
- Groupe 2 (9 psychiatres des patients de l'étude, étant à noter que 4 patients ont dans leur dossier mention d'un suivi par un psychiatre sans nom associé) :
  - 1 n'a pas pu être contacté (numéro non attribué).
  - 4 ont été contactés mais n'ont pas répondu à l'étude, soit par refus (2) soit ont accepté mais n'ont jamais renvoyé le questionnaire malgré plusieurs relances (2).
  - 4 ont répondu au questionnaire.
- Groupe 3 (5 gériatres de l'hôpital Antoine Charial et ayant prescrit une association ADP+ BZD durant l'hospitalisation de leur patient) :
  - 1 n'a pas pu être contacté (changement de lieu de travail).

- 1 a été contacté mais n'a pas répondu à l'étude, ayant accepté de répondre au questionnaire, mais ne l'ayant jamais renvoyé malgré plusieurs relances.
- 3 ont répondu au questionnaire (dont un étant le prescripteur pour 4 patients de l'étude et un autre pour 3 patients).

Parmi les raisons de refus, on note : l'absence de temps pour répondre, le refus systématique de toute étude, l'impossibilité car n'a vu la patiente qu'à très peu de reprises (posant la question de la référence médicale dans ces dossiers complexes).

Il existe uniquement un dossier pour lequel nous avons plusieurs évaluations par plusieurs praticiens (son médecin traitant, son psychiatre et le gériatre). Les réponses pour ce patient n'ont donc pas pu être intégrées aux différentes statistiques.

## **B. Concernant les patients de l'étude**

### **a. Prescripteur Initial**

Seuls 39% (9/23) des praticiens étaient le prescripteur originel de l'antidépresseur et 26% pour la benzodiazépine ou apparenté (6/23).

Il est à noter que seuls 9% (2/23) étaient à l'origine de la prescription des deux médicaments. Les antidépresseurs et encore plus les benzodiazépines sont donc des médicaments ayant tendance à perdurer dans les ordonnances des patients, malgré le changement de praticien.

Un grand nombre d'entre eux a donc à gérer une coprescription qu'ils n'ont pas décidée (21/23 soit 91% des cas de l'étude).

## **b. Indications Initiales**

### **i. De l'Antidépresseur**

Une grande majorité des antidépresseurs étaient initialement prescrits pour traiter un Épisode Dépressif Caractérisé (13/28 soit 46,4%); l'autre indication très souvent rapportée par les prescripteurs était les Troubles Anxieux ou apparentés (10/28 soit 35,7%). Il est à noter que 7,1% (2/28) des prescriptions ont été initiées pour juguler des troubles du comportement.

<b>Indication Initiale de l'ADP</b>		
Épisode Dépressif Caractérisé	13	46,4 %
Trouble Anxieux ou Apparenté	10	35 %
Prévention de récurrence d'EDC	2	7,15 %
PTSD	1	3,6 %
Troubles du Comportement	2	7,15 %
TOTAL	28	100 %

### **ii. De la Benzodiazépine**

L'indication principale de prescription des BZD ou apparentés retrouvée dans cette étude était la gestion de l'Anxiété (15/31 soit 48,4%); les troubles du sommeil représentaient 16,1% des indications rapportées (5/31), tandis que les troubles du comportement étaient mentionnés dans 19,35% des cas (6/31).

<b>Indication Initiale de la BZD ou Apparenté</b>		
EDC : Prévention de Levée d'Inhibition	2	6,45 %
EDC : Potentialisation des effets de l'ADP	2	6,45 %
Troubles du Sommeil	5	16,1 %
Anxiété	15	48,4 %
Troubles du Comportement	6	19,35 %
Sevrage Alcoolique	1	3,25 %
TOTAL	31	100 %

### c. Cinétiques de Prescription

ADP puis ajout de BZD	11	18,64 %
BZD puis ajout d'ADP	16	27,12 %
Introduction Simultanée	7	11,86 %
Inconnu	25	42,37 %
<b><u>TOTAL</u></b>	59	100 %

On note qu'il existe une grande proportion de cinétiques inconnues (42,37%).

Dans les données ayant pu être recueillies, trois situations se dégagent :

- BZD ou apparentés déjà présent, avec introduction secondaire d'un ADP.
- ADP déjà prescrit, avec introduction d'une BZD ou apparenté dans un second temps.
- Introduction simultanée des deux classes thérapeutiques.

### d. Durée de prescription des Benzodiazépines

Le questionnaire réalisé nous a permis de récupérer une partie des réponses manquantes de l'étude sur Antoine Charial concernant la durée de prescription des BZD ou apparentés.

Celle-ci était prescrite depuis :

- Moins de 3 mois dans 15,25 % des cas (9/59).
- Plus de 3 mois dans 45,85 % des cas (27/59).
- Inconnu dans 38,9 % des cas (23/59).

Il est à noter que, parmi les 27 dossiers de praticiens décrivant une décroissance rapide des BZD, 63% (17/27) présentent une coprescription de plus de 3 mois, soulignant ainsi le hiatus entre la théorie et la pratique courante.

## e. Raisons du Maintien d'une coprescription au-delà de 3 mois

Comme nous l'avons vu, l'AMM des BZD et apparentés limite leur utilisation, toutes indications confondues, à 3 mois.

Toute utilisation au-delà de cette limite est donc à investiguer pour analyser les raisons d'une telle prolongation.

Les raisons les plus fréquemment rapportées par les praticiens sont :

- La persistance de signes anxieux dans 36,8 % des cas (14/38).
- La persistance de troubles du sommeil dans 15,8 % des cas (6/38).
- La persistance de signes dépressifs dans 8 % des cas (6/38).
- La persistance de troubles du comportement dans 2,6 % des cas (1/38).
- L'impossibilité de sevrer, que ce soit par crainte de rechute ou par addiction du patient aux benzodiazépines, dans 21% des cas (5+3 /38).

<u>Raison du maintien &gt; 3 mois de la BZD ou Apparenté</u>		
Persistance de signes dépressifs	6	15,8 %
Persistance de signes anxieux	14	36,9 %
Persistance de troubles du sommeil	6	15,8 %
Crainte de rechute à l'arrêt de la BZD	3	7,8 %
Impossibilité de sevrage (addiction incluse)	5	13,3 %
Indication Somatique (ex : Épilepsie)	1	2,6 %
Persistance de troubles du comportement	1	2,6%
Rechute à l'arrêt	2	5,2 %
TOTAL	38	100 %

## **f. Comparaison d'évaluations par différents praticiens**

Nous avons (pour chaque patient chez qui l'information était disponible) comparé l'indication de maintien de coprescription au-delà de 3 mois donnée par le médecin référent (psychiatre ou médecin généraliste) avec l'évaluation clinique du médecin gériatre sur l'hôpital Antoine Charial. En procédant de la sorte, nous constatons que :

- 44% des patients (7/16) avaient été évalués de la même manière par leur médecin ambulatoire et par le gériatre (ex : symptômes dépressifs actifs dans les deux évaluations).
- 38% des patients (6/16) avaient une surévaluation en ambulatoire, comparé aux symptômes rapportés en hospitalisation.
- 18% des patients (3/16) avaient une sous-évaluation en ambulatoire, comparé aux symptômes rapportés en hospitalisation.

En récupérant des données supplémentaires par rapport à l'étude sur Antoine Charial, nous constatons que la proportion des patients suivis par un psychiatre est de 24 % (14/59) contre 22 % (13/59) dans l'étude sur Charial.

## C. Concernant la pratique générale

### a. Situations de Coprescription

Les praticiens, toute spécialité confondue, utilisent une association de BZD et d'ADP en majorité dans une indication d'épisode dépressif caractérisé (42/71 soit 59%), que ce soit pour juguler l'anxiété (25/71 soit 35%) ou les troubles du sommeil (14/71 soit 19,7%) avant que le traitement ADP n'agisse ou dans des cas spécifiques (Dépression mélancolique : 1,4% (1/71), EDC avec agitation 1,4% (1/71) etc..).

Les troubles anxieux constituent l'indication de coprescription dans 5,6% des cas (4/71).

La prévention de la levée d'inhibition représente 15,5% des indications rapportées (11/71).

Il est à noter qu'un praticien évoque la possibilité d'associer ces traitements dans le cadre de l'agitation dans la démence.

<b>Situations de Coprescription</b>		
EDC avec Anxiété (à l'initiation ou avec ADP déjà présent)	25	35,23 %
EDC avec troubles du sommeil (Initiation ADP ou ADP déjà présent)	14	19,7 %
EDC avec critères de gravité	1	1,41 %
EDC avec agitation	1	1,41 %
Dépression Mélancolique	1	1,41 %
Bipolaire	1	1,41 %
Trouble Anxieux (TAG, TP)	3	4,25 %
TAG avec anxiété précédant le traitement	1	1,41 %
Troubles Psychotiques	1	1,41 %
Agitation dans la Démence	1	1,41 %
Comorbidité : Addiction à l'alcool	3	4,25 %
Prévention Levée d'Inhibition à l'introduction ADP ou risque suicidaire	11	15,5 %
Initiation du traitement ADP (sans précision)	3	4,2 %
BZD déjà présente (pas de sevrage en situation aigue)	5	7,0 %
TOTAL	71	100 %

Il est intéressant de souligner que dans 26% des dossiers (7/27), l'indication de coprescription n'est pas une indication "habituelle" du prescripteur en question. Les troubles du comportement, notamment, apparaissent comme une raison de coprescription relativement fréquente alors que les praticiens n'ont pas conscience de cette tendance générale.

Les termes exacts utilisés par les praticiens sont consignés en **Annexe 8**.

## **b. Avantages de la Coprescription**

Les avantages les plus fréquemment rapportés sont la sédation rapide de l'angoisse (15/52 soit 28,8 %), des troubles du sommeil (8/52 soit 15,4 %) dans les EDC, ou de l'angoisse dans les troubles anxieux (2/52 soit 3,8%).

La prévention du risque de levée d'inhibition est également présentée comme un avantage de cette coprescription dans 19,2% des cas (10/52).

À noter qu'un praticien considère cette association comme régulatrice de l'humeur et deux estiment que les deux traitements se potentialisent.

Soulignons que sept praticiens ne notent aucun avantage à une telle coprescription, mais disent la pratiquer régulièrement.

<b>Avantages de la Coprescription</b>		
EDC : Effet rapide sur l'angoisse	15	28,9 %
EDC : Effet rapide sur le sommeil	8	15,4 %
EDC : angoisse insuffisamment contrôlée par l'ADP	1	1,92 %
Régulateur de l'humeur	1	1,92 %
Diminue le risque de levée d'inhibition	10	19,2 %
TAG : effet rapide sur l'angoisse	2	3,83 %
Prévient le Délirium Tremens	1	1,92 %
Potentialisation des effets des médicaments	2	3,83 %
Association facilement maniable	1	1,92 %
Adhésion facilitée au traitement	2	3,83 %
Permet d'utiliser moins de neuroleptiques en cas de délire	1	1,92 %
Aucun ou n'en mentionne aucun	8	15,4 %
TOTAL	52	100 %

Les termes exacts utilisés par les praticiens sont listés en **Annexe 9**.

À noter que 10 praticiens sur 22 (45%) considèrent qu'il existe une synergie entre ADP et BZD.

### c. Inconvénients de la Coprescription

De nombreux effets néfastes de cette coprescription sont notés par les médecins interrogés, parmi lesquels le risque de chute majoré (17/69 soit 24,65 %), les troubles de mémoire induits (8/69 soit 11,6 %), la sédation (6/69 soit 8,7 %), les risques d'effets paradoxaux ou troubles du comportement iatrogène (3/69 soit 4,3 %)

L'accoutumance au traitement (ou la difficulté de sevrage) représente 17,4 % (12/69) des effets indésirables rapportés.

Nous constatons que huit praticiens ne trouvent aucun effet néfaste à une telle coprescription.

<b>Inconvénients de la coprescription</b>		
Chute et Régression psychomotrice	17	24,65 %
Troubles Praxiques	1	1,45 %
Troubles de Mémoire et Impact Cognitif	8	11,6 %
Troubles du Comportement	1	1,45 %
Syndrome Dépressif	1	1,45 %
Effets Paradoxaux	2	2,9 %
Risque de déshinhibition, suicide impulsif	1	1,45 %
Sédation	6	8,7 %
Dépression Respiratoire	2	2,9 %
Effets Indésirables (sans précision)	7	10,1 %
Accoutumance / Difficulté de Sevrage	12	17,4 %
Délaissement de l'ADP (BZD considéré comme traitement de fond)	1	1,45 %
Manque de confiance en soi pour la gestion des syndromes dépressifs, anxieux, insomnie	1	1,45 %
Modification de la réponse à certains ADP	1	1,45 %
Aucun ou n'en mentionne aucun	8	11,6 %
TOTAL	69	100 %

Les termes exacts utilisés par les praticiens sont mentionnés en **Annexe 10**.

### d. Habitudes de prescription et de déprescription

La pratique de la coprescription reste très fréquente :

- 6% (2/34) des praticiens l'utilisent de manière systématique.
- 79 % (27/34) des médecins l'utilisent "Parfois" dans leur pratique courante.
- 15 % (5/34) des praticiens interrogés ne l'utilisent jamais.

Parmi ceux qui l'utilisent, 27 % disent sevrer la BZD "le plus tôt possible" (8/29), 59 % en moins de 3 mois (17/29) et seuls 14 % n'énoncent pas de règle précise de sevrage (4/29).

Seul un praticien considère que ce sevrage est impossible à réaliser en ambulatoire et nécessite une hospitalisation.

La méthode de sevrage, bien que divergeant un peu entre chaque praticien, reste relativement semblable : réévaluation précoce et systématique, tentative de sevrage par palliers de faibles doses de la BZD.

Un praticien suggère le passage d'une BZD en systématique à un "si besoin", avec réévaluation par la suite du nombre de prises effectives.

Seuls deux praticiens envisagent d'avoir recours à un spécialiste pour réaliser ce sevrage.

Enfin, à la question "Si vous n'êtes pas le prescripteur initial de la BZD vous semble-t-il plus difficile d'arrêter ce traitement?", 45 % des praticiens répondaient OUI (15/33).

### 3. Évaluation qualitative de dossiers choisis

Nous avons par la suite étudié les dossiers des 59 patients ayant une coprescription ADP+BZD dans l'étude, ainsi que les modifications thérapeutiques réalisées lors de l'hospitalisation.

Les données recueillies ont été traitées selon le contexte clinique :

- Les contre-indications et adaptations de doses selon les caractéristiques cliniques des patients des traitements utilisés (**II.1.B.g.**).
- Les effets indésirables des traitements utilisés (**II.1.B.e.**).

#### A. Présentation des cas cliniques

##### Cas N°1

**Contexte :** Femme de 68 ans, hospitalisée pour chute et fracture du col du fémur.

Hypertendue, cirrhotique sur alcoolisme non sevré, présente des chutes à répétition.

Troubles Cognitifs sans précision (MMS 22/30), notion d'un AVC pariéto-occipital et d'un trait de personnalité paranoïaque.

**Réponse d'un médecin :** NON

**En hospitalisation :** présente des troubles du sommeil, des signes anxiodépressifs (GDS 12/30) et des troubles du comportement, dans le cadre d'un pré- Delirium Tremens.

**Traitement à l'entrée :** Duloxétine 60mg 1/0/0 sans Benzodiazépine ni Neuroleptique.

**Action Thérapeutique :** Maintien de l'antidépresseur à la même dose, ajout de Seresta 10mg 0,5/0/1.

**Commentaire :** La benzodiazépine a été ajoutée dans le cadre d'un pré délirium tremens, mais laissée pour juguler une anxiété, sans protocole de sevrage prévu.

Le risque de dépendance est majeur dans ce cas.

L'antidépresseur est à posologie minimale recommandée mais est théoriquement contre-indiqué dans ce cas (insuffisance hépatique).

**Comment améliorer :** Ajouter un protocole de sevrage de la BZD, changer d'antidépresseur devant l'échec et la contre-indication. Faire le lien avec le médecin traitant.

**Classement :** Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

## Cas N°2

**Contexte :** Femme de 85 ans, hospitalisée pour un malaise (bradycardie sous neuroleptiques).

Hypertendue, ACFA, insuffisance rénale, antécédent d'un premier malaise sous neuroleptiques, présente des chutes à répétition.

Démence vasculaire (MMS 14/30), syndrome anxiodépressif ancien.

**Réponse d'un médecin :** NON

**En Hospitalisation :** Ne présente pas de troubles du sommeil, pas de signes anxiodépressifs, pas de troubles du comportement.

**Traitement à l'entrée :** Mianserine 60mg 0/0/1, Alprazolam 0,25mg 1/0/1, Zyprexa 5mg 0/0/1.

**Action Thérapeutique :** Arrêt du Zyprexa.

**Commentaire :** Patiente présentant une démence très évoluée, de nombreux facteurs de risque de chute. La BZD a été initiée lors de l'hospitalisation précédente pour anxiolyse, laissée par la suite, plus de 6 mois à dose constante.

L'antidépresseur est à dose supérieure à la posologie recommandée.

**Comment améliorer :** Dosage sanguin de l'antidépresseur pour rechercher un surdosage. Protocole de sevrage de la BZD devant la stabilité clinique. Lien avec le médecin traitant.

**Classement :** Inadapté selon l'AMM, Améliorable.

## Cas N°3

**Contexte :** Patiente de 85 ans, hospitalisée pour maintien à domicile difficile.

Cardiopathie avancée (coronaropathie, hypertension, insuffisance cardiaque droite), insuffisance respiratoire chronique sous OLD, SAOS non appareillé, chutes à répétition ayant mené à une grabatairisation.

Patiente bipolaire, sans troubles cognitifs connus (MMS 26/30).

**Réponse d'un médecin :** NON

**En Hospitalisation :** Troubles du sommeil en hospitalisation, sans signes anxiodépressifs (GDS 9/30) ou troubles du comportement associés.

**Traitement à l'entrée :** Fluoxétine 20mg 2,5/0/0, Oxazepam 10mg 0/0/2, Tercian 100mg 0/0/1,5

**Action Thérapeutique :** aucune

**Commentaire :** ADP à dose supérieure aux recommandations. Traitement inchangé depuis 2 ans en relation avec une bipolarité mal équilibrée, or aucun traitement thymorégulateur n'est prescrit et aucun signe anxiodépressif en hospitalisation. Troubles du sommeil en lien avec le refus d'appareillage du SAOS.

**Comment améliorer :** dosage sanguin de l'ADP pour rechercher un surdosage, sevrage en BZD immédiat. Introduction d'un thymorégulateur. Lien avec le médecin traitant ou le psychiatre.

**Classement :** Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

### Cas N°4

**Contexte :** Patiente de 80 ans hospitalisée pour chute avec traumatisme crânien sans perte de connaissance.

Patiente présentant une HTA, une ACFA, un syndrome d'apnée du sommeil appareillé, des chutes à répétition dans le cadre d'une intoxication alcoolique non sevrée et d'une hypotension orthostatique.

Encéphalopathie vasculaire (MMS 24/30), notion d'au moins deux AIT.

Comme seul antécédent psychiatrique une addiction à l'alcool, le médecin généraliste évoque un trouble anxieux ou apparenté associé.

**Réponse d'un médecin :** OUI

**En Hospitalisation :** Pas de troubles du sommeil, de symptômes anxiodépressifs, de troubles du comportement.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation :** Le praticien a mis en place une coprescription pour juguler des troubles anxieux et du sommeil et les a laissés pour la même raison. Dissociation entre les évaluations ambulatoire et hospitalière.

**Traitement à l'entrée :** Mianserine 10mg 0/0/1, Zolpidem 10mg 0/0/0,5

**Action Thérapeutique :** arrêt de l'antidépresseur, maintien de la BZD à l'identique.

**Commentaire :** L'antidépresseur, à dose infra-thérapeutique, a été arrêté devant l'absence de signes anxiodépressifs (soit mauvais diagnostic initial, soit durée insuffisante de traitement malgré la rémission clinique et antidépresseur n'ayant pas cette indication), mais la BZD a été laissée (en place depuis deux ans). Risque d'addiction majeur.

**Comment améliorer :** Appel au MG pour discuter de l'indication initiale. Majoration de l'ADP si besoin, dans tous les cas pas de nécessité de maintien de la BZD devant l'absence de signes anxiodépressifs ou de troubles du sommeil en hospitalisation et la contre indication : sevrage immédiat.

Échelles de diagnostic de la dépression.

**Classement :** Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

### Cas N°5

**Contexte :** Patient de 77 ans hospitalisé pour syndrome confusionnel post chute.

Comme autres comorbidités, des chutes à répétition.

Il présente une démence de type Alzheimer évoluée (MMS 4/30) et comme seuls antécédents psychiatriques un syndrome dépressif d'ancienneté inconnue et une addiction tabagique. La gériatre conclut à un trouble anxieux dans le questionnaire.

**Réponse d'un médecin :** OUI (gériatre prescripteur)

**En Hospitalisation :** Il existe des troubles du sommeil et du comportement en hospitalisation, mais pas de signes anxiodépressifs.

**Traitement à l'entrée :** Zopiclone 7,5mg 0/0/0/1, Risperdal 4mg 0/0/1

**Action Thérapeutique :** ajout Mianserine 10mg 0/0/2, remplacement Zopiclone par Oxazepam 10mg 0/0/1

**Commentaire :** Trouble cognitif majeur sévère, chutes à répétition connues. L'ADP a été introduit à dose basse, dans le but de juguler des troubles du comportement. Le traitement hypnotique a été remplacé par une BZD à demi vie courte. Le risque d'addiction est majeur.

**Comment améliorer :** dans l'hypothèse d'un trouble anxieux, un ISRS ayant l'AMM dans ce trouble aurait été indiqué. Protocole de sevrage en BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement :** Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

### Cas N°6

**Contexte :** Patiente de 79 ans, hospitalisée pour décompensation diabétique et pyélonéphrite aigue.

Comme principaux antécédents, une HTA, une hypotension orthostatique avec chutes à répétition, un syndrome restrictif, un diabète de type II compliqué d'une insuffisance rénale.

Cette patiente présente un TCM mixte (dégénératif+ vasculaire) (MMS 16/30). Comme seul antécédent psychiatrique connu, un syndrome dépressif. Le MG évoque un trouble anxieux ou apparenté.

**Réponse d'un médecin :** OUI

**En Hospitalisation :** Elle présente des troubles du sommeil actifs en hospitalisation, ainsi que des signes de dépression active (GDS 17/30).

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation :** Le médecin traitant a introduit ces traitements pour juguler une anxiété et des troubles du sommeil et a laissé cette coprescription devant la persistance de ces symptômes. L'évaluation entre l'hospitalisation et l'ambulatoire est semblable, avec des troubles du sommeil dans les deux cas et un MG évoquant de l'anxiété, lorsque le gériatre évoque des symptômes dépressifs.

**Traitement à l'entrée :** Escitalopram 5mg 1/0/0, Lorazepam 1mg 0/0/1

**Action Thérapeutique :** majoration du traitement ADP à Escitalopram 10mg 1/0/0 et arrêt de la BZD.

**Commentaire :** Patiente démente, présentant des signes de dépression active, avec un traitement ADP à dose minimale pour l'âge et les comorbidités. Augmentation du traitement ADP et sevrage de la BZD justifiés (présente depuis 10 ans).

**Comment améliorer :** Lien avec le MG.

**Classement :** Adapté selon l'AMM. Adapté.

## Cas N°7

**Contexte :** Patiente de 91 ans, hospitalisée pour syndrome confusionnel.

Hypertendue, avec une ACFA, une hypothyroïdie, une encéphalopathie sans étiologie retrouvée. Elle présente une démence frontotemporale (MMS 24/30).

Comme seul antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin :** NON

**En Hospitalisation :** La patiente présente des troubles du sommeil en hospitalisation, mais pas de signes anxiodépressifs ou de troubles du comportement.

**Traitement à l'entrée :** Mianserine 30mg 0/0/1, Zopiclone 7,5mg 0/0/1

**Action Thérapeutique :** arrêt de l'antidépresseur et de la benzodiazépine.

**Commentaire :** L'antidépresseur était à posologie intermédiaire, celui-ci et la benzodiazépine étaient présents depuis une durée indéterminée. Devant l'absence de symptômes anxiodépressif, arrêt du traitement.

**Comment améliorer :** Lien avec le MG.

**Classement :** Adapté selon l'AMM. Adapté.

## **Cas N°8**

**Contexte** : Patiente de 82 ans hospitalisée pour adaptation du traitement antidiabétique.

Elle présente essentiellement une HTA, un diabète de type II, une insuffisance rénale chronique, une hypotension orthostatique avec notion de chutes à répétition.

Elle est atteinte d'une démence vasculaire (MMS 21/30).

Elle a comme seuls antécédents psychiatriques connus un syndrome dépressif et une addiction à l'alcool.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Elle présente des troubles du sommeil et des symptômes dépressifs en hospitalisation (GDS 15/30), mais pas de troubles du comportement.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le MG a prescrit des traitements pour juguler des signes dépressifs et anxieux et les maintient devant la persistance des symptômes.

L'évaluation des symptômes en ambulatoire et en hospitalisation est semblable, le MG trouvant la patiente dépressive et anxieuse et le gériatre dépressive avec des troubles du sommeil.

**Traitement à l'entrée** : Escitalopram 20mg 1/0/0, Lorazepam 1mg 0/0/1, Alprazolam 0,25mg 1/J.

**Action Thérapeutique** : Remplacement Escitalopram par Mianserine 30mg 1/0/1, arrêt de l'Alprazolam, maintien du Lorazepam.

**Commentaire** : La patiente présentait des signes francs en hospitalisation, avec un traitement à dose supérieure aux recommandations depuis plus de 20 ans. Il existait cependant un doute quant à l'observance médicamenteuse. Le risque d'addiction est majeur.

L'arrêt d'une des deux BZD limite la iatrogénie.

A noter un sevrage un an auparavant par le gériatre, avec réapparition des BZD sur l'ordonnance lors de cette nouvelle hospitalisation.

**Comment améliorer** : Dosage de l'ADP pour rechercher une mauvaise observance médicamenteuse. Un remplacement par un autre antidépresseur paraît légitime, même si un ISRSNA semblait plus indiqué. Programme de sevrage en BZD. Lien avec le MG.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°9

**Contexte** : Patient de 86 ans hospitalisé pour rectorragies.

Comme principaux antécédents : ACFA, un cancer du bas rectum au stade palliatif, des chutes à répétition.

Il présente une démence avancée type Alzheimer, notion d'AVC également.

Comme seuls antécédents psychiatriques, un syndrome dépressif et une addiction à l'alcool, bien que le MG rapporte également un trouble anxieux.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Il ne présente ni trouble du sommeil, ni signes anxiodépressifs, ni troubles du comportement en hospitalisation.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le MG a prescrit ces traitements pour juguler un tableau anxiodépressif avec troubles du sommeil, la dissociation est complète avec le tableau évoqué par le gériatre, ne retrouvant aucun symptôme.

**Traitement à l'entrée** : Escitalopram 10mg 1/0/0, Zolpidem 10mg 0/0/0/1

**Action Thérapeutique** : aucune

**Commentaire** : Ces deux classes thérapeutiques étaient présentes depuis 3 ans, avec un ADP à dose maximale recommandée, un risque d'addiction majeur.

**Comment améliorer** : Arrêt de la BZD devant l'absence de symptômes en hospitalisation.

Dosage sanguin d'escitalopram pour évaluer un surdosage ou une possibilité d'augmentation si nécessaire. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°10

**Contexte** : Patiente de 86 ans hospitalisée pour AVC ischémique compliqué d'une chute.

Comme principaux antécédents, une HTA, une pemphigoïde bulleuse.

On note une notion de trouble cognitif majeur ancien (MMS 19/30) et d'AVC.

Aucune pathologie psychiatrique n'est connue dans le dossier médical.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Elle présentait des troubles du sommeil, anxieux et du comportement en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Venlafaxine 37,5mg 1/0/0.

**Action Thérapeutique :** Ajout d'Oxazepam 10mg 1/1/1.

**Commentaire :** Patiente démente, présentant des signes anxieux, des troubles du sommeil et du comportement en post AVC, Oxazepam à visée anxiolytique adapté. ADP prescrit pour une raison inconnue, à demi-dose, pas de nécessité de maintien de ce traitement dans ce contexte d'agression cérébrale aigue.

**Comment améliorer :** Protocole de sevrage en BZD. Arrêt de l'ADP. Lien avec le MG

**Classement :** Adapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°11

**Contexte:** Patiente de 79 ans hospitalisée pour IMV au paracétamol.

Comme principaux antécédents, une insuffisance cardiaque aigue dans un contexte d'HTA, d'ACFA, d'IM. Également une insuffisance respiratoire chronique sur BPCO de Stade IV, un épisode d'hyponatrémie, une hypothyroïdie.

Cette patiente présente des troubles cognitifs majeurs (MMS 8/30)

Comme seuls antécédents psychiatriques connus, un syndrome dépressif, ainsi qu'une addiction tabagique sevrée et au seresta.

**Réponse d'un médecin:** NON

**En Hospitalisation:** La patiente ne présente pas de troubles du sommeil ou du comportement en hospitalisation mais des signes anxiodépressifs (GDS 20/30).

**Traitement à l'entrée:** Oxazepam 10mg 2/2/2.

**Action Thérapeutique:** Introduction de Duloxetine 60mg 1/0/0 et diminution de l'Oxazepam 10mg 1/1/1.

**Commentaire:** Patiente présentant un TCM très avancé, dans un contexte d'addiction. Devant un dépistage positif, indication de traitement ADP, avec prudence chez une patiente ayant comme antécédent une hyponatrémie, une HTA, une ICA.

Nécessité de sevrage de la BZD, devant l'addiction et la contre-indication représentée par les troubles ventilatoires majeurs.

A noter que l'Oxazepam avait été arrêté fin 2014 avec mise sous ADP, avec disparition de celui-ci et réintroduction de la BZD en ambulatoire, posant la question de la gestion du dossier par le MT.

**Comment améliorer:** Lien avec le médecin traitant. Sevrage en BZD. Surveillance stricte de la natrémie.

**Classement:** Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°12

**Contexte :** Patiente de 94 ans hospitalisée pour poussée d'insuffisance cardiaque aigue gauche.

Comme principaux antécédents, une myocardiopathie hypertrophique, un RA, une IM de grade II, des OAP, un SCA de type II, une HTA, une ACFA, une AOMI.

Elle présente un Trouble Cognitif Majeur sans précisions (MMS 14/30).

Comme seul antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin :** NON

**En Hospitalisation :** Elle ne présente pas de trouble du sommeil ni du comportement en hospitalisation mais des signes dépressifs actifs (cependant le miniGDS est à 0/4).

**Traitement à l'entrée :** Escitalopram 5mg 1/0/0, Zolpidem 10mg 0/0/1, Risperdal 1mg 0,5/0/0,5.

**Action Thérapeutique :** arrêt de l'ADP et du Risperdal, maintien de la BZD à même dose.

**Commentaire :** Symptômes dépressifs rapportés (mais test de dépistage négatif), ADP à dose minimale recommandée, CI à l'association Escitalopram-Risperidone (allongement QTc)

**Comment améliorer :** Augmentation de l'ADP, sevrage en BZD (pas de troubles du sommeil, pas de signes anxieux), nécessité d'arrêter également le neuroleptique (risque d'allongement du QT avec l'association Escitalopram-Risperidone). Lien avec le médecin traitant.

**Classement :** Adapté selon l'AMM. Inadapté.

## Cas N°13

**Contexte :** Patiente de 80 ans hospitalisée pour vomissements et diarrhées.

Comme principales comorbidités on note une cardiopathie avec hypertrophie septale, une HTA, un IDM stenté.

Comme seuls antécédents psychiatriques on note un syndrome dépressif et une addiction tabagique sevrée.

Il n'existe pas de trouble cognitifs connus (MMS 27/30).

**Réponse d'un médecin :** NON

**En Hospitalisation :** Elle présente des troubles du sommeil, des signes anxiodépressifs en hospitalisation (GDS 11/30), mais pas de trouble du comportement.

**Traitement à l'entrée :** Oxazepam 10mg 1/J, Largactil

**Action Thérapeutique :** Arrêt de l'Oxazépam et du Largactil, remplacement par Miansérine 30mg 0/0/1 et Alprazolam 0,25mg 1/0/1.

**Commentaire :** Patiente symptomatique, sans notion de psychose passée, avec risque d'addiction. Nécessité d'arrêt du largactil, nécessité d'introduction d'un antidépresseur.

**Comment améliorer :** Protocole de sevrage en BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement :** Adapté selon l'AMM. Améliorable.

### **Cas N°14**

**Contexte :** Patiente de 86 ans hospitalisée pour rectorragies.

Comme principales comorbidités on note une HTA, une hypotension orthostatique.

Notion également de troubles cognitifs majeurs (MMS 3/30), associés à une maladie de Parkinson.

Dans ses antécédents psychiatriques on note un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin :** NON

**En Hospitalisation :** Elle présente des signes dépressifs, sans troubles du sommeil, sans troubles du comportement, sans symptômes anxieux.

**Traitement à l'entrée :** Amitriptyline 40mg 1/0/0, Zopiclone 3,75mg 0/0/0/1, Alprazolam

**Action Thérapeutique :** Remplacement Amitriptyline par Sertraline 50mg, arrêt Zopiclone, majoration Alprazolam 0,25mg 1/0/1.

**Commentaire :** Démence très évoluée avec signes de dépression active sans symptômes anxieux ni troubles du sommeil.

Traitement depuis plus de 2 ans en association, avec ADP à des doses inférieures aux recommandations.

**Comment améliorer :** Remplacement d'ADP par un autre présentant moins d'effets anticholinergiques. Sevrage programmé en BZD. Lien avec le MG

**Classement :** Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

### **Cas N°15**

**Contexte :** Patiente de 87 ans hospitalisée pour pneumopathie de base droite et insuffisance cardiaque gauche sur passage en ACFA.

Comme principales comorbidités on note une cardiopathie rythmique, une hypothyroïdie.

Au niveau psychiatrique, on note un syndrome dépressif.

Aucun trouble cognitif rapporté (MMS 26/30).

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Elle présente des signes dépressifs en hospitalisation (GDS 15/30), mais ni troubles anxieux, du sommeil ou du comportement.

**Traitement à l'entrée** : Paroxétine 20mg 1/0/0.

**Action Thérapeutique** : Remplacement Paroxétine par Sertraline 50mg 0/0/1, introduction Zolpidem 10mg 0/0/1.

**Commentaire** : Symptômes de dépression active sans signes anxieux ou troubles du sommeil, avec un ADP à dose minimale recommandée. Le remplacement d'ADP a été réalisé car la patiente était ralentie et apathique.

**Comment améliorer** : Augmentation Paroxétine, pas d'introduction de BZD. Lien avec le MG

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

## **Cas N°16**

**Contexte** : Patient de 80 ans hospitalisé pour bilan gériatrique.

Comme principales comorbidités on note une maladie de Parkinson, une Leucémie Lymphoïde Chronique, une Polyarthrite Rhumatoïde, un diabète cortico-induit.

Troubles cognitifs mineurs (MMS 22/30) retrouvés.

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de signes dépressifs et anxieux en hospitalisation, pas de troubles du sommeil ou du comportement.

**Traitement à l'entrée** : Venlafaxine 37,5mg 1/0/0, Lorazepam 1mg 1/0/0, Clonazepam 10 gouttes 0/0/1.

**Action Thérapeutique** : Remplacement ADP par Mirtazapine 15mg 0/0/1, diminution Clonazepam 5 gouttes 0/0/1, Lorazepam maintenu.

**Commentaire** : Patient présentant des troubles cognitifs mineurs, un risque de chutes, avec des signes actifs dépressifs et anxieux. L'ADP est à dose inférieure aux recommandations. A noter que le patient a refusé le sevrage complet en BZD.

**Comment améliorer** : Majoration du traitement ADP sans obligation de remplacement. Protocole de sevrage de la BZD avec orientation en addictologie discutable. Au minimum nécessité de passage d'une BZD de demi vie longue sur demi vie courte/moyenne. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Améliorable.

### Cas N°17

**Contexte** : Patient de 79 ans hospitalisé pour bilan de chutes.

Pas de troubles cognitifs rapportés (MMS 27/30).

Comme antécédents psychiatriques, on note un syndrome dépressif, une psychose sans précision.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de troubles du sommeil et du comportement en hospitalisation, pas de signes dépressifs et anxieux (mini GDS 0/4).

**Traitement à l'entrée** : Amitriptyline 25mg 0/0/2, Alprazolam 0,25mg 0,5/0,5/0,5, Zopiclone 3,75mg 0/0/1, Tiapridal 50mg 1/1/1.

**Action Thérapeutique** : Diminution Tiapridal 50mg 0/0/1, majoration Alprazolam 0,25mg 0,5/0,5/1. Arrêt Amitriptyline et Zopiclone.

**Commentaire** : Patient suivi pour psychose et dépression, aucun signe de dépression actif, arrêt du traitement ADP à la dose minimale recommandée et de l'hypnotique malgré les troubles du sommeil.

**Comment améliorer** : Lien avec psychiatre et médecin traitant pour dossier compliqué. Sevrage en BZD, sevrage hypnotique dans un deuxième temps. Pas de diminution du neuroleptique.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Inadapté.

### Cas N°18

**Contexte** : Patient de 87 ans hospitalisé pour pneumopathie basale droite.

Comme principales comorbidités, une ACFA, un AIT, une rétention aigue d'urines, une pyélonéphrite, une TVP avec EP lors de cette hospitalisation.

Notion de troubles cognitifs majeurs (MMS 13/30).

Comme principaux antécédents psychiatriques, on note simplement une addiction alcoolotabagique.

**Réponse d'un médecin** : OUI (gériatre)

**En Hospitalisation** : Pas de troubles du sommeil, dépressif ou anxieux notés en début d'hospitalisation, mais présence de troubles du comportement.

**Traitement à l'entrée** : Paroxétine 20mg 0/0/0,5

**Action Thérapeutique** : ajout Seresta 10mg 0/0/1 puis sevrage de tout, introduction et maintien Clorazepate 20mg 1/0/1.

**Commentaire** : Le médecin gériatre constate lors de la longue hospitalisation avec grabatérisation un syndrome dépressif apparaitre, avec anxiété, dépression et majoration des troubles du comportement, raison de l'introduction de la benzodiazépine. Par la suite, du fait d'une iatrogénie, arrêt de l'ADP (à dose inférieure à la dose minimale recommandée) et de l'Oxazepam, laissant le Clorazepate en place. Risque d'addiction important.

**Comment améliorer** : Remplacement d'une BZD de demi-vie longue par une de demi-vie courte pour éviter la iatrogénie. Lien avec le MG

**Classement** : Inclassable.

## **Cas N°19**

**Contexte** : Patient de 72 ans hospitalisé pour bilan de chutes.

Comme principales comorbidités on note une ACFA, une HTA, une AOMI, une cardiopathie ischémique stentée, un diabète de type II, des chutes à répétition.

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif ainsi qu'une intoxication alcoolotabagique.

Pas de troubles cognitifs (MMS 29/30).

**Réponse d'un médecin** : OUI (gériatre)

**En Hospitalisation** : Pas de trouble du sommeil ou du comportement en hospitalisation, présence de signes anxio-dépressifs (miniGDS 4/4).

**Traitement à l'entrée** : Diazepam 10mg 0/0/1.

**Action Thérapeutique** : Introduction Escitalopram 10mg 1/0/0, remplacement BZD par Oxazepam 10mg 0/0/1.

**Commentaire** : Patient présentant un risque de chute et d'addiction majeur. Syndrome anxiodépressif actif, nécessitant un traitement. Remplacement d'une BZD de demi-vie longue par une de demi-vie courte, à plus faible dose.

**Comment améliorer** : Protocole de sevrage en BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°20

**Contexte** : Patiente de 79 ans hospitalisée pour bilan d'un tableau confuso-hallucinatoire.

Comme principaux antécédents on note une insuffisance respiratoire mixte, une maladie de Parkinson, des chutes à répétition.

Également notion de trouble cognitif majeur sans précision (MMS 20/30).

Plusieurs antécédents psychiatriques, syndrome unipolaire, 6 tentatives de suicide.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Pas de troubles du sommeil en hospitalisation ni de signes anxieux, mais présence de signes dépressifs (GDS 22/30) et de troubles du comportement.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le MT a prescrit ces traitements pour signes dépressifs et anxieux et les a maintenus devant l'absence d'amélioration. Les évaluations en ambulatoire et en hospitalisation sont similaires, le gériatre trouvant que la patiente présente des troubles dépressifs et du comportement (mais pas anxieux).

**Traitement à l'entrée** : Duloxétine 60mg 1/0/0, Agomélatine 25mg 0/0/1, Alprazolam 0,25mg 1/1/1, Lormetazepam 2mg 0/0/1.

**Action Thérapeutique** : Diminution de l'Alprazolam 0,25mg 1/1/1 uniquement si anxiété, arrêt Lormetazepam

**Commentaire** : Patiente entrée pour confusion sur démence, avec signes dépressifs francs, malgré une coprescription durant plus de 10 ans de deux antidépresseurs (un à dose minimale recommandée et un contre-indiqué pour cette patiente) et de deux BZD. A noter que la patiente est suivie par un psychiatre et que son médecin traitant n'est pas au courant. Arrêt d'une BZD de demi-vie longue.

**Comment améliorer** : Arrêt de l'ADP contre-indiqué (Agomélatine). Augmentation de la Duloxétine, dosage sanguin à la recherche d'un surdosage. Sevrage en BZD. Appel pour coordination avec le psychiatre et le MT.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

## Cas N°21

**Contexte** : Patiente de 80 ans hospitalisée pour bilan de chutes et troubles psychocomportementaux.

Comme principales comorbidités, une épilepsie, une néoplasie mammaire, avec métastases en fosse cérébrale postérieure, hépatiques, osseuses. Présence d'un Trouble Cognitif Majeur (MMS 17/30) sans précision. Aucun antécédent psychiatrique connu.

**Réponse d'un médecin** : OUI (gériatre)

**En Hospitalisation** : Présence de troubles du sommeil, dépressif (miniGDS 4/4) et du comportement, sans signes anxieux en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : 0

**Action Thérapeutique** : introduction Mirtazapine 30mg 0/0/1 et Clorazepate initialement, relayé par Oxazepam 10mg 0,5/0/1.

**Commentaire** : Patiente présentant un trouble cognitif majeur avec tumeur cérébrale et épilepsie réactionnelle, avec signes actfs de dépression. Introduction d'une coprescription pour traiter le syndrome dépressif et juguler les troubles du comportement, sans que l'on sache si ceux-ci précèdent l'EDC (troubles psychocomportementaux de la démence) ou sont concomittants (dépression avec caractéristiques psychotiques).

**Comment améliorer** : prévoir sevrage en BZD. Appel au médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°22

**Contexte** : Patiente de 88 ans hospitalisée pour asthénie, grabatérisation, décompensation diabétique.

Comme principales comorbidités, on note une myocardopathie ischémique et hypertensive, une escarre sacrée de stade IV, un diabète de type II.

La patiente présente un trouble cognitif majeur mixte dégénératif type Alzheimer et vasculaire (MMS 10/30).

Pas d'antécédent psychiatrique connu.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Pas de troubles du sommeil, pas de signe dépressif ou anxieux en hospitalisation mais présence de troubles du comportement.

**Traitement à l'entrée** : Mianserine 30mg 0/0/1, Oxazepam sans précision de dose.

**Action Thérapeutique** : arrêt des deux traitements.

**Commentaire** : Patiente présentant un TCM avancé, sans signes en faveur d'un tableau dépressif, anxieux ou troubles du sommeil à l'entrée, troubles du comportement vraisemblablement en rapport avec des troubles psychocomportementaux de la démence. Arrêt de thérapeutiques potentiellement iatrogènes.

**Comment améliorer** : Discuter introduction d'un neuroleptique type Risperidone à faible dose.

Lien avec le MG

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Adapté.

### Cas N°23

**Contexte** : Patiente de 90 ans hospitalisée pour troubles de la marche et altération de l'état général. Comme principales comorbidités on note une cardiopathie mixte hypertensive, rythmique, ischémique tritronculaire avec insuffisance cardiaque, une fibrose pulmonaire, un AVC, une gammopathie, une hypothyroïdie, une hypotension orthostatique.

Elle présente des troubles cognitifs majeurs sans précision (MMS 20/30).

On note comme antécédent psychiatrique un syndrome dépressif, ainsi qu'une addiction alcoolotabagique sevrée. La médecin traitant fait part d'un Trouble Anxieux comme pathologie ayant motivé la mise en place de l'ADP.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Elle présente des troubles anxieux, pas de signes dépressifs (miniGDS 0/4), du sommeil, du comportement.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : L'ADP a été introduit pour un trouble anxieux persistant, avec apparition par la suite de troubles du sommeil. L'évaluation en ambulatoire est sensiblement la même qu'en hospitalisation, sauf pour le sommeil, la patiente s'en plaignant à domicile et rien n'étant constaté en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Escitalopram 5mg 1/0/0, Lorazepam 1mg 0/0/1

**Action Thérapeutique** : Remplacement ADP par Mianserine 30mg 0/0/1 et BZD pour Alprazolam 0,25mg 0,5/0/0,5

**Commentaire** : Patiente polypathologique (dont pulmonaire), avec troubles de la marche, risque majeur d'addiction, trouble cognitif majeur, un traitement par ADP d'introduction récente (inférieure à 3 mois), à posologie minimale recommandée, mais au long cours par BZD (supérieur à 2 ans), avec signes anxieux actifs.

**Comment améliorer** : Garder un ADP ayant l'indication dans les troubles anxieux, augmenter la dose, dosage thérapeutique par la suite. Protocole de sevrage en BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté pour l'AMM. Inadapté.

## Cas N°24

**Contexte** : Patiente de 83 ans hospitalisée pour lombalgies invalidantes post chute.

Comme principales comorbidités on note une HTA, un RA, un AVC, des chutes à répétition.

Notion de trouble cognitif majeur sans précision (MMS 20/30)

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : La patiente ne présente pas de troubles du sommeil, du comportement, de signes anxiodépressifs en hospitalisation (GDS 10/30).

**Traitement à l'entrée** : Escitalopram 10mg 1/0/0, Bromazepam 6mg 0/0/0,25

**Action Thérapeutique** : arrêt du Bromazepam.

**Commentaire** : Patiente démente avec chutes à répétition, sans symptômes en hospitalisation, avec ADP à posologie maximale pour l'âge.

**Comment améliorer** : Réévaluation à distance de la nécessité d'un ADP. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Adapté.

## Cas N°25

**Contexte** : Patiente de 85 ans hospitalisée pour agitation, avec découverte d'un BAV3.

Comme principales comorbidités on note une HTA, une ACFA, un BAV3, un syndrome d'apnée du sommeil appareillé, une polyarthrite rhumatoïde, des chutes à répétition.

Notion de trouble cognitif majeur type maladie d'Alzheimer.

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif, une addiction tabagique ancienne sevrée.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Troubles du sommeil, du comportement et symptômes anxieux, pas de symptômes dépressifs.

**Traitement à l'entrée** : Sertraline 25mg 0/0/1, Oxazepam 10mg 1/0/1, Tiapridal 7 gouttes 3/J

**Action Thérapeutique** : Remplacement ADP par Mianserine 30mg 0/0/1, majoration Oxazepam 10mg 1/1/2.

**Commentaire** : Patiente polypathologique avec troubles cognitifs majeurs, symptômes invalidants, hallucinations visuelles, traitement ADP à dose inférieure à la dose minimale

recommandée, avec coprescription depuis plus de 4 mois. Risque d'addiction majeur. Contre indication à la benzodiazépine (SAOS).

**Comment améliorer** : Remplacement par un ADP sédatif justifié, sevrage en BZD (contre indication). Réévaluation à distance de la nécessité d'un potentiel neuroleptique type Risperdal. Lien avec le MG

**Classement** : Inadapté pour l'AMM. Inadapté.

## Cas N°26

**Contexte** : Patiente de 85 ans hospitalisée pour chutes à répétition et maintien à domicile difficile. Comme principales comorbidités, une HTA, une hypotension orthostatique, une maladie de Parkinson, un AVC.

On note un trouble cognitif majeur, supposé être une maladie à Corps de Lewy (MMS 17/30).

Comme antécédents psychiatriques, un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Pas de troubles du sommeil ni du comportement, pas de signes anxieux, mais signes dépressifs présents en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Paroxétine 20mg 0,5/0/1

**Action Thérapeutique** : ajout Alprazolam 0,25mg 0/0/1.

**Commentaire** : Démence évoluée et d'évolution rapide, pas de signes anxieux ni de troubles du sommeil mais signes dépressifs actifs. Antidépresseur à posologie moyenne recommandée.

**Comment améliorer** : Augmentation de la dose d'ADP, pas de BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté pour l'AMM. Inadapté.

## Cas N°27

**Contexte** : Patiente de 68 ans hospitalisée pour asthénie.

Comme principales comorbidités une HTA, un syndrome d'apnée obstructive du sommeil, un cancer du sein, une hypothyroïdie.

On note un trouble cognitif majeur (MMS 18/30)

Comme antécédent psychiatrique, une bipolarité, avec récurrences d'épisodes dépressifs d'après le psychiatre.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Présence de troubles du sommeil, mais pas du comportement, ni symptômes anxiodépressifs (miniGDS 0/4).

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Son psychiatre a introduit le traitement pour juguler une anxiété et des troubles du sommeil, l'a laissé pour l'anxiété (mais le traitement est un hypnotique), avec une crainte de rechute à l'arrêt.

L'évaluation en hospitalisation est différente de celle en ambulatoire, le gériatre estimant que la patiente présente des troubles du sommeil sans anxiété et son psychiatre l'inverse.

**Traitement à l'entrée** : Miansérine 30mg 0/0/1, Zopiclone 7,5mg 0/0/0/1, Teralithe.

**Action Thérapeutique** : arrêt de l'apparenté BZD

**Commentaire** : Patiente présentant un TCM, un syndrome d'apnée du sommeil (CI aux BZD), entraînant un trouble du sommeil avec stabilité de sa pathologie psychiatrique, avec un thymorégulateur et un ADP à posologie moyenne recommandée. La coprescription datait de plusieurs années. A noter un premier sevrage s'avérant un échec avec réintroduction d'Imovane à domicile.

**Comment améliorer** : Appel au MT et au psychiatre. Dosage lithémie sanguine. Discussion retrait de l'ADP par la suite.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Adapté.

## Cas N°28

**Contexte** : Patient de 84 ans hospitalisé pour dyspnée.

Comme principales comorbidités, une cardiopathie ischémique stentée et valvulaire avec RVA sur IA post EI, anévrysme de l'aorte thoracique, maladie de Parkinson avec chutes à répétition, une anémie ferriprive chronique.

Notion de trouble cognitif majeur sans précision (MMS 15/30).

Pas d'antécédent psychiatrique connu.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Le patient ne présente aucun signe dépressif, anxieux, de trouble du sommeil ou du comportement en hospitalisation (mais miniGDS 2/4).

**Traitement à l'entrée** : Duloxétine 30mg 1/0/0, Zopiclone 3,75mg 0/0/0/1

**Action Thérapeutique** : majoration Zopiclone 7,5mg 0/0/1.

**Commentaire** : Patient présentant un TCM, polyopathologique, sans aucun signe en hospitalisation. Arrêt de la BZD en hospitalisation dans l'année précédente, avec réintroduction en médecine interne par la suite (7 mois avant l'hospitalisation actuelle) sans modification par le médecin traitant par la suite.

Coprescription durant plus de 6 mois, avec un ADP à dose inférieure à la dose minimale recommandée.

**Comment améliorer** : Sevrage de la BZD, augmentation de l'ADP si nécessaire. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté pour l'AMM. Inadapté.

## Cas N°29

**Contexte** : Patiente de 81 ans hospitalisée pour troubles cognitifs d'aggravation récente avec hallucinations.

Comme principale comorbidité, un AVC.

Notion de trouble cognitif majeur sans précision (MMS 18/30).

Comme unique antécédent psychiatrique, un trouble anxieux décrit par le MT.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Présence de troubles du sommeil et de symptômes anxieux en lien avec ses hallucinations visuelles, pas de signes dépressifs ou de troubles du comportement.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le médecin traitant a mis en place ces traitements il y a des années pour juguler des symptômes anxieux et les a laissés devant la persistance de ces symptômes.

L'évaluation est similaire entre l'hospitalisation et l'ambulatoire (trouble du sommeil non décrit par le MT).

**Traitement à l'entrée** : Paroxétine 20mg 0,5/0/0, Prazepam 10mg 1/0/0

**Action Thérapeutique** : arrêt ADP et BZD. Introduction d'Haldol.

**Commentaire** : Traitement ancien d'un trouble anxieux (BZD depuis 7 ans ADP depuis 4 ans à dose minimale recommandée) avec persistance de signes anxieux.

Recrudescence de l'anxiété devant des hallucinations visuelles récentes.

Le CRH fait mention d'une coprescription récente pour juguler ces hallucinations, non pris par la patiente, à l'opposé de ce qui est décrit par le MG (traitement bien plus ancien, introduit pour d'autres raisons).

**Comment améliorer** : Bilan cognitif et imagerie cérébrale, biologie (les hallucinations visuelles sont rarement psychiatriques). Lien avec le médecin traitant. Devant des hallucinations récentes et une suspicion de non observance, hypothèse d'hallucinations iatrogènes sur syndrome de sevrage : reprise du traitement antérieur voire majoration, puis dans un second temps introduction de neuroleptique. Protocole de sevrage en BZD à prévoir.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Inadapté.

### **Cas N°30**

**Contexte** : Patiente de 90 ans hospitalisée pour altération de l'état général, diarrhées et vomissements.

Comme principales comorbidités, un OAP sur passage en ACFA, une HTA, une hépatite aigue iatrogène sur fond de cirrhose stéatosique, une hypothyroïdie, une IRA fonctionnelle.

Trouble cognitif mineur probable (MMS 23/30)

Pas d'antécédent psychiatrique connu.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Aucun signe dépressif, anxieux, de trouble du comportement ou du sommeil en hospitalisation (GDS 13/30).

**Traitement à l'entrée** : Paroxétine 20mg 0/0/0,5, Oxazepam 10mg 0/0/1

**Action Thérapeutique** : aucune

**Commentaire** : Patiente très âgée, polypathologique, sans aucun signe anxieux ou du sommeil en hospitalisation, avec une coprescription de plus de 6 mois et antidépresseur à dose inférieure à la dose minimale recommandée. Notion d' "impossibilité de sevrage de la BZD".

**Comment améliorer** : Sevrage complet en BZD et adresser en addictologie si nécessaire. Lien avec le médecin traitant. Sevrage en ADP à discuter dans un second temps. Lien avec le MG

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°31

**Contexte** : Patiente de 81 ans hospitalisée pour AEG et confusion.

Comme principales comorbidités, une cardiopathie ischémique (IDM), hypertensive, rythmique (ACFA), une hypotension orthostatique avec chutes à répétition, un AVC.

Notion de trouble cognitif majeur type démence vasculaire (MMS 17/30).

Aucun antécédent psychiatrique connu, mise à part une addiction tabagique sevrée et consommation d'alcool modérée.

Le gériatre conclut à un trouble anxieux, le psychiatre à un épisode dépressif caractérisé et le médecin traitant à une situation stabilisée, avec un ADP pour prévenir une récurrence dépressive chez une patiente présentant des troubles dépressifs récurrents.

**Réponse d'un médecin** : OUI (gériatre, MG, psychiatre)

**En Hospitalisation** : La patiente ne présente aucun signe anxiodépressif, trouble du comportement ou du sommeil.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le psychiatre considère que la BZD a été instaurée pour juguler des symptômes anxieux et troubles du sommeil et l'a laissée pour les troubles du sommeil, quant au MG, il continue de la prescrire pour juguler l'anxiété.

La dissociation avec le tableau présenté en hospitalisation est complète (absence de tout symptôme).

**Traitement à l'entrée** : Zolpidem 10mg 0/0/1.

**Action Thérapeutique** : introduction Mianserine 30mg 0/0/1, remplacement Zopiclone 7,5mg 0/0/1.

**Commentaire** : Dossier particulièrement compliqué, avec de nombreux intervenants, patiente au risque d'addiction majeur. Un ADP est en réalité mis et retiré de manière itérative depuis une quinzaine d'années, avec une BZD présente en continu. Sur l'hospitalisation actuelle, aucun signe présent et pourtant prescription d'ADP, possible erreur du CRH.

**Comment améliorer** : sevrage en BZD. Appel pour concertation avec le psychiatre et le MG.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inclassable.

## Cas N°32

**Contexte** : Patient de 78 ans hospitalisé pour toux et encombrement.

Comme principales comorbidités, une HTA, un Syndrome parkinsonien Plus, un AVC, une pemphigoïde bulleuse, une maladie de Paget.

Aucun trouble cognitif connu.

Aucun antécédent psychiatrique connu mises à part une addiction tabagique sevrée et une consommation d'alcool modérée.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Aucun signe anxiodépressif, trouble du sommeil ou du comportement en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Mianserine 10mg 0/0/1, Alprazolam 0,25mg 0/0/0,5

**Action Thérapeutique** : augmentation Mianserine 30mg 0/0/1.

**Commentaire** : Patient avec une coprescription depuis plus de 2 ans, avec un ADP à dose inférieure à la dose minimale recommandée, sans aucun signe en hospitalisation. Risque d'addiction majeur.

**Comment améliorer** : Sevrage en BZD et arrêt ADP. Lien avec le MG

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

### Cas N°33

**Contexte** : Patiente de 87 ans hospitalisée pour pneumopathie d'inhalation.

Comme principales comorbidités, une HTA, une BPCO, un asthme,

Pas de notion de trouble cognitif majeur.

Comme antécédents psychiatriques, un syndrome anxiodépressif, un trouble anxieux avec Trouble Phobique et TOC. Notions de multiples IMV.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de troubles du sommeil, de symptômes dépressifs et anxieux en hospitalisation, sans troubles du comportement.

**Traitement à l'entrée** : Paroxétine 20mg 1/0/0, Mianserine 60mg 0/0/1 Alprazolam 0,5mg 1/0,5/1

**Action Thérapeutique** : arrêt paroxétine, diminution de l'Alprazolam 0,5mg 0,5/0,5/1 +-1

**Commentaire** : Patiente fortement symptomatique, présence d'un ADP à posologie minimale recommandée et un à posologie supérieure aux recommandations.

**Comment améliorer** : Vérification de l'observance. Maintien et majoration d'un ADP ayant l'indication dans les troubles anxieux (ISRS), dosage thérapeutique en Mianserine. Protocole de sevrage en BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Inadapté.

## Cas N°34

**Contexte** : Patient de 75 ans hospitalisé pour agitation et troubles du comportement dans le cadre d'un trouble cognitif majeur.

Comme principales comorbidités, une cardiopathie ischémique, hypertensive et rythmique, un AVC, des chutes à répétition, un diabète de type II, une insuffisance rénale chronique, une anémie, une rétention aigue d'urines.

À noter un trouble cognitif majeur type démence à corps de Lewy.

Aucun antécédent psychiatrique de connu.

**Réponse d'un médecin** : OUI (gériatre)

**En Hospitalisation** : Aucun signe anxiodépressif, de trouble du sommeil, mais présence de troubles du comportement.

**Traitement à l'entrée** : Risperdal et Tiapridal.

**Action Thérapeutique** : Introduction de Mirtazapine 30mg 0/0/1, Oxazepam 10mg 2/2/2 et 1 fois si besoin. Arrêt des autres psychotropes.

**Commentaire** : Patient dément, présentant des troubles du comportement dans le cadre d'une démence à Corps de Lewy, sans signes anxiodépressifs ou troubles du sommeil. Coprescription initiée dans le but de juguler ces troubles du comportement.

**Comment améliorer** : Remplacement par Clozapine. BZD à demi vie courte jusqu'à stabilisation comportementale avec protocole de sevrage. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°35

**Contexte** : Patiente de 89 ans hospitalisée pour altération de l'état général, maintien à domicile difficile et troubles cognitifs.

Comme principales comorbidités, une HTA, une coronaropathie, des chutes à répétition, une colite ischémique, une néphrectomie, une gastrectomie partielle sur adénocarcinome gastrique. Notion de trouble cognitif majeur type Démence frontotemporale (MMS 19/30).

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif, une addiction tabagique sevrée.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : La patiente ne présente aucun signe dépressif, anxieux, de troubles du sommeil ou du comportement en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Sertraline 50mg 1/0/0, Zolpidem 0/0/1.

**Action Thérapeutique** : arrêt de la BZD.

**Commentaire** : Patiente démente, logorrhéique, avec un antidépresseur prescrit depuis plus de 5 ans à dose minimale recommandée, sans aucun signe en hospitalisation. Le risque d'addiction est majeur.

**Comment améliorer** : Réévaluation de la nécessité de l'ADP à distance. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Adapté.

### Cas N°36

**Contexte** : Patiente de 75 ans hospitalisée pour bilan gériatrique et exacerbation de BPCO.

Comme principales comorbidités, une BPCO, une maladie de Parkinson.

Notion de trouble cognitif majeur sans précision (MMS 16/30).

Comme antécédents psychiatriques, un syndrome dépressif, une addiction tabagique sevrée.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : La patiente présente des signes anxieux et dépressifs en hospitalisation, mais ni troubles du sommeil ni du comportement.

**Traitement à l'entrée** : Venlafaxine LP 75mg 2/0/0, Diazepam 5mg 1/1/2, Olanzapine 5mg 0/0/1, Depamide 300mg 1/1/1

**Action Thérapeutique** : Remplacement Diazepam par Alprazolam 0/0/0,5.

**Commentaire** : Patiente présentant probablement un trouble bipolaire (thymorégulateur présent), avec un ADP à posologie moyenne recommandée, une association à un neuroleptique et une BZD, avec comorbidité pulmonaire. Il existe des signes actifs en hospitalisation. Le risque d'addiction est majeur. La BZD de demi vie longue a été remplacée par une de demi vie moyenne.

**Comment améliorer** : Dosage de la Venlafaxine et du Depamide pour une éventuelle majoration, sevrage en BZD après remplacement sur DVC. Arrêt Olanzapine. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°37

**Contexte** : Patiente de 100 ans hospitalisée pour altération de l'état général avec bicytopenie.

Comme comorbidités, un asthme, une myélodysplasie.

Notion de troubles cognitifs majeurs (MMS 12/30)

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : La patiente ne présente pas de troubles du sommeil, du comportement, de signes anxieux ou dépressifs en hospitalisation (GDS 15/30).

**Traitement à l'entrée** : Amitriptyline 25mg 0/0/1, Zolpidem 10mg 0/0/1

**Action Thérapeutique** : aucune

**Commentaire** : Aucun symptôme de dépression active n'est noté bien que la patiente "attend la mort".

**Comment améliorer** : Sevrage en BZD et ADP (absence de symptomatologie, iatrogénie d'un ADP très anticholinergique chez une patiente présentant un trouble cognitif majeur). Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°38

**Contexte** : Patiente de 84 ans hospitalisée pour radiothérapie.

Comme comorbidités, une HTA, une insuffisance respiratoire restrictive, un cancer du sein, du poumon, un carcinome rénal à cellules claires.

Pas de notion de troubles cognitifs (MMS 28/30).

Comme antécédents psychiatriques, un syndrome anxiodépressif, deux tentatives de suicide.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Présence de symptômes dépressifs, aucun symptôme anxieux, ni troubles du sommeil ou du comportement (GDS 24/30).

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le MG a prescrit cette coprescription pour juguler des symptômes dépressifs, anxieux et continue de les prescrire devant une persistance de symptômes dépressifs et des difficultés de sevrage.

L'évaluation en hospitalisation et en ambulatoire est similaire.

**Traitement à l'entrée** : Escitalopram 20mg 1,5/0/0, Oxazepam 10mg 0/0/1, Tercian 25mg 1/1/0

**Action Thérapeutique** : aucune

**Commentaire** : Contre indication aux BZD avec l'Insuffisance Respiratoire Chronique, présence de symptômes dépressifs, avec une coprescription durant plus de 20 ans, à doses supérieures aux recommandations. Notion de difficulté de sevrage dans le dossier. Risque d'allongement du QTc en association Escitalopram et Tercian.

**Comment améliorer** : Sevrage en BZD ou orienter en addictologie. Dosage sanguin de l'escitalopram à la recherche d'un surdosage et dépister un défaut d'observance médicamenteuse. Remplacement par un IRSNA. Sevrage en Tercian devant l'association contre indiquée avec Escitalopram.

Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

### Cas N°39

**Contexte** : Patiente de 84 ans hospitalisée pour pneumopathie et bilan gériatrique.

Comme principales comorbidités, une HTA, des chutes à répétition, une anémie macrocytaire chronique.

Notion de troubles cognitifs majeurs type Maladie d'Alzheimer (MMS 13/30).

Comme antécédent psychiatrique un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de signes anxieux et troubles du comportement en hospitalisation, pas de signes dépressifs, pas de troubles du sommeil.

**Traitement à l'entrée** : Escitalopram 10mg 1/0/0, Oxazepam 10mg 1/2/1

**Action Thérapeutique** : diminution de l'Oxazepam 10mg 1/1/1

**Commentaire** : Antidépresseur depuis 5 mois à posologie maximale recommandée et BZD depuis plus de 6 mois, avec persistance de signes anxieux et troubles psychocomportementaux dans le cadre d'une démence.

**Comment améliorer** : Introduction d'un neuroleptique type risperdal, remplacement de l'Escitalopram par un ADP entraînant moins d'allongement du QTc comme la Paroxétine. Programme de sevrage en BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°40

**Contexte** : Patient de 89 ans hospitalisé pour sepsis à point de départ urinaire avec confusion.

Comme comorbidités, une HTA, une hypotension orthostatique, une ACFA, un BAV de haut grade appareillé, un AVC, un cancer de la prostate.

Notion de trouble cognitif majeur type Démence Vasculaire (MMS 6/30).

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif, une addiction alcoolotabagique sevrée.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de troubles du sommeil, du comportement, de signes dépressifs en hospitalisation, mais pas de signes anxieux.

**Traitement à l'entrée** : Paroxétine 20mg 1/0/0, Oxazepam 10mg 0/0/1, Quetiapine LP 50mg 0/0/1.

**Action Thérapeutique** : remplacement Xeroquel par Risperdal. Seresta 10mg augmenté à 2 par jour si besoin.

**Commentaire** : Patient présentant d'invalidants symptômes psychocomportementaux de la démence, actifs, avec un ADP depuis plus de 3 ans à dose minimale recommandée, associé à une BZD depuis plus d'un an avec risque d'addiction majeur.

**Comment améliorer** : Remplacement de la Paroxétine par un ADP au profil plus sédatif type Mianserine. Sevrage en BZD. Remplacement Quetiapine par Risperidone justifié. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°41

**Contexte** : Patient de 83 ans hospitalisé pour troubles cognitifs sévères.

Comme principales comorbidités, une cardiopathie ischémique stentée post IDM, un angor, des chutes à répétition.

Notion de trouble cognitif majeur type Maladie d'Alzheimer (MMS 13/30).

Pas d'antécédent psychiatrique connu, mise à part une ancienne addiction tabagique sevrée.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de symptômes anxieux et de troubles du comportement en hospitalisation, pas de troubles du sommeil ou de signes dépressifs (GDS 0/4).

**Traitement à l'entrée** : Escitalopram 5mg 0/0/1, Zopiclone 7,5mg 0/0/1, Risperidone 1mg 0/0/1.

**Action Thérapeutique** : Seroplex remplacé par Mianserine 30mg 0/0/1, maintien Imovane, ajout Seresta 10mg 1,5/1,5/0,5, majoration du risperdal à 0,5/0/1.

**Commentaire** : Patient dément, avec symptômes anxieux et troubles du comportement en hospitalisation. Risque d'addiction majeur et d'allongement du QTc avec l'association Escitalopram-Risperidone.

**Comment améliorer** : Majoration du risperdal et introduction de BZD légitimes, avec durée de fin de prescription nécessaire. Arrêt de l'Imovane. Arrêt de l'ADP. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°42

**Contexte** : Patiente de 79 ans hospitalisée pour décompensation d'insuffisance respiratoire chronique.

Comme principales comorbidités, une cardiopathie ischémique stentée (IDM), un AAA, une AOMI, une insuffisance respiratoire chronique mixte (BPCO et cyphoscoliose), une tumeur vésicale.

Probable trouble cognitif mineur (MMS 23/30).

Comme seul antécédent psychiatrique, une addiction tabagique sevrée, le gériatre parle de Trouble Anxieux.

**Réponse d'un médecin** : OUI (gériatre)

**En Hospitalisation** : Présence de signes anxiodépressifs et de troubles du sommeil en hospitalisation, pas de troubles du comportement (mini GDS 4/4).

**Traitement à l'entrée** : Alprazolam 0,25mg 0/0/0,5

**Action Thérapeutique** : Introduction Escitalopram 10mg 0/0/1, remplacement de l'anxiolytique par Zolpidem 10mg 0/0/1.

**Commentaire** : Insuffisance respiratoire chronique contre-indiquant les BZD, fragilité cognitive. Risque d'addiction majeur.

**Comment améliorer** : introduction d'un ADP type ISRS légitime devant les symptômes et l'indication, sevrage en BZD immédiat, possibilité d'association d'un ADP sédatif pour faciliter le sommeil type Mirtazapine avec surveillance tensionnelle rapprochée. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

### Cas N°43

**Contexte** : Patiente de 88 ans hospitalisée pour bilan de chutes à répétition avec fracture de l'extrémité supérieure de l'humérus et syndrome dépressif associé.

Comme principales comorbidités, des chutes à répétition avec hypotension orthostatique, compliquées de multiples fractures.

Notion de trouble cognitif majeur type Maladie d'Alzheimer (MMS 8/30).

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif (le gériatre confirme l'EDC).

**Réponse d'un médecin** : OUI (gériatre)

**En Hospitalisation** : Présence de signes dépressifs et anxieux en hospitalisation, pas de troubles du comportement ou du sommeil.

**Traitement à l'entrée** : aucun.

**Action Thérapeutique** : ajout Miansérine 10mg 0/0/1, Oxazepam 10mg 0,5/0,5/0,5

**Commentaire** : Patiente démente, avec risque de chute important, dénutrie, insuffisance rénale, présentant des symptômes actifs de dépression, introduction de Miansérine à dose trop basse pour une action antidépressive.

**Comment améliorer** : Utiliser un ISRS ayant moins d'effet tensionnel, prévoir décroissance de BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Améliorable.

### Cas N°44

**Contexte** : Patient de 82 ans hospitalisé pour altération de l'état général.

Comme principales comorbidités, une HTA, une lésion hépatique suspecte, une anémie.

Notion de troubles cognitifs majeurs sans précision (MMS 13/30).

Aucun antécédent psychiatrique connu, le médecin généraliste parle de Trouble Anxieux ou apparenté.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Présence de signes anxieux et de troubles du comportement en hospitalisation, pas de signes dépressifs ou de troubles du sommeil (miniGDS 0/4).

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le MG a prescrit pour juguler des troubles du comportement et a maintenu du fait de rechutes lors des tentatives d'arrêt. Le MG trouve le patient équilibré sous traitement, alors que les symptômes sont actifs en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Escitalopram 5mg 1/0/0, Alprazolam 0,25mg 0/0/1

**Action Thérapeutique** : aucune

**Commentaire** : Patient dément présentant un trouble anxieux traité par coprescription depuis 3 ans, avec un ADP dose minimale recommandée, avec symptômes actifs (anxiété majorée par les troubles de la compréhension) et rechutes lors des tentatives de sevrage.

**Comment améliorer** : Majoration de l'antidépresseur, protocole de sevrage en BZD. Discussion d'introduction d'un neuroleptique type Risperidone si persistance de troubles du comportement (et dans ce cas remplacement de l'ADP par un n'augmentant pas le QTc). Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

## Cas N°45

**Contexte** : Patient de 76 ans hospitalisé pour maintien à domicile difficile.

Comme principales comorbidités, une BPCO post tabagique, une Maladie de Parkinson.

Présence de troubles cognitifs majeurs (MMS 17/30).

Comme antécédents psychiatriques, un trouble bipolaire et une addiction tabagique non sevrée.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Aucun signe dépressif, anxieux, de trouble du sommeil ou du comportement en hospitalisation.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le MG a débuté cette coprescription pour symptômes dépressifs et anxieux et la continue pour persistance de signes anxieux et troubles du sommeil.

Dissociation entre le tableau présenté en ambulatoire et en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Mianserine 30mg 0/0/1, Zolpidem 10mg 0/0/1, Tercian 25mg 2/J, Teralithe LP 400 1/0/1.

**Action Thérapeutique** : aucune

**Commentaire** : Patient dément, BPCO, présentant un épisode dépressif caractérisé dans le cadre d'une maladie bipolaire traitée par un thymorégulateur et une coprescription depuis 16 ans, avec un ADP à dose moyenne recommandée, sans aucun signe actif de dépression en hospitalisation et un risque d'addiction majeur.

**Comment améliorer** : Dosage du teralithe (recherche d'un sous-dosage ou possibilité de majoration si besoin). Lien avec le médecin traitant et le psychiatre. Sevrage en BZD puis discussion d'un possible sevrage en ADP.

**Classement** : Inadapté pour l'AMM. Améliorable.

### Cas N°46

**Contexte** : Patiente de 84 ans hospitalisée pour pyélonéphrite aigüe.

Comme principales comorbidités, une SLA, une HTA, un AVC, des chutes à répétition.

Notion de trouble cognitif majeur type Démence Fronto-temporale.

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de signe anxieux en hospitalisation, pas de signe dépressif, de troubles du sommeil ou du comportement.

**Traitement à l'entrée** : Escitalopram 10mg 0/0/1, Oxazepam 10mg 1/0/1

**Action Thérapeutique** : aucune

**Commentaire** : Contexte de fin de vie dans le cadre d'une SLA d'évolution rapide.

A sa sortie d'hospitalisation 15J auparavant, pas d'ADP, donc introduction très récente, à dose maximale d'emblée.

**Comment améliorer** : Arrêt de l'ADP, majoration des BZD à vie anxiolytique. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Améliorable.

### Cas N°47

**Contexte** : Patiente de 77 ans hospitalisée pour suite de prise en charge palliative d'une IRA obstructive dans le cadre d'une infiltration hématologique maligne.

Comme principales comorbidités, une insuffisance cardiaque avec thrombus intraVG, HTA, un AVC, un lymphome,

Notion de trouble cognitif majeur, avec retard mental préexistant (MMS 10/30).

Comme antécédent psychiatrique un syndrome dépressif. Le MG rapporte une association d'un EDC et d'un trouble anxieux.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Aucun signe dépressif, anxieux, de trouble du comportement ou du sommeil en hospitalisation.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le MG a prescrit cette coprescription pour juguler des symptômes anxieux et dépressifs et l'a laissée du fait de la persistance de ces troubles. Il existe une dissociation avec le tableau présenté en hospitalisation (aucun signe).

**Traitement à l'entrée** : Amitriptyline 50mg 0/0/1, Alprazolam 0,25mg 0/0/1, Tercian.

**Action Thérapeutique** : aucune

**Commentaire** : Patiente en prise en charge palliative, présentant une démence très avancée, avec ADP depuis 20 ans et BZD depuis 10 ans. L'ADP est particulièrement anticholinergique, à dose inférieure à la dose minimale recommandée (malgré l'IRA terminale). Risque de iatrogénie maximal et patiente asymptomatique.

**Comment améliorer** : Sevrage en ADP. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

## **Cas N°48**

**Contexte** : Patiente de 86 ans hospitalisée pour récurrence de douleurs lombaires.

Comme principales comorbidités, une cardiopathie ischémique avec quadruple pontage, une ACFA, une insuffisance respiratoire chronique restrictive, une insuffisance rénale chronique, un goître multinodulaire toxique, une épilepsie post traumatique, des chutes à répétition.

Notion de trouble cognitif majeur type démence vasculaire (MMS 25/30)

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif. La psychiatre évoque un épisode dépressif caractérisé dans un contexte de syndrome post traumatique (PTSD).

**Réponse d'un médecin** : OUI (psychiatre).

**En Hospitalisation** : Aucun signe anxieux, dépressif, de trouble du comportement ou du sommeil en hospitalisation (mais GDS 20/30).

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : La psychiatre a introduit la coprescription pour juguler des symptômes dépressifs avec risque suicidaire, maintien pour symptômes anxieux et troubles du sommeil.

Dissociation entre le tableau présenté en ambulatoire et en hospitalisation (aucun symptômes mises à part des hallucinations et paradoxalement GDS 20/30).

**Traitement à l'entrée** : Mirtazapine 15mg 0/0/2, Alprazolam.

**Action Thérapeutique** : Majoration Mirtazapine 30mg 1/0/1, Alprazolam 0,25mg 0/0/1.

**Commentaire** : Coprescription depuis moins de 7 mois, avec ADP à dose moyenne recommandée (malgré l'IRC). La majoration de la Mirtazapine semble avoir permis de juguler les hallucinations,

faisant évoquer un épisode dépressif avec caractéristiques psychotiques et émoussement affectif psychotique expliquant l'évaluation "d'absence de symptômes anxieux et dépressifs" en hospitalisation malgré un GDS à 20/30.

Contre-indication absolue aux BZD par insuffisance respiratoire chronique.

**Comment améliorer** : Sevrage en BZD immédiat. Lien avec médecin traitant et psychiatre.

Possible introduction d'un antipsychotique type Risperidone ou Apiprazole.

Si insuffisance de réponse, passage sur un ISRSNA.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

## **Cas N°49**

**Contexte** : Patiente de 95 ans hospitalisée pour altération de l'état général, passage en ACFA, suspicion d'EP.

Comme principales comorbidités, un OAP, une HTA, une ACFA, une hypotension orthostatique avec chutes à répétition.

Notion de troubles cognitifs majeurs sans précision (MMS 18/30)

Comme antécédents psychiatriques, un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de signes anxieux et dépressifs, absence de troubles du sommeil ou comportement (miniGDS 3/4).

**Traitement à l'entrée** : Escitalopram 5mg 0/0/1, Alprazolam 0,25mg 0/0/1.

**Action Thérapeutique** : aucun

**Commentaire** : Patiente démente présentant un syndrome anxiodépressif actif, avec un ADP à dose minimale recommandée depuis au moins 13 mois, associé à une BZD présente depuis au moins 2 ans.

**Comment améliorer** : Majoration des doses d'ADP. Sevrage en BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°50

**Contexte** : Patiente de 87 ans hospitalisée pour bilan gériatrique.

Comme principales comorbidités, une insuffisance cardiaque hypertensive, rythmique, un asthme ancien, un AVC, une carence martiale chronique, une hypothyroïdie.

On note un trouble cognitif majeur sans précision (MMS 16/30).

Comme antécédent psychiatrique, on note un trouble bipolaire.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Aucun signe anxiodépressif, trouble du sommeil ou du comportement en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Amitriptyline 10mg 0/0/1, Alprazolam 0,25mg 1/1/1, Zolpidem 10mg 0/0/0/1, Olanzapine, Valpromide.

**Action Thérapeutique** : Arrêt Zolpidem.

**Commentaire** : Trouble bipolaire équilibré avec un thymorégulateur, deux benzodiazépines et un ADP à dose inférieure à la dose minimale recommandée, mais possible utilisation pour des douleurs de neuropathie post AVC.

**Comment améliorer** : Dans tous les cas, dosage de Valpromide (recherche sur/sous-dosage), sevrage en BZD et hypnotique. Dans le cas d'une utilisation pour dépression, sevrage de l'Amitriptyline à discuter, si pour douleurs neuropathiques maintien. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°51

**Contexte** : Patient de 97 ans hospitalisé pour douleurs lombaires post chute.

Comme principales comorbidités, des chutes à répétition, une rétention aigue d'urines.

Notion de troubles cognitifs majeurs sans précision (MMS 20/30).

Comme antécédents psychiatriques, un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Troubles du sommeil et symptômes anxieux en hospitalisation, pas de signes dépressifs ou troubles du comportement (miniGDS 0/4).

**Traitement à l'entrée** : Mianserine Alprazolam

**Action Thérapeutique** : remplacement par Sertraline 50mg 0/0/1, Oxazepam 10mg 0/0/1.

**Commentaire** : Symptômes anxieux et troubles du sommeil sous une coprescription de plus de 2 ans. Justification du remplacement sur des hyponatrémies et un ralentissement sous mianserine, avec changement pour un ISRS (pourtant très pourvoyeur d'hyponatrémies).

**Comment améliorer** : Majoration des doses de Mianserine puis dosage thérapeutique. Recherche d'un défaut d'observance. Sevrage en BZD pour limiter le ralentissement psychomoteur. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

## Cas N°52

**Contexte** : Patient de 85 ans hospitalisé pour sepsis sur aplasie dans le cadre d'une leucémie aigue. Comme principales comorbidités, une cardiopathie ischémique (tritrunculaire stentée sur l'IVA), hypertensive, rythmique (ACFA), un syndrome myélodysplasique avec acutisation en leucémie aigue. On note un trouble cognitif majeur sans précision (MMS 15/30).

Comme antécédent psychiatrique, un syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Aucun signes cliniques en hospitalisation, qu'ils soient dépressif, anxieux, troubles du comportement ou du sommeil.

**Traitement à l'entrée** : Venlafaxine LP 75mg 1,5/0/0, Lorazepam 0,5mg 0/0/1.

**Action Thérapeutique** : aucune

**Commentaire** : Coprescription depuis plus de 21 mois, avec un ADP à posologie moyenne recommandée, chez un patient asymptomatique.

**Comment améliorer** : Sevrage en ADP et BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°53

**Contexte** : Patiente de 90 ans hospitalisée pour fracture fermée du fémur Garden 1, après chute par maladresse suivant la prise de Stilnox.

Comme comorbidités on note une HTA, une coronaropathie, une AOMI, un AVC.

Pas de notion de troubles cognitifs (MMS 25/30). Comme antécédents psychiatriques, un trouble de la personnalité et syndrome dépressif.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de symptômes anxio-dépressifs et troubles du sommeil, pas de trouble du comportement.

**Traitement à l'entrée** : Mianserine 10mg 0/1/3, Zolpidem

**Action Thérapeutique** : arrêt du Zolpidem, diminution de la Mianserine de 40 à 30mg.

**Commentaire** : Présence de signes anxiodépressifs et troubles du sommeil malgré une coprescription de plus de 26 mois avec ADP à posologie moyenne recommandée.

**Comment améliorer** : Rechercher une inobservance, dosage de mianserine sanguin avant majoration thérapeutique ou remplacement par un IRSNA. Sevrage en BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Améliorable.

## **Cas N°54**

**Contexte** : Patiente de 75 ans hospitalisée pour troubles de la marche et vertiges.

Comme principales comorbidités, une HTA.

Pas de notion de troubles cognitifs (MMS 29/30).

Comme antécédents psychiatriques, un syndrome dépressif sévère ancien (également rapporté par la psychiatre), une addiction alcoolique non sevrée et tabagique sevrée.

**Réponse d'un médecin** : OUI (psychiatre)

**En Hospitalisation** : Présence de troubles du sommeil en hospitalisation, pas de trouble du comportement ou de signes anxio-dépressifs.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le psychiatre a introduit ce traitement pour juguler des symptômes dépressifs et des troubles des conduites, ainsi que pour le sevrage alcoolique et l'a laissé devant l'impossibilité de sevrage, avec apparition d'une addiction aux BZD.

Des troubles du sommeil en hospitalisation ne sont pas retrouvés lors de l'évaluation ambulatoire.

**Traitement à l'entrée** : Mianserine 60mg 1/1/1, Sertraline 50mg 1/0/0, Lormetazepam 2mg 0/0/1, Diazepam 2mg 0/0/1, Abilify.

**Action Thérapeutique** : arrêt Sertraline, arrêt Abilify, diminution Mianserine 60mg 0/0/1, remplacement BZD par Oxazepam 10mg 0,5/0/2,5, Zopiclone 3,75mg 0/0/1.

**Commentaire** : Patiente avec une coprescription de deux ADP, l'un à dose supérieure aux doses recommandées et l'autre à la posologie minimale recommandée, de deux BZD et d'un neuroleptique, depuis plus de 15 mois.

Un ADP et un antipsychotique ont été arrêtés et un ADP diminué, en raison de vertiges. Les BZD de demi vie longue et moyenne ont été remplacées par des BZD de demi vie courte et un hypnotique. Le risque d'addiction est majeur.

**Comment améliorer** : Dosages thérapeutiques des ADP avant diminution si surdosage. Sevrage en Abilify, en BZD. Lien avec le médecin traitant et le psychiatre. Mettre en lien avec un centre d'addictologie.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°55

**Contexte** : Patient de 87 ans hospitalisé pour bilan de troubles cognitifs dans un contexte de chutes à répétition.

Comme principales comorbidités, une HTA, une hypotension orthostatique avec chutes à répétition, une AOMI avec stent fémoral, un AVC, un cancer de la prostate, une anémie mégalo-blastique de Biermer.

Suspicion de troubles cognitifs mineurs (MMS 28/30).

Aucun antécédent psychiatrique connu, le médecin traitant rapporte un EDC pour l'épisode actuel.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Présence de symptômes dépressifs et anxieux en hospitalisation, pas de troubles du sommeil ou du comportement (pourtant miniGDS 0/4).

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le MG rapporte une introduction pour des signes dépressifs et anxieux, moins d'un mois auparavant. L'évaluation est identique par le gériatre en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Paroxétine 20mg 1/0/0, Alprazolam, Bromazepam 6mg 0/0/0,25.

**Action Thérapeutique** : arrêt de tous les traitements.

**Commentaire** : Patient ayant présenté des symptômes anxiodépressifs, avec introduction moins d'un mois auparavant par son infectiologue de cette coprescription (avec antidépresseur à dose minimale recommandée), avec par la suite apparition de troubles de la marche, de majoration des symptômes anxiodépressifs, d'idées suicidaires et d'une dégradation cognitive.

Une amélioration neurocognitive franche est constatée après l'arrêt des traitements.

**Comment améliorer** : Sevrage total légitime, nécessité de recours à un psychiatre et à l'introduction en hospitalisation en milieu psychiatrique, pour surveillance, d'une autre classe d'antidépresseur si nécessaire. Lien avec le MG

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Adapté.

### **Cas N°56**

**Contexte** : Patiente de 90 ans hospitalisée pour chute à domicile avec difficultés pour la marche consécutives.

Comme principales comorbidités, une HTA, une AOMI, une anémie, une gonarthrose, un steppage bilatéral aggravant les troubles de la marche.

Notion de trouble cognitif majeur type démence frontotemporale (MMS 7/30).

Aucun antécédent psychiatrique n'est connu.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de troubles du sommeil et de signes anxieux lors de l'hospitalisation, pas de troubles du comportement ou de symptômes dépressifs.

**Traitement à l'entrée** : Venlafaxine LP 75mg 1/0/0, Alprazolam 0,5mg 1/1/1.

**Action Thérapeutique** : diminution Alprazolam 0,5mg 0/0/1

**Commentaire** : Patiente présentant des troubles cognitifs très avancés compliqués de symptômes psychocomportementaux de la démence, hospitalisée pour chute, avec une coprescription prescrite dont l'ADP est à dose minimale recommandée

**Comment améliorer** : Ajout d'un ADP sédatif type Mianserine, sevrage en BZD. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Améliorable.

### **Cas N°57**

**Contexte** : Patiente de 101 ans hospitalisée pour troubles du comportement dans le cadre d'un trouble cognitif majeur sévère.

Comme principales comorbidités, une HTA compliquée d'HVG, une ACFA, des chutes à répétition, une hyperparathyroïdie.

Notion de trouble cognitif majeur type démence vasculaire (MMS 11/30).

Aucun antécédent psychiatrique connu.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : Présence de troubles du sommeil et du comportement ainsi que de symptômes anxieux en hospitalisation.

**Traitement à l'entrée** : Bromazepam 6mg 0,5/0/0,5.

**Action Thérapeutique** : Remplacement BZD par Oxazepam + Haldol, en hébergement temporaire introduction Mirtazapine 15mg 0/0/1 Oxazepam 50mg 0/0/1 Melatonine, lors du retour à Chariol arrêt Melatonine, diminution Oxazepam 10mg 0,5/0/0,5.

**Commentaire** : Patiente présentant des troubles psychocomportementaux de la démence avec signes actifs en hospitalisation. Multiples changements de traitements en peu de temps, sans coordination entre l'hôpital et l'ambulatoire.

**Comment améliorer** : Appel au médecin traitant pour coordination. Introduction de Miansérine (risque sur la TA avec la Mirtazapine), prévoir sevrage BZD.

**Classement** : Inclassable.

## **Cas N°58**

**Contexte** : Patiente de 88 ans hospitalisée pour malaise avec perte de connaissance brève.

On note des troubles cognitifs type Démence vasculaire (MMS 22/30).

Comme antécédents psychiatriques, le médecin généraliste rapporte un EDC ayant motivé la prescription actuelle.

**Réponse d'un médecin** : OUI

**En Hospitalisation** : Présence de signes anxieux en hospitalisation, pas de signes dépressifs, de troubles du sommeil ou du comportement.

**Comparaison d'évaluation Ambulatoire/Hospitalisation** : Le MG a prescrit ces traitements pour juguler des symptômes anxiodépressifs, avec troubles du sommeil et du comportement, hallucinations et déambulations.

Le maintien est réalisé devant l'impossibilité de sevrage en BZD et l'impossibilité de sevrage en ADP (rechute thymique et des troubles du comportement au sevrage). Le gériatre l'estime anxieuse, la médecin généraliste équilibrée sous traitement, asymptomatique.

**Traitement à l'entrée** : Sertraline 25mg 1/0/0, Alprazolam 0,25mg 0/0/1, Risperidone.

**Action Thérapeutique** : arrêt de l'ADP.

**Commentaire** : Présence de signes anxieux, ADP à dose inférieure aux recommandations.

**Comment améliorer** : Sevrage en BZD. Majoration du traitement ADP. Lien avec le médecin traitant.

**Classement** : Adapté selon l'AMM. Améliorable.

## Cas N°59

**Contexte** : Patiente de 92 ans hospitalisée pour chute par maladresse, TC sans PC, syndrome inflammatoire biologique.

Comme principales comorbidités, un mélanome opéré, des chutes à répétition.

Notion de trouble cognitif majeur sans précision, avec mutisme. Aucun antécédent psychiatrique connu.

**Réponse d'un médecin** : NON

**En Hospitalisation** : La patiente ne présente ni trouble du sommeil, ni du comportement, ni symptômes anxiodépressifs.

**Traitement à l'entrée** : Sertraline 25mg 1/0/0, Zolpidem ALD, Zyprexa 5mg 0/0/1.

**Action Thérapeutique** : arrêt ADP, du Zyprexa, remplacement BZD par Oxazepam 10mg 0,5x2/J si besoin.

**Commentaire** : Antidépresseur introduit 3 mois auparavant en hospitalisation, à posologie inférieure à la dose minimale recommandée, dans l'hypothèse d'un EDC, traitement de trop courte durée. Aucun signe anxieux ou trouble du sommeil en hospitalisation.

**Comment améliorer** : Maintien de l'ADP 6 mois, sevrage total en BZD, en Zyprexa. Lien avec le médecin traitant et le centre hospitalier prescripteur initial.

**Classement** : Inadapté selon l'AMM. Inadapté.

## **B. Étude de l'impact du passage en hospitalisation sur les prescriptions**

### **a. Proportions de Benzodiazépines prescrites à l'entrée et à la sortie**

Sur les 56 dossiers étudiés, 49 présentaient une prescription de benzodiazépines à l'entrée en hospitalisation (87,5%) et 47 à la sortie (83,9%).

	Entrée	Sortie	
Pas de BZD	7	9	16
BZD	49	47	96
	56	56	112

	BZD à la sortie	Pas de BZD à la sortie	
BZD à l'entrée	40	9	49
Pas de BZD à l'entrée	7	0	7
	47	9	56

La proportion de dossiers pour lesquels une BZD a été retirée n'est pas significativement différente de celle pour lesquels une BZD a été introduite ( $p= 0,8026$ ).

### **b. Étude des doses de BZD prescrites à l'entrée et à la sortie**

Parmi les BZD qui n'ont été ni stoppées ni introduites durant l'hospitalisation, 20,5% (8/39) ont vu leur dose augmenter durant l'hospitalisation, 25,6% (10/39) diminuer et 53,9% (21/39) rester identique.

### c. Étude des durées de vie des Benzodiazépines prescrites en entrée et sortie d'hospitalisation

	Entrée	Sortie	
BZD de courte durée de vie	12	19	31
BZD de moyenne durée de vie	23	20	43
BZD de longue durée de vie	5	1	6
Hypnotiques	16	10	26
	56	50	106

- La proportion de benzodiazépines de demi-vie courte a augmenté entre le début et la fin de l'hospitalisation : 21,4% à l'entrée, 38% à la fin
- Celle de benzodiazépines de demi-vie moyenne est sensiblement identique : 41,1% à l'entrée, 40% à la fin
- Celle de benzodiazépines de demi-vie longue a diminué : 8,9% à l'entrée, 2% à la sortie
- Celle des hypnotiques a diminué : 28,6% à l'entrée, 20% à la sortie

### d. Proportions de double benzodiazépines prescrites à l'entrée et à la sortie

	Entrée	Sortie	
Double BZD	7	3	10
Pas de Double BZD	42	44	86
	49	47	96

La proportion de patients ayant deux BZD parmi ceux ayant une BZD a diminué entre l'entrée (14,3%) et la sortie (6,4%) d'hospitalisation.

	Double BZD à la sortie	Pas de Double BZD à la sortie	
Double BZD à l'entrée	2	5	7
Pas de Double BZD à l'entrée	1	48	49
	3	53	56

La proportion de dossiers pour lesquels une double BZD a été retirée n'est pas significativement différente de celle pour lesquels une double BZD a été introduite ( $p = 0,2207$ ).

### e. Proportions d'Antidépresseurs prescrits à l'entrée et à la sortie

Sur les 56 dossiers étudiés, 48 présentaient une prescription d'antidépresseur à l'entrée en hospitalisation (85,7%) et 47 à la sortie (83,9%).

	Entrée	Sortie	
Pas d'ADP	8	9	17
ADP	48	47	95
	56	56	112

	ADP à la sortie	Pas d'ADP à la sortie	
ADP à l'entrée	39	9	48
Pas d'ADP à l'entrée	8	0	8
	47	9	56

La proportion de dossiers pour lesquels un ADP a été retiré n'est pas significativement différente de celle pour lesquels un ADP a été introduit ( $p = 1$ ).

## **f. Étude des doses d'ADP prescrits à l'entrée et à la sortie**

Parmi les ADP qui n'ont été ni stoppés ni introduits durant l'hospitalisation, 8,10% (3/37) ont vu leur dose augmenter durant l'hospitalisation, 2,70% (1/37) diminuer et 67,6%% (25/37) rester identiques et 21,6% faire l'objet d'un remplacement (8/37).

## **g. Proportions de coprescriptions ADP+BZD en début et en fin d'hospitalisation**

	Entrée	Sortie	
Coprescription	44	42	86
Pas de Coprescription	12	14	26
	56	56	112

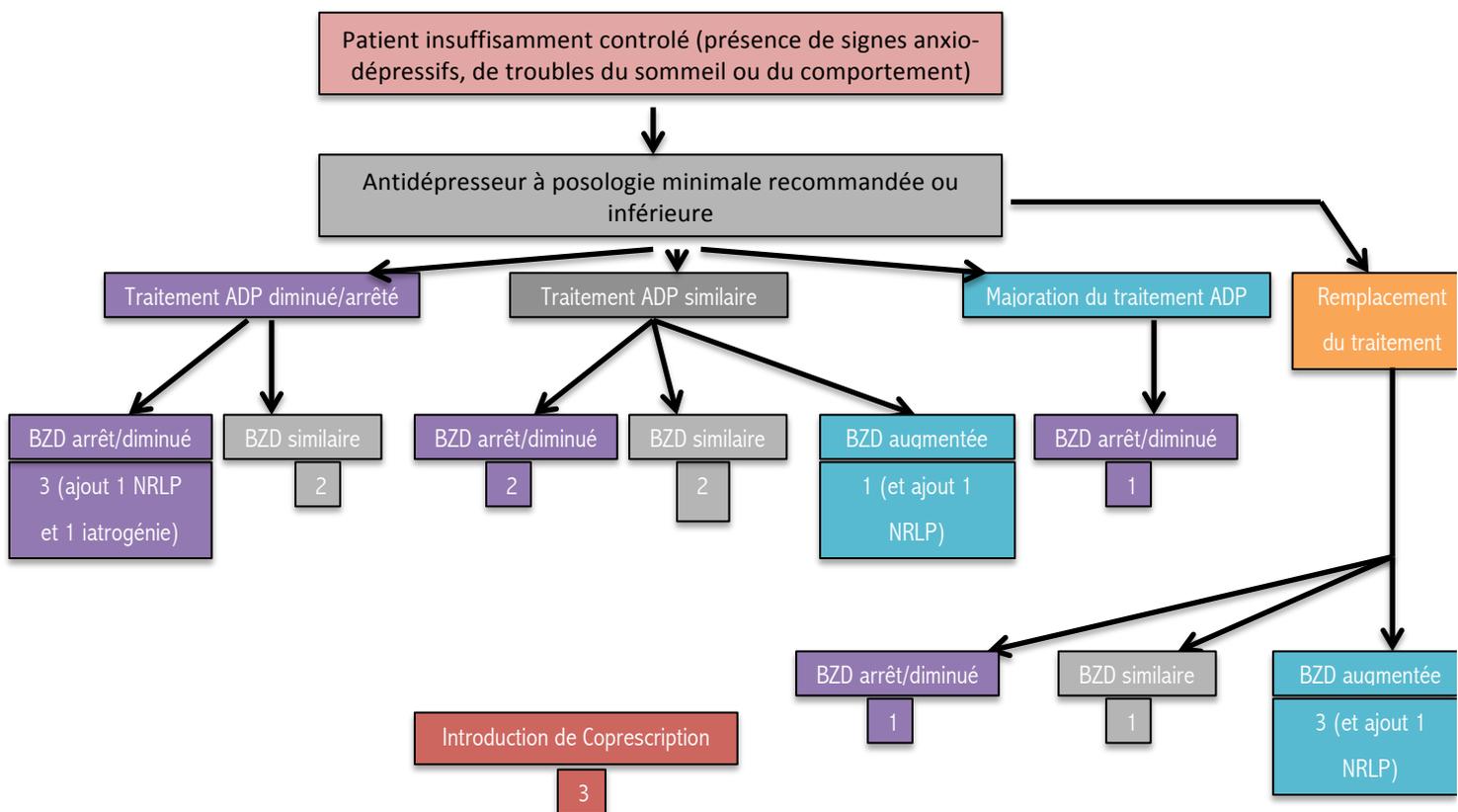
Sur les 56 dossiers étudiés, 44 présentaient une coprescription à l'entrée en hospitalisation (78,6%) et 42 à la sortie (75%).

	Coprescription à la sortie	Pas de coprescription à la sortie	
Coprescription à l'entrée	30	14	44
Pas de Coprescription à l'entrée	12	0	12
	42	14	56

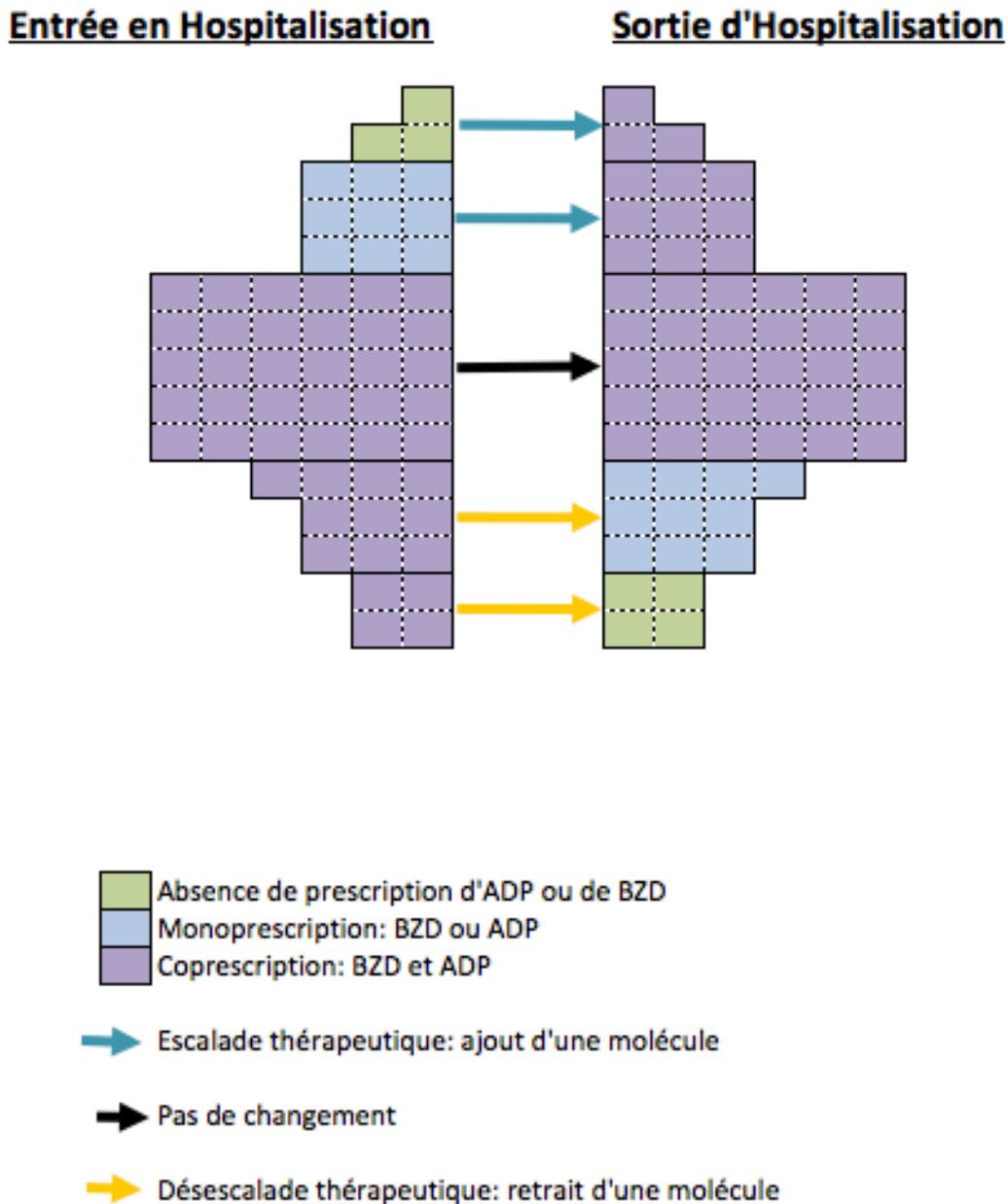
La proportion de dossiers pour lesquels une coprescription a été retirée n'est pas significativement différente de celle pour lesquels une coprescription a été introduite ( $p = 0,8445$ ).

## h. Gestion des patients insuffisamment contrôlés

Lorsque l'on étudie les pratiques de prise en charge en cas de situation insuffisamment contrôlée et d'une prescription d'ADP à posologie minimale recommandée ou inférieure, nous constatons :



## i. Flow Chart des prescriptions de BZD et d'ADP entre le début et la fin d'hospitalisation



Une désescalade thérapeutique entre le début et la fin d'hospitalisation a eu lieu dans 12 dossiers, une escalade thérapeutique dans 14 dossiers, un maintien de coprescription dans 30 dossiers.

## **j. Évaluation des prises en charge sur Antoine Charial quant aux prescriptions de psychotropes**

En évaluant les prises en charge des 59 patients de l'étude ayant une coprescription avec les autorisations de mise sur le marché des psychotropes utilisés, nous constatons que:

- 59,3% (35/59) sont inadaptées.
- 37,3% (22/59) sont adaptées.
- 3,4% (2/59) sont inclassables.

En évaluant les prises en charges des 59 patients de l'étude ayant une coprescription, avec des critères cliniques et en tenant compte des situations présentées (dans les limites des informations fournies dans les dossiers), nous constatons que :

- 35,6% (21/59) seraient inadaptées.
- 47,4% (28/59) seraient améliorables.
- 11,9% (7/59) seraient adaptées.
- 5,1% (3/59) seraient inclassables.

## V. Discussion

### 1. Biais et Méthodologie utilisée

#### A. Étude sur Antoine Charial

Certains biais inhérents aux études rétrospectives sont présents :

- Biais de Classement : MMS en groupes extrapolés, Addictions (informations erronées), informations manquantes (MMS, GDS, GIR, suivi par un psychiatre, troubles du sommeil...). Ces biais de classement semblent toutefois non différentiels.
- Biais de Sélection : la durée de séjour plus longue dans le groupe ADP+BZD augmente-t-elle la probabilité d'une prescription durant l'hospitalisation et donc un classement dans le groupe ADP+BZD?
- Présence de Facteurs de Confusion : existe-t-il un facteur confondant entraînant une durée de séjour plus longue dans le groupe ADP+BZD?

Le recueil des prescriptions à l'entrée est le reflet de la pratique des médecins généralistes des patients de l'étude, cependant, la réalisation de ce travail en milieu hospitalier entraîne un biais, les résultats n'étant pas forcément extrapolables directement à des patients de médecine générale (population source non superposable à la population cible). Un travail complémentaire sur ce sujet a été mené pour estimer l'extrapolabilité de ces résultats à une pratique ambulatoire, dans deux cabinets de médecine générale de Lyon 7<sup>ème</sup> et 8<sup>ème</sup>, mais n'ayant pas été tirés au sort et n'étant pas forcément représentatifs de la pratique générale (42).

Les patients de l'étude sur Antoine Charial apparaissent plus vieux, avec une monoprescription d'ADP ainsi qu'une coprescription ADP+BZD plus fréquente que ceux rencontrés en médecine générale :

				Comparaison Antoine Charial	
Patients ≥65 ans avec ADP parmi les ≥65 ans, de 12/16 à 12/17	270	2553	10,6 %	28,9 %	p=1,64x10 <sup>-19</sup>
Patients ≥65 ans avec CP parmi les ≥65 ans avec ADP, de 12/16 à 12/17	97	270	35,9 %	51,2 %	p= 0,012
Âge Moyen			78,3 ans	85,3 ans	p=1,09x10 <sup>-11</sup>

Les données de cette thèse ne sont de ce fait pas directement extrapolables à une population de médecine générale, mais cette problématique y reste fréquente, avec un patient concerné tous les 5 à 6 jours pour un médecin généraliste en moyenne sur cette étude.

D'un point de vue technique, il faut rappeler que du fait du manque de données disponibles, cette étude a été réalisée avec des analyses univariées, augmentant le risque de faux positifs ou négatifs, engendrant une inflation non négligeable du risque alpha (une analyse multivariée avec manque d'information aurait entraîné une analyse sur un nombre très restreint de patients, diminuant sa puissance).

Une étude prospective de cohorte, avec systématisation du recueil, puis analyse multivariée, pourrait être une étape suivante pour limiter les biais de cette étude.

## **B. Étude de pratiques professionnelles : Questionnaire aux praticiens**

- **Biais Méthodologique** : Les questions fermées dans la première partie avaient pour but de réaliser une analyse statistique mais ont dû orienter les réponses des praticiens et limiter leur réflexion quant à de potentielles autres raisons, bien qu'une réponse "Autre" ait été ajoutée au questionnaire. Au contraire, les questions ouvertes de la deuxième partie permettaient une plus grande liberté d'expression, mais ont entraîné un défaut de réponse, par exemple dans la question 11, où les protocoles n'ont été que rarement décrits en détail par les praticiens. Cette deuxième partie de questionnaire a globalement été plus "délaisée" que la première par les personnes interrogées, portant sur leur pratique générale et non pas sur leur patient(e) inclus(e) dans l'étude.
- **Biais de Désirabilité Sociale** : les praticiens interrogés présentent des pratiques très proches des recommandations et l'on peut s'interroger sur un potentiel désir d'être "bien vu" et de donner les "bonnes" réponses, plutôt qu'une analyse objective de leur pratique.

Le taux de réponse au questionnaire est satisfaisant (20/54 soit 37%). Ce taux relativement élevé s'explique par notre passé de collaboration avec certains praticiens, mais également par les questions portant sur un patient spécifique, connu et reconnu des praticiens (contrairement à un questionnaire portant sur une pratique générale). Cependant, il est

possible qu'une partie des refus soit également dûe à une peur d'être jugé et de voir sa prescription remise en cause.

Parmi les raisons de refus, il est à noter que plusieurs praticiens mentionnent n'avoir vu le/la patient(e) qu'à quelques reprises et n'être pas assez impliqué dans le dossier pour pouvoir répondre au questionnaire. Cette réponse interroge fortement sur la personne référente médicale dans ces dossiers : si le praticien considéré comme le médecin traitant dit ne pas connaître la patiente suffisamment pour juger de l'indication, alors toute prescription en sortant de l'hôpital ne sera pas remise en question et continuée telle quelle.

Une étude qualitative centrée sur ces questions aurait pu être envisagée.

### **C. Évaluation de dossier choisis**

Nous avons effectué une analyse des prises en charge, ciblée sur la gestion des co-prescriptions ADP+BZD, d'un point de vue de l'AMM et d'un point de vue personnel.

Cette dernière évaluation notamment, entraîne un biais :

- Biais de Classement : une grille de lecture des dossiers et une liste des raisons de classement en Adapté / Améliorable / Inadapté est impossible à réaliser devant la diversité des situations cliniques et le grand nombre de caractéristiques à prendre en compte. Ainsi, un autre praticien aurait pu coder différemment les mêmes dossiers. Cette analyse garde l'intérêt de nuancer les indications de l'AMM, rigides et parfois inadaptées et de faire apparaître des raisons globales de codage en "Inadapté", pouvant être améliorées.

Un "codage" parallèle par d'autres praticiens et le croisement de ces classifications auraient pu permettre une harmonisation et discussion sur les dossiers, mais a malheureusement été impossible à réaliser.

## **2. Objectif Principal : Prévalence de l'association ADP+BZD et apparentés**

### **Objectif Principal :**

Parmi les 292 dossiers étudiés, 100 patients avaient un ADP et 59 présentaient une coprescription ADP+BZD soit à l'entrée, soit à la sortie d'hospitalisation, soit **59% de coprescription.**

Ces chiffres se situent dans la fourchette haute des études présentées en **II.2.D.**

L'hypothèse est validée, la coprescription étant bien supérieure à 30%.

En extrapolant les chiffres sur une années complète (1074 entrées en court séjour gériatrique sur l'année 2016 à Antoine Charial), on obtient 212 patients avec une coprescription, soit 4 patients par semaine : ceci constitue donc une problématique de santé publique, pour laquelle les médecins généralistes sont en première ligne, à la fois pour l'initiation de ces thérapeutiques, mais aussi dans leur réévaluation après la sortie d'hospitalisation.

Les recommandations de bonnes pratiques professionnelles ne semblent pas avoir eu un impact majeur sur cette pratique de prescription.

## **3. Objectif Secondaire : Raisons de coprescription initiales et du maintien au-delà de 3 mois**

Les deux groupes ADP et ADP+BZD de l'étude sur Antoine Charial (**IV.1.**) semblent comparables quant au sexe-ratio, ainsi que l'âge (la différence entre les deux groupes est statistiquement significative dans ce dernier cas, mais non cliniquement pertinente, avec une différence de moyenne et de médiane de 2 ans et est probablement dûe à un manque d'homogénéité dans le groupe ADP).

## **A. Raisons de l'initiation de la coprescription**

Une remarque préliminaire est indispensable : 91% des praticiens interrogés ne sont pas les prescripteurs initiaux de l'ADP et de la BZD (**IV.2.B.a.**). Or, 45% des praticiens disent se sentir en difficulté pour gérer un traitement psychotropes qu'ils n'ont pas eux-même initié (**IV.2.C.d.**). Cette situation permet d'expliquer certaines non-réévaluations de traitements, la persistance des ADP et BZD sur les ordonnances malgré le changement de référence médicale et nous permet d'insister sur la nécessité que le prescripteur de la coprescription soit également le "déprescripteur", du fait de la difficulté pour les déprescrire après coup, surtout si le référencement médical change.

- Les praticiens interrogés (**IV.B.**) décrivent une introduction d'ADP essentiellement pour traiter un EDC ou des TA.
- La prescription de BZD ou apparentés, quant à elle, était motivée par la présence de troubles du sommeil, de symptômes anxieux en début de traitement ADP, pour éviter une levée d'inhibition, pour potentialiser le traitement ADP.

Ces indications sont celles présentes dans la littérature et que nous avons étudiées précédemment (**II.2.E.**) et pour lesquels nous allons proposer des alternatives.

Il est à noter que, de manière intéressante, apparaît une indication de coprescription non étudiée dans la littérature : les troubles du comportement. En effet, 7,15 % des ADP et 19,35% des BZD étaient prescrits pour les juguler.

Ceci pose la question du trouble engendrant ces symptômes et des thérapeutiques les plus adaptées pour y répondre : en effet, une prescription d'antidépresseur n'aura que peu d'effet dans la gestion de troubles psychocomportementaux de la démence, alors qu'elle est une indication absolue en cas de dépression hostile ou dépression à caractéristiques psychotiques.

## **B. Raisons du maintien de la coprescription au-delà de 3 mois**

La particularité de cette étude consiste en une évaluation des caractéristiques des groupes ADP et ADP+BZD le plus souvent à distance de l'instauration des traitements psychotropes,

contrairement à la majorité des études disponibles, qui se concentrent sur l'initiation de ces traitements.

Les praticiens interrogés ont justifié la coprescription ADP+BZD au-delà de 3 mois (**IV.2.B.e.**). Nous avons également comparé les groupes ADP et ADP+BZD dans l'étude sur Antoine Charial, pour vérifier si ces raisons sont objectivables et pour en explorer d'autres (**IV.1.**).

## **a. Persistance de troubles anxieux et de troubles dépressifs**

L'indication du maintien de coprescription avancée par les praticiens était la persistance de symptômes anxieux dans 36,8% des cas et de symptômes dépressifs dans 8% (**IV.2.B.e.**).

La comparaison des groupes ADP et ADP+BZD dans l'étude sur Antoine Charial ne montre pas de différence significative entre ces deux groupes (**IV.1.I.**)

Plusieurs conséquences peuvent être tirées de cette constatation :

- Il ne semble pas que les patients du groupe ADP présentent plus d'anxiété que ceux du groupe ADP+BZD, la coprescription ne permet donc pas une meilleure prise en charge de ce symptôme (au moins à distance de l'introduction du traitement ADP).
- Les ADP présentent des EI (anxiété, troubles du sommeil etc... **II.1.B.e.**) et une des raisons avancées dans la littérature pour la coprescription est de juguler ces EI (**II.1.B.g.**). Puisque les patients du groupe ADP n'ont pas plus d'anxiété ou de signes dépressifs actifs que ceux du groupe ADP+BZD, nous en concluons que cette justification n'est pas licite.
- Pour les symptômes dépressifs, une évaluation d'EDC chez une personne présentant une simple tristesse/anxiété existentielle, fréquente chez les personnes âgées, ou de structure névrotique, entraîne des prescriptions par définition hors AMM (n'étant pas un EDC), avec un échec certain et maintien dans le temps des prescriptions devant l'absence d'amélioration et crainte d'aggravation sans thérapeutique.
- Une voie d'amélioration serait d'utiliser des échelles de dépistage et diagnostic validées, permettant de faire la part des choses entre tristesse existentielle et EDC (**II.2.B.**).

Les BZD et ADP peuvent entraîner des EI à type d'anxiété, voire de dépression. Une persistance des symptômes sous traitement doit faire rechercher une éventuelle iatrogénie.

## **b. Persistance de troubles du sommeil**

L'indication du maintien de coprescription avancée par les praticiens était la persistance de troubles du sommeil dans 15,8% des cas (**IV.2.B.e.**).

La comparaison des groupes ADP et ADP+BZD dans l'étude sur Antoine Charial montre effectivement une différence significative entre ces deux groupes (**IV.1.H.**).

Plusieurs remarques concernant ces résultats :

- Il existe un biais de classement, les praticiens n'évaluant pas tous le sommeil de la même manière dans les dossiers consultés (ex : bon ou mauvais sommeil avec nycturie? Bon ou mauvais sommeil car endormissement tardif?), et aucune échelle d'Epworth n'ayant été réalisée.
- Les patients du groupe ADP+BZD sont moins bien soulagés de leurs troubles du sommeil que ceux du groupe ADP. Pour certains praticiens, ceci incite à ne pas retirer la BZD (pour ne pas aggraver les troubles déjà existants). Une autre manière de traiter pourrait être de modifier le traitement ADP (majoration, remplacement par une molécule sédatrice) de façon à améliorer cette situation non satisfaisante.
- Les troubles du sommeil peuvent être dus à d'autres affections qu'un EDC, comme un syndrome d'apnée du sommeil, cas fréquemment retrouvé dans les dossiers étudiés (**IV.3.A.**). Ces autres étiologies doivent être dépistées, puisque les troubles du sommeil récidiveront à l'arrêt des BZD si l'affection causale n'est pas traitée (et constituent une CI absolue aux BZD). L'échelle d'Epworth (**Annexe 11**), validée, permettrait un dépistage efficace.
- Les ADP et BZD peuvent entraîner des troubles du sommeil (**II.1.B.e.**); devant des troubles persistants sous ADP et BZD, la iatrogénie doit être évoquée.

Cette indication de BZD constitue un problème de santé publique, l'architecture du sommeil étant naturellement modifiée chez les personnes âgées et l'objectif de restauration d'un sommeil d'adulte jeune étant illusoire, conduisant à des rechutes dès l'arrêt du traitement (étant en réalité un simple retour à un sommeil normal de personne âgée). Une voie d'amélioration serait de rappeler systématiquement les conseils pour le couchage, d'expliquer cette évolution normale du sommeil, d'inciter aux siestes et d'éduquer les personnels soignants d'EHPAD/USLD au respect des rythmes physiologiques de sommeil des personnes âgées.

### c. Persistance de troubles du comportement

L'indication du maintien de coprescription avancée par les praticiens était la persistance de troubles du comportement dans 2,6% des cas (**IV.2.B.e.**).

La comparaison des groupes ADP et ADP+BZD dans l'étude sur Antoine Charial montre effectivement une différence significative entre ces deux groupes quant aux troubles du comportement et l'utilisation de neuroleptiques (**IV.1.J.** et **IV.1.L.**).

Plusieurs remarques concernant ces résultats :

- Les patients du groupe ADP+BZD présentent donc plus de troubles du comportement que ceux du groupe ADP. Pour certains praticiens, ceci incite à ne pas retirer la BZD (pour ne pas aggraver les troubles déjà existants). Une autre manière de traiter pourrait être de modifier le traitement ADP (arrêt, majoration, remplacement par une molécule sédatrice), ou l'association à un neuroleptique (ou sa majoration) pour améliorer cette situation non satisfaisante.
- Les troubles du comportement peuvent être dus à d'autres affections qu'un EDC, comme un trouble cognitif majeur, cas fréquemment retrouvé dans les dossiers étudiés (**IV.3.A.**). Ces pathologies intriquées (symptômes psychocomportementaux de la démence, troubles des conduites ou bien psychose ancienne) posent le problème de leur traitement. Les BZD sont utilisées hors AMM dans ces circonstances et aucun traitement n'a prouvé son efficacité pour améliorer le pronostic évolutif des TCM. Les BZD ne pourront donc dans ce cas jamais être sevrées, sous peine d'une très probable récurrence des troubles ayant motivé leur introduction.

Ceci fait partie des indications "non conventionnelles" des ADP (**28**), certaines reconnues dans l'AMM (douleur neuropathique pour la Duloxétine), d'autres non (sommifère et orexigène pour la Mirtazapine, agitation pour le Citalopram, utilisation d'ADP pour juguler les hallucinations et crises d'agitation dans la démence).

- Des troubles ioniques, comme une hyponatrémie, peuvent également être en cause et doivent être investigués.
- Les ADP et BZD peuvent entraîner des troubles du comportement, des réactions paradoxales pour les BZD (**II.1.B.e.**); devant des troubles persistants sous ADP et BZD, la iatrogénie doit être évoquée.

Pour les trois raisons évoquées précédemment (troubles anxio-dépressifs, troubles du sommeil, troubles du comportement), nous notons des différences d'évaluation entre le praticien en ambulatoire et en hospitalisation : 44% étaient évalués de la même manière, 38% plus graves en ambulatoire qu'en hospitalisation et 18% moins graves. De plus, de nombreux diagnostics initiaux de traitements rapportés par les médecins généralistes n'étaient pas connus des praticiens hospitaliers, ou étaient différents de leur propre évaluation.

Plusieurs pistes sont à évoquer pour ces différences d'analyse :

- Différence d'évaluation entre praticien (problème de la difficulté du diagnostic en pathologie psychiatrique et intérêt des échelles pour l'harmoniser).
- Sur-évaluation des patients en ambulatoire, obligation du praticien de "croire" son patient sans pouvoir vérifier ses dires (ex : troubles du sommeil constatés ou non en hospitalisation impossible à réaliser en ambulatoire).
- Amélioration spontanée des symptômes par effet contenant du cadre hospitalier.
- Amélioration des symptômes ou absence de plainte dans le cadre d'une pathologie somatique aïgue.
- Sur-évaluation des patients en hospitalisation, du fait de la déstabilisation thymique en contexte aïgue, de la confusion, même a minima.

Ces difficultés peuvent biaiser l'évaluation et entraîner une sur-médication, à la fois en ambulatoire et à l'hôpital. Un lien entre le MT/Psychiatre et le praticien hospitalier peut permettre une meilleure évaluation des symptômes présentés par le patient et ainsi une meilleure prise en charge.

#### **d. Impossibilité de Sevrage**

Une impossibilité de sevrage de la coprescription était mentionnée dans 21% des cas (**IV.2.B.e.**), que ce soit pour un véritable échec de sevrage tenté, ou pour une simple crainte de récurrence des symptômes. Il est également à noter que beaucoup de praticiens évoquent la dépendance et l'addiction aux BZD comme une raison du maintien de la coprescription.

La différence entre les groupes ADP et ADP+BZD n'est pas statistiquement significative (**IV.1.K.**). Il a été choisi de considérer une addiction tabagique ou alcoolique passée comme

une addiction, ce choix est discutable. Il existe là aussi un biais de classement, certains patients n'étant pas en capacité de parler de leurs pratiques addictives passées.

De plus, l'addiction aux BZD n'est pas systématiquement recherchée et cotée comme telle, entraînant un biais de classement différentiel supplémentaire.

Les raisons envisageables de cette non cotation sont :

- Non reconnaissance de l'addiction du patient : une utilisation d'échelle de dépistage de l'addiction en BZD pourrait être envisagée.
- Sous-estimation des effets indésirables possible et considération de cette addiction comme mineure face à d'autres (tabac, alcool...).
- Difficulté de considérer comme addiction un produit prescrit par le médecin même, avec une remise en cause implicite du caractère soignant de la prescription.

Des échelles d'évaluation de la dépendance aux BZD comme ECAB (**Annexe 3**) existent et pourraient améliorer le dépistage de cette addiction et sa prise en charge.

Le recours à un addictologue n'est quasiment jamais envisagé par les praticiens et pourrait être une voie d'amélioration des pratiques dans certains cas complexes, notamment lorsque une forme de résignation face à ces problématiques chroniques survient (**II.2.E.**), bien que ce recours soit d'intérêt limité en cas de troubles cognitifs majeurs associés.

Devant ces difficultés, plus souvent par crainte que par réel échec, il semble licite de ne pas prescrire de BZD lorsque cela est possible, pour éviter ces problèmes survenant par la suite.

En cas de nécessité de prescription, une introduction à la dose la plus faible possible est envisageable, les facteurs de risque de dépendance aux BZD reconnus étant :

- l'association à un autre traitement psychoactif (ADP).
- la dose de BZD.
- la durée du traitement par BZD.

## e. Autres raisons et différences entre les groupes ADP et ADP+BZD

Après avoir étudié les raisons avancées par les praticiens, nous allons comparer les groupes ADP et ADP+BZD quant à certains critères, pouvant expliquer cette coprescription et pour rechercher d'éventuels EI de cette coprescription, étudiés en **II.2.C.b.**

### i. Durée de Séjour

Il existe une différence significative de durée de séjour entre les patients des groupes ADP et ADP+BZD et cette différence est cliniquement importante (5,24 jours) (**IV.1.C.**).

De nombreux facteurs de confusion existent : les patients dans le groupe ADP+BZD semblent légèrement plus atteints par des troubles neurocognitifs, le retour à domicile serait donc plus compliqué à réaliser, même si le pourcentage de retours à domicile n'est pas significativement différent dans les deux groupes (64,4% dans le groupe ADP+ BZD contre 73,2% dans le groupe ADP). Cependant, comme envisagé précédemment, la plus longue durée de séjour peut elle-même représenter un facteur de coprescription plus important, puisque des événements intercurrents peuvent avoir le temps de se produire et nécessiter l'instauration d'un traitement (agitation, syndrome dépressif du fait d'une durée de séjour longue avec perte d'autonomie etc...).

La plus longue durée de séjour dans le groupe ADP+BZD pourrait également être due à des comorbidités plus lourdes chez ces patients, mais les groupes ADP+ BZD et ADP ne sont pas significativement différents d'un point de vue quantitatif, pour aucune des catégories de comorbidités explorées (Cardiovasculaires, Pulmonaires, Maladie de parkinson, AVC, Epilepsie). Cependant, l'analyse rétrospective sur dossiers rend impossible un classement qualitatif fin pour chaque catégorie (ex : impossibilité de différencier une HTA simple d'une HTA avec retentissement cardiaque majeur sans ETT).

Il faut donc rester très prudent quant à l'extrapolation de ces données.

Cependant, cette notion n'était auparavant pas connue (aucune référence dans la littérature) et la différence apparaît cliniquement et économiquement significative (5 jours soit 33% du temps d'hospitalisation moyen). Des analyses prospectives seraient nécessaires pour chercher une reproductibilité de ce résultat, en évaluer les causes potentielles, jusqu'à utiliser la présence d'une association ADP+BZD à l'entrée comme un indicateur de séjour prolongé.

## ii. [Suivi par un psychiatre](#)

Les patients du groupe ADP+BZD sont statistiquement plus suivis par un psychiatre que ceux du groupe ADP (**IV.1.D.**).

Il est à noter un possible biais de classement, l'information n'étant pas forcément connue et les patients pas toujours en capacité de la délivrer. Cependant ce biais apparaît comme non différentiel. Il existe là aussi deux interprétations possibles à ce résultat. La coprescription ADP+ BZD peut être une pratique plus fréquente chez les psychiatres que chez les médecins généralistes ou gériatres, mais le suivi par un psychiatre peut aussi refléter une pathologie psychiatrique plus grave ou complexe à prendre en charge et donc nécessiter plus fréquemment le recours à une coprescription. Là aussi, l'interprétation est à faire prudemment, surtout avec un intervalle de confiance de l'Odd Ratio aussi large, ne permettant pas d'estimer la puissance de l'association. Il est à noter que cette coprescription plus fréquente lorsque le patient est suivi par un psychiatre est une donnée connue dans la littérature (**II.2.E.**).

## iii. [MMS et Troubles Cognitifs Majeurs](#)

Il n'existe pas de différence significative entre les groupes ADP et ADP+BZD quant au MMS moyen ou aux TCM (**IV.1.E.** et **IV.1.F.**).

- **MMS** : il existe un biais de classement, beaucoup de scores étant manquants et tous n'ayant pas été réalisés récemment, certains résultats ont pu être sur-estimés. De plus, ces MMS n'ont pas tous été effectués au même moment dans l'hospitalisation et des facteurs intercurrents confusiogènes ont pu faussement abaisser le MMS. Ce biais peut apparaître comme différentiel, le temps d'hospitalisation dans le groupe antidépresseur étant plus court que dans le groupe Antidépresseur + Benzodiazépine. Il existe également un biais de sélection, différentiel, le MMS étant plus souvent manquant dans le groupe Antidépresseur que dans le groupe ADP+BZD (27% contre 12%).

Le résultat est à la limite de la significativité ( $p= 0,056$ ) et l'on peut envisager dans ce cas un faux négatif par manque de puissance (NTT pour obtenir une différence significative : 174 par epiR package 0,9-87 avec un écart type commun de 6,1889). Les moyennes de MMS sont cependant cliniquement différentes (17,85 dans le groupe ADP+ BZD contre 20,77 dans le groupe ADP).

Le choix d'analyse secondaire en 3 groupes est cliniquement pertinent. En effet, un patient présentant un MMS > 25 n'aura quasiment aucun retentissement sur sa vie quotidienne, alors qu'un patient avec MMS <19 sera très fortement impacté.

- Troubles Cognitifs Majeurs : là encore la différence constatée entre les deux groupes n'est pas statistiquement significative, mais cette variable apparaît moins pertinente que le MMS. En effet, cette différenciation on/off ne permet pas de départager les troubles cognitifs précoces sans perte d'autonomie ni troubles du comportement, des démences très avancées où le recours à une benzodiazépine pourrait s'avérer nécessaire.

Malgré l'absence de significativité statistique, on note donc une tendance : présence de troubles cognitifs plus avancés dans le groupe ADP+BZD que ADP seul.

Comme précédemment, l'analyse de cette tendance est particulièrement difficile, puisque les BZD prescrites peuvent l'être dans le but de juguler des troubles du comportement dans le cadre d'une démence, mais sont elles-même pourvoyeuses de troubles mnésiques et d'une majoration des troubles cognitifs, comme les associations de psychotropes **(II.2.C.b.ii.)**.

Une évaluation neurocognitive est indispensable pour évaluer un trouble dépressif chez la personne âgée.

Une analyse prospective pour explorer ces hypothèses reste à envisager.

#### iv. Chutes à répétition

La différence n'apparaît pas statistiquement significative **(IV.1.G.)**. Ceci est dû à un biais de classement : certaines chutes ne sont pas consignées dans les dossiers. À noter que cette iatrogénie est habituellement retrouvée dans la littérature **(II.2.C.b.iii.)**. Cette étude permet de montrer que même si cette association est réelle, elle reste faible et nécessite un grand nombre de patients pour pouvoir être détectable.

#### v. Doses d'ADP

L'évaluation a été réalisée en séparant les doses d'antidépresseurs en deux groupes, à posologie minimale recommandée ou moins et au moins supérieure à la posologie inférieure recommandée. En effet, il est possible qu'une prescription conjointe de Benzodiazépine à un antidépresseur puisse être due à un sous-dosage de ce dernier (et donc à son inefficacité), en

particulier chez les personnes âgées où les consignes de prescription sont strictes et incitent à ne pas augmenter les doses (**II.1.A.c**). La différence entre les deux groupes ainsi réalisés n'apparaît pas statistiquement significative ( $p= 0,884$ ) et cette hypothèse n'est pas confirmée dans cette étude. (**IV.1.N**).

Il est cependant important de noter que, quelque soit le groupe, la posologie d'antidépresseur est inférieure ou égale à la posologie minimale recommandée dans 60% des cas, témoignant d'une utilisation à très faibles doses de ces thérapeutiques chez les personnes âgées.

Lorsque l'on étudie les pratiques de prise en charge en cas de situation insuffisamment contrôlée et d'une prescription d'ADP à posologie minimale recommandée ou inférieure (**IV.3.B.h**), nous constatons:

- Une majoration de l'ADP dans uniquement 1 cas (5,2 %), avec une diminution des BZD possible dans le même temps.
- Une tendance au remplacement d'ADP dans 5 cas (26,3 %), ne permettant pas de diminuer les BZD ou apparentés (1 diminution, 3 majoration, 1 identique).
- La nécessité de recours à une CP non existante auparavant dans 3 cas (15,8%).
- Dans 3 cas, le recours à un neuroleptique a été nécessaire (1 fois en remplacement d'ADP et de BZD et dans deux autres cas avec intensification de la BZD).
- Nous constatons une intensification globale du traitement dans 9 cas (47,3 %) seulement, pas de changement dans 2 cas (10,5 %), une diminution dans 8 cas (42,2 %), alors que les patients étudiés sont considérés comme insuffisamment contrôlés.

Une majoration des doses apparaît comme une voie possible pour juguler les troubles persistants ou un remplacement d'ADP mais avec une posologie suffisante.

De plus, dans le cas de dépressions résistantes, des dosages sanguins sont à disposition des praticiens, pour aider et guider les prescriptions.

## C. Analyse des représentations des praticiens sur ces traitements

Les avantages de la coprescription rapportés par les praticiens (**IV.2.C.b**) de l'étude sont ceux avancés dans la littérature (**II.2.E**) :

- La sédation rapide de l'anxiété (28,8 %), des troubles du sommeil (15,4 %) dans les EDC, ou de l'anxiété dans les troubles anxieux (3,8%).

- La prévention du risque de levée d'inhibition est également présentée comme un avantage de cette coprescription dans 19,2% des cas (alors que nous avons vu auparavant que cette notion était désormais obsolète **II.2.C.a.iii.**).
- La potentialisation du traitement est également connue de 45% des praticiens (**IV.2.C.b.**), cependant il est impossible de savoir si la limitation dans le temps de cette synergie était une notion acquise par les praticiens (**II.2.C.a.**).

Les inconvénients répertoriés par les médecins montrent une bonne connaissance des risques engendrés par cette association (**IV.2.C.c.**).

Les pratiques de prescription présentées par les médecins sont également sensiblement identiques aux recommandations de bonne pratique, avec des prescriptions de BZD non systématiques dans la majorité des cas, pour une durée courte, avec réévaluation précoce et systématique, palliers multiples de déprescription des BZD. Un médecin évoque le passage à une prise "si besoin" avant l'arrêt définitif (**IV.2.C.d.**).

Notons que plusieurs praticiens ne trouvent pas de bénéfice à une coprescription mais la pratiquent régulièrement, montrant la force de l'habitude de prescription et que d'autres ne voient pas d'inconvénients à cette coprescription.

Il existe donc une grande différence entre les connaissances (théoriques) et leur application (pratique) par les médecins : 17 des 27 praticiens décrivant une décroissance rapide des BZD dans leur pratique habituelle ont un dossier dans l'étude avec une coprescription de plus de 3 mois (63%).

Certains d'entre eux pourraient bénéficier d'une information ciblée, sur des sujets mal connus (absence de risque de levée d'inhibition, synergie uniquement en début de traitement, rapidité de l'apparition d'une dépendance etc...), mais dans l'ensemble, cette forte coprescription n'est pas dûe à des lacunes des praticiens en la matière.

Notons également que les praticiens réalisent parfois des CP (visualisées dans des dossiers étudiés) pour des raisons non reconnues comme faisant partie de leur pratique habituelle (ne les mentionnant pas dans les raisons de CP en pratique générale). C'est notamment le cas pour les troubles du comportement.

Audigier (43) a évalué dans un travail qualitatif la perception et la prise en charge de la dépression par les médecins généralistes de l'Ouest Lyonnais et nous retrouvons des pratiques et représentations similaires :

- La dépression de la personne âgée pose le problème du diagnostic, imprécis (II.2.A.), pour lequel les médecins se sentent limités en compétence (II.2.E.), d'une prise en charge chronophage, dont le MG est le pivot, avec refus d'orientation vers des confrères psychiatres de la part des médecins et des patients (IV.1.D. et V.3.B.d.). Les prises en charges psychothérapeutiques, bien que connues dans leur ensemble, ne sont que peu pratiquées, ayant une image plutôt négative et n'étant pas toutes prises en charge par la sécurité sociale. Les échelles d'aides au dépistage et diagnostic ne sont pas utilisées.
- Les médecins décrivent une introduction de l'ADP à demi voire quart de dose, pour des dépressions mêmes légères, avec réévaluations régulières, un traitement prolongé plusieurs mois, années, voire à vie (l'arrêt étant redouté et présenté comme à risque et donc lent et prudent) (V.3.B.e.iiii. et V.3.C.).
- En cas d'insuffisance, les praticiens disent remplacer ou augmenter les doses d'ADP.
- Le recours aux BZD n'est pas systématique mais demeure fréquent, les praticiens essayant de ne pas utiliser ces molécules addictogènes et quand cela est nécessaire, d'utiliser des BZD de courte durée de vie.

## **D. Analyse des cinétiques de prescription**

L'analyse des cinétiques de prescription (IV.2.B.c.) met en évidence trois situations distinctes, aux enjeux très différents. Nous constatons que la situation étudiée exclusivement dans la littérature (introduction conjointe), ne représente qu'une minorité des situations en vie courante (au mieux 20%), la plus fréquente étant une BZD ou un ADP préexistant avec nécessité d'introduction de l'autre molécule.

## a. ADP prescrit en premier lieu, prescription secondaire de BZD ou apparentés

Dans 18,64% des cas, l'ADP était prescrit en premier lieu et une BZD ou apparenté était ajoutée par la suite. Les raisons pouvant mener à cette situation, ainsi que les moyens de les éviter sont :

- Insuffisance d'efficacité de l'ADP → Majoration de l'ADP, remplacement d'ADP, ajout ou remplacement par un antipsychotique si nécessaire.
- EI de l'ADP (Anxiété, Troubles du Comportement) → Remplacement d'ADP.

## b. BZD prescrite en premier lieu, prescription secondaire d'ADP

Dans 27,12 % des cas, la prescription de BZD ou apparentés précédait celle d'ADP. Les situations pouvant mener à une CP et les techniques pour éviter cela sont :

- BZD prescrite seule dans un premier temps dans le cadre d'un EDC ou TA, mais insuffisante pour traiter les symptômes anxieux → éviter la prescription de BZD, recourir soit directement à un ADP si l'indication est valide, soit à des thérapeutiques alternatives aux BZD si l'ADP n'est pas licite en première intention (psychothérapie de soutien, exercices de cohérence cardiaque) (44).
- La BZD est prescrite pour juguler des troubles du comportement → soit ces troubles s'inscrivent dans un épisode dépressif avec caractéristiques psychotiques, auquel cas un ADP doit être prescrit en première intention avec association possible à un antipsychotique, soit ils sont en lien avec un TCM et un antipsychotique type Risperidone est préconisée en première intention.
- La BZD est prescrite pour juguler des troubles du sommeil → soit les troubles du sommeil sont d'emblée en lien avec un EDC, auquel cas un traitement ADP peut être requis en première intention (tout trouble du sommeil doit ainsi entraîner l'exploration de la thymie), soit les troubles sont dus à une autre affection, qui doit être traitée (un trouble du sommeil doit faire rechercher un SAOS, une confusion, un rappel des règles hygiéno-diététiques doit être fait).
- La BZD, quelque soit son indication, est déjà prescrite → la nécessité d'un traitement ADP dans le cadre d'un EDC ou d'un TA ouvre la possibilité d'un sevrage de BZD, dès que l'ADP

aura commencé à agir. Pour juguler des troubles du sommeil, un ADP sédatif type miansérine ou mirtazapine peut être utilisé par exemple.

### **c. Prescription simultanée d'ADP et de BZD ou apparentés**

Enfin, la troisième configuration est celle d'une coprescription simultanée d'ADP et de BZD ou apparentés (11,86%). Les raisons et moyens d'éviter cette situation sont :

- Juguler l'anxiété avant l'action des ADP → Utiliser des alternatives aux BZD, psychothérapie de soutien, exercices de cohérence cardiaque. Si la prescription d'une BZD est indispensable, une durée de fin de traitement, ainsi qu'une décroissance rapide, notée d'emblée sur l'ordonnance, permettront d'éviter une dépendance. Une information sur les effets attendus, les EI, des ADP et des BZD permettra également une meilleure tolérance et observance des ADP. Une durée de traitement maximale des BZD et minimale des ADP est également une information importante à transmettre.
- Juguler les troubles du sommeil avant l'action des ADP → rappel des règles hygiéno-diététiques, exercices de cohérence cardiaque. Si la prescription d'une BZD est indispensable, une durée de fin de traitement, ainsi qu'une décroissance rapide, permettront d'éviter une dépendance.
- Juguler des troubles du comportement → Cette situation correspond à une dépression avec caractéristiques psychotiques et doit être traitée de manière adaptée : ADP à doses suffisantes et neuroleptiques; une hospitalisation initiale doit être envisagée.
- Potentialiser le traitement → devant les risques d'addiction importants de ces thérapeutiques, cette indication ne semble pas licite, une hospitalisation est à envisager dans ce cas.

Le manque de temps pour l'évaluation de ces problématiques complexes incite à temporiser et à les traiter lors de consultations dédiées.

### **d. Impact du passage en hospitalisation gériatrique**

L'évaluation de dossiers choisis (**IV.3.**) a permis d'évaluer quantitativement l'impact du passage en hospitalisation gériatrique sur ces prescriptions :

- Concernant les BZD et apparentés, 87,5% des patients en avaient sur leur ordonnance d'entrée, contre 83,9% sur celle de sortie, ce qui constitue une déprescription nette pour 2 patients (l'impact entrée-sortie n'étant pas statistiquement significatif), notons également qu'un plus grand nombre de doses de BZD a été diminué qu'augmenté (10 vs 8) dans le même temps (mais 53,9% des posologies sont restées identiques). Le taux de double BZD a été divisé par 2 (14,3% contre 6,4%, avec une déprescription de 4 double BZD), bien que cette différence ne soit là non plus pas statistiquement significative. Enfin, les BZD ont été remplacées par des molécules de durée de vie plus courte, ce qui est adapté à la pratique gériatrique.
- Concernant les ADP, on note une déprescription globale de 1 dossier (85,7% vs 83,9%) et dans 67,6% des cas leur dosage n'a pas été modifié alors que les doses sont souvent infra-thérapeutiques.
- Concernant la CP ADP+BZD ou apparentés, elle existait dans 44 des dossiers à l'entrée en hospitalisation contre 42 à la sortie soit une déprescription nette de 2 dossiers, qui n'est, là encore, pas statistiquement significative. La diminution de CP a été impossible pour plusieurs raisons potentielles : non réévaluation de cette prescription, impossibilité de sevrage, persistance de symptômes etc...
- 59,3% des prises en charges relatives aux co-prescriptions ADP+BZD étaient inadaptées en se basant sur les critères très stricts des AMM, mais le demeuraient dans 35,6% des cas avec des critères adaptés.

### **Conclusions :**

- La CP ADP+BZD ou apparentés est très fréquente en population gériatrique (59% dans cette étude), nos résultats étant concordants avec ceux de la littérature.
- Des stratégies thérapeutiques permettent d'éviter cette coprescription dans une majorité des cas (**Annexe 12**).
- La prise en charge en court séjour gériatrique a généré un "flux" important de prescriptions et de déprescriptions (**IV.3.B.I**), mais dans l'ensemble, on constate une grande difficulté à réaliser une diminution du nombre de traitements prescrits (30 CP demeurant des CP durant le séjour).

- Les prises en charge complexes, de patients lourds, présentant de nombreuses comorbidités et hospitalisés la plupart du temps pour des raisons n'ayant aucun rapport avec leur CP ADP+BZD, peuvent être significativement améliorées (**Annexe 13**) :
  - Lien avec le médecin traitant / psychiatre : indispensable en début et en sortie d'hospitalisation, pour discuter de la prise en charge globale mais également dans le cadre plus précis de la coprescription ADP+BZD : ainsi, le médecin en ambulatoire connaîtra l'indication de ces traitements, pourra poursuivre l'évaluation (effets positifs, indésirables...) et leur décroissance dans un délai raisonnable.
  - Ordonnances de sortie de l'Hôpital Antoine Charial : ne sont valables qu'un mois, "obligeant" ainsi le patient à consulter son médecin traitant au décours de l'hospitalisation. Cette méthode permet une réévaluation précoce des thérapeutiques mises en place, mais semble insuffisante dans le cas particuliers des coprescriptions ADP+BZD. Un protocole de sevrage déjà présent sur l'ordonnance de sortie (à la manière des corticoïdes par exemple) pourrait être plus adapté pour permettre un sevrage rapide et éviter l'apparition d'addictions.
  - Dosages Sanguins : Lors de situations déséquilibrées d'un point de vue psychiatrique, la tendance est au remplacement d'ADP ou à l'ajout d'une BZD. Une manière d'éviter cela serait les dosages sanguins en antidépresseurs (pratique encore peu réalisée), pour juger de la possibilité de majoration des doses et également en début d'hospitalisation pour estimer l'observance à domicile et ainsi en rester à une monoprescription bien supportée par le patient.
  - Durée de Séjour : les hospitalisations très courtes ne permettent pas une évaluation aisée de ces troubles et rendent difficile le sevrage de thérapeutiques parfois prises durant des années. Ainsi, dans plusieurs dossiers on constate une stabilité du point de vue psychiatrique, une hospitalisation pour une autre raison et une non remise en question des traitements psychotropes. Une évaluation systématique de ces traitements et potentiellement une prolongation de l'hospitalisation pour sevrage paraît justifiée dans certains cas, vu l'importance de cette problématique. Une autre possibilité pourrait être d'envisager des Hôpitaux de Jours gériatriques ou des consultations gériatriques post-hospitalisation pour évaluer la situation à distance.
  - Contre-Indications : il existe une sous-estimation des contre-indications aux BZD, notamment dans les insuffisances respiratoires. Une évaluation précise des dossiers sur ce point est indispensable pour prévenir une iatrogénie évitable.

- Sensibilisation : Une campagne de sensibilisation à la réévaluation spécifique de ces thérapeutiques peut être menée sur les services de court-séjours gériatriques

L'hôpital, de par sa capacité à monitorer les patients, constitue un lieu privilégié pour la synthèse d'informations, la prise de décisions et le sevrage d'une coprescription ADP+BZD. Toute prescription initiée en hospitalisation deviendra une difficulté pour le médecin traitant (**IV.2.C.d.**), de plus cette prescription hospitalière ne semble pas obligatoire (contenance hospitalière, surveillance du risque suicidaire etc...) bien que parfois difficile à éviter (situations décompensées pouvant mener à une confusion, pression de l'équipe soignante, multiplicité des intervenants et facilité de prescription en garde de nuit).

Une articulation solide entre le réseau hospitalier et ambulatoire apparaît comme la solution la plus sûre pour améliorer la qualité des soins, les pratiques et objectifs des médecins généralistes, psychiatres et gériatres n'étant pas forcément les mêmes. Le parcours de soin doit idéalement être organisé autour du patient.

## **4. Objectif Secondaire : Proportion de BZD et apparentés de plus de 3 mois**

Il existe de nombreuses données manquantes, rendant l'analyse précise impossible, mais il existe **au moins 45% des dossiers** dans lesquelles la BZD ou apparentés était prescrite pour une durée supérieure aux durées recommandées (et parfois bien plus, jusqu'à 20 ans).

Il existe donc une différence importante entre les pratiques de prescriptions annoncées par les praticiens et celles constatées dans l'étude. Il semble que, quelles que soient les connaissances théoriques du praticien, une partie des patients sous coprescription ne pourra être sevrée.

Ainsi le problème n'est pas la connaissance des molécules ou des recommandations, mais l'impossibilité de les appliquer. Ainsi, 63% (17/27) des dossiers présentant une coprescription de plus de 3 mois avaient un praticien décrivant des pratiques de prescription pourtant adaptées.

Nous avons exploré les raisons de cette prolongation dans le temps de la CP et les méthodes à mettre en place pour y pallier (**V.3.B.**).

Nom, prénom du candidat : ANRIOT Julien

## CONCLUSIONS

L'association antidépresseurs et benzodiazépines ou apparentés demeure fréquente dans cette étude en court-séjour gériatrique (59 % des patients), estimation se situant dans la fourchette haute des données de la littérature antérieure à 2010. Les raisons invoquées par les praticiens de cette étude pour coprescrire ces deux classes médicamenteuses étaient : traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil dans le cadre d'un épisode dépressif caractérisé ou d'un trouble anxieux, prévention de la levée d'inhibition lors de l'introduction de l'antidépresseur, potentialisation du traitement antidépresseur.

Cette association était maintenue durant plus de 3 mois dans plus de 45% des cas. Les raisons du maintien de cette coprescription au-delà des recommandations étaient la persistance de troubles du sommeil, persistance de signes anxio-dépressifs, l'impossibilité de sevrage, troubles du comportement, ce dernier argument n'étant pas connu dans la littérature. Les effets indésirables de chaque classe (sédation, altérations psychomotrices, chutes, impact cognitif) sont majorés par la coprescription d'antidépresseurs et de benzodiazépines. Il existe cependant un bénéfice à la coprescription lors de l'initiation du traitement par antidépresseur, mais uniquement durant les premières semaines.

La prescription simultanée d'antidépresseurs et de benzodiazépines est bien couverte par les recommandations de pratiques professionnelles. En revanche, il n'existe pas de recommandations françaises ou internationales concernant leur prescription séquentielle, qui correspond à la situation majoritaire. Ce manque pourrait expliquer le comportement des médecins et leur confusion entre ces deux situations.



Faculté de Médecine  
Lyon Est

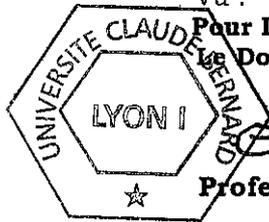


Une meilleure coordination entre le médecin traitant, le gériatre, et le psychiatre, dans la gestion de ces thérapeutiques, centrée autour du patient, pourrait améliorer la qualité des prescriptions des psychotropes.

**Le Président de la thèse,**  
Nom et Prénom du Président  
Signature

*Laurent LÉTRICART*

Vu :



Pour Le Président de l'Université  
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



*Gilles Rode*  
**Professeur Gilles RODE**

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le 03 SEP. 2018



ACCOMPAGNER  
CRÉER  
PARTAGER

## VII. Bibliographie

- 1 Mangoni AA, Jackson SHD. Age-related changes in pharmacokinetics and pharmacodynamics: basic principles and practical applications. *Br J Clin Pharmacol*.2003 Feb 27;57:1(6-14)6
- 2 Université de Strasbourg. Médicaments chez la personne âgée [en ligne]. 2004 (page consultée le 27/12/2017). [http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmacopdf/DCEM1\\_Pharmacologie\\_chapitre\\_13\\_Medicaments\\_chez\\_la\\_personne\\_agee\\_septembre\\_2005.pdf](http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmacopdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_13_Medicaments_chez_la_personne_agee_septembre_2005.pdf)
- 3 Ministère des Solidarités et de la Santé. Base de Données Publique des Médicaments. [En ligne]. 2018 (page consultée le 27/12/2017). <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/>
- 4 Aronson JK, editor. Mianserin. In: Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) [Internet]. Oxford: Elsevier; 2016. p. 1005–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444537171010805>
- 5 Aronson JK, editor. Mirtazapine. In: Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) [Internet]. Oxford: Elsevier; 2016. p. 1057–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044453717101091X>
- 6 Aronson JK, editor. Zolpidem. In: Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) [Internet]. Oxford: Elsevier; 2016. p. 588–95. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444537171016644>
- 7 Gravielle MC, Activation-induced regulation of GABA<sub>A</sub> receptors: Is there a link with the molecular basis of benzodiazepine tolerance? *Pharmacological Research*.2016;109:92-100
- 8 Manolopoulos VG, Ragia G, Alevizopoulos G. Pharmacokinetic interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with other commonly prescribed drugs in the era of pharmacogenomics. *Drug Metab Drug Interact*. 2012;27(1):19–31.
- 9 Lemberger L, Rowe H, Bosomworth JC, Tenbarger JB, Bergstrom RF. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. *Clin Pharmacol Ther*. 1988 Apr 1;43(4):412–9.
- 10 Perucca E, Gatti G, Cipolla G, Spina E, Barel S, Soback S and al. Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: A pharmacokinetic study in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther*.1994;56(5):471-6.

- 11** Lasher T.A, Fleishaker J.C. Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine. *Psychopharmacology*.1991;104:323-327
- 12** Hall J., Naranjo C.A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the inhibition of alprazolam by citalopram and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*.2003;23:349-357
- 13** Moltke LL von, Greenblatt DJ, Court MH, Duan SX, Harmatz JS, Shader RI. Inhibition of Alprazolam and Desipramine Hydroxylation In Vitro by Paroxetine and Fluvoxamine: Comparison With Other Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *J Clin Psychopharmacol*.1995;15(2):125-131
- 14** Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT, Woods FR, Haddock RE. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br.J.Clin.Pharmacol*.1992;34:262-265
- 15** Giardino L., Zanni M., Velardo A., Amato G., Calza L. Effect of sertraline treatment on benzodiazepine receptors in the rat brain. *J Neural Transm [Gen Sect]*.1993;94:31-41
- 16** Pratt J.A., Jenner P., Marsden C.D. Comparison of the effects of benzodiazepines and other anticonvulsant drugs on synthesis and utilization of 5-HT in mouse brain. *Neuropharmacology*.1985;24(1):59-68
- 17** Pei Q., Zetterström T., Fillenz M. Both systemic and local administration of benzodiazepine agonists inhibit the in vivo release of 5-HT from ventral hippocampus. *Neuropharmacology*.1989;28(10):1061-1066
- 18** American Psychiatric Association. DSM-5. Elsevier Masson;2015.1176p.
- 19** Haute Autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en premier recours.[En ligne].2017[consulté le 28/12/2017]. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1739917/fr/episode-depressif-caracterise-de-l-adulte-prise-en-charge-en-premier-recours)
- 20** Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, Abell J, Ebmeier K, Kivimäki M et al. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(7):712-8.
- 21** The Cochrane Library. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression [En Ligne]. 2001 [consulté le 28/12/2017]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD001026/abstract;jsessionid=EE5CDDA3600AA5FD48168D252628637B.f02t01>
- 22** Martin P. L'association antidépresseur et anxiolytique aujourd'hui : bilan et prospective. *L'Encéphale*. 2006;32(1):753-66

- 23** The Cochrane Library Library. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. [En Ligne]. 2016 [consulté le 28/12/2017]. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011567.pub2/abstract>
- 24** Pollack MH., Simon NM., Worthington JJ., Doyle AL., Peters P., Toshkov F. et al. Combined Paroxetine and Clonazepam Treatment Strategies Compared to Paroxetine Monotherapy for Panic Disorder. *Journal of Psychopharmacology*.2003;17(3):276-282
- 25** Braunstein D, Hardy A, Boucherie Q, Frauger E, Blin O, Gentile G et al. Antidepressant adherence patterns in older patients: use of a clustering method on a prescription database. *Fundamental & Clinical Pharmacology*.2017;31(2):226–36.
- 26** Bull SA., Hu XH., Hunkeler EM., Lee JY., Ming EE., Markson LE., et al. Discontinuation of Use and Switching of Antidepressants. *JAMA*.2002;288(11):1403-1409
- 27** Aronson JK, editor. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). In: Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) [Internet]. Oxford: Elsevier; 2016. p. 1005–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444537171010805>
- 28** Breining A, Bonnet-Zamponi D, Zerah L, Micheneau C, Riolacci-Dhoyen N, Chan-Chee C et al. Exposure to psychotropics in the French older population living with dementia: a nationwide population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Jul 1;32(7):750–60.
- 29** Barker MJ., Greenwood KM., Jackson M., Crowe SF. Cognitive Effects of Long-Term Benzodiazepine Use. *CNS Drugs*.2004;18(1):37-48
- 30** Gage de SB., Bégaud B., Bazin F., Verdoux H., Dartigues JF., Pérès K. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012;345:1-12
- 31** Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2007;62(10):1172–81.
- 32** Van der Hooft CS., Schoofs MWCJ., Ziere G., Hofman A., Pols HAP., Sturkenboom MCJM. et al. Inappropriate benzodiazepine use in older adults and the risk of fracture. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;66(2):276–82.
- 33** Chiranjeev S., Asbridge M., Kisely S., Sketris I., Andreou P. The Utilization of Antidepressants and Benzodiazepines among People with Major Depression in Canada. *Can J Psychiatry*. 2011;56(11):667–76.
- 34** Verger P., Saliba B., Rouillon F., Kovess-Masféty V., Villani P., Bouvenot G. et al. Determinants of Coprescription of Anxiolytics with Antidepressants in General Practice. *Can J Psychiatry*. 2008;53(2):94–103.

- 35** Dybwad TB., Kjølsrød L., Eskerud J., Laerum E. Why are some doctors high-prescribers of benzodiazepines and minor opiates? A qualitative study of GPs in Norway. *Family Practice*.1996;14(5):361–8.
- 36** Hyler SE. Apa Online Cme Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. *J Psychiatr Pract*.2010;8(5):315–9.
- 37** NICE. Depression in adults: recognition and management. [En ligne]. 2009 [consulté le 28/12/17]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
- 38** NICE. Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management. [En ligne]. 2011 [consulté le 28/12/17]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83459/>
- 39** Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive–compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 2012;16(2):77–84.
- 40** Haute Autorité de Santé. Affections Psychiatriques de Longue Durée Troubles anxieux graves [En ligne]. 2007 [consulté le 18/03/18]. [https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves?cid=r\\_1437752](https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves?cid=r_1437752)
- 41** ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. [En ligne]. 2013 [consulté le 28/12/2017]. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
- 42** Anriot J. Étude de la coprescription d'Antidépresseurs et de Benzodiazépines et apparentés chez les patients de plus de 65 ans dans deux cabinets de Médecine Générale de Lyon. [Mémoire d'Initiation à la Recherche]. Lyon, France: UCBL1; 2018.
- 43** Audigier C. La dépression de la personne âgée : perception et prise en charge par les médecins généralistes de l'ouest lyonnais. [Thèse d'exercice]. Lyon, France: UCBL1; 2016.
- 44** Gauchet A., Shankland R., Dantzer C., Pelissier S., Aguerre C. Applications cliniques en psychologie de la santé. *Psychologie Française*. 2012;57:131-142

## VIII. Annexe

### 1. Durée de Vie des Benzodiazépines et Apparentés

#### Classement des BZD et Apparentés :

- Demi-Vie Courte : <10h.
- Demi-Vie Moyenne : 10-24h.
- Demi-Vie Longue : >24h.

Nous présenterons ici les demi-vies moyennes présentées dans les RCP des différentes thérapeutiques (ex : Demi-vie 10-20h devient 15h).

Molécule	Demi-Vie Moyenne (heures)
Oxazépam	8
Alprazolam	15
Lorazepam	15
Bromazepam	20
Diazepam	40
Prazepam	65
Clorazepate Dipotassique	90
Zolpidem	2
Zopiclone	5

## 2. Définitions des Troubles

### a. Le Trouble Dépressif Caractérisé

- DSM-V

- **A** Au moins 5 des symptômes suivants sont présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et représentent un changement par rapport au fonctionnement antérieur; au moins un des symptômes est (**1**) une humeur dépressive ou (**2**) une perte d'intérêt ou de plaisir.

**NB** : Ne pas inclure les symptômes qui sont clairement imputables à une autre affection médicale.

- **1** Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, presque tous les jours, signalée par la personne (ex : se sent triste, vide, sans espoir) ou observée par les autres (ex : pleure).
  - **2** Diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, quasiment toute la journée, presque tous les jours (signalée par la personne ou observée par les autres).
  - **3** Perte ou gain de poids significatif en l'absence d'un régime (ex : modification du poids corporel excédant 5% en un mois) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
  - **4** Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
  - **5** Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constaté par les autres, non limité à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement).
  - **6** Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
  - **7** Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se reprocher ou se sentir coupable d'être malade).
  - **8** Diminution de l'aptitude à penser ou se concentrer ou indécision, presque tous les jours (signalée par la personne ou constatée par les autres).
  - **9** Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis, tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.
- **B** Les symptômes induisent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

- **C** L'épisode n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou à une autre affection médicale.
- **D** La survenue de l'EDC n'est pas mieux expliquée par un trouble schizoaffectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant ou d'autres troubles spécifiés ou non spécifiés du spectre de la schizophrénie ou d'autres troubles psychotiques.
- **E** Il n'y a jamais eu auparavant d'épisode maniaque ou hypomaniaque (cette exclusion ne s'applique pas si tous les épisodes de type maniaque ou hypomaniaque sont imputables à des substances ou aux effets physiologiques d'une autre pathologie médicale).

- **CIM-10**

Les symptômes doivent être présents durant au moins deux semaines, à un degré de sévérité certain, presque tous les jours et représenter un changement par rapport au fonctionnement antérieur (professionnel, social, familial) et induire une détresse significative :

- Au moins 2 symptômes principaux:
  - Humeur Dépressive.
  - Perte d'intérêt, abattement.
  - Perte d'énergie, augmentation de la fatigabilité.
- Au moins 2 autres symptômes:
  - Concentration et attention réduite.
  - Diminution de l'estime de soi et de la confiance en soi.
  - Sentiment de culpabilité et d'inutilité.
  - Perspectives négatives et pessimistes pour le futur.
  - Idées et comportement suicidaires.
  - Troubles du Sommeil.
  - Perte d'Appétit.

Intensité de l'EDC	Nombre de Symptômes		Retentissement sur le mode de fonctionnement du patient
	CIM - 10	DSM - V	
<i>Léger</i>	2 symptômes principaux 2 autres symptômes	Peu ou pas de symptômes supplémentaires par rapport à ceux nécessaires au diagnostic	Retentissement léger, difficultés à poursuivre les activités ordinaires et sociales, mais possibles avec un effort
<i>Modéré</i>	2 symptômes principaux 3-4 autres symptômes	Nombre de symptômes entre Léger et Sévère	Dysfonctionnement entre Léger et Sévère
<i>Sévère</i>	3 symptômes principaux 4 autres symptômes	Nombre de symptômes en excès par rapport à ceux nécessaires au diagnostic	Perturbation nette des activités professionnelles, des activités sociales courantes et des interactions

## **b. Le Trouble Dépressif Persistant (Dysthymie)**

- **A** Humeur dépressive présente quasiment toute la journée, plus d'un jour sur deux, signalée par la personne ou observée par les autres, pendant au moins 2 ans.
- **B** Quand le sujet est déprimé, il présente au moins deux des symptômes suivants :
  - 1 Perte d'appétit ou Hyperphagie.
  - 2 Insomnie ou Hypersomnie.
  - 3 Baisse d'énergie ou fatigue.
  - 4 Faible estime de soi.
  - 5 Difficultés de concentration ou difficultés à prendre des décisions.
  - 6 Sentiment de perte d'espoir.
- **C** Au cours de la période de 2 ans de perturbation thymique, la personne n'a jamais eu de période de plus de 2 mois consécutifs sans présenter les symptômes des critères **A** et **B**.
- **D** Les critères de trouble dépressif caractérisé peuvent être présents d'une manière continue pendant deux ans.
- **E** Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque et les critères du trouble cyclothymique n'ont jamais été réunis.
- **F** Le trouble n'est pas mieux expliqué par un trouble schizoaffectif persistant, une schizophrénie, un trouble délirant, un autre trouble spécifié ou non spécifié du spectre de la schizophrénie, ou un autre trouble psychotique.
- **G** Les symptômes ne sont pas imputables aux effets physiologiques directs d'une substance (ex : une drogue donnant lieu à un abus, un médicament) ou d'une autre affection médicale (ex : hypothyroïdie).

- **H** Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

### **c. Le Trouble Dépressif dû à une autre affection médicale**

- **A** Période prononcée et persistante pendant laquelle une humeur dépressive ou une diminution marquée de l'intérêt ou du plaisir pour toutes, ou presque toutes les activités, domine le tableau clinique.
- **B** Les antécédents, l'examen physique ou les examens complémentaires montrent clairement que la perturbation est la conséquence physiopathologique directe d'une autre affection médicale.
- **C** La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental (ex : trouble de l'adaptation avec humeur dépressive en réponse au stress lié à une affection médicale grave).
- **D** La perturbation ne survient pas uniquement au décours d'un état confusionnel (délirium).
- **E** Les symptômes entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

### **d. Le Trouble Panique**

- **A** Attaques de panique récurrentes et inattendues. Une attaque de panique est une montée brusque de crainte ou de malaise intense qui atteint son acmé en quelques minutes, avec la survenue de quatre (ou plus) des symptômes suivants :
  - 1 Palpitations, battements de coeur sensibles ou accélération du rythme cardiaque.
  - 2 Transpiration.
  - 3 Tremblements ou secousses musculaires.
  - 4 Sensation de souffle coupé ou impression d'étouffement.
  - 5 Sensation d'étranglement.
  - 6 Douleur ou gêne thoracique.
  - 7 Nausée ou gêne abdominale.
  - 8 Sensation de vertige, d'instabilité, de tête vide, ou impression d'évanouissement.
  - 9 Frissons ou bouffées de chaleur.
  - 10 Paresthésies (sensation d'engourdissement ou de picotements).
  - 11 Déréalisation (sentiment d'irréalité) ou dépersonnalisation (être détaché de soi).

- 12 Peur de perdre le contrôle de soi ou de "devenir fou".
- 13 Peur de mourir.

**NB :** des symptômes en lien avec la culture peuvent être observés, ne pouvant pas compter pour un des quatre symptômes requis.

- **B** Au moins une des attaques a été suivie par une période d'un mois ou plus de l'un ou des deux symptômes suivants :
  - 1 Crainte persistante ou inquiétude d'autres attaques de panique ou de leurs conséquences (ex : perdre le contrôle, avoir une crise cardiaque, "devenir fou").
  - 2 Changement de comportement significatif et inadapté en relation avec les attaques (ex : comportement en lien avec l'évitement du déclenchement d'une attaque de panique, tels que l'évitement d'exercices ou de situations non familières).
- **C** La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (ex : substance donnant lieu à un abus, médicament) ou d'une autre affection médicale (ex : hyperthyroïdie, affection cardiopulmonaire).
- **D** La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental (ex : l'attaque de panique ne survient pas exclusivement en réponse à des situations sociales redoutées comme dans l'anxiété sociale, ou en réponse à des objets ou des situations phobogènes spécifiques comme dans la phobie spécifique, ou en réponse à des obsessions, comme dans un trouble obsessionnel compulsif, ou en réponse à un rappel d'événement traumatique, comme dans un trouble stress post traumatique, ou en réponse à la séparation des figures d'attachement, comme dans l'anxiété de séparation).

## **e. Le Trouble Anxieux Généralisé**

- **A** Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps pendant au moins 6 mois, concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (telles que le travail ou les performances scolaires)
- **B** La personne éprouve des difficultés à contrôler cette préoccupation.
- **C** L'anxiété et les soucis sont associés à trois ou plus des six symptômes suivants (dont au moins certains symptômes ont été présents la plupart du temps durant les 6 derniers mois) :
  - 1 Agitation ou sensation d'être survolté ou à bout.
  - 2 Fatiguabilité.
  - 3 Difficulté de concentration ou trous de mémoire.

- 4 Irritabilité.
- 5 Tension Musculaire.
- 6 Perturbation du Sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant).
- **D** L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une détresse ou une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans les autres domaines importants.
- **E** La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance ou d'une autre affection médicale.
- **F** La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental.

### 3. Différents Outils d'Évaluation

#### A. Geriatric Depression Scale

GDS 30			GDS 15	GDS 4
1 Êtes vous satisfait(e) de votre vie?	OUI	NON*		
2 Avez-vous renoncé à un grand nombre de vos activités?	OUI*	NON		
3 Avez-vous l'impression que votre vie est vide?	OUI*	NON		
4 Vous ennuyez-vous souvent?	OUI*	NON		
5 Envisagez-vous l'avenir avec optimisme?	OUI	NON*		
6 Êtes-vous souvent préoccupé(e) par des pensées qui reviennent sans cesse?	OUI*	NON		
7 Êtes-vous de bonne humeur la plupart du temps?	OUI	NON*		
8 Craignez-vous un mauvais présage pour l'avenir?	OUI*	NON		
9 Êtes-vous heureux(se) la plupart du temps?	OUI	NON*		
10 Avez-vous souvent besoin d'aide?	OUI*	NON		
11 Vous sentez-vous souvent nerveux(se) au point de ne pas pouvoir tenir en place?	OUI*	NON		
12 Préférez-vous rester seul(e) dans votre chambre plutôt que d'en sortir?	OUI*	NON		
13 L'avenir vous inquiète-t-il?	OUI*	NON		
14 Pensez-vous que votre mémoire est plus mauvaise que la plupart des gens?	OUI*	NON		
15 Pensez-vous qu'il est merveilleux de vivre à notre époque?	OUI	NON*		
16 Avez-vous souvent le cafard?	OUI*	NON		
17 Avez-vous le sentiment d'être désormais inutile?	OUI*	NON		
18 Ressassez-vous beaucoup le passé?	OUI*	NON		
19 Trouvez-vous que la vie est passionnante?	OUI	NON*		
20 Avez-vous des difficultés à entreprendre de nouveaux projets?	OUI*	NON		
21 Avez-vous beaucoup d'énergie?	OUI	NON*		
22 Désespérez-vous de votre situation présente?	OUI*	NON		
23 Pensez-vous que la situation des autres est meilleure que la votre?	OUI*	NON		
24 Êtes-vous souvent irrité(e) par des détails?	OUI*	NON		
25 Éprouvez-vous le besoin de pleurer?	OUI*	NON		
26 Avez-vous du mal à vous concentrer?	OUI*	NON		
27 Êtes-vous content(e) de vous lever le matin?	OUI	NON*		
28 Refuser-vous souvent les activités proposées?	OUI*	NON		
29 Vous est-il facile de prendre des décisions?	OUI	NON*		
30 Avez-vous l'esprit aussi clair qu'autrefois?	OUI	NON*		

#### B. Échelle DEP-GER

J'ai mauvais moral	OUI (1)	NON (0)
Je pleure souvent seul	OUI (1)	NON (0)
Je me sens souvent triste et découragé	OUI (1)	NON (0)
Je n'ai plus de plaisir à ce que j'aimais faire avant	OUI (1)	NON (0)
Je me fais tout le temps des reproches	OUI (1)	NON (0)
Je n'arrive pas à prendre des décisions	OUI (1)	NON (0)
J'ai la sensation de tête vide	OUI (1)	NON (0)
Je broie souvent du noir	OUI (1)	NON (0)
Je suis en permanence angoissé	OUI (1)	NON (0)
Je pense que je suis déprimé	OUI (1)	NON (0)

[0 - 3]	Dépression peu probable
4	Avis spécialisé conseillé
[5 - 10]	Haut risque de dépression

## C. Échelle de Cornell dans la démence

<b>Humeur</b>	Anxiété, expression anxieuse, ruminations, soucis	a	0	1	2
	Tristesse, expression triste, voix triste, larmoiement	a	0	1	2
	Absence de réaction aux événements agréables	a	0	1	2
	Irritabilité, facilement contrarié, humeur changeante	a	0	1	2
<b>Troubles du Comportement</b>	Agitation, ne peut rester en place, se tortille, s'arrache les cheveux	a	0	1	2
	Ralentissement, lenteur des mouvements, du débit verbal, des réactions	a	0	1	2
	Nombreuses plaintes somatiques (coter 0 en présence de symptômes gastro-intestinaux exclusifs)	a	0	1	2
	Perte d'intérêt, moins impliqué dans les activités habituelles (coter seulement si le changement est survenu brusquement, il y a moins d'un mois)	a	0	1	2
<b>Symptômes Somatiques</b>	Perte d'appétit, mange moins que d'habitude	a	0	1	2
	Perte de poids, (coter 2 si elle est supérieure à 2,5 kg en 1 mois)	a	0	1	2
	Manque d'énergie, se fatigue facilement, incapable de soutenir une activité (coter seulement si le changement est survenu brusquement, c'est-à-dire il y a moins d'un mois)	a	0	1	2
<b>Fonctions Cycliques</b>	Variations de l'humeur dans la journée, symptômes plus marqués le matin	a	0	1	2
	Difficultés d'endormissement, plus tard que d'habitude	a	0	1	2
	Réveils nocturnes fréquents	a	0	1	2
	Réveil matinal précoce, plus tôt que d'habitude	a	0	1	2
<b>Troubles Idéatoires</b>	Suicide, pense que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue, souhaite mourir	a	0	1	2
	Auto-dépréciation, s'adresse des reproches à lui-même, peu d'estime de soi, sentiment d'échec	a	0	1	2
	Pessimisme, anticipation du pire	a	0	1	2
	Idées délirantes congruentes à l'humeur, idées délirantes de pauvreté, de maladie ou de perte	a	0	1	2

a	Impossible à évaluer
0	Absent
1	Modéré ou Intermittent
2	Sévère

[0 - 10]	Absence de dépression
[11 -38]	Recherche de critères d'EDC (DSM V)

## D. Échelle de Raskin

<b>Discours du Sujet</b>	Se sent triste, sentiment d'être sans espoir, idée de mort, pleure facilement	0	1	2	3	4
<b>Comportement</b>	Semble abattu, pleure, parle à voix basse, triste, ralenti, perte d'énergie	0	1	2	3	4
<b>Symptômes</b>	Insomnie ou Hypersomnie, bouche sèche, histoire suicidaire récente, perte d'appétit, difficultés à se concentrer, perte de mémoire	0	1	2	3	4

0	Inexistant
1	Faible
2	Moyen
3	Beaucoup
4	Enorme

[0 - 6]	Absence de dépression
[7 -12]	Recherche de critères d'EDC (DSM V)

## E. Échelle de dépression d'Hamilton (HDRS)

<b>Humeur Dépressive</b>	Absent	0
	États affectifs signalés uniquement si on l'interroge (ex. pessimisme, sentiment d'être sans espoir)	1
	États signalés spontanément et de manière verbale ou sonore (ex. par des sanglots occasionnels).	2
	États communiqués de manière non verbale (ex. expression faciale, attitude, voix, tendance à sangloter).	3
	La personne ne communique pratiquement que ces états affectifs verbalement et non verbalement.	4
<b>Sentiment de Culpabilité</b>	Absent	0
	S'adresse des reproches et a l'impression d'avoir porté préjudice à des gens	1
	Idées de culpabilité et ruminations sur des erreurs passées ou des actions condamnables	2
	La maladie actuelle est une punition. Idées délirantes de culpabilité	3
	Entend des voix qui l'accusent ou la dénoncent et/ou a des hallucinations visuelles menaçantes	4
<b>Suicide</b>	Absent	0
	A l'impression que la vie ne vaut pas la peine d'être vécue	1
	Souhaite être mort ou équivalent : toute pensée de mort possible dirigée contre lui-même	2
	Idées ou geste de suicide	3
	Tentatives de suicide (coter toute tentative de suicide sérieuse)	4
<b>Insomnie de début de nuit</b>	Pas de difficultés à s'endormir	0
	Se plaint de difficultés éventuelles à s'endormir (ex : >30 min)	1
	Se plaint d'avoir chaque soir des difficultés à s'endormir	2
<b>Insomnie de milieu de nuit</b>	Pas de difficultés	0
	Se plaint d'être agité ou troublé pendant la nuit	1
	Se réveille pendant la nuit (sauf pour uriner)	2
<b>Insomnie du matin</b>	Pas de difficultés	0
	Se réveille de très bonne heure le matin mais se rendort	1
	Incapable de se rendormir si se réveille	2
<b>Travail et Activités</b>	Pas de difficulté	0
	Pensées et sentiments d'incapacité, fatigue ou faiblesse se rapportant à des activités professionnelles ou de détente	1
	Perte d'intérêt pour les activités professionnelles ou de détente, soit décrite directement par le malade soit indirectement par son apathie, son indécision et ses hésitations. (a l'impression de devoir se forcer)	2

	Diminution du temps d'activité ou diminution de la productivité	3
	A arrêté son travail en raison de sa maladie actuelle	4
<b>Ralentissement</b>	Pensée et langage normaux	0
	Léger ralentissement à l'entretien	1
	Ralentissement manifeste lors de l'entretien	2
	Entretien difficile	3
	Entretien impossible (état de stupeur)	4
<b>Agitation</b>	Aucune	0
	Crispations, secousses musculaires	1
	Joue avec ses mains, ses cheveux...	2
	Bouge, ne peut rester assis tranquille	3
	Se tord les mains, se ronge les ongles, s'arrache les cheveux, se mord les lèvres	4
<b>Anxiété Psychique</b>	Aucune	0
	Symptômes légers - Tension subjective et irritabilité	1
	Symptômes modérés - Se fait du souci à propos de problèmes mineurs	2
	Symptômes sévères - Attitude inquiète, apparente dans l'expression faciale et le langage	3
	Symptômes très invalidants - Peurs exprimées sans que l'on pose de questions	4
<b>Anxiété Somatique</b>	Aucun de ces symptômes : bouche sèche, troubles digestifs, palpitations, céphalées, pollakiurie, hyperventilation ...)	0
	Symptômes légers	1
	Symptômes modérés	2
	Symptômes sévères	3
	Symptômes très invalidants frappant le sujet d'incapacité fonctionnelle	4
<b>Symptômes somatiques gastro-intestinaux</b>	Aucun symptôme	0
	Manque d'appétit, mais mange sans y être poussé	1
	A des difficultés à manger en l'absence d'incitations. Demande ou besoins de laxatifs, de médicaments intestinaux	2
<b>Symptômes somatiques généraux</b>	Aucun	0
	Lourdeur dans les membres, le dos et la tête. Maux de dos, de tête, douleurs musculaires, perte d'énergie, fatigabilité.	1
	Un des symptômes apparaît clairement	2
<b>Symptômes Génitaux</b>	Absents	0
	Légers	1
	Sévères	2
<b>Hypochondrie</b>	Absente	0
	Attention concentrée sur son propre corps	1
	Préoccupations sur sa santé	2
	Convaincu d'être malade. Plaintes fréquentes et demandes d'aide...	3
	Idées délirantes hypochondriaques	4
<b>Perte de Poids</b>	Pas de perte de poids ou inférieure à 500g par semaine si mesurée	0
	Perte de poids probable ou [500g - 1000g] par semaine si mesurée	1
	Perte de Poids certaine ou > 1 kg par semaine si mesurée	2
<b>Prise de Conscience</b>	Reconnait être déprimée et malade	0
	Reconnait être malade mais l'attribue à la nourriture, au climat, au surmenage, à un virus, au besoin de repos...	1
	Nie être malade	2

[0 - 7]	Absence de dépression
[8 - 15]	Dépression mineure
[16 - 62]	Dépression sévère

## **F. Mini Mental Test (MMS)**

### **ORIENTATION**

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 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 situé ce département ? !\_\_\_!
10. A quel étage sommes-nous ici ? !\_\_\_!

### **APPRENTISSAGE**

Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les demanderai tout à l'heure.

11. Cigare ou citron ou fauteuil !\_\_\_!
12. fleur ou clé ou tulipe !\_\_\_!
13. porte ou ballon ou canard !\_\_\_!

Répéter les 3 mots.

### **ATTENTION ET CALCUL**

Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ? 14. 93 !\_\_\_!

15. 86 !\_\_\_!
16. 79 !\_\_\_!
17. 72 !\_\_\_!
18. 65 !\_\_\_!

Pour tous les sujets, même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : « voulez-vous

épeler le mot MONDE à l'envers » : E D N O M.

### **RAPPEL**

Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à

l'heure ?

19. Cigare ou citron ou fauteuil !\_\_\_!

20. fleur ou clé ou tulipe !\_\_\_!

21. porte ou ballon ou canard !\_\_\_!

### **LANGAGE**

22. quel est le nom de cet objet? Montrer un crayon. !\_\_\_!

23. Quel est le nom de cet objet Montrer une montre !\_\_\_!

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 : « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire » (consignes à formuler en une seule fois) :

25. prenez cette feuille de papier avec la 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 caractères : « 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**

Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :

30. « Voulez-vous recopier ce dessin ». !\_\_\_!

SCORE TOTAL (0 à 30) !\_\_\_!

## G. Échelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines (ECAB)

Où que j'aïlle, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi	VRAI 1	FAUX 0
Ce médicament est pour moi comme une drogue	VRAI 1	FAUX 0
Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament	VRAI 1	FAUX 0
J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament	VRAI 1	FAUX 0
J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament	VRAI 1	FAUX 0
J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament	VRAI 1	FAUX 0
Lorsque j'arrête ce médicament je me sens très malade	VRAI 1	FAUX 0
Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer	VRAI 1	FAUX 0
Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête	VRAI 1	FAUX 0
Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin	VRAI 0	FAUX 1

[0 - 5]	Patient non dépendant
[6 - 10]	Patient dépendant

## 4. Critères de Beers concernant les Benzodiazépines et Apparentés

- Il est recommandé d'éviter les BZD pour le traitement de l'insomnie, de l'agitation, du délire.
- Il est recommandé d'éviter une utilisation chronique de BZD, de Zolpidem et Zoiclone (> 90 jours).
- Il est recommandé d'éviter l'utilisation de BZD chez les patients âgés délirants ou à risque de présenter une confusion, du fait du risque de majoration du délire dans cette population.
- Il est recommandé d'éviter les BZD et apparentés chez les patients présentant des TCM, du fait des effets indésirables sur le SNC.

NB : Les antipsychotiques doivent être évités pour les troubles comportementaux de la démence à moins que les mesures non pharmacologiques aient échouées et que le patient présente un danger pour lui-même ou les autres. Il est rappelé que les antipsychotiques sont associés à un sur-risque d'AVC et de mortalité chez les patients déments.

- Il est recommandé d'éviter les BZD, Zolpidem et Zopiclone du fait d'un risque majoré de fractures, à moins qu'aucune alternative ne soit disponible.

## 5. Tableau de recueil de donnée de l'Étude sur le centre Antoine Charial

	<u>NOM</u>	<u>PRENOM</u>	<u>Date de Naissance</u>	<u>Age</u>	<u>Date Entrée/Sortie</u>	<u>Durée de Séjour</u>	<u>Retour à Domicile</u>	<u>Habitat Antérieur</u>	<u>Mode de Sortie</u>	<u>Nom Médecin Traitant</u>	<u>Nom Psychiatre</u>
1											
2											

	<u>Motif d'Hospitalisation</u>	<u>Comorbidités</u>										
		<u>Cardiovasculaires</u>	<u>Pneumologiques</u>	<u>Démence</u>	<u>Parkinson</u>	<u>AVC</u>	<u>Epilepsie</u>	<u>Psychiatrie</u>	<u>Cancer Actif</u>	<u>Chutes à Répétition</u>	<u>Grabataire</u>	<u>Troubles Sommeil E.H</u>
1												
2												

	<u>Comorbidités</u>					<u>Additions</u>	<u>MMS</u>			<u>GIR</u>	<u>GDS 30 (n&lt;10)</u>
	<u>Signes Dépressifs E.H</u>	<u>Signes Anxieux E.H</u>	<u>Signes Anxiodépressifs E.H</u>	<u>Troubles du Comportement Positifs E.H</u>	<u>Liste</u>		<u>Chiffré</u>	<u>Justification dossier</u>	<u>Groupes</u>		
1											
2											

	<u>Fonction Rénale</u> (creat/ Cockcroft / CKD / Stade)	<u>Fonction Hépatique</u> (Alb, Asc, Ence, Bi, TP)	<u>Albuminémie</u>	<u>Poids/IMC</u>
1				
2				

	<u>Ordonnance d'entrée</u>									
	<u>Antidépresseurs</u>	<u>Benzodiazépines</u>	<u>Neuroleptiques / Thymorégulateurs</u>	<u>Alzheimer</u>	<u>IPP</u>	<u>AntiHTA</u>	<u>Antiépileptiques</u>	<u>Tramadol</u>	<u>Digitaliques</u>	<u>Liste</u>
1										
2										

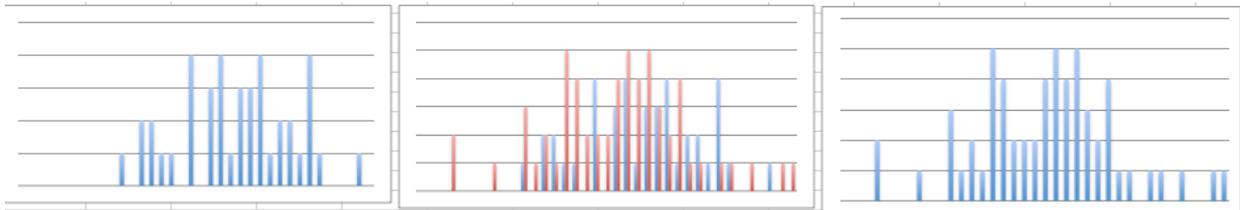
	<u>Durée de Prescription Antidépresseur</u>	<u>Durée de Prescription Benzodiazépine</u>	<u>Cinétique de Prescription</u>	<u>Prescription durant l'Hospitalisation</u>	<u>Analyse doses ADP à l'entrée</u>	<u>Commentaires</u>
1						
2						

## 6. Détermination de la répartition paramétrique ou non des différentes analyses des données quantitatives

### A. Âge

#### a. Analyse Visuelle

La répartition des âges est visiblement non normale.



#### b. Test de Shapiro-Wilk

- Groupe ADP+BZD :  $p = 0,6353$ , il est impossible de conclure de la non normalité avec ce test.
- Groupe ADP :  $p = 0,6933$ , il est impossible de conclure de la non normalité avec ce test.

#### c. Coefficients d'Asymétrie et d'Aplatissement

Dans une loi normale, le Coefficient d'Aplatissement ou Kurtosis est égal à 0, ainsi que le Coefficient d'Asymétrie.

- Groupe ADP+BZD :
  - *Le Coefficient d'Aplatissement ou Kurtosis* est de 0,4677, la courbe est plus pointue que ce qui serait attendu dans une loi normale.
  - *Le Coefficient d'Asymétrie* est de 0,049, la courbe est décalée vers la gauche, contrairement à ce qui serait attendu dans une loi normale.
- Groupe ADP :
  - *Le Coefficient d'Aplatissement ou Kurtosis* est de -0,5628, la courbe est plus aplatie que ce qui serait attendu dans une loi normale.

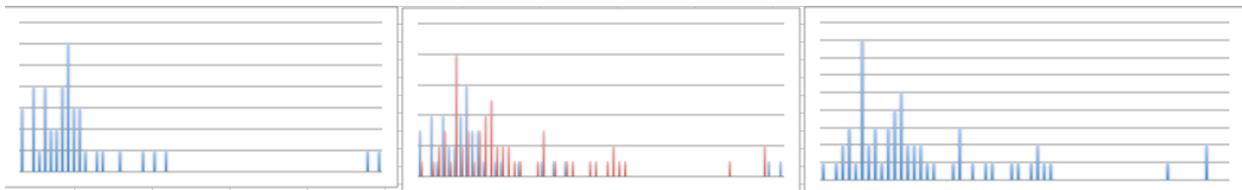
- Le Coefficient d'Asymétrie est de  $-0,1070$ , la courbe est décalée vers la droite, contrairement à ce qui serait attendu dans une loi normale.

Le croisement de ces tests permet de conclure à une répartition non normale des âges dans les groupes ADP+BZD et ADP.

## B. Durée de Séjour

### a. Analyse Visuelle

La répartition des durées de séjour est visiblement non normale.



### b. Test de Shapiro-Wilk

- Groupe ADP+BZD :  $p = 4,21 \times 10^{-7}$ , la répartition est non normale.
- Groupe ADP :  $p = 3,009 \times 10^{-9}$ , la répartition est non normale.

### c. Coefficients d'Asymétrie et d'Aplatissement

Dans une loi normale, le Coefficient d'Aplatissement ou Kurtosis est égal à 0, ainsi que le Coefficient d'Asymétrie.

- Groupe ADP+BZD :
  - Le Coefficient d'Aplatissement ou Kurtosis est de  $3,0467$ , la courbe est plus pointue que ce qui serait attendu dans une loi normale.
  - Le Coefficient d'Asymétrie est de  $1,7236$ , la courbe est décalée vers la gauche, contrairement à ce qui serait attendu dans une loi normale.
- Groupe ADP :
  - Le Coefficient d'Aplatissement ou Kurtosis est de  $10,5665$ , la courbe est plus pointue que ce qui serait attendu dans une loi normale.

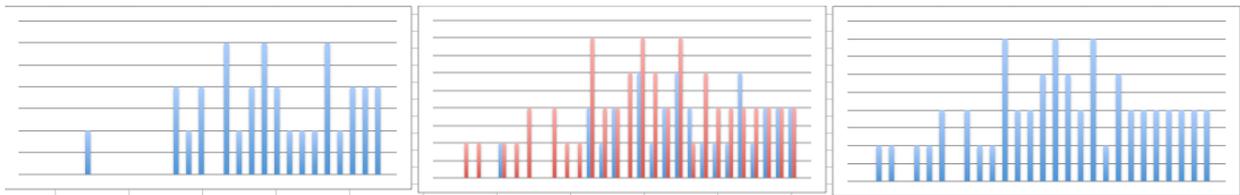
- Le Coefficient d'Asymétrie est de 3,1340, la courbe est décalée vers la gauche, contrairement à ce qui serait attendu dans une loi normale.

Le croisement de ces tests permet de conclure à une répartition non normale des durées de séjour dans les groupes ADP+BZD et ADP.

## C. MMS

### a. Analyse Visuelle

La répartition des MMS est visiblement non normale.



### b. Test de Shapiro-Wilk

- Groupe ADP+BZD :  $p = 0,3974$ , il est impossible de conclure de la non normalité avec ce test.
- Groupe ADP :  $p = 0,2835$ , il est impossible de conclure de la non normalité avec ce test.

### c. Coefficients d'Asymétrie et d'Aplatissement

Dans une loi normale, le Coefficient d'Aplatissement ou Kurtosis est égal à 0, ainsi que le Coefficient d'Asymétrie.

- Groupe ADP+BZD :
  - Le Coefficient d'Aplatissement ou Kurtosis est de -0,5926, la courbe est plus aplatie que ce qui serait attendu dans une loi normale.
  - Le Coefficient d'Asymétrie est de -0,2471, la courbe est décalée vers la droite, contrairement à ce qui serait attendu dans une loi normale.

- Groupe ADP :
  - Le Coefficient d'Aplatissement ou Kurtosis est de 0,0137, la courbe est plus pointue que ce qui serait attendu dans une loi normale.
  - Le Coefficient d'Asymétrie est de -0,5364, la courbe est décalée vers la droite, contrairement à ce qui serait attendu dans une loi normale.

Le croisement de ces tests permet de conclure à une répartition non normale des MMS dans les groupes ADP+BZD et ADP.

## 7. Questionnaire aux Praticiens

### Evaluation de la Coprescription d'Antidépresseurs et de Benzodiazépines et apparentés (Zolpidem/Zopiclone) chez les personnes âgées de plus de 65 ans:

*Etude retrospective sur dossiers informatiques de patients entrés en Court Séjour Gériatrique sur l'hôpital Antoine Charial sur la période du 30/04/16 au 31/08/16.*

**Contexte:** Cette association n'est pas recommandée dans les textes actuels et cependant, est fortement retrouvée chez nos patients âgés de plus de 65 ans. Des facteurs associés non étudiés doivent être présents pour expliquer cette différence entre théorie et pratique.

**Objectif:** Ce questionnaire vise à rechercher les déterminants de prescription conjointe de benzodiazépines et apparentés (Zolpidem, Zopiclone) et antidépresseurs quelque soit le type chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

#### I) Concernant votre patient(e):

Mr/Mme :  
Né(e) le :  
Hospitalisé(e) sur l'hôpital Antoine Charial  
du                      au

- Etiez-vous le prescripteur initial de l'antidépresseur?

OUI              NON

- Etiez-vous le prescripteur initial de la benzodiazépine (ou apparentés)?

OUI              NON

- Quelle était l'indication de prescription de l'antidépresseur?

Épisode Dépressif Majeur  
Trouble Anxieux ou apparenté  
Prévention d'une récurrence d'épisode dépressif (trouble dépressif récurrent)  
Autre: .....

- Quelle était l'indication de prescription de la benzodiazépine (ou apparentés)?

Gestion d'un Épisode Dépressif:  
Prévention d'une levée d'inhibiton  
Potentialisation des effets de l'antidépresseur  
Troubles du sommeil  
Anxiété  
Troubles du Comportement  
Autre: .....

- Recherchez-vous une synergie entre ces traitements (potentialisation des effets propres à chacun des traitements?)

OUI            NON

- Quand l'antidépresseur a-t-il été introduit? La benzodiazépine (ou apparentés)?

L'antidépresseur: .....

La benzodiazépine: .....

- Si cette association médicamenteuse a été maintenue plus de 3 mois, quelles en sont les raisons?

Persistance de signes de dépression active

Persistance de signes anxieux

Persistance de troubles du sommeil

Crainte d'une rechute à l'arrêt de la benzodiazépine

Impossibilité de sevrage de la benzodiazépine

Autre: .....

## II) En règle générale, dans votre pratique:

- Quelles situations peuvent-elles vous amener à une coprescription de benzodiazépines (ou apparentés) et d'antidépresseurs?

.....  
.....

- Quels sont selon vous les avantages et inconvénients de cette coprescription?

.....  
.....

- Associez-vous une benzodiazépine (ou apparentés) lors de l'initiation d'un traitement antidépresseur?

Oui, systématiquement

Oui, parfois

Non, jamais

- Au bout de combien de temps effectuez-vous un arrêt/sevrage de benzodiazépine (ou apparentés) et comment? (ambulatoire/nécessité d'hospitalisation / détails pratiques etc...)

.....  
.....

- Si vous n'êtes pas le prescripteur initial de l'antidépresseur, de la benzodiazépine (ou apparentés) ou des deux, vous semble-t-il plus difficile d'arrêter ce traitement?

OUI            NON

Ces informations seront bien entendu anonymisées et un résumé des résultats de cette étude vous sera communiqué si vous le souhaitez.

Merci de votre participation.

## 8. Verbatim des situations de coprescription rapportées par les praticiens

- Dépression avec anxiété intense
- Benzodiazépine pendant 3 semaines en attendant l'effet de l'antidépresseur à visée anxiolytique (TAG)
- Syndrome anxio-dépressif avec anxiété majeure, mise en place d'une BZD pendant l'augmentation progressive de l'AD
- Anxiété importante, troubles du sommeil
- Troubles thymiques associés à des troubles anxieux (même s'il est bien souvent difficile de faire la part des choses entre les symptômes dysthymiques et anxieux). Prévention d'une levée d'inhibition à l'introduction du traitement antidépresseur avec risque de passage à l'acte.
- En fonction de la charge anxieuse et du type d'AD prescrit (levée de l'inhibition et réactivation anxieuse).
- Anxiété majeure
- Initiation de traitement
- Composante anxieuse importante. Risque de passage à l'acte en lien ou non avec levée d'inhibition, Dépression avec critères de gravité
- Anxiété majeure au décours d'un épisode dépressif
- Troubles du sommeil malgré le traitement antidépresseur
- Début de traitement par antidépresseur, anxiété généralisée/ et/ou troubles psychotiques
- Patients bipolaires, troubles du sommeil sur terrain dépressif chronique
- Anxiété généralisée au premier plan, troubles du sommeil, prévention levée d'inhibition
- éviter la levée d'inhibition, troubles du sommeil et angoisse
- Troubles du sommeil, signes anxieux
- Anxiété importante en attendant un effet clinique des antidépresseurs nouvellement instaurés. Anxiété malgré un traitement antidépresseur en place depuis longtemps. Agitation chez un dément déjà sous antidépresseur.
- Les patients présentant à la fois un syndrome dépressif et des troubles anxieux... (fréquents notamment dans le contexte de troubles cognitifs).
- Souvent difficultés du sevrage des BZD prises depuis de nombreuses années.
- Dans le cadre d'un syndrome dépressif avec anxiété ou trouble du sommeil.
- Anxiété importante, insomnie importante.
- Syndrome anxio-dépressif avec mauvaise tolérance miansérine ou mirtazapine (sommolence ou troubles du comportement) nécessitant donc IRS ou IRSNA avec néanmoins problème d'insomnie (donc IRS le matin et BZD le soir dans un premier temps avec arrêt BZD si possible après)
- État dépressif majeur et agitation anxieuse, EDM avec risque suicidaire, avec insomnie invalidante.
- Syndrome dépressif majeur avec risque suicidaire, syndrome dépressif avec terrain éthylique, syndrome dépressif avec déjà dépendance médicamenteuse, syndrome dépressif avec plainte d'insomnie majeure ne cédant pas aux règles hygiéno-dietétiques habituelles, poursuite du traitement habituel « de fond » du patient dépendant de ces molécules.

- Troubles Anxieux, Trouble Panique, composante anxieuse majeure.
- Risque suicidaire, anxiété massive le temps d'action des AD, sevrage d'alcool, pour hypnotiques si insomnie massive le temps d'action des AD
- Éléments anxieux prépondérants dans l'expression de la dépression (dépression à présentation anxieuse), impulsivité majeure avec risque suicidaire élevé, éléments mélancoliques exprimés avec expression des symptômes mixte, insomnie rebelle avec retentissement sur l'état général et risque de développement de comorbidités somatiques.
- Je suis de moins en moins amenée à instaurer une telle coprescription (pratique de CMP Sujet Agé) mais souvent les personnes âgées ont déjà cette coprescription. Si je dois instaurer un AD et qu'il y a des troubles du sommeil, je choisis MIANSERINE ou MIRTAZAPINE et on se passe d'anxiolytique et de somnifère, en tout cas dans un 1er temps. Si je prescris un autre anti-dépresseur, je peux prescrire une BZD pour un effet anxiolytique et/ou somnifère immédiat avec l'idée de les diminuer dans un second temps, quand l'anti-dépresseur aura eu son effet sur l'anxiété et le sommeil. Classiquement aussi, cette coprescription était indiquée au début de l'instauration de l'AD dans ce premier temps de levée possible de l'inhibition.
- Charge anxieuse difficile à gérer pour les proches, sans confiner à une indication d'hospitalisation, situation qui se révèle extrêmement rare en pratique. Prescription limitée dans le temps (3 semaines max, décroissance prévue dès l'instauration), dans l'attente d'une efficacité suffisante de l'antidépresseur. Lorsque la prescription de BZD est pré-existante : difficile de faire un sevrage avant d'avoir obtenu une amélioration sous antidépresseur (situation beaucoup plus fréquente).
- Dépression ou comorbidité dépression/troubles anxieux ou trouble anxieux avec : Risque de raptus suicidaire, Risque de rupture d'alliance chez un patient déjà sous benzodiazépine chez lequel on ajoute un antidépresseur et qui refuse le sevrage de benzo, profil clinique du patient particulièrement niveau élevé d'anxiété ne cédant pas avec la prescription d'un antidépresseur seul ou un autre type d'anxiolytique ou bien anxiété à l'origine d'une confusion ou d'une agitation. Dans certains troubles anxieux, au début, pour favoriser le sevrage progressif de benzo qui sert d'objet contraphobique et encourage l'exposition. Dans des formes de dépression agitée ou comorbidité avec éthyliste

## 9. Verbatim des Avantages de Coprescription rapportés par les praticiens

- Aucun
- Effet rapide sur l'angoisse
- Limitation des risques de levée d'inhibition
- BZD atténuent les troubles anxieux et permettent la prévention de la levée d'inhibition et le risque de passage à l'acte qui en découle. En cas de troubles dépressifs et de symptômes anxieux, un traitement spécifique de chaque pathologie est nécessaire.
- Plutôt avantage si cela évite les risques évoqués ci-dessus
- Rapidité d'efficacité de la benzodiazépine
- Potentialisation avec effet symptomatique sur l'anxiété plus rapide que l'antidépresseur seul
- Amélioration du sommeil sous zopiclone, sachant que l'ADP est prescrit à petite dose
- Prise en charge d'une anxiété non contrôlée par l'antidépresseur
- Prévention de la levée d'inhibition, prise en charge rapide de l'anxiété en attendant l'efficacité de l'ADP
- Potentialisation des effets sur les symptômes, éviter la levée d'inhibition, traitement des troubles du sommeil et de l'angoisse
- Amélioration de la situation thymique
- Améliore l'anxiolyse
- Permettre au patient de dormir et d'être moins anxieux
- Association facilement maniable
- Anxiolyse en attendant les effets de l'AD
- Diminuer le risque de passage à l'acte suicidaire, amélioration sur la coexistence de troubles dépressifs et symptômes anxieux, troubles du sommeil
- Sédation de l'anxiété, diminution du risque de passage à l'acte si le risque suicidaire est craint, éviter le DT chez les éthyliques dépressifs hospitalisés
- Réponse rapide, soulage, apaise
- Adhésion au soin, acceptation du ttt AD, efficacité immédiate/soulagement
- Si éléments délirants associés, diminution des posologies d'anti-psychotiques. Atténuation du risque de passage à l'acte par levée d'inhibition en début de traitement anti-dépresseur surtout si le risque suicidaire est déjà coté à un niveau élevé. Diminution des comorbidités somatiques liées à la privation de sommeil et épuisement.
- L'avantage de l'ajout d'une BZD à la prescription de l'AD est l'apaisement rapide de l'anxiété.
- Avantage pour diminuer un raptus suicidaire surtout si le patient est exposé de surcroît à des facteurs limitatifs existentiels peu répondeurs à un traitement antidépresseur seul (cancer, autre pathologie grave somatique...); avantage de maintenir une alliance chez certains patients craignant le sevrage de benzo; avantage de calmer la souffrance du patient si l'anxiété est trop élevée ou si elle engendre des troubles du sommeil majeurs.

## 10. Verbatim des Inconvénients de Coprescription rapportés par les praticiens

- Chutes, troubles de mémoire, troubles praxiques, Sédation en début de traitement
- Effets secondaires des BZD et accoutumance, Difficultés à l'arrêt du traitement BZD
- Iatrogénie+++ avec risque de chute et confusion au premier plan en particulier chez le sujet âgé.
- Dépendance faible mais potentielle
- Risque de dépendance et de somnolence avec chute chez la personne âgée
- Potentialisation des effets iatrogènes. Risque de chute +++. Effet dépresseur respiratoire
- Majoration des troubles cognitifs, de vigilance, de l'équilibre.
- Risques de chute, troubles du comportement, iatrogénie.
- Les BZD pouvant entraîner au long cours un état dépressif
- Effets secondaires
- Ralentissement idéomoteur, risque de chutes
- Risque de chute et de somnolence
- Polymédication, risque de chute, de dépendance, autres effets indésirables
- Risque de chute
- Accumulation des effets et risque de chute
- Somnolence, baisse reflexes et risque de chute
- Risque de chute, effets paradoxaux, aggravation des troubles cognitifs
- Risques de dépendance, d'oubli d'arrêt de programmation de sevrage, effets secondaires accrus, nécessitant de fait une surveillance accrue (qu'il est souvent difficile de réaliser dans certains services vu l'effectif médical et les habitudes de respect « aléatoires » des consignes de surveillance des équipes d'IDE...)
- Accoutumance, dépendance, croire que les BZD sont le traitement de fond, délaissement de l'AD
- Sédation excessive, accoutumance rapide, chutes, troubles mnésiques, Manque de confiance en soi pour la gestion des syndromes dépressifs, anxieux, insomnie
- Risques de chute et de régression. Informer dès l'instauration du risque de dépendance. Augmentation de l'iatrogénie (chaque molécule en plus est facteur de risque supplémentaire). Souvent prescription à l'aveugle par rapport au statut du patient en matière d'apnée du sommeil et donc risque d'aggraver les choses...
- L'inconvénient est la difficulté du sevrage; et aussi l'hypotonie, les risques de chute, de confusion chez la PA et parfois les effets paradoxaux des BZD.
- Risques liés aux effets indésirables des BZD, risque que la prescription initiale soit poursuivie par d'autres prescripteurs
- Chez certains troubles de la personnalité prédisposant à l'accoutumance ; en théorie parfois risque de modification de la réponse à certains antidépresseurs (moi j'évalue cliniquement). Chez la personne âgée risque de confusion, de chute, de troubles mnésiques. Classiquement risque potentiel de désinhibition brutale chez un déprimé pouvant favoriser un passage à l'acte – d'où nécessité d'évaluer la balance impulsivité/inhibition)

## 11. Échelle d'Epworth

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

(même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement)

Notez :

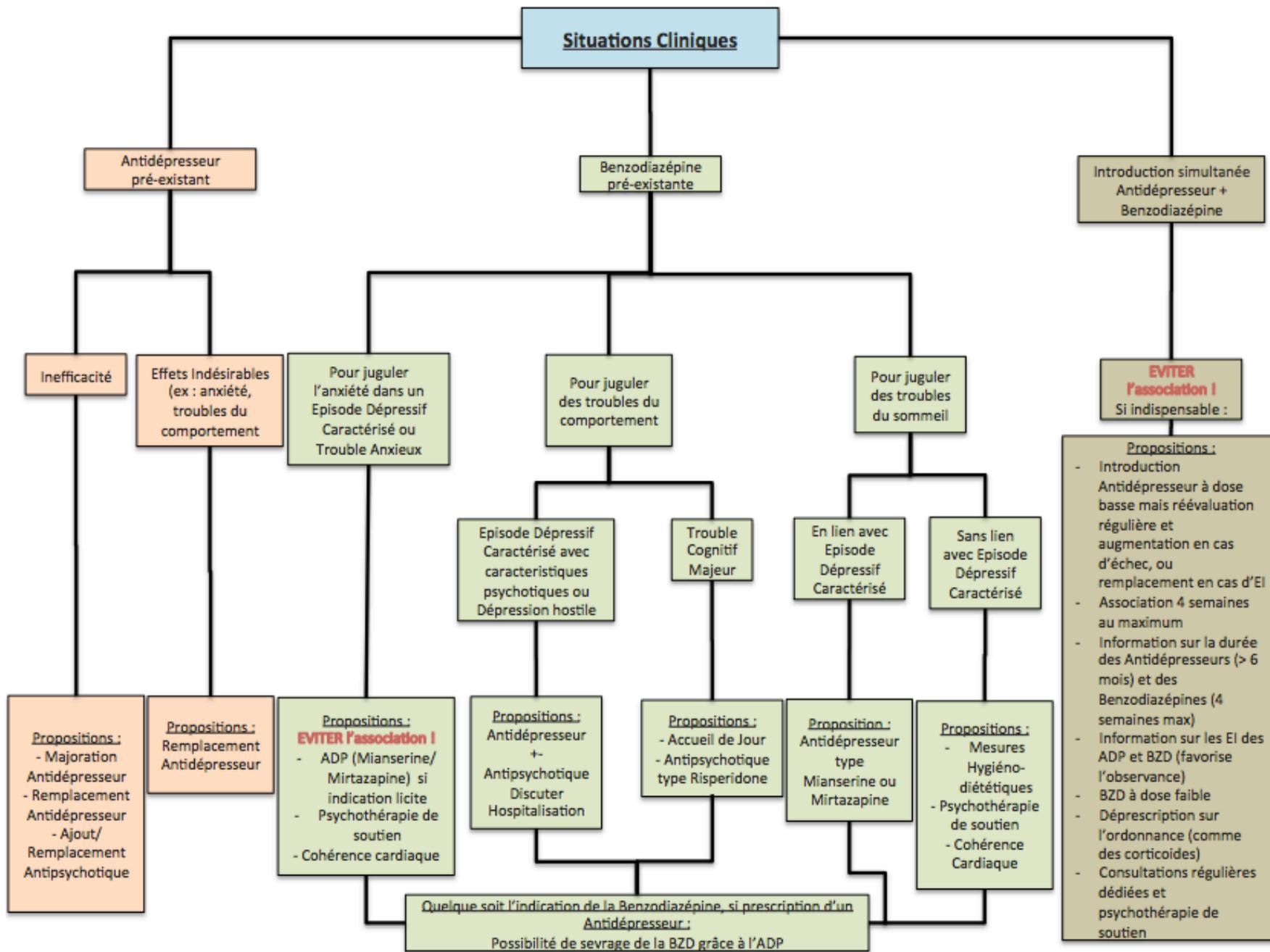
- 0 si c'est exclu "Il ne m'arrive jamais de somnoler, aucune chance"
  - 1 si ce n'est pas impossible "il y a un petit risque, faible chance"
  - 2 si c'est probable "il pourrait m'arriver de somnoler, chance moyenne"
  - 3 si c'est systématique "je somnolerais à chaque fois, forte chance"
- 
- Pendant que vous êtes occupé à lire un document
  - Devant la télévision ou au cinéma
  - Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès...)
  - Passager, depuis au moins une heure sans interruption, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro)
  - Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent
  - En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche
  - Tranquillement assis à la table à la fin d'un repas sans alcool
  - Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage

**Total : 0 à 24**

- < 8 : Vous n'avez pas de dette de sommeil
- [9-14] : Vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes
- > 15 : Vous présentez des signes de somnolence diurne excessive, consultez votre médecin

## 12. Stratégies Thérapeutiques : Fiche d'Information

<p><b>Informations sur l'association Antidépresseur et Benzodiazépine ou apparentée</b></p>	<p><b>Voies d'amélioration de la prise en charge</b></p>	<p><b>Association Antidépresseurs et Benzodiazépines et Apparentés chez les personnes de plus de 65 ans</b></p>				
<p><b>Situation fréquente</b> : 1 patient tous les 5 à 6 jours en médecine générale</p>	<p>Les troubles du sommeil, dépressifs, anxieux, du comportement peuvent être <b>iatrogènes</b> : arrêter le traitement si échec ou envisager un switch, dosage de la Natrémie</p>		<p>Propositions de prise en charge issues de la Thèse d'Exercice en Médecine d'ANRIOT Julien</p>			
<p>Association utile <b>uniquement durant les 4 premières semaines</b> de traitement (phénomène de tolérance pharmacologique)</p>	<p><u>Troubles du sommeil</u> : exploration de la thymie, dépistage d'un syndrome d'apnée du sommeil (Questionnaire Epworth), d'une confusion. Il existe des modifications physiologiques chez la personne âgée : favoriser les siestes, rappeler les mesures hygiéno-diététiques, sensibiliser les équipes d'EHPAD</p>			<p>Octobre 2018</p>		
<p><b>Effets indésirables majorés</b> : sédation, chutes, troubles cognitifs</p>	<p><u>Troubles anxio-dépressifs</u> : différencier une simple tristesse ou une anxiété existentielle d'un Episode Dépressif Caractérisé/Trouble Anxieux : échelles diagnostiques Des dosages d'antidépresseurs existent pour éviter la iatrogénie La psychothérapie de soutien et la cohérence cardiaque sont des méthodes alternatives aux benzodiazépines dans certains cas</p>				<p>Octobre 2018</p>	
<p><b>Addiction aux Benzodiazépines</b> survient dès les premières semaines : après 4 semaines, 1/3 sont dépendants, 50% d'eux ne sera jamais sevré</p>	<p><u>Troubles du comportement et troubles mnésiques</u> : dépistage des troubles cognitifs (MMS), utiliser le moins de traitements psychotropes possible (iatrogénie et aggravation cognitive)</p>					<p>Octobre 2018</p>
<p>Il n'existe <b>pas de levée d'inhibition</b> à l'instauration d'un traitement ISRS chez les patients de plus de 65 ans</p>						
<p>Difficulté de retirer une molécule introduite par un autre pour 45% des praticiens : <b>PRESCRIPTEUR = DEPRESCRIPTEUR</b></p>		<p>Octobre 2018</p>				



## 13. Possibles voies d'amélioration des prises en charge

### Hôpital :

- **Lieu privilégié** de la synthèse d'informations, de la prise de décision et du sevrage d'une coprescription inutile.
- Prescription **facultative** en hospitalisation (contenance hospitalière, surveillance du risque suicidaire, thérapie de soutien par le personnel).
- Prescription **difficile à éviter** (situations décompensées avec confusion, pression de l'équipe soignante, multiplicité des intervenants, facilité de prescription en garde de nuit).

➤ Lien Ville / Hôpital : Une concertation téléphonique ou par écrit avec les médecins ambulatoires (MG et psychiatres) en début et en fin d'hospitalisation.

*De nombreuses divergences d'évaluation clinique ainsi que de diagnostic existent dans notre étude entre l'hospitalier et l'ambulatoire. De plus, 45% des praticiens se disent en difficulté lorsqu'ils doivent arrêter un traitement psychotrope qu'ils n'ont pas eux-même introduit. Ce lien permettrait une meilleur évaluation, traitement, suivi et réévaluation, dans une approche centrée sur le patient.*

➤ Évaluation Neuro-cognitive et thymique adaptée :

<b>MMS</b>	MMS < 22/30 ou A*	MMS [22-25] sans A*	MMS > 22/30 sans A*
<b>Dépistage</b>	Cornell ou Raskin	DEP - GER	GDS
<b>Diagnostic</b>	Hamilton Depression Rating Scale, entretien et critères CIM-10, D		

A\* : Anosognosie

*Une évaluation par MMS doit précéder et guider l'utilisation des tests de dépistage d'épisode dépressif. Le GDS 30 ne doit plus être utilisé. Un GDS 15 ne peut être réalisé qu'en l'absence de trouble cognitifs.*

- Prescripteur = déprescripteur : toute introduction d'une coprescription doit être pensée comme temporaire.

*La coprescription peut être utile durant les premières semaines de traitement mais pas au-delà. Une déprescription prévue d'emblée, à la manière des corticoïdes, permettrait d'éviter des prescriptions inutilement prolongées, en fin d'hospitalisation*

- Dosages plasmatiques d'antidépresseur et neuroleptique : évaluer des surdosages, la marge thérapeutique pour une augmentation, évaluer l'observance à domicile (dosage à l'entrée).

*Lorsqu'un patient n'est pas équilibré en hospitalisation, la tendance est au remplacement d'ADP dans 26,3% des cas, à l'introduction d'une coprescription dans 15,8% des cas, un ajout ou augmentation d'un neuroleptique dans 15,8% des cas. La majoration d'un ADP n'est réalisée que dans 5,2% des cas, or 59,7% des ADP prescrits dans l'étude l'étaient à la posologie minimale recommandée ou inférieure. Une majoration des ADP semble une voie d'amélioration des prises en charges permettant de s'affranchir de l'utilisation de BZD.*

- Évaluer la dépendance aux BZD : via l'échelle ECAB. Elle serait mentionnée avec les prises toxiques Tabac / Alcool.

*De nombreuses discordances dans les dossiers sont apparues, certaines addictions ne semblant pas connues/reconnues. S'entourer des aidants lors de ce recueil, notamment pour les patients avec troubles neuro-cognitifs, permettrait une amélioration de l'évaluation toxicologique de ces patients.*

- Réévaluation et Durée de Séjour : Réévaluation systématique de ces thérapeutiques, augmenter la durée de séjour si un sevrage à court terme est envisageable

*Les hospitalisations très courtes ne permettent pas une évaluation aisée de ces troubles et rendent difficile le sevrage de thérapeutiques parfois prises durant des années.*

*Il existe une sous-estimation des contre-indications aux BZD, notamment dans les insuffisances respiratoires. Une évaluation précise des dossiers sur ce point est indispensable pour prévenir une iatrogénie évitable.*

**ANRIOT Julien Pierre-André**

**Étude de la coprescription d'antidépresseurs et de benzodiazépines et apparentés chez les patients de plus de 65 ans**

---

**RESUME**

**Contexte** : Les antidépresseurs et benzodiazépines et apparentés (Zolpidem et Zopiclone) sont fréquemment utilisés et associés, en particulier chez les personnes âgées, bien que les recommandations de bonnes pratiques professionnelles ne le préconisent pas.

**Objectifs** :

**Primaire** : Déterminer la prévalence de l'association d'antidépresseurs et de benzodiazépines et apparentés (Zolpidem/Zopiclone) dans la population gériatrique (âge supérieur ou égal à 65 ans) sur l'Hôpital Antoine Charial.

**Secondaires** : Définir les raisons expliquant l'initiation et le maintien de cette coprescription dans le temps et déterminer la proportion de prescriptions de BZD et apparentés hors AMM (dépassant 3 mois).

**Méthode** : Etude épidémiologique monocentrique (sur l'Hôpital Antoine Charial) rétrospective sur dossiers informatiques et étude rétrospective par questionnaire aux prescripteurs de l'étude sur Antoine Charial ainsi qu'à des prescripteurs récurrents de ce type de thérapeutiques (médecins généralistes, psychiatres, gériatres).

**Résultats** : 59% des patients sous ADP sont également sous BZD ou apparentés. Les raisons des praticiens pour la prescription initiale et le maintien sont les mêmes que dans la littérature : anxiété, troubles du sommeil (dans le cadre d'épisodes dépressifs et de troubles anxieux), prévention de la levée d'inhibition, potentialisation des effets, mais aussi gestion de troubles du comportement (notamment chez des patients avec troubles cognitifs). Cette association était maintenue durant plus de 3 mois dans un grand nombre de cas (au minimum 45 %). Seuls 9% des prescripteurs de l'étude étaient responsables de l'initiation de l'ADP et de la BZD/Apparentée.

**Conclusions** : Cette association demeure fréquente, souvent pendant plus de 3 mois, malgré la bonne connaissance des recommandations par les praticiens, de ses bénéfiques et effets indésirables. Ceci s'explique par la rareté de la coprescription simultanée (la nécessité d'ajout d'un traitement à un autre pré-existant étant une situation bien plus fréquente). Une autre raison émergente est la gestion des troubles psychocomportementaux de la démence, pour lesquels ces thérapeutiques ne règlent pas le problème sous-jacent, un sevrage entraînant une recrudescence des symptômes. Une information ciblée sur certains points, un protocole englobant toutes les situations (et pas seulement la coprescription simultanée), ainsi que le respect de l'adage "Prescripteur = déprescripteur" constituent des voies d'amélioration. Une coordination accrue entre praticiens hospitaliers (gériatres) et médecin traitant/psychiatre, centrée autour du patient, apparaît indispensable.

---

**MOTS CLES** Médecine Générale Antidépresseurs Benzodiazépines Dépression Sujet Agé

---

**JURY**

Président : Monsieur le Professeur LETRILLIART Laurent  
Membres : Monsieur le Professeur D'AMATO Thierry  
Monsieur le Professeur KROLAK-SALMON Pierre  
Madame le Docteur BILLOD Béatrice  
Monsieur le Docteur BOURGUIGNON Laurent

---

**DATE DE SOUTENANCE** 04/10/2018

---

**ADRESSE POSTALE DE L'AUTEUR :** 1 bis Rue de la Loge 69005 Lyon

---

**VOTRE EMAIL** julien.anriot@gmail.com