



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

2016

FACULTE DE PHARMACIE

T H E S E

Présentée et soutenue publiquement le 28 septembre 2016,

sur un sujet dédié à :

**EVALUATION DU BON USAGE DES BENZODIAZEPINES ET
APPARENTES AUX CENTRES DE DETENTION DE TOUL ET
ECROUVES : REALISATION D'UNE EVALUATION DES PRATIQUES
PROFESSIONNELLES ET D'UN GUIDE DE BON USAGE INTERNE**

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par **Lison LE MAGUERESSE**,

née le 2 juin 1992 à Laxou

Membres du Jury

Président :	Nathalie THILLY, Pharmacien PU-PH, faculté de pharmacie et CHRU, Nancy
Directeur :	Laetitia ALBERTINI, Pharmacien PH, GHI Le Raincy-Montfermeil
Juges :	Valérie GIBAJA, Pharmacien PH, CEIP-Addictovigilance, Nancy Nadège FROMHOLTZ, Pharmacien d'officine, Toul

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2015-2016

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable de la Communication

**Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle**

**Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage**

Responsables des échanges internationaux

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Bertrand RIHN

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Gérard SIEST

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY

Pierre DIXNEUF

Marie-Madeleine GALTEAU

Thérèse GIRARD

Michel JACQUE

Pierre LABRUDE

Vincent LOPPINET

Janine SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT

Mariette BEAUD

Gérald CATAU

Jean-Claude CHEVIN

Jocelyne COLLOMB

Bernard DANGIEN

Marie-Claude FUZELLIER

Françoise HINZELIN

Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

Francine KEDZIEREWICZ
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Blandine MOREAU
Dominique NOTTER
Christine PERDIAKIS
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Alain MARSURA	32	Chimie organique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Igor CLAROT	85	Chimie analytique
Joël COULON	87	Biochimie

Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire

ENSEIGNANTS (suite)

	Section CNU*	Discipline d'enseignement
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Gabriel TROCKLE	86	Pharmacologie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire
Colette ZINUTTI	85	Pharmacie galénique

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Alexandre HARLE	82	Biologie cellulaire oncologique
-----------------	----	---------------------------------

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD	11	Anglais
--------------------	----	---------

***Disciplines du Conseil National des Universités :**

80 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

81 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

82 : Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

85 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé

86 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé

87 : Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32 : Personnel enseignant-chercheur de sciences en chimie organique, minérale, industrielle

11 : Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION,
NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES
THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES
COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A mon directeur de thèse:

Mme Laetitia Albertini, pharmacien praticien hospitalier au GHI Le Raincy-Montfermeil.

Je te remercie tout d'abord pour la confiance que tu m'as accordée en me proposant de réaliser cette thèse au sujet fort intéressant et sortant du commun ! Merci également pour tes précieux conseils, ta disponibilité et ton dynamisme qui ne pouvaient que me motiver.

C'est un honneur pour moi d'avoir rédigé cette thèse sous ta direction car tu es pour moi un véritable modèle par ton professionnalisme, ton expérience, ton perfectionnisme, tes nombreuses publications et ta sociabilité.

Je tiens à remercier également *Mme Christine De Toul et Mme Isabelle Gindre*, pharmaciens hospitaliers du Centre Hospitalier St Charles à Toul, pour leur accueil chaleureux lors de mon stage hospitalo-universitaire et la confiance qu'elles m'ont témoignée pour la réalisation d'audits, dont cette thèse.

Merci à *Mme Emmanuelle Martin*, responsable qualité de l'hôpital St Charles, pour sa collaboration par ses relectures et sa validation des méthodes qualitatives utilisées pour ce travail.

A mon co-directeur et président du jury:

Mme Nathalie Thilly, professeur des universités, praticien hospitalier au CHRU de Nancy.

Je vous remercie d'avoir accepté de codiriger et présider cette thèse. Vos connaissances dans le domaine de la santé publique et dans l'évaluation des pratiques professionnelles font de vous un juge de qualité.

A mes juges:

Mme Valérie Gibaja, pharmacien au CEIP de Nancy.

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de siéger à ce jury de thèse. J'aimerais vous remercier pour l'intérêt que vous portez à ce sujet de thèse.

Mme Nadège Fromholtz, pharmacien d'officine.

Merci d'avoir accepté de faire partie du jury, tu m'en vois ravie !

Merci pour l'ambiance agréable que tu apportes au sein de l'équipe de la pharmacie de la Place ronde.

A ma famille et aux amis:

A mes parents, merci pour le soutien que vous m'avez apporté durant toutes ces années d'études. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Merci à toi maman pour le temps consacré aux relectures interminables de ma thèse et à toi papa d'être là tout simplement.

J'espère que vous êtes et serez toujours fiers de moi.

A Papine, Mamine et à grand-mère, pour votre écoute, votre soutien et pour l'intérêt que vous avez porté à mes études.

A grand-père, parti trop tôt, qui j'espère aurait été fier de moi aujourd'hui.

Merci au reste de ma famille, que j'aimerais voir plus souvent s'il n'y avait pas autant de kilomètres qui nous séparent.

A mes amis d'enfance qui se reconnaîtront, à ceux que j'ai connu au lycée et qui sont toujours là pour moi malgré la distance (pour certains) et les aléas de la vie qui pourraient nous éloigner.

Merci à mes acolytes de la faculté de pharmacie, qui m'ont encouragée à plusieurs reprises et qui ont apporté de la bonne humeur (et un peu de folie) à ces années d'études.

A Florian, qui est à la fois mon amoureux, mon meilleur ami et ma famille.

Merci d'avoir toujours cru en moi et de m'avoir supportée dans mes moments de stress alors que ce n'était pas évident!

Merci de m'avoir présenté des personnes attachantes dont Cococcinnelle, le prophète, la « team » de la faculté des sciences, ta famille.

Merci de m'avoir toujours soutenue, de m'avoir donné le goût du voyage et de la musique, le goût de la vie.

TABLE DES MATIERES

LISTE DES FIGURES	4
LISTE DES TABLEAUX	4
ABREVIATIONS ET ACRONYMES	5
INTRODUCTION	6
1ère partie : Bibliographie.....	8
1 HISTOIRE	9
2 BENZODIAZEPINES ET APPARENTES	11
2.1 Présentation et indications:	11
2.2 Les benzodiazépines et l'anxiété : plusieurs cas de figure	13
2.3 Effets indésirables des benzodiazépines.....	13
2.3.1 Effets indésirables les plus connus	13
2.3.2 Données de la science et des littératures scientifiques : un risque accru de développer une démence	14
3 PHARMACOLOGIE	16
3.1 Physiologie du GABA.....	16
3.2 Le récepteur du GABA-A	16
3.2.1 Les différents sous-types de récepteurs	16
3.2.2 Localisation des récepteurs du GABA-A.....	17
3.2.3 Notion d'allostérie	17
3.3 Pharmacologie des benzodiazépines	18
3.3.1 Modulation des effets du GABA	18
3.3.2 Action des BZD sous-unités-dépendantes.....	18
3.3.3 Action des benzodiazépines structure-dépendante.....	19
4 PHARMACOCINETIQUE	21
4.1 Absorption	21
4.2 Distribution.....	21
4.3 Métabolisme	22
4.4 Elimination	23
4.5 Interactions médicamenteuses des BZD et apparentés	24
5 DEPENDANCE.....	26
5.1 Définition(s)	26
5.2 Découverte	26
5.3 Pharmacodépendance et addiction	28
5.4 Syndrome de sevrage, phénomène de rebond et de rechute.....	29
5.5 Facteurs de risques d'une dépendance.....	32

5.6	Eviction d'un syndrome de sevrage : respect des modalités d'arrêt des benzodiazépines.....	34
5.7	Dépendance chez les toxicomanes	36
5.7.1	Notion de mésusage et de détournement.....	36
5.7.2	Benzodiazépines, polyconsommation et dépendance	41
5.8	Tolérance pharmacologique	42
6	PROBLEME DE LA CO-PRESCRIPTION DES BZD ET DES TSO	45
6.1	Des recommandations peu appliquées et des risques potentiels létaux	45
6.2	Raisons d'une telle association.....	46
6.3	Modalités de sevrage chez les patients traités par TSO :.....	47
7	CONSOMMATION DES BENZODIAZEPINES EN FRANCE	48
7.1	Quelques chiffres	48
7.2	Evolution de la consommation en France, selon le rapport de l'ANSM de 2013: 49	
7.3	Problèmes d'une surconsommation individuelle en benzodiazépines:.....	50
7.4	Mise en œuvre de mesures d'amélioration	51
7.5	Des règles de bon usage à respecter afin de limiter cette surconsommation : 51	
8	UNE UTILISATION IMPORTANTE DES BZD EN MILIEU CARCERAL.....	53
8.1	Généralités concernant la prise en charge psychiatrique en détention	53
8.2	De nombreuses prescriptions de BZD en détention.....	53
2 ^{ème}	partie : Evaluation des pratiques professionnelles	56
1	MATERIELS ET METHODE:	57
1.1	Choix du thème:	57
1.2	Lieu d'étude et champ d'application	57
1.3	Objectifs de l'étude:.....	57
1.4	Type d'étude:.....	58
1.5	Méthodes d'évaluation :	58
1.6	Critères d'inclusion:	59
1.7	Choix des critères d'évaluation:	59
1.7.1	Pour l'évaluation de la pertinence de la prescription	59
1.7.2	Pour l'évaluation de la conformité de la prescription	59
1.8	Référentiels utilisés :	60
1.9	Choix de la méthode de mesure : outils utilisés pour le recueil des données: . 60	
1.10	Molécules concernées	62
1.11	Méthodes de qualité utilisées :	63
1.11.1	La roue de Deming	63
1.11.2	La méthode RAND/UCLA (Appropriateness Method).....	64
1.12	Calendrier de l'étude	66

2	RESULTATS	67
2.1	Population étudiée et lieux d'étude	67
2.2	Dossiers analysés	68
2.3	Prescripteurs	68
2.4	Benzodiazépines & apparentés prescrites	68
2.5	Indications et pertinence de la prescription	70
2.6	Conformité de la prescription:	72
2.6.1	Conformité de l'indication	72
2.6.2	Conformité de la posologie:	72
2.6.3	Conformité de la durée de prescription	73
2.6.4	Conformité globale des prescriptions	75
2.7	Pertinence et conformité des prescriptions au total (Toul & Ecrouves) :	76
2.8	Notion de co-prescription	77
2.9	Notion de contre-indications	80
2.10	Entretiens individuels	81
2.11	Actions d'améliorations	82
3	DISCUSSION	85
3.1	Population étudiée	85
3.2	Sélection des dossiers	85
3.3	Benzodiazépines prescrites	86
3.4	Discussion des résultats et comparaison à des études similaires	88
3.4.1	Pertinence de la prescription (critère de pertinence = indication dans l'AMM)	88
3.4.2	Conformité de la prescription	94
3.4.3	Synthèse des résultats	102
3.5	Entretiens individuels	103
3.5.1	Des effets indésirables aux BZD recensés	103
3.5.2	La mise en évidence d'un trafic et d'une dépendance	104
3.5.3	La mise en évidence d'un phénomène de tolérance	105
3.6	Discussion de l'application du guide de bon usage aux prisons :	106
3.6.1	Freins du milieu carcéral	106
3.6.2	Avantages, leviers du milieu carcéral :	111
	CONCLUSION	113
	BIBLIOGRAPHIE	117
	GLOSSAIRE	127
	ANNEXES	128

LISTE DES FIGURES

Figure 1- Schéma représentatif du récepteur du GABA et ses sites allostériques	17
Figure 2- Mécanisme d'action des BZD au niveau de la synapse gabaergique.....	18
Figure 3- Structure de type 1, 4 benzodiazépine	19
Figure 4- Clotiazépam (anxiolytique).....	19
Figure 5- Nitrazépam (hypnotique).....	20
Figure 6- Diazépam (anxiolytique).....	20
Figure 7- Alprazolam (anxiolytique).....	20
Figure 8- Métabolisme hépatique des benzodiazépines	22
Figure 9- Les différentes structures cérébrales dont l'aire tegmentale ventrale	28
Figure 10- Action des benzodiazépines au niveau de l'ATV et modulation du système dopaminergique.....	29
Figure 11- indicateurs de détournement, enquête OPPIDUM de 2012	39
Figure 12- Médicaments les plus détournés entre 2010 et 2014, résultats de l'enquête OSIAP 2014	40
Figure 13- Médicaments les plus cités entre 2010 et 2014 d'après les ordonnances suspectes notifiées.....	40
Figure 14- Consommation des BZD de 2000 à 2012 en DDJ/1000hbt/jour	49
Figure 15- Schéma de la roue de Deming.....	63
Figure 16- Calendrier de l'étude : organisation du projet.....	66
Figure 17- Répartition des 108 molécules de BZD prescrites dans 75 dossiers-patients	68
Figure 18- Répartition des 100 molécules de BZD prescrites dans 63 dossiers-patients	69
Figure 19- Principales indications recensées à Toul.....	70
Figure 20- Principales indications recensées à Ecrouves.....	71
Figure 21- Conformité durée de prescription BZD hypnotiques (Toul)	73
Figure 22- Conformité durée de prescription BZD anxiolytiques (Toul).....	73
Figure 23- Conformité durée de prescription BZD anxiolytiques (Ecrouves)	74
Figure 24- Conformité durée de prescription BZD hypnotiques (Ecrouves).....	74
Figure 25- Détail des co-prescriptions au centre de détention de Toul	78
Figure 26 - Détails des co-prescriptions du centre de détention d'Ecrouves	79

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I- Les benzodiazépines anxiolytiques.....	12
Tableau II- Les benzodiazépines hypnotiques	12
Tableau III- Les benzodiazépines antiépileptiques	12
Tableau IV- Les benzodiazépines utilisées en anesthésie	12
Tableau V- Les apparentés aux benzodiazépines	12
Tableau VI- Classification des benzodiazépines selon leur durée d'action	24
Tableau VII- Différence entre le syndrome de sevrage, le rebond et la rechute	30
Tableau VIII- Molécules disponibles à la PUI de l'hôpital St Charles	62
Tableau IX- Pourcentage de prescription de chaque molécule sur la totalité des BZD prescrites à Toul (N=108)	69
Tableau X- Pourcentage de prescription de chaque molécule sur la totalité des BZD prescrites à Ecrouves (N=100)	70
Tableau XI- Conformité des prescriptions à Toul: résultats	75
Tableau XII- Conformité des prescriptions à Ecrouves : résultats	76

ABREVIATIONS ET ACRONYMES

AMM : autorisation de mise sur le marché

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

ATCD : antécédent(s)

ATV : aire tegmentale ventrale

BEATLES : Benzodiazépines Et Apparentés, Traitement Long Et Suivi

BHD : buprénorphine haut dosage

BZD : benzodiazépines

CAARUD : centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues

CSAPA : centre de soin, d'accompagnement et de prévention en addictologie

DDJ : dose définie journalière

EPP : évaluation des pratiques professionnelles

HAS : haute autorité de santé

IP : intervention pharmaceutique

MILDECA : Mission Interministérielle De Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives

OFDT : observatoire français des drogues et des toxicomanies

OPPIDUM : Observation des Produits psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse

OSIAP : Ordonnances Suspecte, Indicateur d'Abus Possible

PUI : pharmacie à usage intérieur

RCP : résumé des caractéristiques du produit

SFTG : Société de formation thérapeutique du généraliste

SMPR : service médico-psychologique régional

TCC : thérapie cognitivo-comportementale

TSO : traitement substitutif aux opiacés

UCSA : unité de consultation en soins ambulatoires

UHSA : unité hospitalière spécialement aménagée

UHSI : unité hospitalière sécurisée interrégionale

INTRODUCTION

« L'absorption massive de médicaments serait à l'origine du décès de Samir, ce jeune homme de 24 ans, retrouvé mort le 6 janvier dans sa cellule de la maison d'arrêt de Villepinte. Les résultats mettent en lumière des « concentrations élevées de principe actif médicamenteux dans l'estomac », notamment de Seresta et de Tercian [...] » (Le Parisien, 2009).

« Un détenu, âgé de 50 ans, a été retrouvé mort à la maison d'arrêt du Gasquinoi, à Béziers (Hérault). [...] Des boîtes de médicaments vides ont été retrouvées dans le lit. Si une autopsie va être pratiquée à Montpellier, la thèse du suicide est privilégiée par les enquêteurs. » (Bonzom, 2016).

Un patient est également décédé à la prison d'Amiens en 2011, pour avoir avalé une boîte entière de médicaments sédatifs, amenant au procès d'un surveillant pénitentiaire pour non-assistance à personne en danger (Le Monde, 2015).

Tels sont les faits divers qui paraissent régulièrement dans la presse et qui reflètent en petite partie le problème de l'usage des médicaments, particulièrement des psychotropes en milieu carcéral. Parmi ces molécules, les benzodiazépines (BZD), médicaments visant à traiter l'anxiété et l'insomnie, sont largement utilisées en prison du fait de l'hostilité du milieu et du profil des patients. Ce ne sont pas des traitements anodins car ils peuvent présenter un risque pour le patient, notamment s'ils ne sont pas utilisés « correctement », comme l'illustrent les différents faits divers ci-dessus. Une mauvaise utilisation des BZD potentialise en effet le risque de dépendance et d'effets néfastes (entretien d'une insomnie ou d'une anxiété, troubles mnésiques, altération de la vigilance, chutes), notamment lors d'usage prolongé, de mésusage ou d'abus, de polyconsommation, d'usage à visée toxicomanique. Pour les risques cités précédemment, et parce qu'ils entraînent une tolérance pharmacologique (nécessité d'augmenter la dose pour avoir le même effet), ces traitements ont un intérêt uniquement à court terme. Se pose alors la question de l'encadrement de leur utilisation et du bon usage de ces molécules dans un milieu aussi particulier que la prison. Ceci relève d'un véritable défi.

En « milieu libre » , la moitié des patients traités par benzodiazépines (BZD) seraient exposés au traitement sur une durée supérieure à 2 ans (ANSM, 2013a). Tout comme en ville, le milieu carcéral est concerné par une exposition trop longue aux benzodiazépines. L'ensemble des recommandations d'AMM n'y sont pas toujours respectées, comme l'ont révélé plusieurs études (Arques *et al.*, 2004; Harcouët and Hazebroucq, 2000; Lalande *et al.*, 2015; Ricotta, 2014; Robelet *et al.*, 2012). En prison, la nécessité de prescription de ce type de molécule est d'autant plus importante. En effet, il existe d'une part un réel besoin pour les patients à affection psychiatrique ou toxicomanes et d'autre part, cela peut être nécessaire devant la difficulté de l'adaptation à la détention.

Récemment en juin 2015, la HAS a élaboré de nouvelles recommandations ainsi qu'une fiche mémo pour les prescripteurs en ville, afin d'améliorer l'utilisation des benzodiazépines, notamment le respect du RCP et des modalités d'arrêt. Ces recommandations de bon usage ainsi que les données d'AMM devraient être appliquées de la même manière en milieu carcéral, où la difficulté de la vie peut pousser à davantage d'abus et de mésusage, avec un risque non négligeable pour la santé.

Afin d'établir un état des lieux et d'aboutir à une amélioration des pratiques de prescriptions de benzodiazépines, une évaluation des pratiques professionnelles a été réalisée sur trois mois dans deux centres de détention : Toul et Ecouves. Cette étude a pour but d'évaluer le bon usage des BZD selon les RCP et les recommandations de la HAS, de l'ANSM et du Vidal.

Est évaluée dans un premier temps la pertinence des prescriptions en termes d'indications.

Dans un second temps, est évaluée la conformité des prescriptions à l'AMM en termes d'indications, de posologie, de durée de prescription, de contre-indications physiopathologiques. Les non-conformités de prescription peuvent en effet présenter un risque accru pour le patient de développer des effets indésirables et une dépendance.

Egalement, est réalisée une enquête auprès de 30 patients lors d'entretiens individuels pour évaluer le mésusage des benzodiazépines et en vue de lutter contre ce dernier.

L'idée est d'aboutir via cette étude à une adaptation des recommandations au milieu carcéral par la création d'un guide de bon usage interne et d'améliorer ainsi l'usage des BZD en prison.

1ère partie :

Bibliographie

Les Benzodiazépines

&

Apparentés

1 HISTOIRE

Dans les années 1930, l'autrichien Léo Sternbach, pharmacologue, a découvert en Pologne, une classe de molécules appelées benzheptoxdiazines. Il les a créées de manière fortuite, alors qu'il essayait de synthétiser des colorants chimiques au cours de sa thèse de doctorat (Ramchandani, 1998). Il s'avère qu'en réalité ces molécules étaient des oxydes de quinazoline et non des benzhepoxdiazines (Laboratoire ROCHE, 1987).

En 1954, il a réétudié ces composés dans le but de trouver de nouvelles molécules anxiolytiques. L'idée était de remplacer les barbituriques, le méprobamate et autres tranquillisants de l'époque, par des anxiolytiques plus puissants et ayant moins d'effets secondaires. Mais les molécules que Sternbach a synthétisées étaient biologiquement inactives. Il a alors abandonné ses recherches après 1955 (Laboratoire ROCHE, 1987).

Plus tard, vers 1957, des recherches pharmacologiques ont été réalisées sur les molécules synthétisées par Sternbach deux ans plus tôt (à partir d'une petite quantité du produit qui était resté en laboratoire) (Laboratoire ROCHE, 1987). Les résultats de ces recherches ont pu montrer que ces composés étaient finalement actifs et qu'ils avaient des effets hypnotiques et sédatifs, similaires avec ceux du méprobamate (Ramchandani, 1998). Il y aurait eu une association entre l'oxyde de quinazoline créée par Sternbach et de la méthylamine, à l'origine d'un nouveau produit actif : les benzodiazépines (Laboratoire ROCHE, 1987).

C'est donc à la suite d'un réarrangement moléculaire qu'il y a eu obtention du 1.4 benzodiazépine, structure de base de la majorité des benzodiazépines. Celles-ci ont alors remplacé petit à petit les « anciens anxiolytiques » tels que l'hydrate de chloral, les barbituriques et le méprobamate, qui entraînaient trop de dépendance, et étaient plus difficiles à « maîtriser » en cas de surdosage (Ramchandani, 1998).

Les premiers essais cliniques ont été réalisés sur le méthaminodiazépoxyde, appelé par la suite chlórdiazépoxyde. Ce dernier a été découvert en 1960 par des chercheurs des laboratoires Roche® : Sternbach, Randall et Reeder (Laboratoire ROCHE, 1987). Ce médicament est le chef de file de la famille des 1.4 benzodiazépines. C'est d'ailleurs la première molécule qui a été commercialisée en 1961, sous le nom de spécialité LIBRIUM®, suivie du diazépam en 1963. Il y a eu depuis le chlórdiazépoxyde de nombreuses modifications structurales (Lader, 1991).

Aujourd'hui, le LIBRIUM® n'est plus sur le marché, mais le chlórdiazépoxide reste un principe actif du LIBRAX®, indiqué dans les manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes associées à des troubles digestifs spasmodiques (BCB, 2016; Martinez, 2014).

Actuellement, 20 molécules sont commercialisées en France (voir tableaux I à V plus loin). Deux benzodiazépines ont été retirées du marché en 2013: le tétrazépam , suite au recueil au centre de pharmacovigilance de nombreux effets indésirables cutanés et car le service médical rendu du traitement a été jugé insuffisant et le flunitrazépam, pour trop de mésusages et d'usages détournés du médicament (ANSM, 2013a).

2 BENZODIAZEPINES ET APPARENTES

2.1 Présentation et indications:

Les benzodiazépines ont différents types d'actions pharmacologiques communes: sédatrice, anxiolytique, myorelaxante, anti-convulsivante et plus ou moins amnésiante.

Certaines sont plutôt utilisées comme anxiolytiques (alprazolam, bromazépam, lorazépam par ex). D'autres sont indiquées pour leurs propriétés anti-convulsivantes, dans l'épilepsie (diazépam, clobazam, clonazépam) ou d'autres sont utilisées comme myorelaxantes (ex : tétrazépam qui n'est plus commercialisé aujourd'hui). Les benzodiazépines peuvent aussi être utilisées comme hypnotiques (en cas d'insomnie sévère transitoire et/ou occasionnelle), tout comme les apparentés aux benzodiazépines (zopiclone, zolpidem).

Les hypnotiques apparentés aux benzodiazépines agissent sur le même récepteur pharmacologique que les benzodiazépines mais ont l'avantage d'avoir une demi-vie d'action plus courte (voir cinétique) : le zopiclone et le zolpidem.

La durée de prescription des benzodiazépines est différente selon leur indication : elle sera limitée à 4 semaines pour les hypnotiques et à 12 semaines pour les benzodiazépines anxiolytiques (ANSM; Calop *et al.*, 2012).

Les différentes benzodiazépines (et apparentés) commercialisées actuellement, selon leur(s) indication(s)
(Dorosz *et al.*, 2014; Thériaque, 2015)

Tableau I- Les benzodiazépines anxiolytiques

Molécule	Nom commercial	Obtention AMM
Clotiazépam	VERATRAN®	19/10/1982
Oxazépam	SERESTA®	22/10/1986
Alprazolam	XANAX®	15/06/1982
Lorazépam	TERESTA®	27/10/1992
Bromazépam	LEXOMIL®	06/05/1988
Diazépam	VALIUM®	22/10/1986
Clobazam	URBANYL®	24/08/1987
Prazépam	LYSANXIA®	29/08/1989
Nordazépam	NORDAZ®	14/05/1984
Loflazépate d'éthyle	VICTAN®	03/11/1980
Clorazépate dipotassique	TRANXENE®	27/07/1988

Tableau II- Les benzodiazépines hypnotiques

Molécule	Nom commercial	Obtention AMM
Loprazolam	HAVLANE®	10/07/1981
Lormétazépam	NOCTAMIDE®	26/08/1987
Témazépam	NORMISON®	05/05/2003
Nitrazépam	MOGADON®	22/10/1986
Estazolam	NUCTALON®	19/12/1977

Tableau III- Les benzodiazépines antiépileptiques

Molécule	Nom commercial	Obtention AMM
Clonazépam	RIVOTRIL®	21/02/1995
Clobazam	URBANYL®	24/08/1987
Diazépam	VALIUM®	22/10/1986

Tableau IV- Les benzodiazépines utilisées en anesthésie

Molécule	Nom commercial	Obtention AMM
Midazolam	MIDAZOLAM®	09/08/2000

Tableau V- Les apparentés aux benzodiazépines

Molécule	Nom commercial	Obtention AMM
Zopiclone	IMOVANE®	19/11/2002
Zolpidem	STILNOX®	09/06/1987

Remarque : sont notées en violet les BZD les plus récentes.

2.2 Les benzodiazépines et l'anxiété : plusieurs cas de figure

L'anxiété est une émotion réactionnelle « normale » de l'organisme face à un événement qui approche ou face à une situation stressante. Il s'agit d'un sentiment de peur et d'inquiétude pouvant être associée à des symptômes somatiques (nervosité, palpitations). A partir du moment où une anxiété devient invalidante pour l'individu, il peut s'agir d'une anxiété pathologique, qu'on appelle alors trouble anxieux. Dans ce cas l'anxiété peut arriver sans raison, est plus ou moins permanente, devient incontrôlable et peut entraîner un retentissement dans la vie quotidienne (Calop *et al.*, 2012; VIDAL Recos, 2016).

L'indication des BZD est l'anxiété sévère et/ou invalidante, à partir du moment où elle n'est plus un mécanisme normal d'alerte de l'organisme face à une situation anxieuse.

Les BZD peuvent donc être indiquées pour les troubles anxieux pour lesquels peut apparaître une anxiété sévère (Calop *et al.*, 2012; VIDAL Recos, 2016). Il existe différents troubles anxieux (voir lexique):

- Le trouble anxieux généralisé (TAG)
- Le trouble obsessionnel compulsif (TOC)
- Le trouble panique (avec attaques de paniques)
- Le trouble phobique ou la phobie sociale
- L'état de stress post-traumatique

Contre ces troubles, les BZD ne doivent pas faire l'objet d'un traitement de fond, mais peuvent être utilisées dans les situations d'anxiété aiguë. Par exemple, dans les troubles paniques, elles sont utiles pour lutter contre l'anxiété d'anticipation d'une nouvelle « crise d'angoisse » mais le trouble en question est traité par les antidépresseurs (ISRS, ISRNA) (HAS, 2007a; VIDAL Recos, 2016).

2.3 Effets indésirables des benzodiazépines

2.3.1 Effets indésirables les plus connus

Les benzodiazépines peuvent être responsables d'effets indésirables plus ou moins importants, mais qui subsistent au-delà de plusieurs semaines après arrêt du traitement. Le ressenti de ces effets est patient-dépendant et dose-dépendant (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014a).

Les effets indésirables les plus fréquents sont : l'apparition de somnolences, d'une perte de mémoire, de céphalées, de sensations vertigineuses, d'une confusion, de troubles comportementaux (agressivité, anxiété, irritabilité), une baisse de la concentration et de la

vigilance (il vaut mieux éviter la conduite après la prise du traitement), et le risque de chutes (notamment chez les personnes âgées, amenant à des risques de fractures) (BCB, 2016; Dorosz *et al.*, 2014).

Les benzodiazépines peuvent présenter d'autres effets indésirables mais qui sont plus mineurs voire rares (Calop *et al.*, 2012; Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014a) :

- troubles oculaires (vision trouble, diplopie)
- effets cutanés (réactions allergiques, éruptions cutanées)
- effets cardiaques (palpitation, hypotension)
- effets généraux : faiblesse musculaire, asthénie, hallucinations, dysfonction sexuelle
- troubles comportementaux alimentaires (boulimie, anorexie).

Des effets graves pourraient survenir suite à un surdosage : risque de dépression respiratoire voire d'un coma. Chez les sujets fragiles au niveau respiratoire tels que les asthmatiques ou les patients atteints de BPCO, la survenue d'une dépression respiratoire est donc à surveiller (Calop *et al.*, 2012).

Les BZD seraient également à l'origine d' « [...] environ 1,03 % des accidents de la route survenant en France [...] » (ANSM, 2013a), par la baisse de vigilance provoquée par ces molécules. Selon diverses publications, 10% des accidents de la route seraient liés à une prise de médicament. D'après une étude européenne, les BZD seraient les substances les plus retrouvées, devant le cannabis et après l'alcool, ayant été consommées avant accident. Cela concernerait davantage les personnes âgées (Goullé *et al.*, 2008).

2.3.2 Données de la science et des littératures scientifiques : un risque accru de développer une démence

Diverses études ont été réalisées, évaluant la relation entre l'utilisation de BZD chez des personnes âgées et l'apparition d'une démence. Deux études réalisées à Bordeaux, faisant intervenir des chercheurs de l'Inserm, ont conclu que l'utilisation d'une BZD à long terme était un facteur de risque de démence. Mais les résultats ne seraient pas significatifs pour une utilisation à court terme (< 3 mois). D'après une étude prospective de 2012, des patients âgés de plus de 65 ans traités par benzodiazépines, auraient un risque majoré de 50% d'être atteint par la suite d'une démence, comparés à des patients non traités (Billioti de Gage *et al.*, 2012; Lagnaoui *et al.*, 2002).

D'autres études ont été réalisées, concernant l'utilisation des BZD et le risque accru de développer une maladie d'Alzheimer (forme de démence la plus souvent rencontrée). Une étude récente québécoise de 2012, appelée aussi étude « Benzodem », a pu montrer un risque plus élevé (jusqu'à 51%) de développer une maladie d'Alzheimer chez les personnes âgées traitées depuis plus de 3 mois par BZD (Billioti de Gage *et al.*, 2014). Il y aurait une relation « dose-effet » : plus la dose est importante plus le risque de développer la maladie serait élevé. Le risque serait également plus important pour les molécules à action longue. C'est suite à cette étude que l'ANSM a confirmé en 2012 « [...] l'existence, chez les personnes âgées de plus de 65 ans vivant à domicile, d'une association entre la prise de benzodiazépines et le risque de démence. » (ANSM, 2012a; Maraninchi, directeur général de l'ANSM, 2012).

Un article du journal international de médecine paru en 2016 a pourtant remis en cause cette association, à la suite des résultats d'une étude de cohorte américaine (Péluchon, 2016). Les patients souffrant d'Alzheimer sont souvent atteints d'anxiété avant déclenchement de la maladie (notion de prodromes). Il paraîtrait donc difficile de dire si le trouble cognitif était présent avant ou si est lié à la prise de BZD. Les résultats de cette étude ont montré que les forts consommateurs de BZD n'avaient pas plus de risque que les non consommateurs dans l'apparition de signes de déclin cognitif ou d'une maladie d'Alzheimer. Une augmentation du risque associée à une consommation à faible dose de BZD sur une longue durée à tout de même était mise en évidence, mais pourrait « être en réalité le reflet de la prise en charge des prodromes par les BZD » (Péluchon, 2016).

Les résultats de telles études montrent, malgré l'absence de lien de cause à effet, la nécessité de respecter les recommandations, à savoir un usage à court terme des benzodiazépines, respectant le RCP.

3 PHARMACOLOGIE

3.1 Physiologie du GABA

Le GABA est un acide aminé (acide gamma-aminobutyrique), issu de son précurseur : l'acide glutamique. Le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il peut agir sur deux types de récepteurs: le récepteur GABA-A et GABA-B, décrits précédemment. Après avoir été libéré de ses vésicules de stockage présynaptiques, le GABA passe par une fente synaptique puis se fixe aux récepteurs GABA-A post-synaptiques (Martinez, 2014) (voir plus loin figure 1). Il en suit une ouverture du canal chlore, impliquant une hyperpolarisation des neurones post-synaptiques concernés. Ceci induit une diminution de la transmission de l'influx nerveux, à l'origine d'un effet anxiolytique ou sédatif (Bacon et Viennot, 1990; Martinez, 2014).

3.2 Le récepteur du GABA-A

3.2.1 Les différents sous-types de récepteurs

Il existe deux types de récepteurs du GABA : le récepteur du GABA-A, anionique et ionotrope (sur lequel se fixent les BZD), plutôt post-synaptique et le récepteur du GABA-B, cationique et métabotrope, plutôt présynaptique (non impliqué dans l'action des benzodiazépines) (Bacon et Viennot, 1990).

Le récepteur du GABA fait partie des récepteurs canaux ioniques ligand-dépendants. Il est constitué de 5 sous-unités formant un complexe autour d'un canal chlore (voir figure 1) (Landry *et al.*, 2008). Il est alors dit hétéropentamérique et est situé au niveau des membranes des neurones post-synaptiques. Ces 5 sous-unités sont: deux sous-unité alpha, deux bêta, une sous-unité gamma ou delta, pour lesquelles il peut exister plusieurs sous-types (ex : $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$,...) (Jacob *et al.*, 2012). Les récepteurs possédant la sous unité gamma sont situés plutôt au niveau post-synaptique, ceux possédant la sous-unité delta sont extra-synaptiques (Vashchinkina *et al.*, 2014).

On peut distinguer deux sous-types de récepteurs GABA-A: les récepteurs type $\omega 1$ (constitués de 2 sous-unités $\alpha 1$, $2\beta 2$, une gamma2) et les récepteurs type $\omega 2$ (si présence des sous-unités $\alpha 2$, $\alpha 3$, $\alpha 5$) (Martinez, 2014).

Il existe alors plusieurs isoformes des récepteurs du GABA, ce qui peut expliquer les différents effets qu'ils impliquent, selon leur composition en sous-unités, mais aussi selon leur localisation.

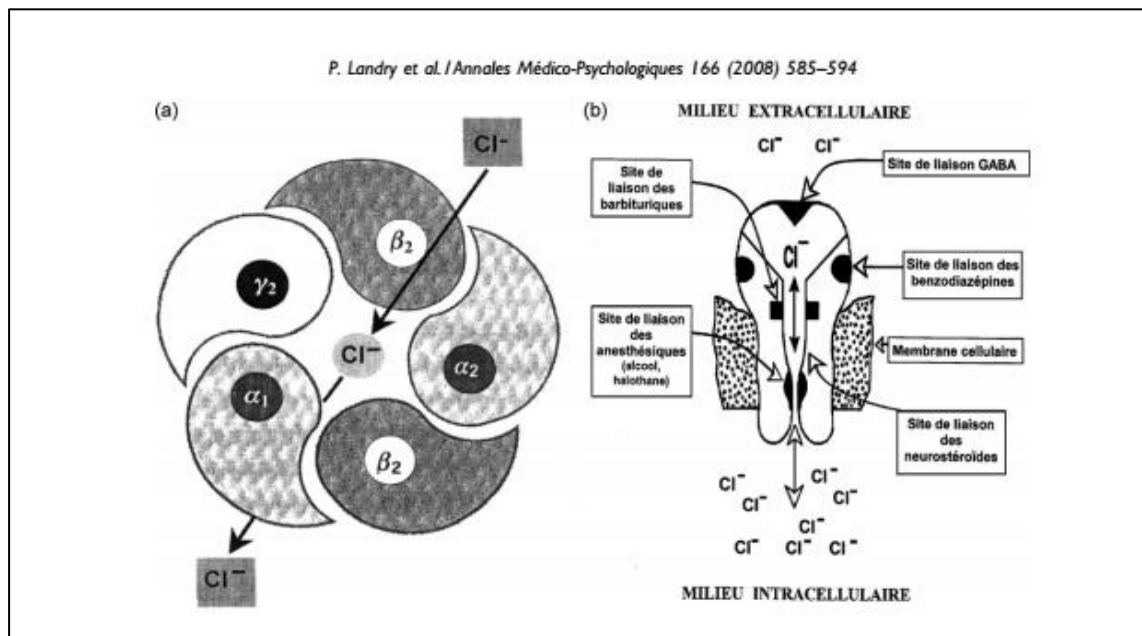


Figure 1- Schéma représentatif du récepteur du GABA et ses sites allostériques (Landry et al, 2008)

3.2.2 Localisation des récepteurs du GABA-A

Quarante pourcent des neurones du SNC seraient gabaergiques, mais la répartition des récepteurs ne serait pas homogène selon les différentes zones cérébrales (Reysset, 2010). Les différentes localisations de ces récepteurs ont été déterminées par des études *in vivo* et *in vitro*, réalisées avant les années 90 (Bourin, 1989) : le cortex cérébral serait la zone la plus riche en récepteurs du GABA-A type ω_1 . Le cervelet (cortex cérébelleux) contiendrait aussi ce type de récepteurs. Les autres récepteurs du GABA-A (type ω_2), sont retrouvés plutôt au niveau du système limbique (amygdale, hippocampe), du tronc cérébral et de la moelle épinière (Reysset, 2010). Les récepteurs qui sont présents en majorité au niveau cérébral sont ceux de type ω_1 (figure 1 ci-dessus).

3.2.3 Notion d'allostérie

Les récepteurs GABA-A sont constitués d'un site de liaison pour le GABA mais possèdent aussi d'autres sites dits « allostériques » (voir lexique), sur lesquels vont pouvoir se fixer certaines substances telles que les barbituriques et les benzodiazépines (voir figure 1 ci-dessus). Suite à la fixation de ces dernières, la sensibilité du récepteur vis-à-vis du GABA se trouve accentuée (Martinez, 2014).

3.3 Pharmacologie des benzodiazépines

3.3.1 Modulation des effets du GABA

Les benzodiazépines, en se fixant sur un site allostérique du récepteur GABA-A, modulent ainsi son activité et entraînent une plus grande affinité du GABA pour son récepteur (Martinez, 2014).

Après fixation au récepteur, les BZD potentialisent les effets du GABA, ce qui entraîne une augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore et une prolongation d'ouverture de ce dernier (voir figure 1 et 2) (Möhler *et al.*, 2002). La stabilisation des récepteurs au niveau de la membrane post-synaptique est permise grâce à une protéine d'ancrage : la géphyrine (voir figure 2) (Möhler *et al.*, 2002).

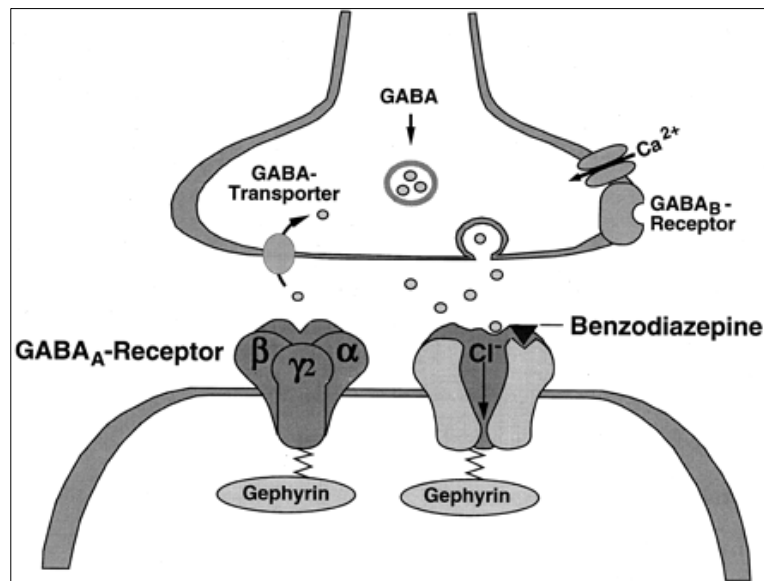


Figure 2- Mécanisme d'action des BZD au niveau de la synapse gabaergique (Möhler *et al.*, 2002)

3.3.2 Action des BZD sous-unités-dépendantes

L'action des benzodiazépines sur les récepteurs GABA-A nécessite la présence du GABA. Les BZD se fixent au niveau des sous-unités alpha ($\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$ ou $\alpha 5$) et gamma, des récepteurs du GABA-A (Vashchinkina *et al.*, 2014). Elles ne peuvent se fixer que sur les récepteurs contenant la sous-unité gamma². Pour ce qui est des autres sous-unités, toutes les benzodiazépines ne se fixent pas sur les mêmes, ce qui explique leurs différentes actions et l'utilisation d'une benzodiazépine plutôt qu'une autre pour une indication donnée (Bacon et Viennot, 1990; Vashchinkina *et al.*, 2014) :

- les sous-unités alpha-1 sont plutôt impliquées dans les actions sédatives, anticonvulsivantes et toxicomaniques des BZD.
- les sous-unités alpha-2 ou 3 sont impliquées dans les actions myorelaxantes et anxiolytiques.
- les sous-unités alpha-5 seraient impliquées dans les effets d'amnésie antérograde induits par les BZD.

Les apparentés aux benzodiazépines (zopiclone, zolpidem) se fixent préférentiellement au niveau de la sous-unité $\alpha 1$, ce qui explique leur indication dans les insomnies transitoires (Martinez, 2014).

3.3.3 Action des benzodiazépines structure-dépendante

L'action des benzodiazépines dépend aussi de leur structure. La structure commune des benzodiazépines est composée d'un noyau benzène et d'un hétérocycle à 7 atomes dont deux atomes d'azote en position 1 et 4 (= cycle « azépine ») (voir figure 3) (Martinez, 2014). La majorité des benzodiazépines ont une structure de type 1,4-benzodiazépine. En fonction de la position des constituants sur le noyau benzène, l'activité sera plutôt anxiolytique, sédatrice ou myorelaxante.

Lorsque l'action dépend de la constitution de la molécule, on parle de relation structure-activité (RSA) : par exemple, en fonction du substituant en position R7 du cycle benzène, l'activité de la molécule sera différente (voir figure 3).

Un dioxyde d'azote en position R7 donnerait une action plutôt hypnotique (exemple du Nitrazepam avec un atome NO₂, voir figure 5). Les BZD ayant un halogène en R7 ont une action soit anxiolytique (exemple du diazépam constitué d'un atome de chlore, voir figure 6), soit hypnotique (exemple du lormétazépam ayant un atome de chlore en position R7 et un CH₃ en R1).

Cependant, ce cycle benzénique ne serait pas indispensable car son remplacement par un autre cycle conserverait tout de même une activité (ex : clotiazépam, figure 4) (Calop *et al.*, 2012).

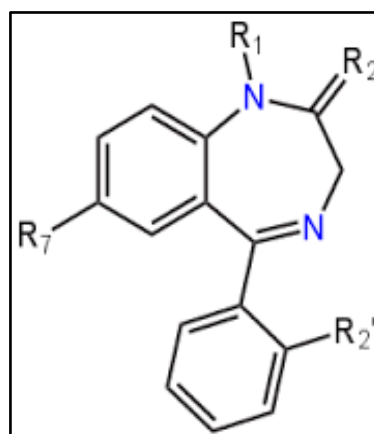


Figure 3- Structure de type 1, 4 benzodiazépine

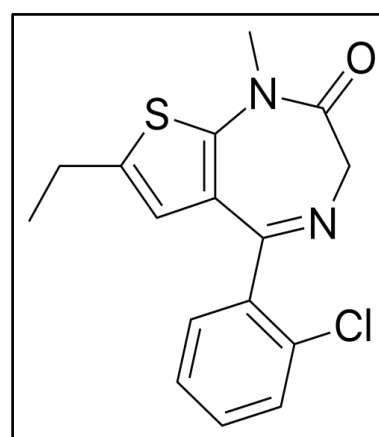


Figure 4- Clotiazépam (anxiolytique)

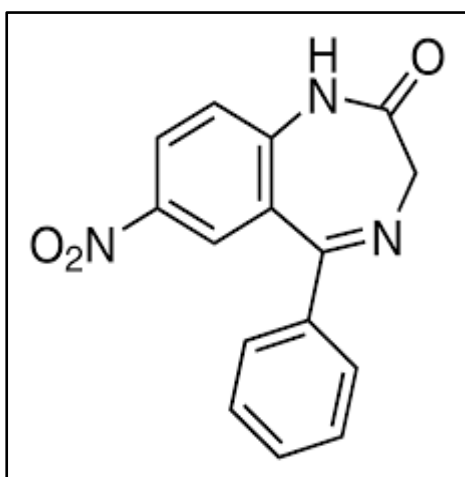


Figure 5- Nitrazépam (hypnotique)

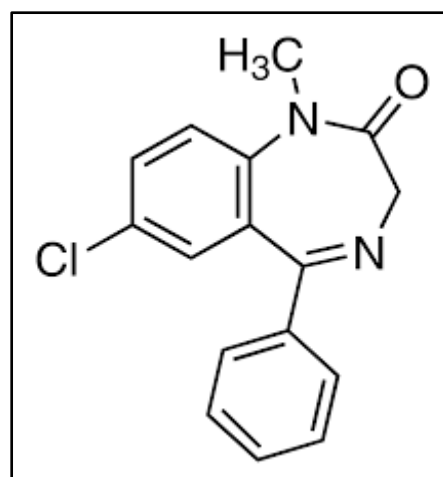


Figure 6- Diazépam (anxiolytique)

Certaines benzodiazépines possèdent un cycle supplémentaire, il s'agit des molécules dont le nom se fini par « zolam » telles que l'alprazolam, le loprazolam, l'estazolam,... (voir figure 7) (Martinez, 2014). Il s'agit des dérivés de la 1, 2,4-triazolo benzodiazépine. Parmi ces BZD, certaines sont hypnotiques, d'autres anxiolytiques. Ce cycle n'influe donc pas sur leur activité préférentielle (Calop *et al.*, 2012).

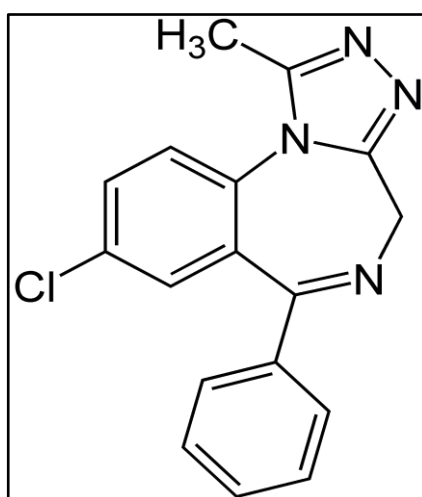


Figure 7- Alprazolam (anxiolytique)

4 PHARMACOCINETIQUE

La pharmacocinétique d'une molécule comprend 4 étapes : absorption, distribution, métabolisme, élimination.

Elle est importante car conditionne le choix thérapeutique selon l'indication et selon le profil physiopathologique du patient (ex : insuffisant hépatique) (Landry *et al.*, 2008).

Les benzodiazépines ont des caractéristiques pharmacocinétiques différentes en ce qui concerne leur demi-vie d'élimination, leur délai d'action, la formation d'un métabolite actif ou non, leur vitesse de distribution selon leur liposolubilité.

4.1 Absorption

La vitesse de résorption des BZD est variable. Elle se fait en général en moins de deux heures pour les BZD anxiolytiques (sauf oxazepam). Elle conditionne le délai d'action des benzodiazépines (Calop *et al.*, 2012; Landry *et al.*, 2008). Plus la vitesse d'absorption sera importante, plus l'effet thérapeutique recherché sera obtenu rapidement. Mais le phénomène de dépendance peut être également plus important pour une absorption rapide. L'apparition de l'effet se fait en général au bout de 30 min à 2 heures pour les BZD utilisées *per os* (Landry *et al.*, 2008).

La connaissance du délai d'action des benzodiazépines aide au choix d'une benzodiazépine en fonction de l'indication. Par exemple : les apparentés aux benzodiazépines (zopiclone, zolpidem) qui ont un délai d'action rapide (environ 15 minutes), sont à privilégier pour une insomnie d'endormissement. Ce type de molécule nécessite donc une prise juste avant le coucher (Calop *et al.*, 2012).

4.2 Distribution

Les benzodiazépines sont des molécules plus ou moins lipophiles, d'où leur affinité pour le cerveau, riche en acides gras polyinsaturés. Ce caractère lipophile explique en partie la plus ou moins importante durée d'action d'une molécule, bien que la résorption soit le principal facteur limitant pour les BZD utilisées *per os* (Calop *et al.*, 2012). Plus une BZD est lipophile, plus elle atteindra rapidement le système nerveux central mais elle se redistribuera également plus rapidement par la suite dans les tissus adipeux périphériques (Landry *et al.*, 2008). Une molécule très lipophile (ex : diazépam) aura alors une durée d'action plus brève qu'une molécule moins lipophile (ex : lorazepam) (Calop *et al.*, 2012).

4.3 Métabolisme

Toutes les benzodiazépines sont métabolisées par le foie. Celles prises par voie orale subissent un effet de premier passage hépatique avant d'être libérées dans la circulation sanguine. Viens ensuite l'étape de métabolisme puis éventuellement une réabsorption hépatique (second passage), pour certaines molécules, avant d'être éliminées.

Il existe deux phases métaboliques principales: la phase d'oxydation (hydroxylation) et la phase de conjugaison, dernière étape permettant l'inactivation pharmacologique des métabolites avant l'élimination rénale. La conjugaison est réalisée pour rendre solubles les molécules, afin de permettre leur élimination dans les urines (Bourin, 1989; Calop *et al.*, 2012).

La plupart des BZD sont métabolisées en un ou plusieurs métabolites actifs. D'ailleurs, certaines molécules ne sont pas actives directement (=prodrugs) mais à la suite de la formation d'un de ces métabolites (c'est le cas pour le clorazépate et le prazépam).

La plupart des BZD anxiolytiques sont catabolisées en un métabolite commun final: l'oxazépam, après avoir été catabolisées au préalable en desméthyldiazépam (c'est le cas pour LIBRAX®, TRANXENE®, LYSANXIA®, VALIUM®, NORDAZ®, voir figure 8 ci-dessous) (Calop *et al.*, 2012).

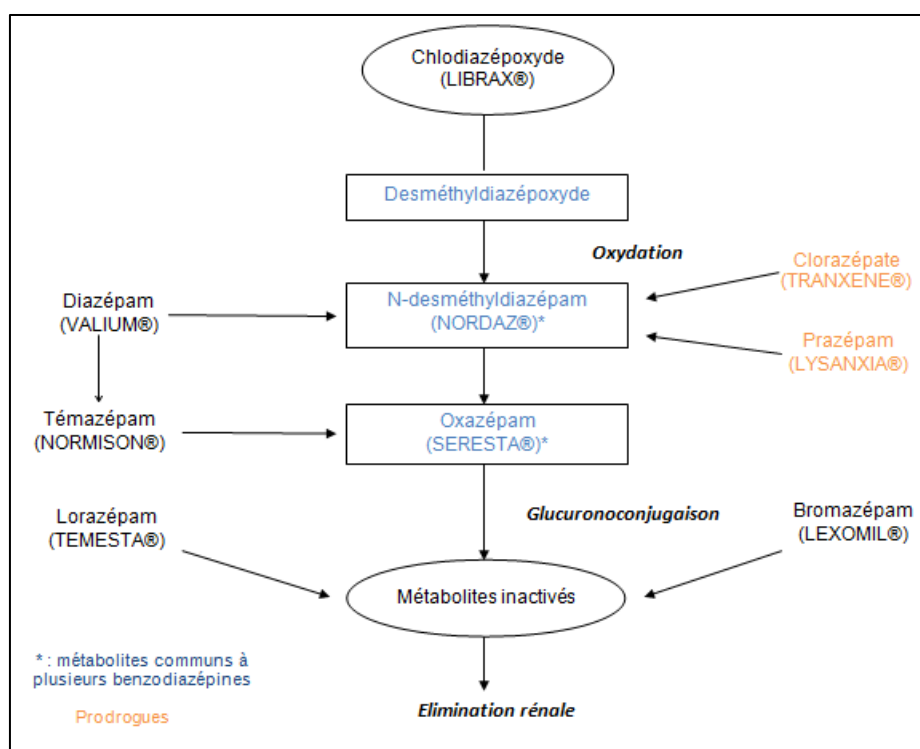


Figure 8- Métabolisme hépatique des benzodiazépines
(D'après Calop *et al.*, Pharmacie Clinique et thérapeutique, 2012)

4.4 Elimination

L'élimination des BZD est en majorité rénale, certaines pouvant également être éliminées par la bile (Landry *et al.*, 2008).

Pour pouvoir être éliminées dans les urines les benzodiazépines, lipophiles, sont au préalable rendues hydrosolubles par métabolisme hépatique (phase de conjugaison décrite précédemment).

La connaissance de la demi-vie d'élimination des benzodiazépines et de leur profil cinétique est importante, car elle conditionne leur utilisation selon les différentes indications et le profil patient (personne âgée, insuffisant hépatique). C'est le cas par exemple pour les différents types d'insomnies : insomnie d'endormissement pour laquelle sera privilégiée une molécule à $\frac{1}{2}$ vie d'élimination courte (ex : les apparentés aux BZD) et insomnie avec réveil nocturne pour laquelle les BZD à $\frac{1}{2}$ vie longue sont utilisées (ex : lormétazépam, estazolam) (Calop *et al.*, 2012).

La demi-vie d'élimination des métabolites peut être supérieure à celle de la molécule initiale (ex : le clorazépate a une $\frac{1}{2}$ vie d'élimination de 40 à 80h tandis que celle de son métabolite actif, le desméthyl diazépam, est de 30 à 120h) (Landry *et al.*, 2008). La durée d'action d'une molécule est donc dépendante de la demi-vie de son ou ses métabolites actifs, en plus de sa liposolubilité comme vu précédemment (Landry *et al.*, 2008).

La formation de métabolites actifs et une demi-vie d'élimination longue peuvent être à l'origine d'effets secondaires plus importants, par une accumulation des molécules. Chez les personnes âgées, il vaut mieux alors privilégier des molécules à $\frac{1}{2}$ vie d'élimination courte ou intermédiaire et ne présentant pas de métabolites actifs, telles que le lorazépam, le témazépam et l'oxazépam, qui sont directement conjuguées (voir figure 8) (Calop *et al.*, 2012; Landry *et al.*, 2008). En effet, la fonction métabolique du foie se voit de plus en plus diminuée avec l'âge, amenant à une augmentation de la $\frac{1}{2}$ vie d'élimination des BZD et à un risque plus important de pertes de mémoires et de chutes. Ces molécules sont également à privilégier chez l'insuffisant hépatique, car une atteinte de la fonction hépatique a peu de répercussion sur leur élimination (Landry *et al.*, 2008).

Tableau VI- Classification des benzodiazépines selon leur durée d'action
(d'après Dorosz *et al*, 2015 ; Calop *et al*, 20012 ; Reyssset, 2010)

BZD anxiolytiques	½ vie d'élimination	BZD hypnotiques ou apparentées	½ vie d'élimination
Durée d'action courte			
Clotiazépam (VERATRAN®)	5h	Zopiclone (IMOVANE®)	5 à 6h
Oxazépam (SERESTA®)	8h	Zolpidem (STILNOX®)	2 à 3h
Durée d'action intermédiaire			
Alprazolam (XANAX®)	12h	Loprazolam (HAVLANE®)	8h
Lorazépam (TEMESTA®)	10 à 20h	Lormétazépam (NOCTAMIDE®)	10h
Bromazépam (LEXOMIL®)	10 à 20h	Témazépam (NORMISON®)	8 à 10h
Durée d'action longue			
Diazépam (VALIUM®)	32 à 47h	Nitrazépam (MOGADON®)	16 à 48h
Clobazam (URBANYL®)	20h à 50h	Estazolam (NUCTALON®)	17h
Prazépam (LYSANXIA®)	30 à 150h	Flunitrazepam (ROHYPNOL)	16 à 35h (plus commercialisé)
Nordazépam (NORDAZ®)	30 à 150h	-	-
Loflazépate d'éthyle (VICTAN®)	77h	-	-
Clorazépate dipotassique per os (TRANXENE®)	30 à 150h	-	-

4.5 Interactions médicamenteuses des BZD et apparentés

▪ Interactions médicamenteuses à prendre en compte :

Cela concerne la plupart des médicaments à effet dépressur du système nerveux central (ANSM, 2015):

- Les barbituriques, la buprénorphine, les analgésiques opioïdes et les morphinomimétiques : risque accru de dépression respiratoire pouvant être fatale si surdosage.
- Les autres hypnotiques (anti histaminiques sédatifs), les autres anxiolytiques (ex : hydroxyzine), les neuroleptiques et certains antidépresseurs sédatifs (ex : amitriptyline, miansérine, mirtazapine): majoration de l'effet dépressur central, risque de majoration des effets sédatifs et d'altération de la vigilance.

- Interactions médicamenteuses faisant l'objet de précautions d'emploi :
 - La cimétidine : risque accru de somnolence, notamment avec le diazépam.
 - Le stiripentol (anti-convulsivant) : majoration des concentrations plasmatiques du stiripentol par inhibition de son métabolisme par clobazam.
 - La carbamazépine : majoration de son métabolisme par le clonazépam.
 - La phénytoïne : variation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne (notamment avec le diazépam).
 - La buspirone : majoration de ses effets indésirables par le diazépam.

- Interaction déconseillée:
avec l'alcool, seule association déconseillée : il y a un risque de majoration des effets sédatifs et d'altération de la vigilance.

- Interaction contre-indiquée:
Aucune association médicamenteuse n'est contre-indiquée avec les BZD.

Il y a peu d'interactions du point de vue pharmacocinétique. Seules les BZD (et apparentés) métabolisées par le CYP3A4 (diazépam, clonazépam, alprazolam, estazolam, flurazépam, midazolam, triazolam, zolpidem, zopiclone) peuvent avoir une variation de concentration plasmatique si elles sont associées à des inhibiteurs ou à des inducteurs enzymatiques (les anti-rétroviraux, les antifongiques azolés tels que le kétoconazole et l'itraconazole, les macrolides tels que la clarithromycine et l'érythromycine, la rifampicine, le jus de pamplemousse, la cimétidine, certains anti-épileptiques).

5 DEPENDANCE

5.1 Définition(s)

Le syndrome de dépendance est défini selon l'OMS, comme « [...] un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités. » Cette définition fait référence à la fois au désir impulsif de prendre une substance psychoactive et aux phénomènes physiologiques et physiques que peut engendrer la consommation d'une telle substance (phénomène de tolérance et syndrome de sevrage ; voir plus loin) (OMS, 2015).

On distingue ainsi deux types de dépendances aux BZD :

- la dépendance psychique : envie impulsive de reprendre la substance.
- la dépendance physique : manifestations physiques d'effets indésirables suite à l'arrêt de prise de la substance en question.

Afin de pouvoir diagnostiquer avec « certitude » une dépendance, plusieurs critères peuvent être pris en compte. L'OMS préconise l'expression concomitante de façon répétée de trois des manifestations suivantes durant la dernière année ou bien leur expression persistante sur au moins un mois (OMS, 2015) :

- « désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive
- difficultés à contrôler l'utilisation de la substance [...]
- syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d'une substance psychoactive [...]
- mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance psychoactive: le sujet a besoin d'une quantité plus importante de la substance pour obtenir l'effet désiré [...]
- abandon progressif d'autres sources de plaisir et d'intérêts au profit de l'utilisation de la substance psychoactive avec augmentation du temps passé à se procurer la substance [...]
- poursuite de la consommation de la substance malgré la survenue de conséquences manifestement nocives [...] »

5.2 Découverte

Au début des années 1960, une étude a été réalisée en milieu hospitalier sur trente-six patients souffrant d'affection chronique psychiatrique (Lader, 1991). Elle a permis la mise en évidence par trois praticiens américains (E.Hollister, P.Motzenbecker et O.Degan), de la

dépendance au chlordiazépoxide à forte dose. Cette molécule a été administrée sur une durée d'un à plusieurs mois et le traitement était de plus de trois mois pour la plupart des patients (E.Hollister *et al.*, 1961). Pour onze patients, le traitement a été arrêté brutalement pour être remplacé par un placebo. De nouveaux symptômes et manifestations cliniques sont alors apparus, de manière différente selon les patients. La majorité d'entre eux ont eu une aggravation de leur pathologie psychiatrique, ont souffert d'insomnies ou d'agitations ou se sont sentis « dépressifs », d'autres ont perdu l'appétit et deux patients ont eu des convulsions. Ces symptômes sont apparus dans les jours qui ont suivi l'arrêt brusque et se sont estompés significativement au bout de dix jours (E.Hollister *et al.*, 1961; Lader, 1991). Cette étude a donc permis la découverte de la notion de syndrome de sevrage aux benzodiazépines, peu après leur mise sur le marché.

Une autre étude a été réalisée un peu plus tard, avec de fortes doses de diazépam, permettant également de mettre en évidence le phénomène de dépendance physique.

C'est dans les années 1970, que la dépendance physique aux benzodiazépines à dose thérapeutique a été suspectée (Lader, 1991) : Covi et d'autres scientifiques ont mis en évidence en 1973 à la suite d'une étude, un syndrome de sevrage chez des patients « anxieux d'origine », ayant reçu pendant vingt semaines du chlordiazépoxide à dose thérapeutique. L'utilisation trop prolongée aurait pu déclencher une « sorte » d'addiction car il y a eu une aggravation de l'anxiété à l'arrêt brutal de la substance ainsi que l'apparition de nouveaux symptômes (tremblements, étourdissement, perte d'appétit) (Covi *et al.*, 1973). Mais cette étude n'a pas été considérée comme étant significative. En effet, les symptômes provoqués suite à un arrêt brutal n'étaient que « mineurs » ; de plus, les patients étaient traités pour la plupart par d'autres psychotropes, ce qui biaise les résultats de l'étude (Lader, 1991).

Plus tard dans les années 80, la dépendance aux benzodiazépines, même à dose thérapeutique, a été reconnue (Potier-Perrin, 2007). Marks a recensé plus de 100 cas de dépendance aux benzodiazépines, souvent dans le cadre d'un abus de plusieurs drogues. Il découvrit par la suite, en 1978, la dépendance aux benzodiazépines pour une utilisation à dose thérapeutique, suite à l'apparition d'un syndrome de sevrage même à faible dose (Lader, 1991). La survenue d'une dépendance à dose thérapeutique concernerait davantage les femmes âgées de plus de 60 ans (Conseil de l'Europe, 2001).

Actuellement, une personne sur deux serait dépendante aux benzodiazépines chez les « consommateurs » (Inserm, 2012). Il est donc important de n'utiliser ces médicaments qu'à court terme, dans le respect des recommandations car ils peuvent amener à une dépendance, même à dose thérapeutique.

5.3 Pharmacodépendance et addiction

Au niveau du mésencéphale, se trouve tout un ensemble de neurones et des interneurons formant ce qu'on appelle l'aire tegmentale ventrale (ATV) (Pancrat, 2011) (voir figure 9).

Des neurones dopaminergiques font partie de cet ensemble et sont sous le contrôle du système gabaergique. Le GABA a en effet un rôle de frein vis-à-vis du système dopaminergique, ce dernier étant impliqué dans le phénomène de récompense et de dépendance (Vos, 2010).

C'est la transmission des informations dopaminergiques depuis l'ATV au noyau accumbens (autre structure cérébrale regroupant un ensemble de neurones), qui est à l'origine d'une addiction. On parle de « circuit de la récompense ».

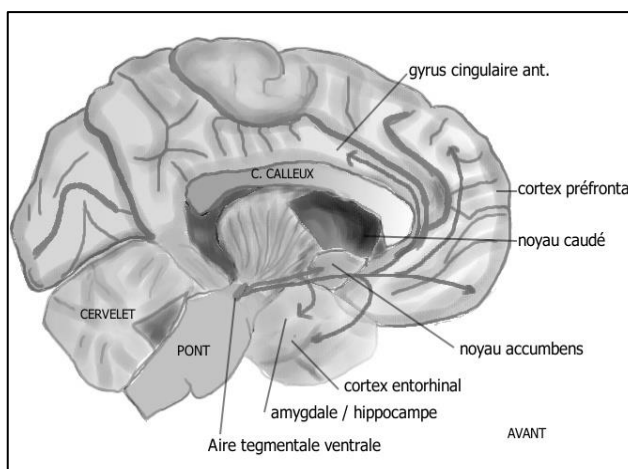


Figure 9- Les différentes structures cérébrales dont l'aire tegmentale ventrale (Pancrat, 2011)

Les benzodiazépines peuvent agir indirectement sur ce système dopaminergique. Elles modifieraient la transmission des informations nerveuses synaptiques entre le système gabaergique et dopaminergique. En se fixant à la sous-unité alpha1 des récepteurs GABA-A des neurones de l'ATV, les BZD diminueraient la libération du GABA, ce qui lèverait le frein du système dopaminergique. Il en résulte une augmentation de la libération de dopamine, responsable d'une addiction (voir figure 10) (Inserm, 2012; Martinez, 2014; Tan *et al.*, 2011).

Les sous-unités alpha1 des récepteurs de l'ATV sont donc responsables des effets euphorisants et addictifs des benzodiazépines tandis que les sous-unités alpha 1 du cortex sont responsables d'un effet sédatif, en augmentant, à l'inverse, la libération du GABA. Le GABA agit à la fois sur les récepteurs de l'ATV et ceux du cortex : le risque addictif est donc indissociable de l'effet thérapeutique hypnotique (Vos, 2010).

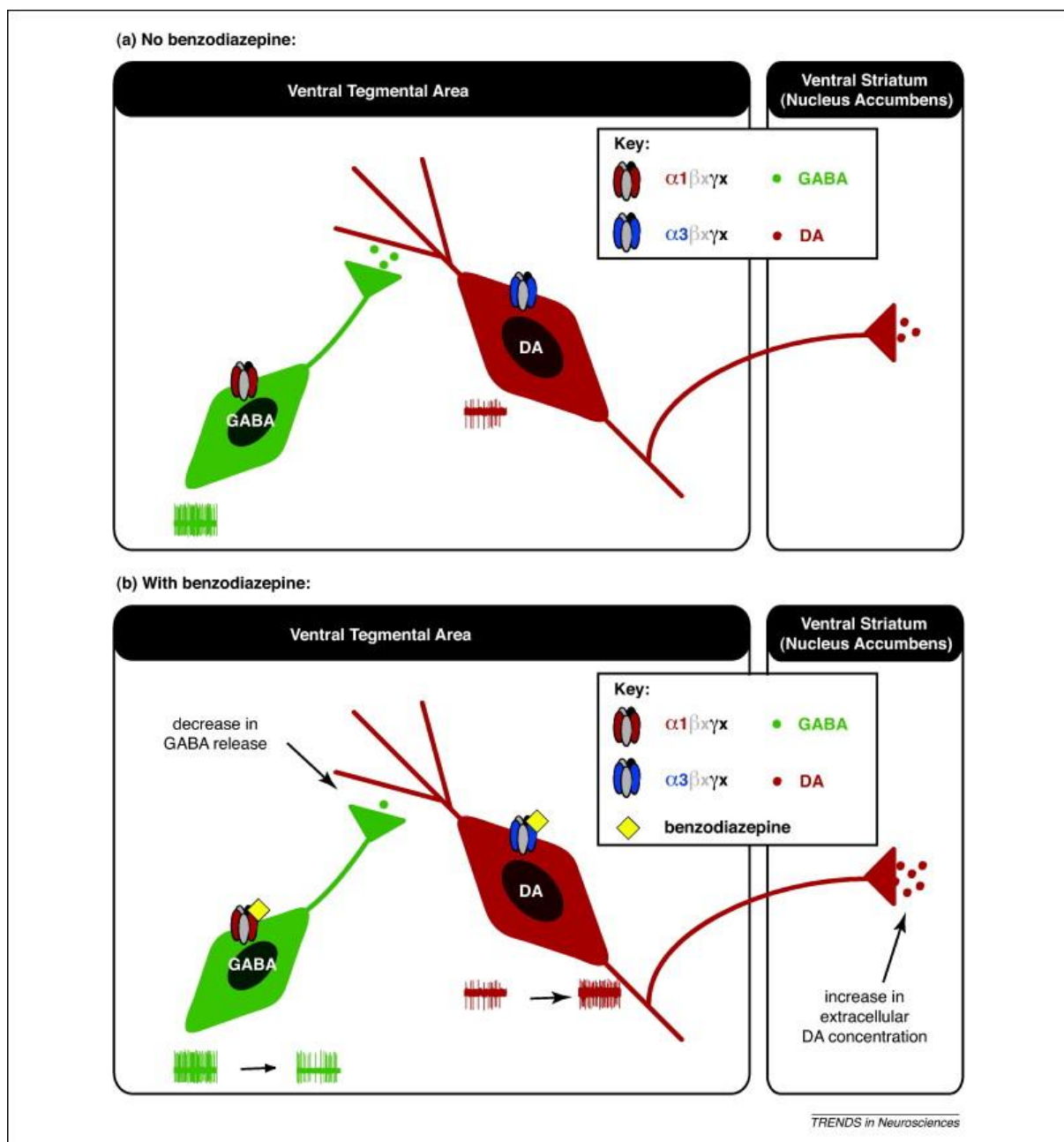


Figure 10- Action des benzodiazépines au niveau de l'ATV et modulation du système dopaminergique (Tan et al, 2011)

5.4 Syndrome de sevrage, phénomène de rebond et de rechute

Une dépendance ne survient pas uniquement lors d'un usage abusif des BZD. Une dépendance peut apparaître au cours du traitement même lorsqu'il est utilisé conformément au RCP et qu'il a été prescrit dans les règles.

Comme mentionné en début de chapitre, cette dépendance aux BZD peut se manifester physiquement, pouvant aller jusqu'à un syndrome de sevrage après arrêt du traitement (notamment en cas d'arrêt brutal). Il est important de distinguer ce syndrome de deux autres notions : la rechute et le phénomène de rebond.

- Le syndrome de sevrage correspond à l' « [...] apparition de signes nouveaux dus à l'arrêt ou la diminution de la prise », et qui ne sont pas liés à la pathologie sous-jacente.
- La rechute correspond à la « réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement ».
- Le rebond correspond à la « réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement dont l'intensité est augmentée » (HAS, 2007b; Ministère des Affaires sociales, de la Santé et du Droit des femmes, 2015a).

Ces trois phénomènes doivent être bien différenciés car leur prise en charge sera propre à chacun (HAS, 2007b). La distinction peut s'avérer délicate, mais le délai d'apparition des symptômes et notamment l'évolution de ceux-ci peuvent orienter vers l'un ou l'autre de ces phénomènes (voir tableau ci-dessous).

Tableau VII- Différence entre le syndrome de sevrage, le rebond et la rechute
(D'après HAS, 2007a, Ministère des Affaires sociales et de la Santé, 2015a)

	Syndrome de sevrage	Phénomène de rebond	Phénomène de rechute
Délai d'apparition et évolution des symptômes	Apparition possible pendant la réduction de posologie, peut durer quelques jours suivant l'arrêt. « Atténuation progressive des symptômes »	« Apparition quelques heures à quelques jours après la dernière prise. Atténuation des symptômes sur 1 à 3 semaines »	Apparition plus tard par rapport aux deux autres phénomènes, plusieurs jours à plusieurs semaines après la dernière prise

▪ Manifestations cliniques d'un syndrome de sevrage:

Un syndrome de sevrage peut se manifester par différents symptômes :

- Des symptômes généraux : apparition d'une anxiété, insomnie, de céphalées qui sont les signes les plus fréquents et les moins graves. Des tremblements peuvent également apparaître (des mains ou des paupières) (Cloos *et al.*, 2011; HAS, 2007b)
- Des symptômes plus spécifiques : apparition d'hallucination, de confusions, illusions visuelles ou sonores.
- Des symptômes plus graves mais aussi plus rares : tachycardie, hypotension orthostatique, apparition de convulsions voire d'un coma.

« L'anxiété serait le syndrome de sevrage aigu le plus fréquent » (HAS, 2015a)

Un syndrome de sevrage n'apparaît pas en général avant 3 à 4 mois de traitement (HAS, 2007b). Le délai d'apparition des symptômes de sevrage suite à l'arrêt du traitement dépend du type de benzodiazépine (notamment selon la $\frac{1}{2}$ vie). Les signes cliniques du sevrage peuvent même apparaître au cours de la réduction de posologie ou bien dans les 2 à 5 jours qui suivent l'arrêt du traitement selon qu'il s'agisse d'une BZD à durée d'action courte, intermédiaire ou longue (environ dans les 24 à 36h pour une BZD à $\frac{1}{2}$ vie d'élimination courte) (Conseil de l'Europe, 2001; HAS, 2007b).

Les études ne permettent pas de déterminer un pourcentage exact de manifestation d'un syndrome de sevrage. En effet, « la prévalence de ces syndromes de sevrage a été estimée entre 0 et 100 % selon les études en fonction de la durée de prescription » (Bourin, 2010). Selon les publications les chiffres diffèrent. Il a été retenu en 2010 que 40% des patients traités par une benzodiazépine sur une durée d'au moins 6 mois pourraient présenter un syndrome de sevrage aux benzodiazépines en cas d'arrêt brutal du traitement (Bourin, 2010). Des données de 2012 estiment que le risque de développer un syndrome de sevrage avéré reste quand même rare par rapport à l'importance de consommation des BZD, notamment si l'utilisation est de courte durée. Il serait estimé à 10% pour une durée de prescription supérieure à 3 mois et entre 25 et 50% pour une durée supérieure à un an (Calop *et al.*, 2012).

- Manifestations cliniques du phénomène de rebond :

En général il s'agit d'un rebond d'anxiété ou d'insomnie, de manière plus prononcée qu'avant le début du traitement.

- Manifestations cliniques d'une rechute :

Il peut s'agir également de la réapparition d'une anxiété ou d'une insomnie, d'attaques de paniques, de la réapparition d'une phobie, mais de même intensité qu'avant le début du traitement.

- Prise en charge des effets indésirables lors d'arrêt d'un traitement par BZD :

La prise en charge ne sera pas la même selon la gravité de l'effet indésirable et selon phénomène concerné parmi les trois décrits précédemment (HAS, 2007b).

- *Prise en charge d'un syndrome de sevrage :*

Si des signes sans gravité apparaissent (anxiété, insomnie, céphalées) lors de la phase de décroissance de posologie, il faut revenir à un palier antérieur puis décroître plus progressivement la posologie par la suite. Ces symptômes peuvent disparaître à l'arrêt du traitement ou au bout de quelques mois, et rarement, après un an (HAS, 2015a).

Lorsque la réduction posologique est faite suffisamment lentement, très peu de patients sont concernés par des symptômes de sevrage.

S'il y a apparition de signes de sevrage sans gravité après l'arrêt complet de prise, le traitement ne doit pas être repris. Une prise en charge psychologique pourrait par contre être proposée (HAS, 2007b).

S'il y a apparition de signes de sevrage plus grave (hallucinations, confusions, tachycardie, convulsions, voire coma), cela nécessite une hospitalisation pour traitement symptomatique.

- *Prise en charge d'un phénomène de rebond ou de rechute:*

Si des signes apparaissent après un arrêt complet du traitement et s'ils sont sans gravité, le traitement ne doit pas être repris mais un soutien psychologique peut s'avérer nécessaire le temps que ces effets indésirables s'estompent.

5.5 Facteurs de risques d'une dépendance

L'installation d'une dépendance peut se faire en quelques semaines ou en quelques mois suite à une utilisation répétitive ou prolongée de la molécule. Cette dépendance concerne toutes les benzodiazépines, à des degrés différents. Par exemple, le flunitrazépam serait la BZD à risque de dépendance le plus élevé, de par son grand pouvoir addictif. Ceci explique son retrait du marché en 2013 suite à un trafic et un usage abusif de la substance (Martinez, 2014). Le diazépam aurait également un pouvoir addictif élevé (Fatséas *et al.*, 2006). C'est la Commission Nationale des Stupéfiants et des Psychotropes qui permet d'évaluer le potentiel de dépendance des substances.

Le risque de dépendance pourrait varier aussi selon les caractéristiques pharmacocinétiques de chaque molécule. Par exemple, l'apparition de signes de sevrage suite à un arrêt brutal concernerait davantage les benzodiazépines à demi-vie d'élimination courte. C'est ce que montre d'ailleurs une étude comparative réalisée à Nantes vers 1987 à partir de 2 groupes de patients : 1 groupe était traité par une BZD à demi-vie d'élimination courte (lorazépam), l'autre groupe était traité par une BZD à métabolite actif et ayant une demi-vie plus longue (prazépam). Après l'arrêt brutal de la prise de la molécule dans les deux groupes il est en effet apparu davantage de symptômes chez les patients traités au préalable par du lorazépam (Laboratoire ROCHE, 1987).

Le risque de survenue d'un syndrome de sevrage est d'autant plus important que le traitement par benzodiazépine est long. En général, au-delà de 3 mois, le risque de dépendance est important (Martinez, 2014).

Il y aurait différents facteurs de risque de dépendance (Martinez, 2014; Owen et Tyrer, 1983) :

- la durée d'utilisation : une consommation prolongée renforce le risque de manifester des signes de sevrage (notamment si utilisation sur une durée supérieure à 3-4 mois)
- la posologie et le dosage : le plus petit dosage est à privilégier (dose minimale efficace). Une dose élevée renforce le risque de dépendance même si l'apparition d'un syndrome de sevrage à dose thérapeutique n'est pas exclus.
- la $\frac{1}{2}$ vie de la molécule et sa durée d'action : plus la $\frac{1}{2}$ vie est courte, plus il y a un risque d'augmentation de la prise, plus il y a un risque de dépendance. L'absence de métabolites actifs et la rapidité d'élimination de la molécule renforceraient le risque de dépendance (Conseil de l'Europe, 2001).
- un mésusage des BZD (surdosage, usage abusif, injections)
- le profil des patients

En effet, certaines personnes sont plus à risque de dépendance (Conseil de l'Europe, 2001; Potier-Perrin, 2007) :

- les poly addictifs (prises de plusieurs substances addictives telles que l'alcool et/ou des opiacés +/- associés à des BZD)
- les patients souffrant de pathologie psychiatrique et ayant déjà un traitement lourd de plusieurs psychotropes (association de neuroleptique, anxiolytique et/ou antidépresseur)
- les patients à personnalité type « *borderline* » (voir lexique)
- les patients aux antécédents addictifs tels que les toxicomanes (ou ceux en phase de sevrage par des TSO) ou les éthyliques chroniques

Egalement, l'association de BZD à d'autres psychotropes pourrait potentialiser les manifestations de dépendance (Calop *et al.*, 2012).

5.6 Eviction d'un syndrome de sevrage : respect des modalités d'arrêt des benzodiazépines

Les effets thérapeutiques positifs des benzodiazépines se manifestent en cas d'utilisation de courte durée. Un usage trop prolongé des BZD et un arrêt trop brutal pourraient amener à des effets néfastes pour le patient comme le phénomène de tolérance avec baisse de réponse au traitement et les signes de sevrage possibles. Afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage, l'arrêt du traitement doit être progressif sur plusieurs semaines à plusieurs mois. Selon la HAS, l'arrêt des BZD devrait se faire (notamment pour la personne âgée) en 4 à 10 semaines avec un suivi médical important dans les premières semaines d'arrêt et jusqu'à 6 mois après l'arrêt si besoin (HAS, 2015a).

Deux méthodes de sevrage peuvent être envisagées selon les publications (HAS, 2015a) : la méthode par réduction posologique à partir de la molécule initiale et la méthode par substitution.

- La méthode par réduction posologique :

Il est préconisé par la HAS de faire par exemple une réduction posologique progressive de l'ordre de 25% de la dose initiale la première semaine (HAS, 2007b). Certains auteurs recommandent cette réduction de 25% de la dose initiale, toutes les semaines, ce qui a été ressenti comme trop rapide pour certains patients (Fatséas *et al.*, 2006; Landry et Mainguy, 2003). La réduction posologique par palier est donc à adapter au patient, en tenant compte de son ressenti et de ses effets indésirables éventuels (Landry et Mainguy, 2003).

- La méthode par substitution :

La substitution par une BZD à $\frac{1}{2}$ vie plus longue peut être envisagée dans certains cas, associée à une réduction posologique par palier. Le diazépam serait la molécule de substitution la plus utilisée dans les protocoles de sevrage (Fatséas *et al.*, 2006; Melina, 2005). Le fait d'utiliser une BZD à demi-vie plus longue permet de limiter les fluctuations de concentrations plasmatiques lors de la phase de décroissance (HAS, 2015a).

La substitution peut être envisagée (HAS, 2015a) :

- Pour les patients traités par une molécule à action courte telle que l'alprazolam ou le lorazépam
- Pour des patients présentant une forte dépendance et pour lesquels l'arrêt s'avère plus difficile

- Pour les patients traités par des molécules non adaptées à une réduction progressive par palier posologique (loprazolam, alprazolam, lormétazépam)
- Pour les patients consommant plusieurs BZD
- Les patients ayant déjà essayé un sevrage mais ayant abandonné

Aucune étude n'a prouvé que le diazépam était la molécule la plus efficace des BZD à $\frac{1}{2}$ vie longue dans le protocole de sevrage, mais la plupart des études de protocoles de substitution ont mis en avant l'efficacité du diazépam (Fatséas *et al.*, 2006).

Cette méthode par substitution pourrait être envisagée aussi pour les apparentés aux BZD, qui ont une $\frac{1}{2}$ vie d'action courte, notamment en cas d'une forte dépendance ou d'un usage à forte dose.

Un rapport de cas de 2011 a montré le succès de la substitution par diazépam, dans le sevrage de la prise de zolpidem à forte dose (Chen *et al.*, 2012). Il s'agissait d'une femme de 53 ans, ayant été hospitalisée en vue d'un sevrage. Elle prenait quotidiennement du zolpidem à dose supra thérapeutique car ses effets avaient diminué au cours du temps. Elle a essayé d'arrêter seule mais cela a conduit à un syndrome de sevrage (anxiété importante, tremblements et convulsions). Après deux échecs de substitution par clonazépam (symptômes de sevrage et reprise de zolpidem par dépendance psychique), une substitution progressive par diazépam s'est révélée efficace. La prise de zolpidem a été remplacée tous les 3 jours par du diazépam, ce qui a permis d'arrêter totalement le zolpidem en un mois, puis le diazépam en un mois supplémentaire. Cette méthode a donc montré son efficacité à la fois dans l'arrêt total mais aussi dans la durée d'abstinence de la prise de la molécule.

Mais avant d'envisager un arrêt du traitement, il est important de s'assurer au préalable que le patient est volontaire et motivé, et qu'il est bien « stabilisé psychiquement » (Cloos *et al.*, 2011). C'est pourquoi il est peu envisagé de sevrer un patient souffrant de troubles psychiatriques chroniques, pour lequel un maintien du traitement peut s'avérer nécessaire pour le « stabiliser » dans sa pathologie.

Un calendrier d'arrêt élaboré par la HAS peut être proposé afin d'accompagner le patient et faciliter le sevrage. Le patient peut mentionner sur ce calendrier les éventuels effets indésirables ressentis au cours de l'arrêt à une période précise.

5.7 Dépendance chez les toxicomanes

5.7.1 Notion de mésusage et de détournement

Une dépendance peut se manifester plus « facilement » lors de mésusage ou lors d'usage détourné, d'un abus ou d'un usage à visée toxicomanique. Pour certains toxicomanes, il est plus facile et moins coûteux de se procurer des médicaments psychotropes tels que les benzodiazépines plutôt que de la cocaïne ou de l'héroïne. Ils s'en procurent alors pour rechercher l'effet euphorisant qu'elles peuvent produire, notamment lorsqu'elles sont prises en « *shoot* » (Inserm, 2012).

Le mésusage et l'usage détourné sont souvent associés et peuvent répondre à des définitions qui se rapprochent. Selon les auteurs, le mésusage et l'usage détourné peuvent être distingués (comme c'est le cas dans le rapport de l'Inserm de 2012 sur les psychotropes).

Le mésusage correspond à la « consommation sans prescription médicale ou bien à la consommation non conforme aux indications de la prescription » (Inserm, 2012). Le mésusage peut également être défini comme « une utilisation intentionnelle et inappropriée d'un médicament ou d'un produit, non conforme à l'autorisation de mise sur le marché ou à l'enregistrement ainsi qu'aux recommandations de bonnes pratiques » (Legifrance code de la santé publique, 2013).

Le détournement d'usage concerne les « voies d'obtention du médicament hors prescription [...] » (ex : trafic) « [...] ou bien en dehors des règles de délivrance (poly prescription, ordonnances volées ou falsifiées...) » (Inserm, 2012). On parle aussi d'usage « détourné » d'une utilisation thérapeutique.

Ainsi, le mésusage et l'usage détourné peuvent concerner (Pons, 2014 ; Cadet-Taïrou *et al.*, 2010; Inserm, 2012):

- le mode d'obtention du médicament: polyprescripteurs, trafic, nomadisme, ordonnances falsifiées
- la finalité de la consommation : usage à visée toxicomanique, recherche de « défonce », gestion du manque ou de la descente d'une autre substance ou encore potentialisation de ses effets (exemple des opiacés)
- la manière de consommer et le non-respect des recommandations d'usage: surdosage, modification du rythme des prises, polyconsommation (association volontaire avec d'autres substances licites ou illicites), voie d'administration non conforme (prise en sniff ou en injection veineuse)
- un usage à visée thérapeutique mais sans suivi médical

Les benzodiazépines, seraient les médicaments les plus détournés de leur usage dans la population toxicomane selon le rapport TREND (tendances récentes et nouvelles drogues) de 2010 (Cadet-Taïrou *et al.*, 2010). L'usage détourné des BZD concerne essentiellement celles à demi-vie courte (exemple : zopiclone, oxazepam).

Depuis 1991, la durée de prescription des BZD et apparentés a été limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques et à 4 semaines pour les hypnotiques afin que l'intérêt du médicament soit réévalué et afin de lutter contre ce mésusage (MILDECA, INPES, 2014).

Plusieurs cas de mésusage et de détournement ont pu être recensés:

En 1980, le témazepam étant sous forme de capsule liquide, était injecté par les toxicomanes dans les veines, en plus des opiacés. C'est pourquoi il y a eu par la suite une reformulation de ce médicament sous forme de comprimés (Potier-Perrin, 2007).

En 1990, de nombreux cas de mésusage ont été découverts avec le flunitrazepam (ROHYPNOL®), commercialisé depuis 1985 (ANSM, 2013b). Il était pris par voie orale mais pouvait aussi être pris par voie nasale voire intraveineuse par les toxicomanes. Des abus, une forte dépendance, des usages détournés (vols, falsifications d'ordonnance) et des trafics de ce médicament ont également été révélés. Le flunitrazepam était largement utilisé aussi à des fins de soumissions chimiques (permettant ainsi le viol ou d'autres violences) (Afssaps, 2012a). Mais il a fallu attendre un certain temps, avant que des mesures soient mises en place, car l'intérêt économique de ce médicament était trop important pour les laboratoires pharmaceutiques (Budenaerts, 2001). Il était pourtant l'un des plus détournés et pouvait entraîner des risques chez les usagers de drogue (dépression respiratoire, infections si prise par voie veineuse, altération des veines,...).

Plusieurs moyens de restrictions ont été mis en place depuis 1996 par les autorités sanitaires afin de limiter le mésusage de ce médicament (ANSM, 2013b) :

- une restriction de posologie et une restriction d'indication : le dosage de 2mg a été supprimé et le traitement ne pouvait être utilisé que pour des troubles sévères du sommeil (1996)
- l'ajout d'un colorant bleu dans la formulation du médicament afin de détecter la substance en cas d'essai de soumission chimique (1998)
- une modification de conditionnement avec réduction du nombre de comprimés dans les boîtes (1999) :
- Le médicament devait être prescrit sur une ordonnance sécurisée pour une durée maximale de 14 jours avec une délivrance fractionnée de 7 jours (2001).

Mais ces restrictions n'ont pas suffi à limiter les usages à risques ni les trafics, imposant son retrait du marché en France en 2013 (ANSM, 2013b).

Les résultats d'enquête d'addictovigilance depuis 2006 ont mis en évidence également un mésusage du RIVOTRIL® (clonazépam) (Afssaps, 2012a). Il serait prescrit et/ou utilisé dans 90% des cas pour une indication hors AMM, notamment comme antidouleurs. Il serait également largement utilisé dans les trafics, dans les usages détournés, dans les soumissions chimiques.

Des mesures de restriction ont donc également été mises en œuvre par l'ANSM pour ce médicament (Afssaps, 2012b):

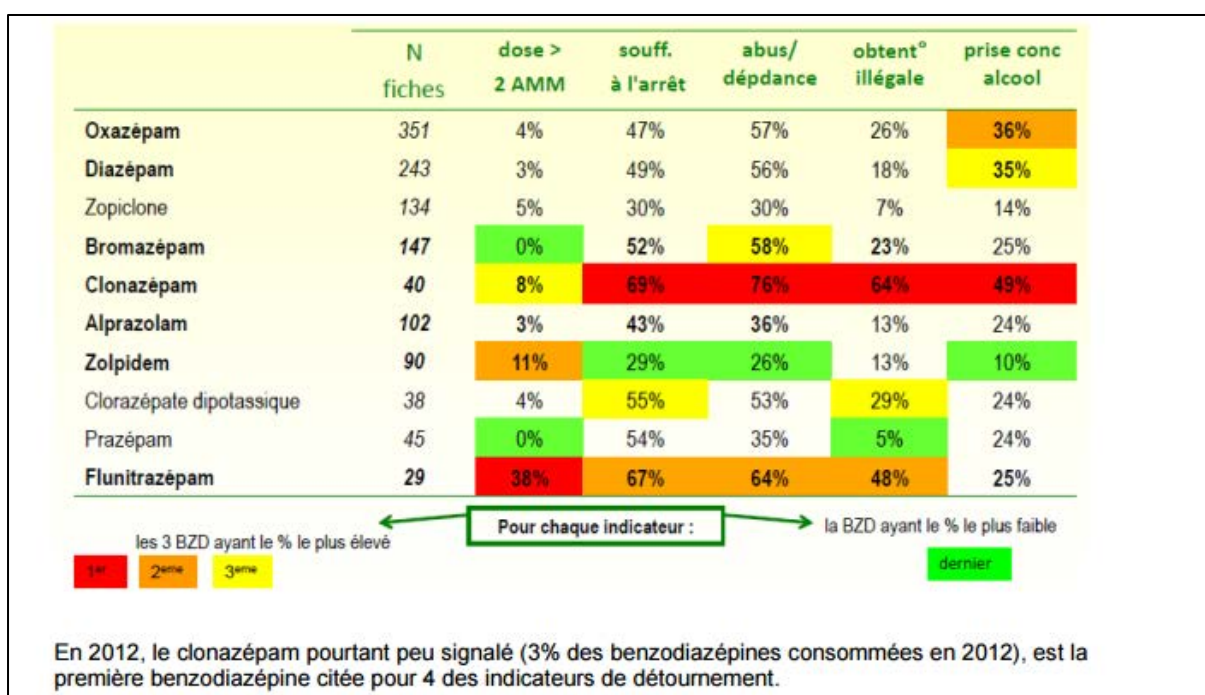
- Sa durée de prescription a été limitée à 12 semaines en 2010 (en *per os*) pour s'allier aux mêmes conditions de prescription que les autres benzodiazépines. Etant donné que sa seule indication était le traitement de l'épilepsie, sa durée de prescription était en effet plus importante que les autres benzodiazépines.
- Le conditionnement des boîtes a été réduit depuis 2008 (passage de boîte de 40 comprimés à 28 comprimés).
- Il y a eu en 2008 un ajout de colorant afin de pouvoir détecter la présence du médicament en cas d'essai de soumission chimique.
- Une ordonnance sécurisée est obligatoire depuis 2011 avec prescription initiale annuelle réservée aux spécialistes en pédiatrie et neurologie depuis 2012, pour la forme orale.

Le détournement du clonazépate dipotassique (TRANXENE®) a également été mis en évidence par les enquêtes d'addictovigilance en 2003 (Inserm, 2012). Cela a entraîné des restrictions de prescriptions avec une limitation de durée de celles-ci à 28 jours, sur une ordonnance sécurisée obligatoire pour TRANXENE® 20mg, assimilé stupéfiant depuis l'arrêté du 7 avril 2005 (Meddispar, 2016). Le dosage de 50mg a été retiré du marché le 12/01/2004 (BCB, 2016).

Malgré les restrictions concernant le clonazépam, une augmentation entre 2010 et 2012 du trafic et du détournement de ce médicament a été révélée, notamment en ce qui concerne des ordonnances falsifiées (Afssaps, 2012a). En effet en 2012, le clonazépam était obtenu de manière illégale dans 64% des cas, contre dans 40% des cas en 2010, parmi les sujets inclus de l'enquête OPPIDUM 24 (ANSM, 2012b). Il était le 2^{ième} médicament le plus cité concernant les ordonnances volées en 2012 (ANSM, 2013c). Une diminution de son obtention par ordonnance falsifiée a pourtant été mise en évidence dans l'enquête OSIAP la plus récente de 2014. La citation du clonazépam concernant les ordonnances falsifiées serait en effet plus de deux fois moins importante en 2014 qu'en 2012 (CEIP, 2014).

De telles enquêtes sont coordonnées par les CEIP (centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance). L'enquête OSIAP permet de mettre en évidence les médicaments pour lesquels il y a le plus d'obtention par ordonnances falsifiées. L'enquête OPPIDUM permet de recenser les consommations de populations spécifiques, à potentiel d'abus ou de dépendance ou étant traités par TSO, dans des structures spécialisées de prise en charge des addictions tels que les CAARUD et les CSAPA et dans le milieu pénitencier.

Les BZD sont les deuxièmes substances psychoactives les plus consommées dans ces structures après les TSO en 2015 (Centre d'addictovigilance Paca-Corse, 2015). Le clonazepam, le flunitrazepam, le clorazepate, l'oxazepam et le bromazepam feraient partie des 10 médicaments représentant la part d'obtention illégale la plus importante selon les résultats d'enquête de 2012 (ANSM, 2012b). Les BZD les plus consommées dans ces populations en 2012 et en 2013 étaient l'oxazépam (24% des BZD consommées) et le diazépam (19% des BZD), suivi du zopiclone (environ 11%) , comme en 2010 et en 2011(ANSM, 2012b). Le clonazépam serait la molécule la plus détournée en 2012, même si elle fait partie des moins consommées chez les patients faisant un abus, présentant une dépendance ou étant traités par TSO (3%). En effet, le clonazépam est la seule molécule à répondre positivement et de manière importante à 4 indicateurs de détournements (ANSM, 2012b), à savoir : une obtention illégale, une souffrance à l'arrêt, des cas d'abus ou une dépendance, une consommation concomitante d'alcool (voir figure ci-dessous).



**Figure 11- indicateurs de détournement, enquête OPPIDUM de 2012
(ANSM résultats de l'enquête OPPIDUM, 2012)**

Cette molécule resterait en 2015 la plus détournée de son utilisation médicamenteuse, malgré qu'elle soit la moins consommée selon les résultats de la dernière enquête OPPIDUM (Centre d'addictovigilance Paca-Corse, 2015 ; CEIP, 2014) (voir figure 12). Selon cette même enquête, l'oxazépam, le diazépam et le zopiclone seraient encore les 3 molécules les plus consommées en 2015 dans les CAARUD, les CSAPA et en milieu carcéral (Centre d'addictovigilance Paca-Corse, 2015).

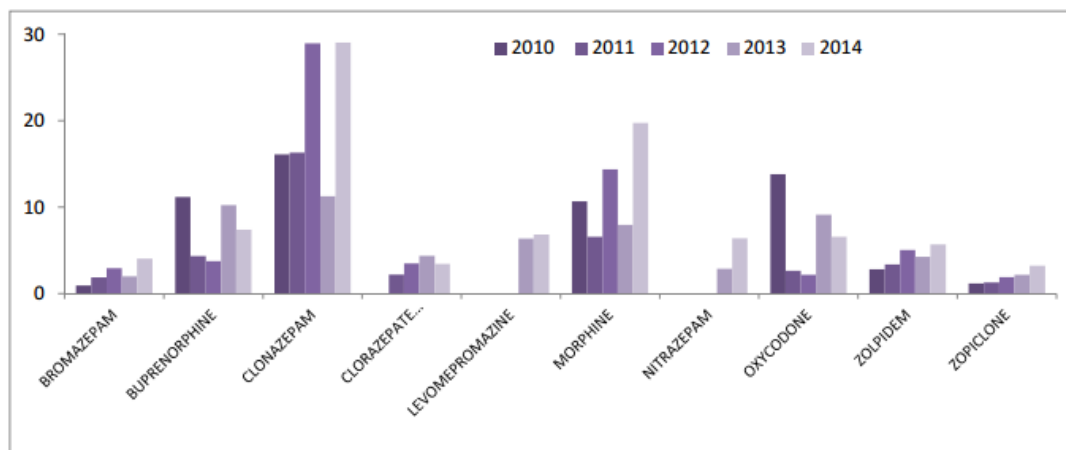


Figure 12- Médicaments les plus détournés entre 2010 et 2014, résultats de l'enquête OSIAP 2014 (CEIP, 2014)

Depuis les restrictions de commercialisation et de prescription du clorazépate dipotassique, du flunitrazépam et du clonazépam, d'autres molécules ont été utilisées dans le détournement de psychotropes notamment le zolpidem, le bromazépam, le zopiclone, l'oxazépam et l'alprazolam, selon l'enquête OSIAP de 2012 (ANSM, 2013c). Ces 5 molécules faisaient partie des ordonnances volées et falsifiées les plus recensées entre 2010 et 2014, le zolpidem arrivant en première position (37.4% des ordonnances falsifiées citées), suivi du bromazépam (10.9%) (voir figure 13 ci-dessous) (CEIP, 2014).

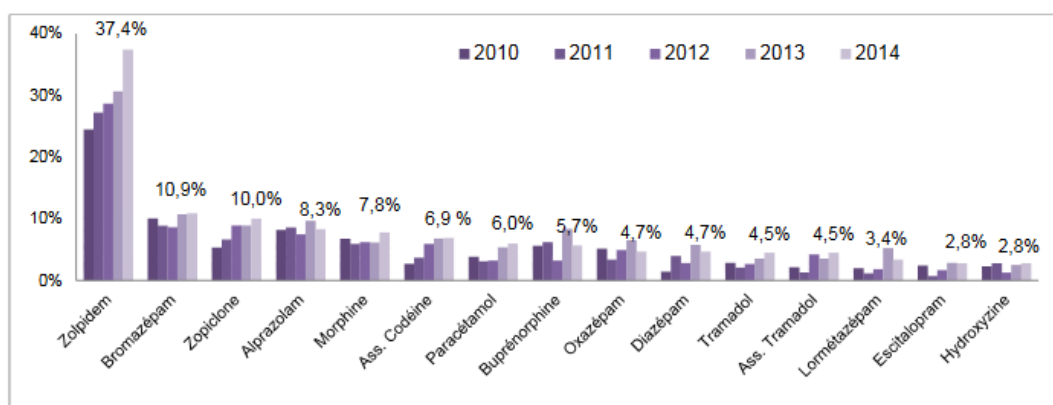


Figure 13- Médicaments les plus cités entre 2010 et 2014 d'après les ordonnances suspectes notifiées (CEIP, 2014)

Le recensement des cas d'abus, de mésusage et de dépendance aux BZD est essentiel. Il permet d'aboutir à des restrictions de prescription de ces médicaments, à des modifications de conditionnements et à une information renforcée des professionnels de santé et du public. Le but est de limiter la prévalence du mésusage et donc du risque de dépendance, qui se trouve renforcé en cas de mésusage.

5.7.2 Benzodiazépines, polyconsommation et dépendance

Il y a eu une évolution dans le profil de consommation des drogues. Les premiers substituants à être utilisés en vue d'une toxicomanie étaient l'opium et ses dérivés opiacés (notamment l'héroïne) et étaient pris essentiellement par voie intraveineuse. L'augmentation des SIDA et d'hépatites C dans les années 90 a pu jouer un rôle dans le changement de consommation chez les toxicomanes (Budenaerts, 2001). Les usagers de drogues ont alors plutôt privilégié par la suite les substances prises par voie orale comme la cocaïne et l'ecstasy par exemple, mais aussi les benzodiazépines.

Depuis les années 1995, l'apparition des TSO a eu pour but de limiter les risques de prises par voie veineuse (infection à VIH, overdose, décès par dépression respiratoire). Un autre but était d'aboutir à une réduction voire à une abstention de consommation de la drogue. Cependant, la prise par voie orale du TSO a pu « banaliser » la consommation de stupéfiant par rapport à la prise intraveineuse, et il se peut que les usagers de drogues utilisent d'autres substances, dont les benzodiazépines (Budenaerts, 2001).

Il y a eu ainsi une évolution de consommation vers une polyconsommation. « La polyconsommation désigne le fait de consommer, avec une certaine fréquence, au moins deux substances psychoactives » (MILDECA, 2015). Les benzodiazépines faisaient partie de ce type de consommation. Elles pouvaient être associées à de l'alcool par exemple ou à des opiacés. Les toxicomanes pouvaient en effet avoir recours aux benzodiazépines pour mieux gérer la « descente » lors de la prise d'héroïne, mais aussi pour mieux gérer le manque lorsqu'il n'avaient plus accès à leur drogue (Ford *et al.*, 2007). Le problème de l'association de plusieurs substances est que cela peut provoquer plusieurs dépendances en même temps. Un sevrage s'avère alors d'autant plus difficile.

5.8 Tolérance pharmacologique

Lorsqu'il est nécessaire d'augmenter la dose pour obtenir le même effet, on parle de tolérance. L'apparition d'une tolérance nécessite une prise régulière du médicament psychotrope. La tolérance concerne essentiellement les effets hypnotiques des BZD. La tolérance aux effets sédatifs apparaît relativement rapidement et peut même se manifester après une à deux semaines de traitement. L'apparition d'une tolérance aux effets anticonvulsivants des BZD apparaît un peu plus tard, mais celles aux effets anxiolytiques se développe en général plus lentement voire pas du tout (Calop *et al.*, 2012; Heather Ashton, 2002). Les BZD anxiolytiques sont donc moins concernées par le phénomène de tolérance.

Plusieurs mécanismes peuvent entrer en jeu dans le phénomène de tolérance. Quand une benzodiazépine est utilisée de manière prolongée, les récepteurs du GABA étant stimulés en continuité, perdent leur affinité vis-à-vis de leur ligand. Il y a en effet une autorégulation des récepteurs du GABA se manifestant par une diminution de leur nombre: on parle de désensibilisation des récepteurs ou de « *downregulation* ». Ce phénomène de tolérance pourrait également être personne-dépendante (Calop *et al.*, 2012; Heather Ashton, 2002).

Dans un article scientifique (Vinkers et Berend, 2012), après des recherches cliniques et précliniques, il a été supposé que le phénomène de tolérance était lié à l'intervention simultanée de plusieurs mécanismes.

La tolérance pourrait dépendre de la demi-vie des benzodiazépines (plus elle est courte, plus la tolérance apparaîtrait rapidement), du type de récepteur sur lesquels elles agissent (selon la composition en sous-unité), de la localisation cérébrale impliquée, de l'activité de la benzodiazépine car concerne essentiellement les hypnotiques.

D'autres mécanismes ont été supposés. La tolérance pourrait être liée à (Vinkers et Berend, 2012) :

- Une activation prolongée du récepteur du GABAA par les benzodiazépines, modifiant la composition en sous-unités de celui-ci et/ou l'altérant
- Une adaptation du récepteur du GABA à l'exposition chronique aux benzodiazépines, le rendant moins sensible
- Une modification dans les phénomènes d'endocytose, de recyclage et de dégradation lysosomale du récepteur qui se trouveraient renforcés
- Une modification dans la transcription des ARNm codant pour les sous-unités des récepteurs. Il en résulterait une diminution de la synthèse des sous/unités et l'apparition d'un phénomène de tolérance (Landry *et al.*, 2008).

L'article de Vinkers C.H. et Berend O. évoque également une étude qui a été réalisée sur des rongeurs. Les résultats ont amené à supposer que le système glutamatergique aurait un rôle dans le phénomène de tolérance.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur du système nerveux central. La régulation de l'inhibition ou de l'excitation du système nerveux dépend de l'équilibre entre le système glutamatergique et gabaergique. Une exposition chronique aux benzodiazépines potentialise davantage les effets du GABA. Ceci pourrait engendrer une libération plus importante de glutamate afin de maintenir l'équilibre des systèmes gaba-glutamatergiques. Il en découlerait une diminution de l'effet inhibiteur du GABA, d'où une moins bonne efficacité des benzodiazépines. Mais ces recherches faites sur quatre benzodiazépines seulement (diazepam, chlordiazepoxide, lorazepam, flurazepam,) n'ont pas abouties aux mêmes résultats. Un blocage des récepteurs NMDA glutamatergiques par des antagonistes auraient empêché le développement d'une tolérance au diazepam et au chlordiazepoxide. Ceci a laissé supposer que le glutamate intervenait dans la tolérance. Une augmentation d'une sous-unité du récepteur NMDA (NR2B) et du nombre de ce récepteur a été identifiée chez des rongeurs ayant développé une tolérance au diazepam. Cependant, à l'inverse, il y a eu une diminution de l'expression de cette sous-unité après un traitement prolongé par flurazepam. En ce qui concerne le lorazepam, aucune modification de libération de glutamate ou de nombre de sous-unité du récepteur NMDA n'a été recensée. Les mécanismes glutamatergiques mis en jeu ne seraient donc pas reproductibles pour toutes les benzodiazépines. Ces études n'ont donc pas permis de prouver l'implication du système glutamatergique dans le phénomène tolérance de toutes les BZD (Vinkers et Berend, 2012).

D'autres recherches ont été réalisées afin de mieux comprendre le mécanisme de la tolérance. Parmi celles-ci, des recherches sur des neurones de rats mis en culture ont été effectuées en 2012 (Jacob *et al.*, 2012).

Les résultats ont permis de voir que les neurones exposés à du flurazepam sur 24h entraînaient une dégradation lysosomiale plus importante des récepteurs du GABA-A contenant la sous unités alpha2, suite à son endocytose. Il en résultait une réduction du nombre de récepteur du GABA ($\alpha 2$), une diminution de la taille et du nombre de synapse inhibitrice d'où diminution de l'activité inhibitrice du GABA. Cette modification au niveau synaptique correspond à la notion de plasticité neuronale qui pourrait avoir un rôle dans le mécanisme de la tolérance (Jacob *et al.*, 2012).

Malgré ces nombreuses recherches, aucune n'a pu aboutir aux mêmes conclusions et l'ensemble des mécanismes impliqués dans la tolérance aux BZD reste encore peu connu.

L'ensemble des études ont été faites sur des molécules et sur des mécanismes différents, ce qui rend difficile l'interprétation des résultats. Le mécanisme de tolérance est donc un système complexe, faisant intervenir plusieurs phénomènes, qui seraient différents selon le type de benzodiazépine et selon l'effet concerné (hypnotique ou anxiolytique). Le mécanisme de tolérance reste donc encore « flou » actuellement.

Le problème de la tolérance est de conduire à une consommation plus importante du médicament. La dose consommée peut alors se retrouver supérieure à une dose thérapeutique. D'ailleurs, il est possible d'avoir une intoxication aux benzodiazépines à partir d'une dose comprise entre 0.1 et 0.5 g pour les adultes. Le début d'une intoxication aigue aux benzodiazépines peut se traduire par des agitations, de l'agressivité. Il peut par la suite y avoir des somnolences importantes, l'apparition d'une dépression respiratoire voire d'un coma (Sayag, 2012). En cas d'intoxication aigue aux benzodiazépines, il existe un antidote : le flumazénil, qui est un antagoniste des récepteurs du GABA.

6 PROBLEME DE LA CO-PRESCRIPTION DES BZD ET DES TSO

6.1 Des recommandations peu appliquées et des risques potentiels létaux

Les recommandations préconisent d'éviter la prescription concomitante de benzodiazépines et d'un TSO (Fatséas *et al.*, 2006; ANAES FFA, 2004) bien qu'il ne s'agisse que d'une interaction médicamenteuse « à prendre en compte » et non une contre-indication absolue. La co-prescription ne devrait être faite qu'en cas de nécessité, à la posologie minimale efficace.

Les recommandations de 1997, rédigées par l'Afssaps, la direction générale de la santé et les conseils nationaux de l'Ordre des médecins et des pharmaciens, rappellent la dangerosité de l'association de la buprénorphine haut dosage (BHD) avec des BZD (ANSM, 2003). Une telle association pourrait renforcer le risque de développer une dépendance, pour une population aux tendances addictives. Elle pourrait également être potentiellement létale, par le risque de dépression respiratoire qu'elle peut engendrer. Un autre risque se présente face à cette association BZD-TSO, celui du mésusage des BZD pour gérer le manque des opiacés ou tout simplement pour les effets propres des BZD (ANAES, FFA 2004).

Malgré les risques associés à cette interaction, il n'est pas rare de trouver des prescriptions comportant à la fois une BZD et un TSO. L'association de ces deux molécules concernait environ 30% à 40% des patients traités par buprénorphine en 2000 (Morel, 2000). Les données de l'OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies) de 2002 ont décrit que la co-prescription TSO-BZD concernerait environ 49 % des patients sous méthadone et 47 % des patients sous BHD (CNAMTS, Cadet-Taïrou, 2004). D'après l'INSERM, en 2007, les données de l'OFDT auraient relevé sur une étude que 40% des patients traités par BHD étaient traités également par BZD et que 44% des patients traités par méthadone étaient également traités par BZD, soit près de la moitié des patients ! (Inserm, 2012).

Il a été vu précédemment que les TSO pouvaient entraîner une dépression respiratoire, notamment en cas de surdosage, mais ce risque reste faible tant qu'ils sont pris seuls (Baud, 2002). La prise concomitante avec une benzodiazépine renforcerait le risque de dépression respiratoire qui pourrait même être létal (Cirimele *et al.*, 2001). Les six premiers cas de décès par dépression respiratoire ont été évoqués en 1997 (Reynaud *et al.*, 1997), suite à la prise concomitante de BHD-BZD. L'administration intraveineuse du TSO renforcerait le risque d'intoxication mortelle. D'ailleurs, une étude réalisée en 1998 par Tracqui *et al.* a décrits 20 cas de décès dont 8 seraient liés à une injection intraveineuse (Houille, 2009;

Morel, 2000). Les données toxicologiques de l'institut de médecine légale de Strasbourg auraient également recensé 31 cas de décès entre 1996 à 2000 chez des patients étant à la fois traités par BZD et buprénorphine (Cirimele *et al.*, 2001).

Mais l'association d'une BZD avec la buprénorphine serait moins risquée concernant la dépression respiratoire qu'une association avec de la méthadone (Schuman-Olivier *et al.*, 2013). Une étude rétrospective américaine a d'ailleurs mis en évidence récemment que le risque de dépression respiratoire serait éventuellement plus important en cas d'utilisation concomitante de BZD-méthadone vs BZD-buprénorphine (29 % cas recensés avec la méthadone vs 15.3% avec la buprénorphine) (Lee *et al.*, 2014). Dans cette même étude, un coma s'est manifesté dans 22.4% des cas suite à une association méthadone-BZD vs 5.6% des cas suite à une association BHD-BZD. Les décès par overdose seraient également relativement plus important en cas d'association avec de la méthadone vs buprénorphine (Fatséas *et al.*, 2006).

6.2 Raisons d'une telle association

Il se peut qu'une prescription de BZD s'avère nécessaire en cas de ressenti d'une anxiété ou d'une insomnie transitoires, liées à la difficulté du sevrage aux opiacés (Schuman-Olivier *et al.*, 2013). La durée de prescription et les posologies maximales devraient être respectées. Le respect des recommandations limiterait le risque d'apparition d'effets indésirables graves et d'une dépendance, chez ces patients déjà « prédisposés » à une dépendance. Il est important pour les pharmaciens, de veiller à ce que la prescription de ces médicaments soit conforme et d'autant plus pour les patients à risques tels que les toxicomanes.

Les toxicomanes peuvent aussi utiliser une ou plusieurs BZD afin de potentialiser l'effet de leur TSO, de faciliter la descente d'autres substances ou dans la recherche d'un effet euphorisant non-produit par les TSO. L'association BZD-TSO peut leur permettre aussi de compenser le manque des opiacés et de faciliter leur sevrage. Les toxicomanes traités par TSO peuvent « facilement » se procurer des BZD via une prescription de leur médecin, étant donné qu'ils sont suivis médicalement (Ford *et al.*, 2007). Pourtant, les BZD n'ont pas l'indication de faciliter le sevrage des opiacés et sont quand même souvent prescrites en association avec les TSO.

Parmi les toxicomanes, certains se procurent des BZD également de manière illégale, par l'intermédiaire d'ordonnances falsifiées, via le nomadisme ou le « marché noir », afin d'obtenir cette association TSO-BZD. Ceci pose d'avantage de problèmes au niveau sanitaire, car dans ce cas, il n'y a pas de réel suivi du patient.

Des publications scientifiques américaines ont révélé que dans 2/3 des cas, les BZD utilisées en association avec des TSO, ont été obtenues de manière illicite ou via multiples prescripteurs (Lee *et al.*, 2014). L'obtention de BZD en dehors d'un contexte médical pourrait renforcer le risque de mésusage. Environ 10 % à 20% des patients traités par TSO feraient un mésusage ou une utilisation abusive des benzodiazépines (Morel, 2000).

6.3 Modalités de sevrage chez les patients traités par TSO :

En cas de prescription « légale » d'une BZD associée à un TSO, un sevrage serait à envisager le plus tôt possible. Cela limiterait en effet le risque de dépendance pour ces patients « vulnérables » de par leur passé addictif. Le risque de potentialisation des effets indésirables (notamment la notion de dépression respiratoire) ainsi que le risque léthal seraient également limités (Fatséas *et al.*, 2006).

Des modalités de sevrage de BZD pour les dépendants aux opiacés et patients traités par TSO ont été proposées par des scientifiques (Fatséas *et al.*, 2006). Ces modalités ont été définies à partir d'analyses des données de la littérature (Medline et Toxibase), sur des études de protocoles de sevrage concernant la population générale. Le protocole de sevrage se rapprocherait de celui décrit précédemment pour la population générale, avec une réduction de posologie de 25% de la dose initiale par semaine.

Ce même protocole de sevrage a donc été proposé pour des patients dépendants ou traités par TSO, même si l'utilisation du diazépam plutôt qu'une autre benzodiazépine à ½ vie longue reste discutée, de par le potentiel addictif de la molécule. En effet, le diazépam pourrait entraîner un effet euphorisant plus important que d'autres BZD (Fatséas *et al.*, 2006). Cependant, étant la molécule plus utilisée dans les protocoles de sevrage de la population générale, le diazépam a été retenu pour le protocole proposé chez les dépendants aux opiacés (Fatséas *et al.*, 2006).

7 CONSOMMATION DES BENZODIAZEPINES EN FRANCE

7.1 Quelques chiffres

Les médicaments psychotropes (dont les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques) seraient les 3^{ème} substances psychoactives les plus utilisées en France après l'alcool et le tabac, d'après les données de l'Inserm de 2012 (Inserm, 2012). Ces données concernent une population âgée de 18 à 64 ans, qui consommerait des psychotropes pour 35.1% d'entre eux. Parmi ces psychotropes il y a les BZD, dont la forte consommation, souvent dans le non-respect des recommandations, pose un réel problème de santé publique.

En 2010, la prévalence de la consommation d'au moins une BZD dans l'année serait de 20% pour les patients étant affiliés au régime général d'assurance maladie (Inserm, 2012).

Bien que la durée maximale d'utilisation des BZD soit de 12 semaines pour les anxiolytiques et de 4 semaines pour les hypnotiques, la durée moyenne d'utilisation de BZD en France serait de 7 mois (HAS, 2012). Les BZD sont davantage utilisées par les personnes âgées qui se sentent anxieuses et ont davantage de difficultés à trouver le sommeil. Les femmes sont les plus consommatrices (représentent 64.2% des consommateurs) et notamment les femmes âgées (33% des femmes ayant plus de 65 ans soit 1/3 d'entre elles sont consommatrices de BZD) (Labertoniere, 2014). L'âge moyen de la consommation est de 56 ans en 2012 (OFDT, 2015).

« En 2012, 11,5 millions de Français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine parmi lesquels 7 millions une benzodiazépine anxiolytique, 4,2 millions une benzodiazépine hypnotique [...] » (ANSM, 2013a). Un français sur 5 consommerait une benzodiazépine ou apparenté par an (Afssaps, 2012c). La majorité des prescriptions sont réalisées par des médecins généralistes pour environ 90% d'entre elles (ANSM, 2013a).

Les résultats de plusieurs enquêtes (Inpes, Afssaps) entre 2010-2012 décrivent une prévalence de consommation des BZD anxiolytiques proche de 11%, de 6% pour les BZD hypnotiques et de 1.6% pour les BZD anti-convulsivantes.

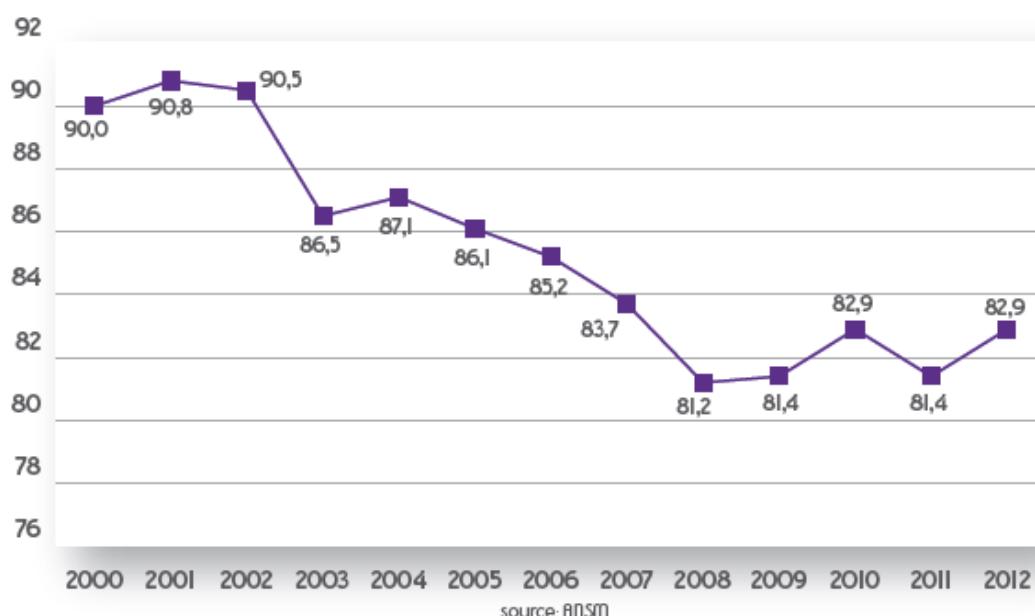
En 2012, les benzodiazépines anxiolytiques les plus consommées étaient l'alprazolam et le bromazépam et les hypnotiques les plus consommées étaient les apparentés aux BZD (zopiclone et zolpidem) (ANSM, 2013a). Le zopiclone et le zolpidem représenteraient 81% des ventes de BZD en officine en 2013 (HAS, 2014). Il y a eu en effet depuis 2002 une diminution de la consommation en benzodiazépines hypnotiques au profit d'une augmentation de celle des apparentés (Afssaps, 2012c). Celles-ci ont l'intérêt d'être efficaces rapidement tout en ayant une demi-vie plus courte, limitant l'accumulation dans l'organisme notamment chez les personnes âgées.

La consommation des BZD en France serait l'une des plus élevées d'Europe. En effet en Europe en 2009, d'après le rapport de l'ANSM de 2013, la France serait le 2^{ème} pays le plus consommateur de benzodiazépines (après la Suède pour les benzodiazépines hypnotiques et après le Portugal pour les anxiolytiques) (ANSM, 2013a). L'importance de la consommation de benzodiazépines en France constitue un véritable problème de santé publique (apparition d'effets néfastes possible voire d'une dépendance, notamment chez les personnes vulnérables telles que les personnes âgées et les polyconsommateurs).

7.2 Evolution de la consommation en France, selon le rapport de l'ANSM de 2013:

La consommation des benzodiazépines a diminué depuis 2002 jusqu'en 2008 puis a connu deux pics de consommation un peu plus élevée en 2010 et en 2012 (voir graphique de l'ANSM ci-dessous, figure 14). La « reprise » de consommation depuis 2010 concernait essentiellement les benzodiazépines hypnotiques suivi des BZD anxiolytiques (ANSM, 2013a).

Entre 2007 et 2012 il y a eu une stabilisation de la consommation de benzodiazépines anxiolytiques mais celle des benzodiazépines hypnotiques a augmenté de près de 5% (chez les consommateurs réguliers de BZD) (Labertoniere, 2014).



**Figure 14- Consommation des BZD de 2000 à 2012 en DDJ/1000hbs/jour
Avec DDJ = nombre de patients pour 1000 habitants et par jour (ANSM, 2013a)**

En 2012, 22 molécules étaient commercialisées en France mais il y a eu un retrait du marché du flunitrazépam en septembre 2013, pour des raisons de trafics trop importants. Le tétrazépam n'est plus commercialisé non plus depuis juillet 2013, suite au recensement de réactions cutanées graves dues à ce traitement.

Les restrictions d'accès du RIVOTRIL® et l'arrêt de commercialisation du flunitrazépam (ROHYPNOL®) et du tétrazépam sont à l'origine d'une modification de la consommation des benzodiazépines. Il y a eu en effet une baisse importante d'environ 70% de la consommation du RIVOTRIL® entre 2011 et 2012 et de 35 % pour le tétrazépam entre 2010 et 2012 (PAITRAUD, 2014). Malgré ces restrictions et retraits du marché, la consommation générale des benzodiazépines reste quand même importante, notamment par une augmentation de la consommation des BZD anxiolytiques et hypnotiques. Elle aurait augmenté de 1.6DDJ/1000htbs/jour entre 2011 et 2012 pour les benzodiazépines anxiolytiques et de 1.9DDJ/1000htbs/jour pour les BZD et apparentés hypnotiques (ANSM, 2013a).

En février 2016, le journal international de médecine révèle de nouveaux chiffres issus de la sécurité sociale : la consommation de BZD aurait diminué entre 2014 et 2015 de 1.4% pour les BZD anxiolytiques et de 3.6% pour les hypnotiques. Le passage du taux de remboursement de ces molécules de 65% à 15% fin 2014 pourrait être en partie responsable de cette baisse (Haroche, 2016). Mais la consommation en France reste encore élevée, et nous ne sommes pas à l'abri d'une nouvelle augmentation des prescriptions à l'avenir.

7.3 Problèmes d'une surconsommation individuelle en benzodiazépines:

L'utilisation d'une BZD à long terme peut être néfaste, notamment pour des sujets à risques tels que les personnes âgées (risque de chute, de démence précoce, de trouble de mémoire), et les toxicomanes (risque accru de dépendance).

On a vu sur le graphique ci-dessus que la consommation des benzodiazépines avait augmenté à partir de 2008 ; cependant le nombre de consommateurs n'a pas augmenté proportionnellement. Cela signifie que les utilisateurs consomment plus qu'avant, ceci pouvant être lié au phénomène de dépendance et/ou de tolérance que peuvent déclencher les benzodiazépines. La forte consommation de BZD mise en évidence peut aussi venir des nombreux usages abusifs et/ou détournés et des utilisations en vue d'une soumission chimique comme c'était le cas pour le ROHYPNOL®. Le trafic, notamment chez les toxicomanes peut intervenir également dans la forte consommation. Le plus gros problème mis en évidence est l'utilisation trop prolongée des BZD par rapport aux recommandations d'AMM : la durée moyenne d'utilisation des anxiolytiques est de 5 mois alors que la prescription est limitée à 12 semaines et celle des hypnotiques est de 4 mois au lieu de 4 semaines (ANSM, 2013a). Le respect des recommandations limiterait une surconsommation individuelle et réduirait ainsi le risque de développer une dépendance au traitement.

7.4 Mise en œuvre de mesures d'amélioration

Plusieurs mesures ont été et vont être mises en place afin de stabiliser voire de diminuer la consommation de BZD. Des restrictions de prescription ont déjà été faites pour certaines molécules (RIVOTRIL®, clorazépate dipotassique, arrêt de commercialisation du flunitrazépam). Il pourrait à l'avenir y avoir une restriction globale pour toutes les benzodiazépines (Afssaps, 2012c; ANSM, 2012a). Elles pourraient alors être prescrites sur une ordonnance sécurisée, ce qui limiterait les trafics et aboutirait à des prescriptions plus justifiées. Le risque pour la santé du patient et les coûts, s'en trouveraient ainsi réduits.

L'ensemble des restrictions mises en place avaient pour but d'optimiser le bon usage des benzodiazépines, tout en limitant leur consommation abusive et leur usage détourné (Afssaps, 2012a). Cependant, la consommation reste encore élevée aujourd'hui, malgré les moyens mis en œuvre pour limiter leur surconsommation (exemples : réduction de remboursement de 65% à 15% des BZD apparentés en 2013, conditionnements adaptés à une durée de prescription courte, nécessité d'une ordonnance sécurisée pour certaines molécules). Selon le communiqué de presse de la HAS de juin 2015, « environ 7 millions de personnes auraient consommé des benzodiazépines anxiolytiques en 2014 dont 16 % en traitement chronique (plusieurs années) » (HAS, 2015b), ce qui montre une consommation encore élevée.

En 2015, une nouvelle proposition a été mentionnée par un groupe de travail du ministère de la santé, afin de limiter la surconsommation de certaines benzodiazépines et leur mésusage : dérembourser les somnifères qui étaient jusqu'à lors remboursés à 15% (STILNOX®, IMOVANE®, NUCTALON®, NORMISON®, NOCTAMIDE®, HAVLANE®) (Haroche, 2015).

7.5 Des règles de bon usage à respecter afin de limiter cette surconsommation :

Des recommandations ont déjà été faites à plusieurs reprises concernant les benzodiazépines par les autorités sanitaires (HAS, 2007b, 2015c, 2015d; Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2015 a,b). Le conseil de l'Europe a également élaboré ses propres recommandations en 2001, qui regroupent notamment un ensemble d'informations destinées aux prescripteurs. Ces recommandations rappellent que l'utilisation des BZD ne peut concerner ni une insomnie persistante ni une légère anxiété. La prescription d'une BZD n'est justifiée uniquement si l'anxiété devient invalidante et si les troubles du sommeil ne sont que transitoires. La prescription d'une BZD ne doit pas donc être systématique face à une insomnie ou une anxiété mais doit être réfléchie au préalable, tout en tenant compte du rapport bénéfice/risque.

Le conseil de l'Europe rappelle aussi les risques liés à l'utilisation prolongée et à forte dose des BZD. Il rappelle aux prescripteurs qu'il faut tenir compte du profil du patient (sensibilité accrue aux benzodiazépines, notamment chez les personnes âgées) et des contre-indications à la prescription (Conseil de l'Europe, 2001).

Il est important de respecter les durées de prescriptions maximales et de limiter l'utilisation à long terme de ces traitements. Dans ce but, il est capital que les prescripteurs réévaluent à chaque ordonnance la justification de la prescription et la nécessité de renouveler le traitement. Tous les professionnels de santé devraient rappeler aux patients que les benzodiazépines ont un effet bénéfique uniquement si elles sont utilisées à court terme. Les modalités d'arrêt doivent être mentionnées par le prescripteur dès le début du traitement.

Il pourrait être intéressant de se tourner aussi vers des alternatives à ces traitements (Reysset, 2010):

- prescription d'autres anxiolytiques sans risque de dépendance comme la buspirone par exemple
- utiliser l'homéopathie, la phytothérapie, la mélatonine
- mettre en avant les thérapies cognitivo-comportementales

La consommation des BZD continuant d'évoluer, de nouvelles recommandations ont été faites. La HAS a élaboré en juin 2015 une fiche mémo destinée aux prescripteurs afin de rappeler les règles de bon usage des BZD et de les aider lors de la prescription de ces dernières (HAS, 2015d). L'idée est de renforcer le respect de l'utilisation des BZD selon les recommandations. Un respect de la durée d'utilisation des BZD limiterait la surconsommation individuelle des patients.

La formation de l'ensemble des professionnels de santé et l'information des patients sont essentielles pour favoriser le bon usage des BZD et limiter leur surutilisation (Conseil de l'Europe, 2001).

8 UNE UTILISATION IMPORTANTE DES BZD EN MILIEU CARCERAL

8.1 Généralités concernant la prise en charge psychiatrique en détention

La prise en charge psychiatrique en centre pénitentiaire dépend du SMPR (service médico-psychologique régional) qui est rattaché à un hôpital. Il s'agit d'un lieu d'accueil pour les soins ambulatoires (soins courants) mais aussi pour les hospitalisations (hospitalisations de jour) (ARS Lorraine, 2015).

Pour les centres pénitenciers qui ne possèdent pas de SMPR de rattachement ou au sein de leurs locaux, les soins courants psychiatriques sont dispensés par les secteurs de psychiatrie générale. Les équipes du secteur interviennent alors dans les locaux des UCSA (unités de consultation en soin ambulatoire) pour les consultations, comme c'est le cas aux centres de détention de Toul & Ecouves en Meurthe et Moselle.

Depuis la loi du 18 janvier 1994 relative à la santé publique et à la protection sociale, les UCSA sont rattachées à un établissement de santé de référence (INPES, 2013; Manzanera and Senon, 2004). C'est ainsi que la dispensation des médicaments pour les détenus est effectuée par la PUI (pharmacie à usage intérieur) de l'établissement de référence (Lalande *et al.*, 2015).

Chaque détenu est affilié au régime général de l'assurance maladie afin de pouvoir bénéficier de soins et de traitements. Lorsqu'une hospitalisation complète psychiatrique s'impose, les patients détenus sont envoyés à l'UHSA (unité hospitalière spécialement aménagée) (INPES, 2013). Il s'agit de celle de Nancy pour les prisons de Toul et Ecouves.

8.2 De nombreuses prescriptions de BZD en détention

La prescription de psychotropes en milieu carcéral est plus importante que dans la population générale et concernerait un détenu sur 2. Les BZD seraient les psychotropes les plus prescrits en milieu carcéral (Fovet *et al.*, 2014a). Il y a davantage de prescriptions de BZD en détention par rapport à la population générale. Il y aurait d'après plusieurs études, environ 40% des détenus qui seraient sous anxiolytiques ou hypnotiques vs 19% des patients dans la population générale en 2006, et 15% en 2012.(ANSM, 2013a; Fovet *et al.*, 2014a). D'après les résultats de l'enquête OPPIDUM de 2014, sur un effectif de 351 patients détenus, 24% d'entre eux consommeraient des BZD, soit près d'1/4 de l'effectif total (Centre d'addictovigilance PACA-Corse, 2014).

Le milieu carcéral est un milieu très anxiogène. La solitude, la perte de repères, la peur des autres détenus, l'attente des procès ou des jugements, l'attente de la permission ou de revoir ses proches au « parloir » sont des situations anxiogènes pouvant justifier une prescription d'anxiolytiques (Baron-Laforet et Brahmy, 1998; Fovet *et al.*, 2014b). Le milieu carcéral peut aussi être à l'origine d'insomnies d'adaptation, amenant à des prescriptions d'hypnotiques dont les BZD.

Egalement, il y a davantage de personnes psychiatriques en prison qu'en « milieu libre » (Fovet *et al.*, 2014a). Selon diverses études, 30 à 55% des patients détenus souffriraient de troubles psychiatriques et selon la littérature, 35.5% des patients souffriraient d'une maladie sévère psychiatrique (Harcouët, 2010) (Arques *et al.*, 2004). Ces patients ont souvent recours à des traitements lourds dont les BZD peuvent faire partie, notamment si les troubles psychiatriques préexistants, suite à une rupture d'équilibre, s'aggravent par l'incarcération. Il y aurait aussi un nombre non négligeable de patients souffrants de troubles anxieux (correspondrait à 12% de la population carcérale pour le TAG) , qui serait quatre fois plus important qu'en milieu « libre » (Harcouët, 2010).

La population non négligeable d'usagers de drogues en détention est également à l'origine d'une consommation accrue de BZD. L'accès aux drogues illicites du milieu libre étant limité, les patients détenus peuvent être demandeurs de BZD afin de les substituer (Inserm, 2012). Pour certains toxicomanes, l'entrée en détention les oblige à se sevrer de leur consommation habituelle, ce qui peut exacerber une anxiété liée à l'incarcération et justifier des prescriptions de BZD. Aussi, les BZD pourraient potentialiser les effets des TSO et aideraient ainsi les patients à se sevrer (Ford *et al.*, 2007).

Certains patients détenus pouvaient déjà être traités par BZD ou en faisaient un mésusage avant incarcération et en sont peut-être même devenus dépendants. Ces patients se font donc à nouveaux traiter par des BZD à leur entrée en détention afin d'éviter un arrêt brutal et un syndrome de sevrage.

Pour certains patients détenus, il y a une véritable utilité des benzodiazépines en détention (diminution de l'anxiété de la perte de liberté, amélioration du sommeil...) mais pour d'autres, elles ne sont destinées qu'à alimenter un trafic entre détenus ou à pratiquer un mésusage (Arques *et al.*, 2004). Il est donc important que chaque prescription de benzodiazépine soit justifiée, de limiter les prescriptions inutiles (limite le risque de trafic et le risque pour la santé des détenus) et d'essayer de sevrer les patients pour lesquels un protocole de sevrage est envisageable.

En détention, les recommandations d'AMM concernant les posologies, les indications et les durées de prescriptions ne sont pas toujours respectées (Lalande *et al.*, 2015), ce qui pose problème dans un milieu où le mésusage et le trafic sont pratiqués (Fovet *et al.*, 2014a). Selon les enquêtes OPPIDUM de 2014 et celle spécifique sur le milieu carcéral de 2011, 25% des détenus consommeraient leurs médicaments à une dose supérieure à l'AMM et 1 à 7% des détenus utiliseraient une dose supérieure à 2 fois l'AMM. 47% des détenus obtiendraient parfois leurs médicaments de manière illégale et 14% à 20% les obtiendraient exclusivement de manière illégale (Centre d'addictovigilance PACA-Corse, 2014; Centre d'addictovigilance Paca-corse, 2011).

Le rôle du pharmacien en détention est donc essentiel, celui-ci pouvant détecter les non-conformités et en informer les prescripteurs via des interventions pharmaceutiques. Une analyse des interventions pharmaceutiques (IP) a d'ailleurs été réalisée aux prisons de Lyon entre 2004 et 2006 dans le cadre d'une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) (Cabelguenne *et al.*, 2007). Cette étude avait abouti, via des réunions de concertation pluridisciplinaire entre psychiatres, médecins généralistes et pharmaciens, à la proposition d'axes d'amélioration de prescription dont l'élaboration de règles de bon usage des BZD.

Une étude similaire aux prisons de Lyon, basée sur les IP et des comptes rendus de réunions pluridisciplinaires, a également été réalisée entre le 1^{er} juin 2012 et le 31 décembre 2014. Parmi ces interventions, 14% d'entre elles correspondaient à des posologies trop élevées des BZD. Les BZD étaient d'ailleurs la classe de médicaments pour laquelle il y avait le plus d'intervention concernant les posologies (Lalande *et al.*, 2015). Cette étude a permis la mise en place de bonnes pratiques de prescription. Elle avait en partie pour but de se rapprocher des recommandations d'AMM et de limiter le trafic et le mésusage des médicaments psychotropes en détention. L'étude a permis de mettre en avant le rôle non négligeable du pharmacien dans la prévention du mésusage des BZD et des risques iatrogènes. Les pharmaciens ont en effet permis par cette étude de limiter les doses et les quantités prescrites de BZD suite à des concertations mensuelles avec les prescripteurs.

2^{ième} partie:

*Evaluation des pratiques
Professionnelles dans les
Unités sanitaires de
Toul & Ecrouves*

1 MATERIELS ET METHODE:

1.1 Choix du thème:

L'utilisation des benzodiazépines est souvent non conforme aux recommandations (ANSM, 2012a, 2013a; HAS, 2015a) : durée d'utilisation trop longue ou encore indications du traitement inadaptées. Ces non-conformités de prescriptions et d'utilisation peuvent être un risque pour le patient (risque de dépendance, d'effets indésirables, de développement d'une tolérance) et entraîner des surcoûts pour le système de santé. Le milieu carcéral est tout aussi concerné, si ce n'est plus, par ce non-respect des recommandations.

C'est pourquoi une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) est réalisée dans les centres de détention de Toul et Ecrouves, afin d'évaluer le bon usage des BZD et la pertinence de leurs prescriptions, de proposer des actions et de permettre ainsi une amélioration des pratiques de prescriptions.

Remarque : Cette EPP s'inscrit dans le cadre de la procédure de certification qualité des hôpitaux réalisée tous les 4 ans par la HAS.

1.2 Lieu d'étude et champ d'application

L'évaluation concerne les prescriptions de benzodiazépines et apparentés effectuées par les médecins généralistes et les psychiatres des centres de détention de Toul et Ecrouves. Les unités sanitaires (anciennement appelées UCSA) de ces deux centres de détention sont rattachées à l'hôpital Saint Charles de Toul.

Les prisons de Toul et Ecrouves sont des centres de détention dits de « semi-liberté », favorisant la réinsertion sociale. Dans ces centres, la population est exclusivement masculine.

1.3 Objectifs de l'étude:

❖ Objectifs principaux :

→ **Evaluer le bon usage des benzodiazépines et la pertinence de leur prescription:**

- vérifier que l'indication pour laquelle une BZD est prescrite est pertinente
- vérifier la conformité de la prescription à l'AMM

= évaluation du bon usage des prescripteurs

→ **Améliorer les pratiques de prescriptions des benzodiazépines** en adaptant les recommandations au milieu carcéral, par la réalisation d'un guide de bon usage interne pour les prescripteurs.

❖ Objectifs secondaires :

→ **Lutter contre le mésusage et le trafic au sein des centres de détention** :

Mise en évidence de ces 2 notions au cours d'entretiens patients.

= évaluation du bon usage des patients détenus

1.4 Type d'étude:

Réalisation d'une **étude rétrospective** sous forme d'une évaluation des pratiques professionnelles de prescriptions sur une période de trois mois, allant de mars à mai 2015 : analyse des dossiers-patients après les consultations. Il s'agit de l'étude de la pertinence des prescriptions des benzodiazépines, mais aussi de leur conformité vis-à-vis de l'AMM.

Selon le décret du 14 avril 2005 : l'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) est « l'analyse de la pratique professionnelle en référence à des recommandations et selon une méthode élaborée ou validée par la Haute Autorité de santé (HAS) et inclut la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration des pratiques » (Legifrance, 2005).

1.5 Méthodes d'évaluation :

Deux méthodes d'évaluation ont été retenues. Il s'agit d'approches par comparaison à un référentiel ou à des recommandations (HAS, 2005a). Ces méthodes ont été validées par la responsable qualité du centre hospitalier St Charles à Toul.

- Pour l'évaluation de la pertinence des prescriptions :

Utilisation d'une **revue de pertinence de prescription**, qui consiste à évaluer l'adéquation de l'indication de la prescription au regard de la clinique/pathologie du patient.

La revue de pertinence « repose sur la comparaison de la pratique à un ensemble de **critères objectifs**, prédéterminés, standardisés et validés, présentés sous forme d'une grille » (HAS, 2004a). La revue de pertinence est une méthode validée par la HAS qui semblait la plus appropriée pour l'évaluation de la pertinence des prescriptions de BZD (HAS, 2005b).

La pertinence d'une prescription comprend : la pertinence vis-à-vis de l'AMM et celle vis-à-vis des recommandations d'usage.

- Pour l'évaluation de la conformité des prescriptions à l'AMM :

Utilisation d'un **audit clinique**, permettant d'évaluer les écarts entre la pratique réelle et les recommandations de bonnes pratiques à partir d'indicateurs (**critères d'évaluations**) (HAS, 1999).

« L'audit clinique comprend 6 étapes (HAS, 1999) :

- Choix du thème
- Choix des critères d'évaluation
- Choix de la méthode de mesure
- Recueil des données
- Analyse des résultats
- Plans d'actions d'amélioration et réévaluation »

Remarques : nous n'avons pas choisi la méthode de l'audit clinique ciblé (version simplifiée de l'audit clinique) car préconise une démarche d'amélioration de la qualité sur une durée brève (~6 mois) et un nombre de dossiers à analyser trop restreint (30 dossiers), ce qui ne correspondrait pas à notre étude (voir plus loin) (HAS, 2005a).

Une réévaluation pourrait être envisagée ultérieurement mais pour le moment seul le premier tour d'évaluation est réalisé.

1.6 Critères d'inclusion:

Sont inclus 150 patients parmi les personnes détenues traitées par des benzodiazépines et apparentés. Sont alors inclus 75 patients de Toul et 75 patients d'Ecrouves.

Les patients ont été sélectionnés selon une méthode successive, au fur et à mesure des consultations médicales.

1.7 Choix des critères d'évaluation:

1.7.1 Pour l'évaluation de la pertinence de la prescription

Les critères de pertinence (=critères objectifs) utilisés portent sur les différentes **indications** pour lesquelles les patients peuvent être traités par benzodiazépines, selon l'AMM (voir guide d'utilisation de la grille d'audit en annexe).

Ces critères serviront de point de comparaison entre la prescription en pratique des benzodiazépines et celle des recommandations d'AMM.

Pour qu'une indication soit pertinente, elle doit être mentionnée dans l'AMM de la benzodiazépine concernée.

1.7.2 Pour l'évaluation de la conformité de la prescription

Dans un audit clinique, les critères qualités sont désignés sous forme de questions fermées auxquelles une réponse négative, positive ou non applicable est attendue.

La réponse « non applicable » concerne dans notre étude les informations « non trouvées » dans les dossiers.

Les critères de conformité (= critères d'évaluation) utilisés sont :

- Critère 1 : l'indication respecte-t-elle l'AMM ?
- Critère 2 : la posologie est-elle respectée ?
- Critère 3 : la durée de prescription est-elle respectée ?
- Critère 4 : l'absence de contre-indication physiopathologique est-elle respectée ?

Remarque : les principales interactions médicamenteuses sont également recueillies afin de mettre en évidence les risques de ces associations, même si aucune interaction médicamenteuse n'est contre-indiquée avec les BZD.

1.8 Référentiels utilisés :

L'ensemble des critères de pertinences et des critères de conformité sont comparés aux données d'AMM et aux recommandations de 2015 de la HAS, du Vidal et du Dorosz. Sont utilisés comme référentiels pour les données d'AMM : l'ensemble des RCP de chaque molécule et les notices ANSM à partir des bases de données Thériaque et BCB (banque claudine bernard).

Le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM est également utilisé pour le recueil des données en termes d'associations médicamenteuses.

1.9 Choix de la méthode de mesure : outils utilisés pour le recueil des données:

Les données sont recueillies via l'étude de dossiers-patients et par la réalisation d'entretiens avec les patients.

Une **grille d'audit** est utilisée (annexe 1) : une par patient et par benzodiazépine. Elle permet de recueillir à la fois indications, posologies, durées de prescriptions, contre-indications et interactions médicamenteuses des BZD.

Les données recueillies seront reportées dans un **tableau Excel** afin de faciliter leur traitement = grille de conformité et de pertinence avec comme réponse oui ou non pour chaque critère qualité.

Un **guide d'aide au remplissage de la grille** a été réalisé en début d'étude afin d'harmoniser les pratiques des auditeurs (voir annexe 2).

Le recueil des données est réalisé également à l'aide d'un **questionnaire patient** (voir annexe 3) destiné à être utilisé lors d'entretien individuel.

Le but des entretiens patients est multiple :

- Compléter les données manquantes dans les dossiers patients
- Mettre en évidence un phénomène de tolérance aux BZD (besoin d'augmenter la dose pour obtenir le même effet)
- Mettre en évidence une éventuelle dépendance aux BZD (dépendance physique et psychique)
- Recueillir les éventuels effets indésirables ressentis lors de prise de benzodiazépine
- Mettre en évidence un certain mésusage des BZD en détention (prise en shoot ou en sniff, ou prise d'une dose supra thérapeutique)
- Mettre en évidence un éventuel trafic entre détenus (revente, marché noir)

Ces entretiens sont également l'occasion d'informer les patients sur le bon usage des benzodiazépines (respect des doses prescrites, de la voie d'administration, informations données sur les effets indésirables que les molécules peuvent induire ainsi que leur potentiel de dépendance).

Remarque : pour l'étude et le recueil des données (questionnaires et grille), nous nous sommes inspirés de l'**étude BEATLES** (Benzodiazépines Et Apparentés, Traitement Long Et Suivi) réalisée par le service de pharmacologie clinique du CH de Nantes, en collaboration avec 11 médecins généralistes. Cette étude n'était pas réalisée en milieu carcéral mais en milieu « libre » (Rabreau, 2010).

1.10 Molécules concernées

Les molécules étudiées sont les benzodiazépines et apparentés appartenant au livret thérapeutique de l'hôpital St Charles de Toul. Le respect de la posologie maximale est vérifié pour chaque molécule à partir d'un tableau reprenant les dosages maximums autorisés selon l'AMM (voir ci-dessous).

Tableau VIII- Molécules disponibles à la PUI de l'hôpital St Charles

Molécule*	Dosage	Posologie maximale
SERESTA® (oxazepam)	10mg-50mg	150mg/j
XANAX® (alprazolam)	0.25mg-0.50mg	0.5 à 4mg/j
TEMESTA® (lorazepam)	1mg-2.5mg	7.5mg/j
LEXOMIL® (bromazepam)	6mg	12mg/j
VALIUM® per os (diazepam)	2mg-5mg-10mg cpr ; 1% solution buvable	20mg/j jusqu'à 40mg/j
VALIUM® injectable	10mg/2ml ampoule 10mg=6 ampoules 2ml	10 à 20mg renouvelable
RIVOTRIL® per os	2mg cpr 2.5mg/ml buvable	0,05 mg à 0,1 mg/kg et par jour en traitement d'entretien
RIVOTRIL® injectable	1mg/ml ampoule	0.25 à 1ml de solution à diluer
URBANYL® (clobazam) Dosage anxiolytique	5mg-(10mg-20mg)	5 à 60mg/j
LYSANXIA® (prazepam)	10mg-40mg cpr ou 15mg/ml buvable	10 à 30mg/j jusqu'à 60mg/j en 1 à 2 prises
TRANXENE® (clorazépate dipotassique)	5-10-20mg	10 à 90mg/j
TRANXENE® injectable ou solution buvable	20mg/ml-50mg/2.5ml	20 à 200mg/j
IMOVANE® (zopiclone)	3.75mg-7.5mg	3.75 à 7.5mg/j au coucher
STILNOX® (zolpidem)	10mg	5 à 10mg/j
HAVLANE® (loprazolam)	1mg	0.5mg à 1mg au coucher
NOCTAMIDE® (lormétazépam)	1mg-2mg	0.5 à 2mg au coucher
MOGADON® (nitrazépam)	5mg	2.5 à 5mg au coucher

* : en gras, ce qui est utilisé par l'hôpital (car il ne possède pas à la fois le générique et le princeps).

1.11 Méthodes de qualité utilisées :

1.11.1 La roue de Deming

L'évaluation des pratiques professionnelles a pour but d'aboutir à une amélioration de la qualité des prescriptions en ce qui concerne leur pertinence et leur conformité à l'AMM. Elle fait partie des méthodes de qualité essentielles à l'amélioration continue des pratiques professionnelles. Cette évaluation suit la démarche d'amélioration continue de la qualité **PDCA (Plan-Do-Check-Act)** ou **roue de Deming**, qui est une méthode de gestion de la qualité (HAS, 2004b).

Que signifie cet acronyme dans le cadre de cette EPP ?

P : planifier → fixation des objectifs : améliorer la pertinence et la conformité des prescriptions de BZD.

D : faire, mettre en oeuvre → analyse des dossiers et recueil des données sous forme d'une grille d'audit et de questionnaires patients.

C : vérifier ou comparer les résultats → vérification de la conformité des prescriptions à l'AMM et de leur pertinence (une BZD doit être prescrite pour une indication conforme à l'AMM, soit, une indication pertinente). Comparaison aux recommandations (AMM).

A : agir → mise en place d'actions d'amélioration (réalisation d'un guide de bon usage).

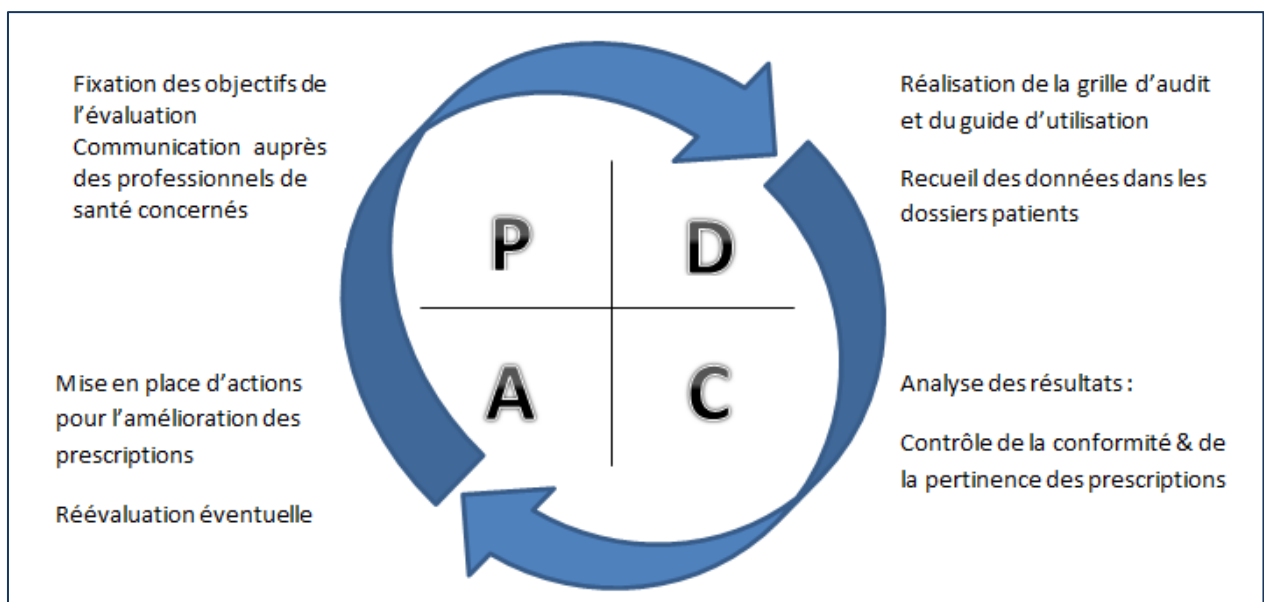


Figure 15- Schéma de la roue de Deming
(D'après la HAS, 2004b)

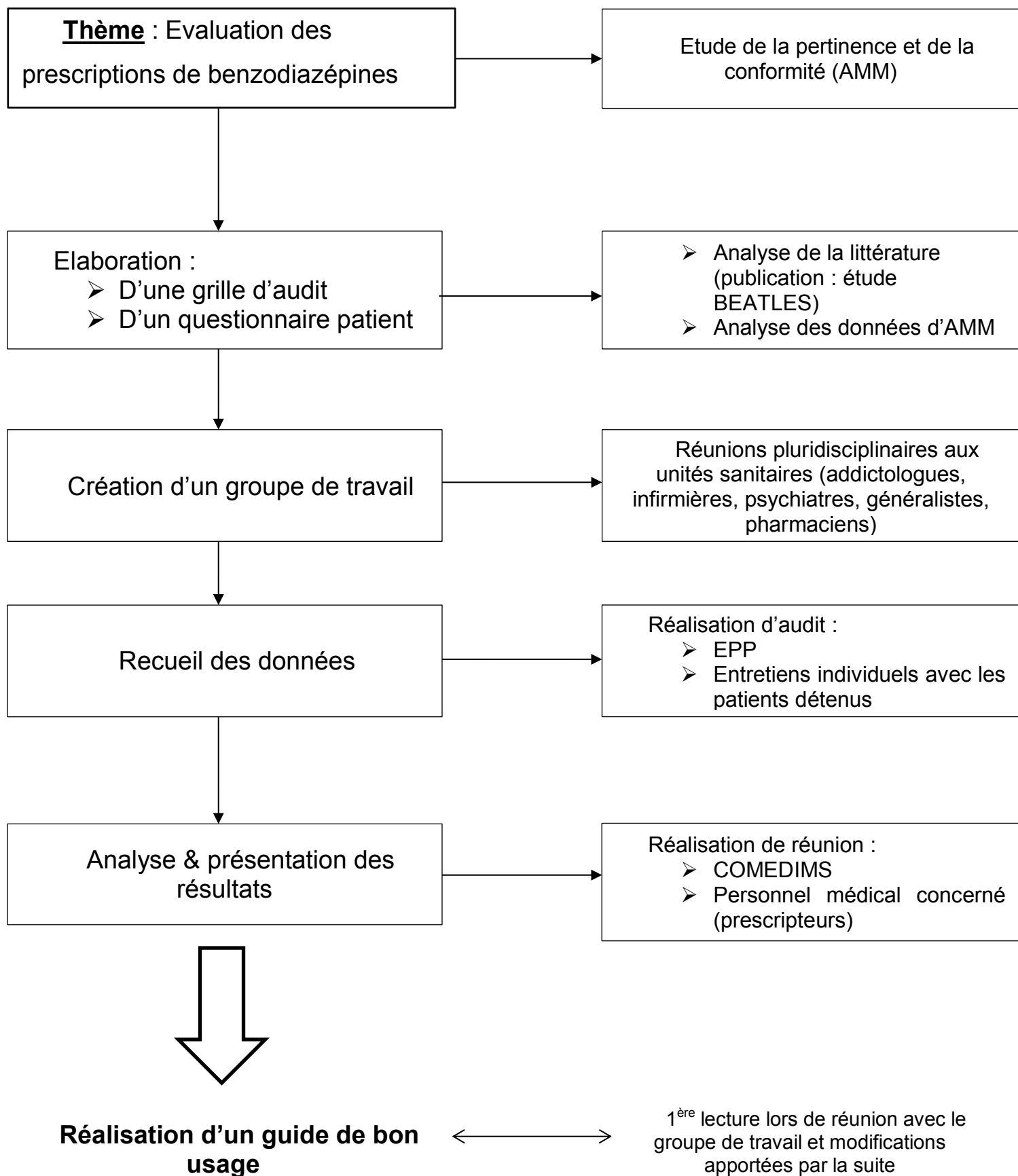
1.11.2 La méthode RAND/UCLA (Appropriateness Method)

Il s'agit d'une méthode de consensus (HAS), permettant l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques professionnelles.

Méthode de consensus, définition : « manière de synthétiser l'information et de confronter les avis contradictoires, dans le but de définir le degré de l'accord au sein du groupe d'individus sélectionnés » (HAS, 2010).

La méthode RAND/UCLA nécessite de définir un groupe de pilotage qui fera des propositions de recommandations et un groupe de cotation qui évaluera en deux tours ces propositions. Suite au deuxième tour de cotation, l'élaboration des recommandations de bonnes pratiques peut être effectuée à l'écrit.

La méthode utilisée pour élaborer des recommandations de prescriptions des BZD (à savoir, le guide de bon usage interne), a été inspirée et adaptée de cette méthode RAND/UCLA (voir schéma ci-dessous). Le groupe de « cotation » correspond au groupe de travail créé pour l'étude (conseil médical du Québec, 1994).



Elaboration des recommandations de prescription des benzodiazépines aux unités sanitaires = guide de bon usage interne

D'après la méthode RAND/UCLA, Conseil médical du Québec, 1994

1.12 Calendrier de l'étude

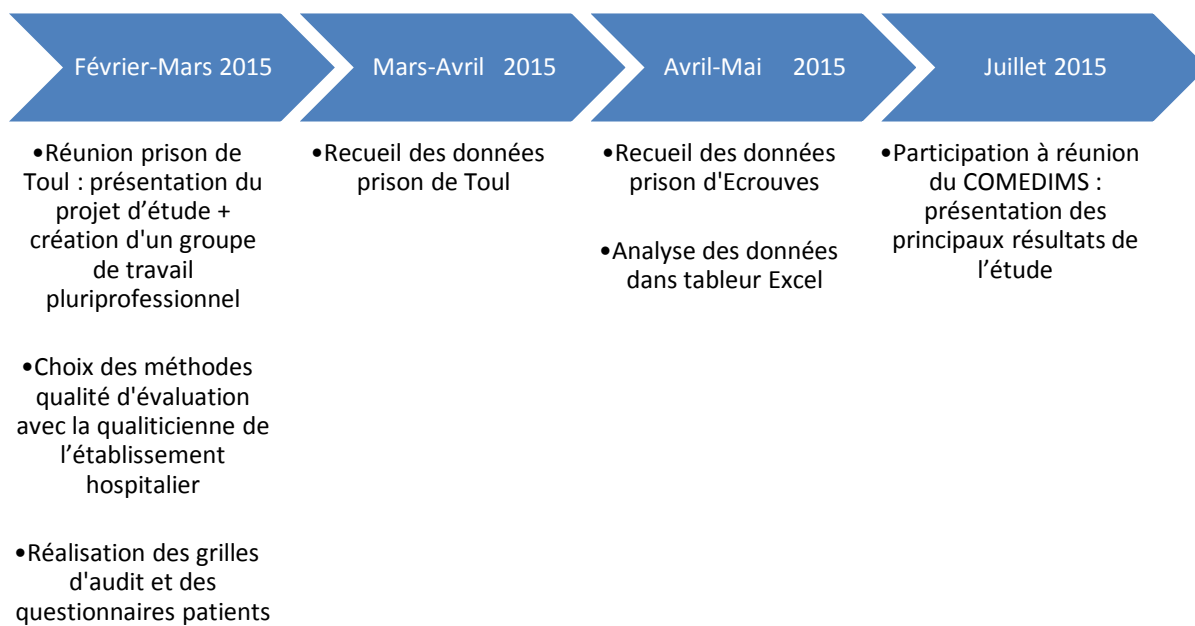


Figure 16- Calendrier de l'étude : organisation du projet

2 RESULTATS

2.1 Population étudiée et lieux d'étude

Le centre de détention de Toul comprend en moyenne des patients plus âgés que celui d'Ecrouves :

- Moyenne d'âge des patients à Toul : **48 ans**
- Moyenne d'âge des patients à Ecrouves : **36 ans**

A Toul, il y a alors davantage de patients ayant des traitements chroniques (exemples : patients diabétiques, patients présentant des cardiopathies ou des pathologies pulmonaires obstructives, ...) car ils sont plus âgés.

Les centres de détention comprennent des patients au profil particulier. En effet, la plupart d'entre eux ont des antécédents soit psychiatriques, soit toxicomaniques ou de forte consommation d'alcool. Pour certains patients, ces antécédents sont cumulés.

Pour les deux centres de détention :

- **36%** de la population étudiée ont une consommation d'alcool régulière (plus de deux verres/jours).
- **54%** ont des antécédents de toxicomanie. Les drogues les plus consommées sont l'héroïne, la cocaïne et le cannabis.
- **51%** ont des antécédents psychiatriques. Les principales affections psychiatriques relevées sont les suivantes : états dépressifs, troubles anxieux généralisés, schizophrénies et autres troubles psychotiques, troubles obsessionnels compulsifs, états anxio-dépressifs, troubles bipolaires, troubles paniques avec crises d'angoisses.
- **28%** des patients ont à la fois des antécédents psychiatriques et un passé toxicomanique.

Le centre de détention d'Ecrouves comprend davantage de toxicomanes (concerne **75%** de la population étudiée d'Ecrouves vs **36%** de celle de Toul), étant la plupart du temps à la fois traités par des TSO et des benzodiazépines (voir plus loin).

Le centre de détention de Toul comprend davantage de patients psychiatriques (concerne **55%** de la population étudiée à Toul vs **48%** de celle d'Ecrouves).

Nous avons donc choisi de séparer les résultats de Toul et Ecrouves, afin de montrer l'impact des différents profils de patients sur le « mode » de consommation des traitements en milieu carcéral.

2.2 Dossiers analysés

Soixante-quinze dossiers ont été analysés au centre de détention de Toul mais seulement 63 dossiers ont pu être analysés à Ecrouves, de par le manque de patients détenus traités par benzodiazépines au moment de l'étude.

2.3 Prescripteurs

Les prescripteurs sont les mêmes pour les deux centres de détention.

Les médecins intervenants sont : deux généralistes, un psychiatre et une interne en psychiatrie.

- Centre de détention de Toul : près de 80% des prescripteurs de BZD sont des psychiatres (**79%**)
- Centre de détention Ecrouves : près de 90% des prescripteurs de BZD sont des psychiatres (**87%**)

2.4 Benzodiazépines & apparentés prescrites

❖ Centre de détention de Toul :

Les 75 dossiers-patients analysés comprennent au total 108 molécules benzodiazépines et apparentés prescrites, ce qui signifie que certains patients sont traités par plusieurs BZD en même temps. En effet, 34 patients détenus sont traités par au moins deux BZD, soit 45% des patients inclus dans l'étude à Toul.

Parmi les 108 molécules prescrites, 47 sont des BZD anxiolytiques (correspond à **43.5%** des prescriptions de BZD en tout) et 61 sont des BZD hypnotiques (**56.5%** des prescriptions).

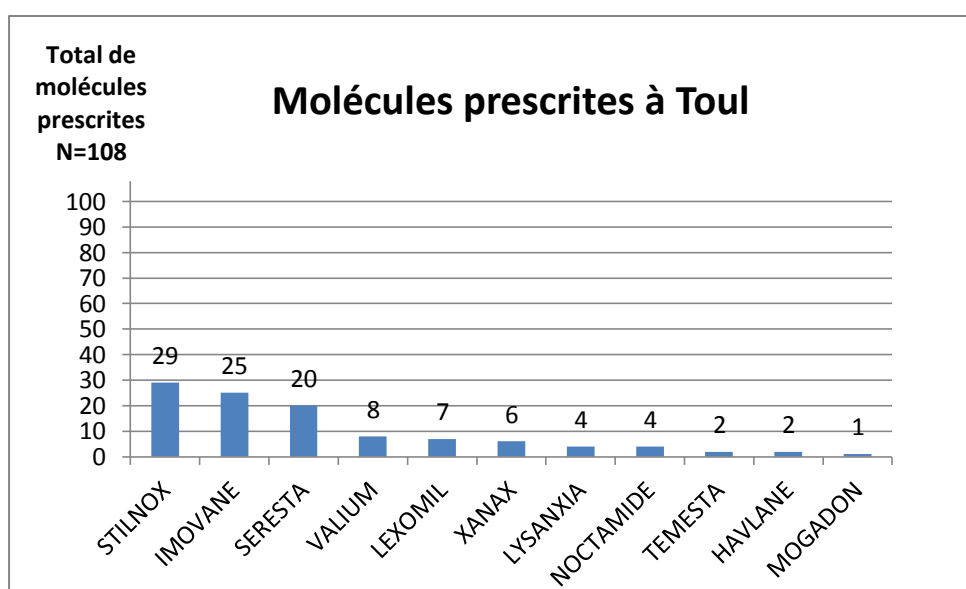


Figure 17- Répartition des 108 molécules de BZD prescrites dans 75 dossiers-patients

Tableau IX- Pourcentage de prescription de chaque molécule sur la totalité des BZD prescrites à Toul (N=108)

Molécules (princeps)	Prescriptions des BZD (%)
STILNOX®	26.9%
IMOVANE®	23%
SERESTA®	18.5%
VALIUM®	7.4%
LEXOMIL®	6.5%
XANAX®	5.6%
LYSANXIA®	3.7%
NOCTAMIDE®	3.7%
TEMESTA®	1.9%
HAVLANE®	1.9%
MOGADON®	0.9%

Au centre de détention de Toul, STILNOX® est la molécule qui est prescrite majoritairement, suivie d'IMOVANE® et SERESTA® (voir tableau ci-dessus).

❖ Centre de détention d'Ecrouves :

Les 63 dossiers patients analysés à Ecrouves comprennent au total 100 benzodiazépines et apparentés prescrites. Parmi les 100 molécules prescrites à Ecrouves, **47%** sont des BZD anxiolytiques et **53%** sont des BZD hypnotiques.

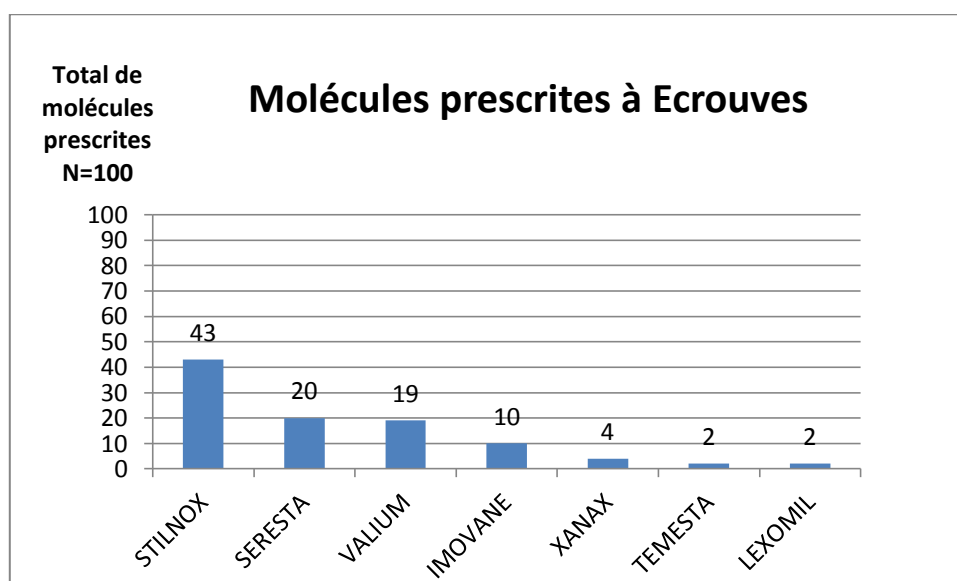


Figure 18- Répartition des 100 molécules de BZD prescrites dans 63 dossiers-patients

Tableau X- Pourcentage de prescription de chaque molécule sur la totalité des BZD prescrites à Ecrouves (N=100)

Molécules (princeps)	Prescriptions des BZD (%)
STILNOX	43%
SERESTA	20%
VALIUM	19%
IMOVANE	10%
XANAX	4%
TEMESTA	2%
LEXOMIL	2%

Au centre de détention d'Ecrouves, c'est également STILNOX® qui est prescrit en majorité mais cette fois-ci dans **43%** des cas (vs ~27 % des cas à Toul).

Les différentes molécules utilisées au centre de détention d'Ecrouves sont moins variées qu'à Toul (7 molécules vs 11 molécules à Toul).

❖ Globalement à Toul et Ecrouves :

Le nombre de prescriptions de BZD hypnotiques dépasse légèrement celui des anxiolytiques (concernent respectivement **54.8%** et **45.2%** de l'ensemble des prescriptions). STILNOX® est la molécule la plus prescrite : concerne **34.6%** des prescriptions.

2.5 Indications et pertinence de la prescription

Selon le centre de détention, les principales indications trouvées étaient similaires, mais en proportion différente.

❖ Indications recensées au centre de détention de Toul :

L'indication principalement trouvée est l'insomnie transitoire et occasionnelle pour **43% des prescriptions** (voir figure 19). Les BZD sont prescrites pour une anxiété dans **20%** des cas. Pour 3% des prescriptions, les BZD sont utilisées en aide au sevrage à l'alcool (prévention des symptômes du delirium tremens).

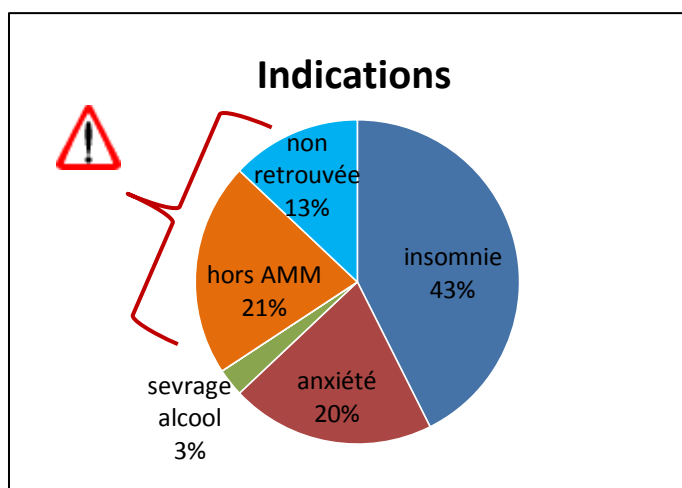


Figure 19- Principales indications recensées à Toul

Comme vu précédemment, l'indication est notre critère de pertinence. Pour que la prescription d'une benzodiazépine soit pertinente, l'indication pour laquelle elle est prescrite doit figurer dans l'AMM.

Pour le centre de détention de Toul, 21% des BZD sont prescrites en hors AMM ce qui signifie que **21% des prescriptions ont une indication non pertinente**. Cependant, pour 13% des prescriptions, l'indication n'a pas été retrouvée dans les dossiers. On ne peut donc pas savoir si cette dernière est dans l'AMM. Nous avons alors considéré qu'une prescription pour laquelle il n'y avait pas d'indication mentionnée dans le dossier était également non pertinente (voir guide d'utilisation de la grille d'audit en annexe 2).

On considère alors que :

- ➔ **34% des prescriptions sont réellement non pertinentes** (dont 21% sont prescrites en hors AMM et 13% n'ont pas d'indication).
- ➔ 66% des prescriptions sont donc pertinentes car leurs indications sont conformes à l'AMM (voir graphique ci-dessus), soit 2/3 des prescriptions.

❖ Indications recensées au centre de détention d'Ecrouves :

L'indication principalement trouvée est également l'insomnie transitoire et occasionnelle (pour **28%** des prescriptions). Les BZD sont prescrites pour une anxiété dans 21% des cas, ce qui est similaire aux résultats trouvés à Toul. Dans 2% des cas, les BZD ont été prescrites pour une aide au sevrage à l'alcool.

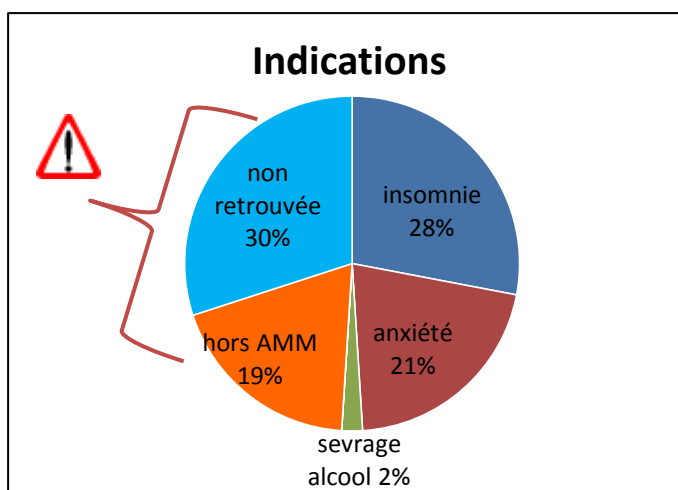


Figure 20- Principales indications recensées à Ecrouves

A Ecrouves, **30% des indications n'ont pas été trouvées** ce qui est plus de 2 fois plus qu'à Toul. Par contre, il y a presque autant de prescriptions qui ont des indications non pertinentes car sont hors AMM (19%).

On considère alors que :

- ➔ **49% des prescriptions sont non pertinentes** (dont 19% sont hors AMM et 30% n'ont pas d'indication), **soit près de la moitié des prescriptions !**
- ➔ 51% des prescriptions sont donc pertinentes car les indications des BZD sont dans l'AMM dans 51% des cas.

❖ A quoi correspondent les prescriptions en hors AMM ?

Il s'agit notamment du choix inadéquat dans la molécule prescrite : prescription d'une benzodiazépine anxiolytique pour insomnie et inversement prescription d'une BZD hypnotique pour une anxiété. Ces situations concernent 22 prescriptions sur les 42 hors AMM. Ces cas concernent notamment les molécules suivantes : TEMESTA®, LEXOMIL®, SERESTA®, VALIUM® et STILNOX®.

14/42 des molécules prescrites en hors AMM concernent une indication pour insomnie chronique au lieu de transitoire (=insomnie d'ajustement).

Ces insomnies chroniques correspondent à :

- des insomnies chroniques liées à des comorbidités (douleurs chroniques, troubles respiratoires ou apnée du sommeil, troubles dépressifs, troubles anxieux), se manifestant déjà avant incarcération
- une insomnie chronique présente depuis l'enfance pour un patient (insomnie idiopathique permanente)

Ont été relevées aussi des prescriptions de BZD pour aide au sevrage des « toxiques » (héroïne, cannabis, méthadone) pour les 6 prescriptions restantes sur 42 hors AMM.

2.6 Conformité de la prescription:

2.6.1 Conformité de l'indication

Comme vu précédemment, 21% des BZD sont prescrites en hors AMM au centre de détention de Toul : l'indication est donc non conforme pour **21%** des prescriptions.

Au centre de détention d'Ecrouves, l'indication est non conforme (hors AMM) pour **19%** des prescriptions, ce qui est proche du résultat trouvé à Toul.

2.6.2 Conformité de la posologie:

❖ Centre de détention de Toul:

La posologie est conforme à l'AMM pour **91%** des prescriptions de benzodiazépines et donc est non conforme pour **9%** des prescriptions car surdosée.

❖ Centre de détention d'Ecrouves :

La posologie est conforme à l'AMM pour **89%** des prescriptions de benzodiazépines et est donc non conforme pour **11%** des prescriptions car est surdosée.

2.6.3 Conformité de la durée de prescription

Rappels des recommandations: la durée de prescription maximale autorisée pour les benzodiazépines hypnotiques est de 4 semaines et celle pour les anxiolytiques est de 12 semaines.

❖ Au centre de détention de Toul :

Parmi les 108 benzodiazépines prescrites, 63 étaient des hypnotiques et 45 étaient des anxiolytiques.

→57/63 prescriptions de benzodiazépines hypnotiques sont non conformes car sont prescrites pour une durée supérieure à 4 semaines, soit, **90% des prescriptions !** (voir figure 21).

→38/45 prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques sont non conformes car sont prescrites pour une durée supérieure à 12 semaines, soit, **84% des prescriptions !** (voir figure 22).

Remarque : ces résultats concernent la durée de la prescription en cours.

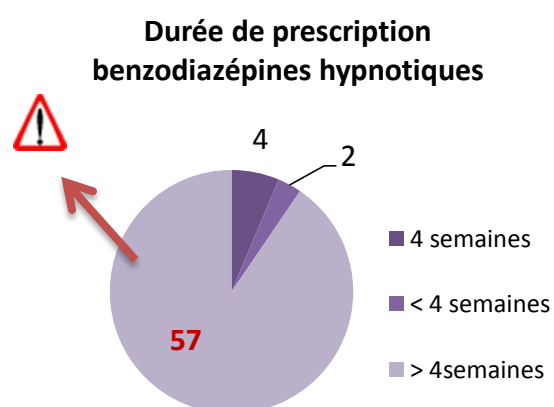


Figure 21- Conformité durée de prescription BZD hypnotiques (Toul)

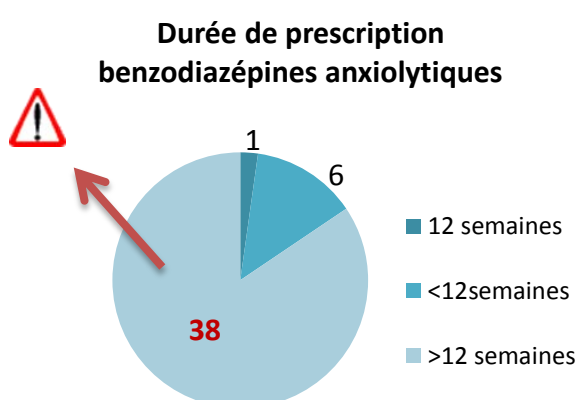


Figure 22- Conformité durée de prescription BZD anxiolytiques (Toul)

Conformité de l'ensemble des prescriptions (BZD hypnotiques + anxiolytiques) :

- Concernant la durée de la prescription en cours : seulement **12%** des prescriptions respectent les recommandations.
- Concernant la durée totale de prescription (ensemble des prescriptions de BZD pour un patient donné) : seulement **6%** des prescriptions de benzodiazépines ont une durée de prescription totale conforme à l'AMM, ce qui montre une utilisation trop prolongée des benzodiazépines.

❖ Au centre de détention d'Ecrouves :

Parmi les 100 benzodiazépines prescrites, 52 étaient des hypnotiques et 48 des anxiolytiques.

→ 30/48 prescriptions de benzodiazépines anxiolytiques sont non conformes car sont prescrites pour une durée supérieure à 12 semaines, soit, **62.5% des prescriptions !**

→ 49/52 prescriptions de benzodiazépines hypnotiques sont non conformes car sont prescrites pour une durée supérieure à 4 semaines, soit, **94% des prescriptions !**

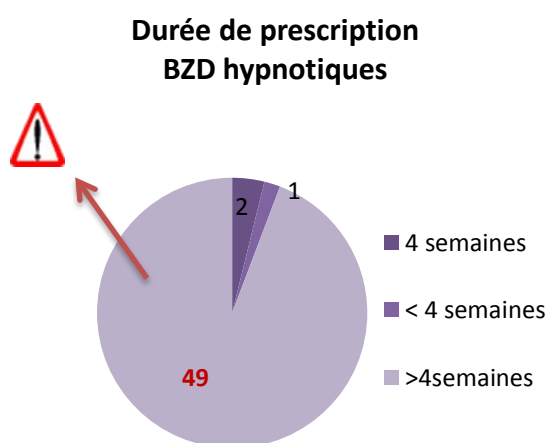


Figure 23- Conformité durée de prescription
BZD anxiolytiques (Ecrouves)

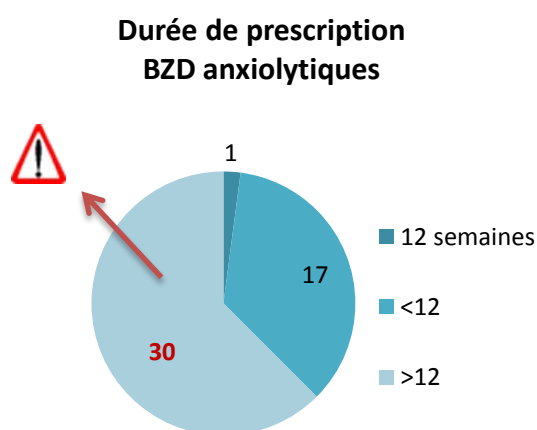


Figure 24- Conformité durée de
prescription BZD hypnotiques (Ecrouves)

Conformité de l'ensemble des prescriptions (BZD hypnotiques + anxiolytiques) :

- Concernant la durée de prescription en cours : seulement **19%** des prescriptions respectent les recommandations.
- Concernant la durée totale de prescription: seulement **13%** des prescriptions de benzodiazépines ont une durée de prescription totale conforme à l'AMM, mais c'est quand même deux fois plus qu'au centre de détention de Toul.

2.6.4 Conformité globale des prescriptions

La conformité d'une prescription vis-à-vis de l'AMM comprend à la fois la conformité de l'indication, de la posologie, de la durée de prescription et l'absence de contre-indication physiopathologique. Voici donc ci-dessous, deux tableaux récapitulatifs de la conformité « globale » de l'ensemble des prescriptions de BZD vis-à-vis de l'AMM.

Remarque : la notion de contre-indications physiopathologiques sera développée plus loin.

**Tableau XI- Conformité des prescriptions à Toul: résultats
(N molécules prescrites = 108)**

Prescription (molécule)	Conforme	Non conforme	Total % conformité	Total non conforme %
Posologie	98	10	91%	9%
Durée de prescription en cours	13	95	12%	88%
Durée totale de prescription	7	101	6%	94%
Indication	71	37	66%	34% (21 % hors AMM + 13% non retrouvée)

Remarque : en réalité, pour 21% des prescriptions l'indication est non conforme car on ne peut pas juger de la conformité des 13% de prescriptions pour lesquelles l'indication n'a pas été retrouvée.

- ➔ En tenant compte à la fois de l'indication, la posologie, de la durée de prescription et de l'absence de contre-indication pathologique, **une seule prescription a été trouvée conforme à l'AMM en globalité.**

**Tableau XII- Conformité des prescriptions à Ecrouves : résultats
(N molécules prescrites = 100)**

Prescription (molécule)	Conforme	Non conforme	Total % conforme	Total % non conforme
posologie	89	11	89%	11%
durée de prescription en cours	19	81	19%	81%
durée de prescription totale	13	87	13%	87%
indication	51	49	51%	49% (19% hors AMM+ 30% non retrouvées)

➔ En tenant compte à la fois de l'indication, la posologie, de la durée de prescription et de l'absence de contre-indication pathologique, **4 prescriptions ont été trouvées conformes** à l'AMM en globalité.

2.7 Pertinence et conformité des prescriptions au total (Toul & Ecrouves) :

❖ Pertinence des prescriptions :

Seulement 122/208 prescriptions au total ont une indication conforme à l'AMM (soit 59% des prescriptions) et sont donc pertinentes.

➔ **41 % des prescriptions** des deux centres de détention **sont non pertinentes** : **21%** des prescriptions sont définies comme telles car aucune indication n'a été retrouvée dans les dossiers (concerne 44/208 molécules prescrites en tout), et **20%** des prescriptions ont une indication hors AMM (42/208 molécules prescrites en tout).

❖ Conformité des prescriptions :

- La posologie est respectée dans la majorité des cas (pour ~**90%** des prescriptions).
Les posologies les moins respectées concernent SERESTA® (concerne 8/21 des prescriptions surdosées) suivi de STILNOX (concerne 7/21 des prescriptions recensées).
Les BZD anxiolytiques surdosées correspondent à **6%** de l'ensemble des prescriptions de BZD (anxiolytiques + hypnotiques) tandis que les hypnotiques surdosées représentent **4%** des prescriptions.
14% des prescriptions de BZD anxiolytiques dépassent les posologies recommandées et **7%** des prescriptions de BZD hypnotiques sont également concernées par un surdosage.

- La durée de la prescription en cours est non conforme aux recommandations dans **84,6% des cas**.
- La durée totale de prescription est non conforme aux recommandations dans **90.4% des cas**.

→ Seulement 5/208 prescriptions sont conformes en globalité, **~98% des prescriptions** sont donc **non conformes à l'AMM**.

Le principal écart relevé est le non-respect des durées de prescriptions. De nombreux patients sont d'ailleurs traités par BZD depuis plus d'un an : 3 patients sont traités depuis 1 an et demi, 16 patients sont traités depuis 2 ans, 11 patients depuis 3 ans, 3 patients depuis 4 ans, 2 patients depuis 5 ans, 1 patient depuis 6 ans, 3 patients depuis 8 ans et 1 patient depuis 9 ans !

2.8 Notion de co-prescription

La plupart des patients détenus sont traités par plusieurs médicaments psychotropes. De nombreuses co-prescriptions ont été recensées, amenant à des interactions médicamenteuses. Ces interactions ne font l'objet que de précaution d'emploi ou sont à prendre en compte, mais sont à l'origine d'un effet sédatif majoré ainsi que d'un effet dépresseur central accentué.

Les classes de molécules recherchées en tant qu'interactions avec la BZD prescrite étaient : les hypnotiques autres que benzodiazépines, les antidépresseurs, les neuroleptiques et les TSO. L'association de deux BZD entre elles a également été recherchée.

❖ Centre de détention de Toul :

Sur 75 dossiers analysés, 54 prescriptions contenaient des interactions médicamenteuses (soit 72% des prescriptions). Elles constituent l'association de plusieurs médicaments psychotropes entre eux (l'association de 2 BZD en faisant partie).

L'ensemble des interactions médicamenteuses recensées à Toul sont représentées par le graphique suivant:

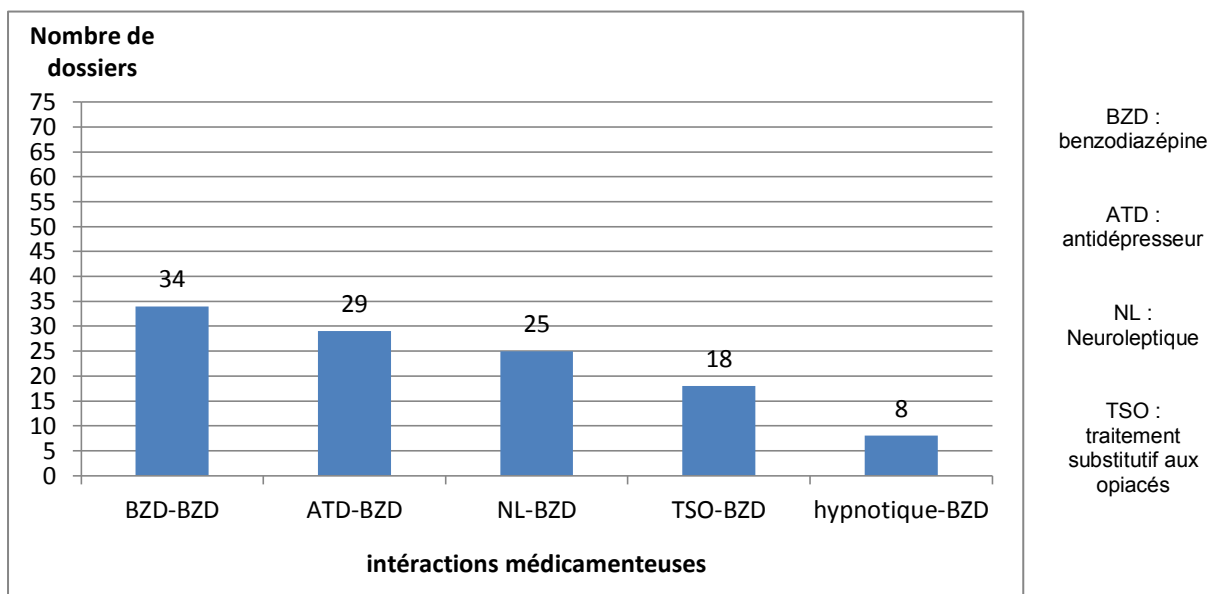


Figure 25- Détail des co-prescriptions au centre de détention de Toul

Parmi les interactions médicamenteuses trouvées entre une benzodiazépine et une autre molécule, la majorité correspond à l'association de deux BZD entre elles (a été trouvée dans 34/75 dossiers soit dans **45%** des cas). Ceci signifie que 45% des patients inclus dans l'étude sont traités par deux benzodiazépines, alors que cette association n'est pas recommandée (HAS, 2015d).

L'association d'un antidépresseur et d'une BZD a été retrouvée dans 29 dossiers, soit dans environ **39%** des dossiers analysés. L'association d'une BZD avec un neuroleptique a été recensée pour 33% des dossiers (25/75).

La co-prescription d'une BZD avec un TSO n'est pas la plus retrouvée mais reste non négligeable (représente **24%** des dossiers analysés), malgré le danger potentiel au niveau respiratoire d'une telle association.

L'interaction médicamenteuse la moins trouvée à Toul est l'association d'un autre hypnotique avec une BZD (8 dossiers /75, soit 11% d'entre eux).

Pour une même prescription, il pouvait y avoir plusieurs interactions médicamenteuses.

Par exemple : certaines prescriptions contenaient à la fois 2 BZD, un NL et un ATD (8 prescriptions/75, soit plus de 10% des prescriptions). L'association d'un TSO avec une BZD et un NL a été retrouvée sur 4 prescriptions. Mais aucune ordonnance ne comprend à la fois deux BZD, un neuroleptique, un TSO, un hypnotique et un antidépresseur.

❖ Centre de détention d'Ecrouves :

Sur 63 dossiers analysés, 53 prescriptions contenaient des interactions médicamenteuses, soit 84% des prescriptions. Le nombre total d'interactions médicamenteuses recensées à Ecrouves est donc plus important qu'à Toul. Mais le « profil » de ces interactions n'est pas le même qu'à Toul.

L'ensemble des interactions médicamenteuses recensées à Ecrouves sont représentées par le graphique ci-dessous :

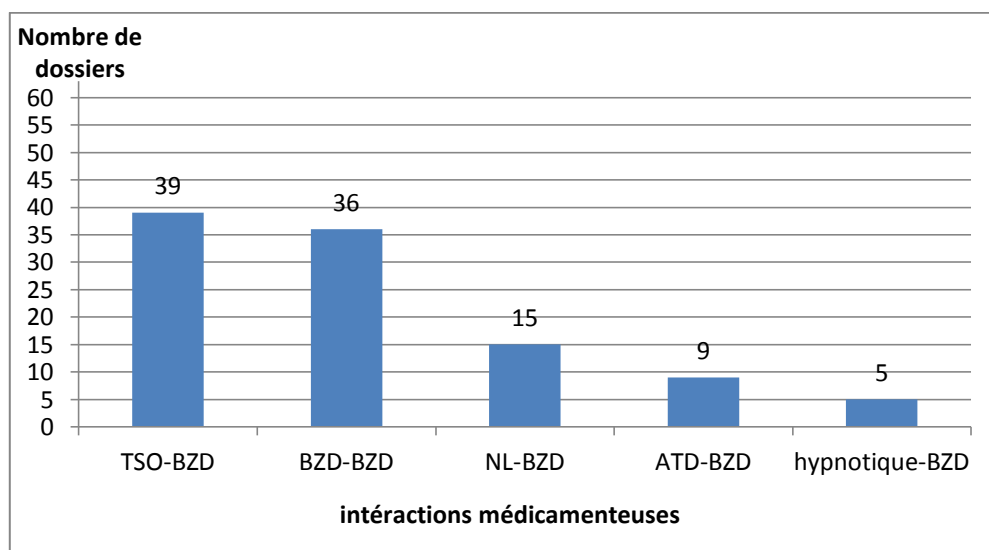


Figure 26 - Détails des co-prescriptions du centre de détention d'Ecrouves

Parmi les interactions médicamenteuses trouvées entre une BZD et une autre classe de molécule, la majorité correspond à l'association d'une BZD et d'un TSO (pour 61% des prescriptions). L'association de deux BZD entre elles a été recensée dans 36 dossiers (soit dans 57% des prescriptions analysées).

Comparées à Toul, les co-prescriptions BZD-NL, BZD-ATD et BZD-autre hypnotique recensées sont moins nombreuses à Ecrouves :

- l'association BZD-ATD correspond à 14% des prescriptions vs 39% des prescriptions à Toul
- l'association BZD-NL correspond à 24% vs 33% à Toul
- l'association BZD-autre hypnotique correspond à 8% des prescriptions vs 11% des prescriptions à Toul

Comme à Toul, certaines prescriptions comprennent à la fois plusieurs interactions médicamenteuses. Exemples : 3 prescriptions contiennent à la fois l'association de 2 BZD avec 1 neuroleptique et un antidépresseur. 4 prescriptions contiennent à la fois un BZD avec un TSO et un neuroleptique.

2.9 Notion de contre-indications

Lors de l'analyse des dossiers, il a été vérifié l'absence de contre-indication pathologique à la prescription de benzodiazépines à savoir : une toxicomanie, une insuffisance respiratoire sévère, une insuffisance hépatique sévère, une hypersensibilité aux benzodiazépines, une myasthénie, une apnée du sommeil.

❖ Centre de détention de Toul :

D'après l'analyse de 75 dossiers de patients traités par BZD :

- 4 patients auraient un risque d'insuffisance respiratoire sévère : deux d'entre eux ont une BPCO de stade III et sont dyspnéiques, un patient a une BPCO de stade IV, un patient a des antécédents d'emphysème et d'insuffisance respiratoire.
- 2 patients auraient un risque d'insuffisance hépatique sévère : un patient avait des ATCD (antécédents) de cirrhose, d'hépatite B et C. Le deuxième patient était atteint d'hépatite C (virus ARN positif) et avait un ATCD d'hépatite B.
- 5 patients étaient atteints de SAOS (syndrome obstructif d'apnée du sommeil), dont deux patients étaient appareillés.
- 3 patients étaient en « toxicomanie active » : cela concernait essentiellement la prise de cannabis et/ou de cocaïne. Ici le terme de toxicomanie active concerne les patients détenus ayant encore une consommation des substances en détention.

❖ Centre de détention d'Ecrouves :

D'après l'analyse de 63 dossiers de patients traités par BZD :

- Un patient présentait un asthme sévère avec risque de développer une insuffisance respiratoire (patient très dyspnéique au moment de l'étude selon les descriptions médicales du dossier).
- 10 patients présentaient une toxicomanie active : il s'agissait essentiellement de la consommation de cannabis, puis de la consommation de cocaïne.

2.10 Entretiens individuels

Les entretiens ont été réalisés au centre de détention de Toul. Ces entretiens nécessitant du temps et une certaine organisation à l'unité sanitaire, 30 entretiens ont été prévus, ce qui reste significatif.

Résultats des entretiens :

❖ Concernant les effets indésirables :

- 7 patients se sont plaints de somnolences
 - 5 patients ont ressentis des vertiges
 - 4 patients se sont plaints de troubles de mémoire
 - 1 patient a ressenti une sensation de bouche sèche
 - 2 patients se sont plaints de cauchemars
 - 1 patient s'est plaint de chutes à répétitions alors qu'il était traité par deux BZD
 - 1 patient s'est plaint à la fois de somnolence diurne, de vertiges et de troubles de mémoires
- ➔ Sur 30 patients interrogés, presque la totalité d'entre eux ont donc exprimé le ressenti d'un effet indésirable aux BZD.

Remarque : 6 patients ont décrit ce qui semblait être un phénomène de rebond avec exacerbation d'anxiété ou d'insomnie après avoir arrêté leur traitement seuls ou après décision avec le prescripteur.

❖ Concernant la mise en évidence d'une dépendance :

- 3 patients seraient dépendants physiquement (ont décrit l'apparition de tremblements après avoir arrêté leur traitement soit par eux-mêmes, soit suite à arrêt de prescription par le psychiatre). L'apparition de ce symptôme peut faire penser à un syndrome de sevrage.
- 8 patients seraient dépendants psychiquement (description d'un désir impulsif de reprendre la substance).
- 1 patient est à la fois dépendant psychiquement et physiquement.

❖ Concernant le phénomène de tolérance pharmacologique :

- 6 patients ont développé une tolérance à leur traitement (ont eu la nécessité de prendre une dose plus importante pour obtenir un même effet).

- 4 patients consommaient du cannabis en plus de leur traitement pour se soulager et/ou renforcer l'effet de leur traitement. Le phénomène de tolérance se traduit en effet par une baisse de l'efficacité du traitement au cours du temps.

❖ Concernant le trafic et le mésusage :

- Un patient a avoué en entretien prendre son STILNOX® en sniff.
- Un patient revendait son traitement de STILNOX® en échange de tabac : les benzodiazépines peuvent servir de monnaie d'échange en détention (par exemple 1 comprimé de STILNOX® équivaut à 10 euros au centre de détention de Toul).

2.11 Actions d'améliorations

Suite aux résultats obtenus, des mesures ont été mises en place afin d'améliorer le bon usage des benzodiazépines en détention :

- Sous la forme d'une éducation des patients (faite sur 30 patients lors des entretiens)
- Par la réalisation d'une fiche d'information aux patients (voir annexe 7)
- Par la réalisation d'un guide de bon usage interne pour les prescripteurs associé à un arbre décisionnel de prise en charge des patients (voir annexe 5)

❖ Education des patients :

Informer les patients des effets bénéfiques à court terme des BZD et du risque de dépendance est essentiel en vue de favoriser le bon usage de ces traitements. Les entretiens étaient l'occasion de rappeler aux patients que ces traitements ne sont pas anodins et qu'ils devraient donc être utilisés conformément à la prescription du médecin (ne pas prendre une double dose par exemple).

Ces entretiens ont également permis aux patients d'exprimer leurs ressentis vis-à-vis de leurs traitements et de l'organisation des consultations médicales, notamment avec le psychiatre.

Certains patients détenus sont volontaires pour diminuer voire se sevrer de leurs traitements:

- Certains m'ont déclaré en entretien vouloir arrêter leur traitement par BZD car ils étaient conscients de leur « nocivité » à long terme et du « danger » en termes de développement d'une dépendance.
- D'autres patients, proches de la sortie, ne voulaient pas avoir trop de traitements sédatifs et à risque de dépendance, afin de commencer une « nouvelle vie » de manière « saine ».

Un patient m'a confié qu'il désirait arrêter son traitement mais qu'il ne voyait pas assez régulièrement le psychiatre pour pouvoir lui en parler. Il a essayé de réduire lui-même la prise de son traitement mais sans succès. Je l'ai encouragé à en parler auprès du psychiatre le plus tôt possible afin d'envisager (au moins) une réduction de posologie, qui serait déjà un grand pas en avant dans le sevrage. Le laps de temps important entre les consultations avec le psychiatre semble constituer un obstacle dans le sevrage des BZD.

❖ Fiche d'information aux patients :

Une fiche d'information a été réalisée afin d'informer davantage les patients sur leur traitement de benzodiazépines (voir annexe 7). Cette fiche pourrait être mise à disposition à l'infirmerie, afin que les patients concernés par ce traitement soit mieux informés. Elle pourrait également être délivrée par les prescripteurs en cas de demande de BZD.

❖ Guide de bon usage interne et arbre décisionnel de prise en charge :

Des recommandations d'usage des BZD ont été réalisées sous la forme d'un guide de bon usage interne, destiné aux prescripteurs généralistes et psychiatres (voir annexe 4). Le but est d'améliorer les pratiques de prescription et de se rapprocher au mieux des recommandations préconisées par la HAS pour le milieu libre (HAS, 2015c, 2015d). Ce guide a été vu et discuté lors d'une réunion pluridisciplinaire aux unités sanitaires de Toul (un pharmacien, une cadre de santé, deux addictologues, deux infirmières psychiatres et un médecin généraliste étaient présents). Cela a permis d'échanger des avis et le guide a pu être modifié à l'issue de cette réunion.

Le guide fait un rappel des indications pertinentes des BZD et des posologies maximales autorisées. Il propose des alternatives thérapeutiques en cas de contre-indication physiopathologique aux BZD. Ce guide comprend des recommandations en termes d'associations médicamenteuses et rappelle l'importance de la réévaluation régulière du traitement et de l'information du patient. Afin d'assurer un suivi plus régulier des patients et d'envisager plus facilement un sevrage, le guide propose un protocole de relais entre prescripteurs (généralistes-psychiatres-addictologues). Egalement, il propose des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses (mesures hygiéno-diététiques, psychologie), et des alternatives médicamenteuses (buspirone, alimémazine, hydroxyzine), en vue de limiter les prescriptions injustifiées de BZD lors d'insomnie ou anxiété légère ou chronique (pas dans l'AMM) et d'éviter le développement d'une dépendance chez les patients plus à risques.

Un arbre décisionnel a été créé à la fin du guide de bon usage en vue d'une aide à la prise en charge des patients étant, ou voulant être traités par BZD (voir annexe 5). Il concerne uniquement les patients pour lesquels la prescription d'une BZD n'est pas contre-indiquée (absence de contre-indication physiopathologique).

Cet arbre décisionnel a été réalisé après discussion du guide au cours de la réunion citée précédemment, afin d'envisager un sevrage pour les patients éligibles. Ceci permettrait ainsi de se rapprocher des recommandations en termes de durées de prescriptions, qui sont peu respectées à Toul et Ecrouves. Il est question également de limiter les surprescriptions de BZD, en proposant des alternatives thérapeutiques chez les patients non traités par BZD au préalable et demandeurs de traitement. Le but est de limiter une surconsommation de BZD chez des patients plus à risque de dépendance et ayant déjà un traitement lourd de psychotropes (toxicomanes et patients psychiatriques).

De par son aspect plus synthétique que le guide de bon usage, cet arbre décisionnel constitue pour les prescripteurs, un outil d'aide rapide de décision de prise en charge du patient.

3 DISCUSSION

Notre étude a été réalisée dans le but d'améliorer les pratiques de prescription des BZD, pour lesquelles il avait été relevé des non-conformités aux recommandations à plusieurs reprises. La particularité du milieu carcéral joue un rôle dans leur fréquence. Plusieurs études réalisées en milieu carcéral ont d'ailleurs également révélé des non-conformités de prescriptions, notamment en ce qui concerne celles de BZD. Il s'agit des études et publications d'analyses réalisées dans les prisons de Lyon et dans les maisons d'arrêt d'Angers, de Villeneuve-lès-Maguelone à Montpellier et de Paris-la-Santé (voir plus loin). Ces diverses études ont abouti à la détermination de nouvelles recommandations et règles de bon usage en vue d'améliorer les pratiques de prescription, ce qui est également l'axe d'amélioration envisagé dans notre étude.

3.1 Population étudiée

Les patients détenus sont plus jeunes à Ecrouves. Le centre de Toul comprend des peines plus longues et des patients plus âgés, et l'intervention d'un SSIAD (service de soins infirmiers à domicile) peut y être réalisée vs Ecrouves.

On a vu précédemment que la population carcérale était constituée de nombreux patients au profil addictif et/ou psychiatrique.

Parmi la population étudiée, plus de la moitié a des ATCD psychiatriques, plus de la moitié a des ATCD de toxicomanie et presque 30% de cette population est concernée par ces 2 types d'ATCD. La particularité du profil des patients peut en partie justifier l'importante consommation de BZD au sein des centres de détention. Ce sont en effet des patients qui ont déjà tendance à l'anxiété, laquelle peut se voir exacerbée par ce lieu particulier qu'est le milieu carcéral :

- patients souffrant au préalable de troubles anxieux
- notion d'anxiété liée à un état dépressif
- anxiété de ne pas avoir accès à une substance addictive
- anxiété produite par les moyens de procuration de la substance en question et le risque judiciaire encouru (trafics)

3.2 Sélection des dossiers

Cent-cinquante dossiers auraient dû être analysés en tout (75 à Toul et 75 à Ecrouves). Cependant, au moment de l'étude, il n'y avait que 63 patients traités par BZD à Ecrouves. Malgré cela, le nombre de dossiers analysés reste important et significatif.

Les dossiers ont été sélectionnés au fur et à mesure des consultations médicales successives. Mais les unités sanitaires n'étant pas informatisées au moment de l'étude (prescriptions faites sous format papier), les dossiers ont été déterminés avec un biais de sélection. En effet, les dossiers sélectionnés par cette méthode de randomisation ne comprenaient pas systématiquement une BZD sur la prescription en cours, mais celle-ci avait pu être prescrite lors d'une consultation antérieure. A partir du moment où une BZD était présente sur la prescription en cours, le dossier était sélectionné qu'il s'agisse d'une consultation « successive » ou d'une consultation « antérieure ». Le logiciel « Crossway » de l'hôpital Saint Charles permettait d'avoir accès uniquement aux dates de consultations médicales successives.

Il arrivait également que les dossiers à analyser soient manquants car les détenus étaient en consultation ou bien à l'UHSA (unité hospitalière spécialement aménagée), à l'UHSI (Unité Hospitalière Sécurisée Interrégionale) ou en permission, ce qui nécessitait de passer au dossier suivant. Ces dossiers étaient alors analysés plus tard au cours de l'étude afin de limiter le biais de sélection.

3.3 Benzodiazépines prescrites

❖ Concernant les BZD hypnotiques :

A Toul, le pourcentage de prescription de STILNOX® et d'IMOVANE® est similaire (~27% et 23% respectivement, voir tableau IX). Ces deux molécules sont les plus prescrites à Toul, ce qui correspond bien à l'indication principalement trouvée pour ce centre de détention, à savoir un trouble du sommeil (correspondait à 43% des prescriptions, voir figure 19). La population étant plus âgée à Toul, il apparaît normal que la prescription de BZD hypnotiques soit majoritaire comparés aux anxiolytiques, par la perturbation physiologique du rythme du sommeil chez la personne âgée. Ceci expliquerait également qu'il y ait plus de BZD hypnotiques prescrites par rapport à Ecrouves, où la population carcérale est plus jeune et où SERESTA® est la 2^{ième} molécule la plus prescrite après STILNOX® (voir figure 18).

A Ecrouves, la prescription de STILNOX® est majoritaire comme à Toul mais est presque deux fois plus importante, alors que seulement 28% des prescriptions étaient indiquées pour un trouble du sommeil (voir figure 20, tableaux IX et X).

Au centre de détention d'Ecrouves, il y a davantage de population toxicomane et donc de patients pouvant faire un mésusage des BZD en remplacement de leur substance habituelle avant incarcération. Ce type de patient engendre également un risque accru de revente de BZD (contre des substances illicites ou du tabac). Les résultats recensés peuvent donc laisser supposer un usage à visée toxicomanique à Ecrouves de STILNOX® prescrit « sans indication ».

STILNOX® a en effet un potentiel euphorisant bien connu des toxicomanes, notamment lorsque celui-ci est pris en shoot. Ceci peut expliquer en partie l'importance de la prescription de STILNOX® à Ecrouves par rapport à Toul, alors que le nombre de patients recensés comme souffrants de troubles du sommeil à Ecrouves est moindre. IMOVANE® n'est prescrit que dans 10% des cas à Ecrouves, ce qui est plus de deux fois moins qu'à Toul, sans doute car cette molécule ne provoque pas l'effet « flash » obtenu par STILNOX® (concentration plasmatique maximale pouvant être atteinte en 30 min vs en minimum 1 heure 30 minutes pour IMOVANE®) (Thériaque, 2016).

Certains détenus ont avoué en entretien, qu'ils revendaient leur traitement. Les patients peuvent se plaindre de troubles du sommeil afin d'obtenir du STILNOX® en toute « légalité », pour ensuite le revendre ou en faire un mésusage dans le but d'une défoncé. L'existence de trafic au sein de la prison (ex : troc contre tabac) explique alors également l'importance des demandes de prescription de STILNOX®, notamment à Ecrouves où le profil-patient est plus concerné.

❖ Concernant les BZD anxiolytiques :

Une autre molécule à fort potentiel addictif est aussi prescrite davantage à Ecrouves vs Toul: il s'agit du VALIUM® (correspond à 19% des prescriptions à Ecrouves vs 7,4% des prescriptions à Toul, tableaux IX et X). Cette molécule est indiquée dans le sevrage alcoolique, dans l'anxiété et l'épilepsie. Pourtant, les BZD sont prescrites en proportion quasiment égale pour l'anxiété dans les deux centres de détention (~20% des prescriptions, figures 19 et 20) et pour le sevrage alcoolique (2-3% des prescriptions). La molécule prescrite en majorité pour l'anxiété, et à part égale dans les deux centres de détention, est SERESTA® présente dans 20 dossiers pour chaque centre. Pourquoi le VALIUM® serait-il alors plus prescrit à Ecrouves ? Sans doute fait-il l'objet d'un mésusage dans ce centre de détention.

SERESTA®, molécule la plus prescrite pour l'anxiété, respecte ce qui est préconisé par plusieurs publications scientifiques qui désignent cette molécule comme étant la plus recommandée, notamment chez les personnes âgées en raison de sa courte durée d'action (limite son accumulation dans l'organisme) (Calop *et al.*, 2012; Landry *et al.*, 2008).

Même si les résultats, les entretiens patients et le profil des patients laissent supposer un mésusage et un trafic plus important à Ecrouves qu'à Toul, ceci ne peut être confirmé car il y a de nombreuses prescriptions sans indication à Ecrouves (30% vs 13% à Toul, figures 19 et 20), notamment si l'indication n'a pas été trouvée car le patient était traité par BZD avant incarcération (simple reconduction de traitement).

3.4 Discussion des résultats et comparaison à des études similaires

3.4.1 Pertinence de la prescription (critère de pertinence = indication dans l'AMM)

Les prescriptions de BZD à l'entrée en détention se trouvent justifiées et pertinentes, si une insomnie est liée à l'adaptation au milieu ou à un évènement récent (insomnie transitoire sévère) ou si une situation aigue d'anxiété devient sévère et/ou invalidante (indications dans l'AMM = indications pertinentes). C'est essentiellement au psychiatre de prendre le temps d'analyser la pertinence d'une prescription initiale ou d'un renouvellement de traitement. Les consultations d'entrée auprès du généraliste nécessitent d'aller assez rapidement (beaucoup de patients à voir en un laps de temps court) et consistent surtout à faire un examen clinique global du patient avec recueil des données, et à reconduire son traitement habituel dont les BZD.

❖ Prescriptions non pertinentes : indications hors AMM ou non retrouvées :

On a vu précédemment qu'une prescription de BZD n'était pas pertinente si son indication (= critère de pertinence) n'était pas dans l'AMM et/ou si aucune indication n'avait été trouvée dans les dossiers.

Sur l'ensemble des prescriptions analysées à Toul et à Ecrouves, 41% d'entre elles seraient non pertinentes. Cela ne veut pas dire que les BZD ont été prescrites « sans raison », mais vis-à-vis de l'AMM leur prescription n'a pas lieu d'être ou n'est pas justifiée (manque de traçabilité dans les dossiers).

▪ Indications hors AMM (20% des prescriptions non pertinentes) :

On a vu que sur l'ensemble des dossiers analysés à Toul et Ecrouves, 20% des BZD ont été prescrites en hors AMM. L'enquête BEATLES (Benzodiazépines Et Apparentés, Traitement Long Et Suivi) réalisée à Nantes en milieu « libre », a obtenu des résultats deux fois plus importants en ce qui concerne les indications hors AMM (concerne 42.5% des prescriptions analysées sur 209 patients) (Rabreau, 2010). Le milieu carcéral n'entraîne donc pas davantage de prescriptions hors AMM, voire moins qu'en milieu « libre ». Les 20% de prescriptions hors AMM recensées dans notre étude ne sont donc pas justifiées par la particularité du milieu et les prescripteurs devraient davantage tenir compte des recommandations afin d'assurer une pertinence de l'ensemble des prescriptions, plus encore en milieu libre qu'en milieu carcéral.

Les autres études citées auparavant réalisées en milieu carcéral n'ont pas évoqué la notion de pertinence de prescription des BZD et n'ont donc pas recensé les indications conformes à l'AMM. Une comparaison de ces résultats à notre étude n'est donc pas réalisable.

Les prescriptions hors AMM recensées correspondaient à 3 cas de figures :

- 1) Le choix inadéquat de la molécule prescrite
- 2) La prescription pour une insomnie chronique et non transitoire
- 3) La prescription en vue d'une aide au sevrage des toxiques (cannabis, opiacés)

1) Le choix inadéquat de la molécule :

Afin de limiter les prescriptions hors AMM, les prescripteurs doivent s'assurer au préalable que la BZD prescrite est appropriée à la plainte du patient. C'est-à-dire, ne pas prescrire une BZD anxiolytique pour un trouble du sommeil et inversement, même si chaque BZD peut agir plus ou moins sur ces deux notions. On a vu que **22/42** des prescriptions hors AMM en termes d'indication (soit plus de la moitié), correspondaient à un mauvais choix de la molécule prescrite. Les prescripteurs devraient tenir compte des RCP de chaque molécule afin de prescrire la BZD la plus adaptée pour une indication donnée. Mais la plupart de ces prescriptions hors AMM sont destinées à des patients souffrant à la fois d'anxiété et d'insomnie. Ainsi, des BZD anxiolytiques à demi-vie longue sont régulièrement prescrites afin de faciliter le sommeil (notamment bromazepam, lorazepam). Cela évite de prescrire deux molécules différentes (2 BZD qui renforceraient le risque de dépendance, ou association à une autre classe thérapeutique), et d'accumuler les traitements. En effet, en détention, les patients ont souvent un traitement lourd de plusieurs psychotropes. Cependant, pour ces patients, si une molécule de BZD à ½ vie longue est insuffisante pour traiter à la fois l'anxiété et l'insomnie ou pour des patients sans traitement lourd, privilégier l'association d'une BZD à une autre classe médicamenteuse hypnotique ou anxiolytique sans pharmacodépendance (hydroxyzine, buspirone, alimémazine).

2) La prescription pour une insomnie chronique :

Les BZD n'ont en aucun cas l'indication pour ce type d'insomnie et pourtant **14/42** des prescriptions aux indications hors AMM correspondent à une insomnie chronique. Mais qu'est-ce qui est considéré comme une insomnie chronique ?

La distinction entre une insomnie d'ajustement (transitoire) et une insomnie chronique peut parfois s'avérer difficile. L'insomnie d'ajustement correspond à des «insomnies occasionnelles, transitoires ou de court terme, d'une durée de quelques jours à 3 mois, liées à des événements stressants ou à des situations nouvelles équivalent à un stress, parfois récidivantes ou pouvant néanmoins se chroniciser » (SFTG et HAS, 2006). L'insomnie chronique quant-à-elle, n'a aucun lien avec un événement stressant, peut être liée ou non à des comorbidités ou encore être idiopathique, et correspond à une durée minimale d'un mois.

La distinction entre ces insomnies est celle décrite dans les recommandations pour la pratique clinique de la SFTG (Société de formation thérapeutique du généraliste) pour les insomnies, élaborées avec la HAS.

En milieu carcéral, les patients sont régulièrement exposés à des situations stressantes, amenant à des successions d'insomnies d'ajustement qui peuvent durer au-delà de 3 mois et devenir chroniques. J'ai donc considéré dans mon étude qu'une insomnie d'ajustement qui s'était chronicisée, ne correspondait pas à une insomnie chronique proprement dite. Ainsi, la succession de situations stressantes liées à la particularité du milieu, justifie bien le nombre important de renouvellement de prescription pour insomnie « transitoire », pour un même patient.

Les prescriptions hors AMM recensées dans notre étude pour insomnie chronique concernent alors essentiellement des patients ayant des comorbidités à l'origine de ce trouble (douleurs chroniques, troubles anxieux, états dépressifs, apnée du sommeil).

Il est important de traiter au préalable la cause de l'insomnie et de ne traiter ce symptôme qu'en deuxième intention si cela s'avère nécessaire. Cependant, une prescription initiale de BZD peut tout de même se trouver justifiée par l'exacerbation de l'insomnie chronique, liée à la difficulté d'adaptation au milieu. En effet, le changement de quotidien, la perte d'intimité et d'autonomie, la peur des autres, la solitude sont des facteurs pouvant être à l'origine de perturbation du sommeil (Manzanera et Senon, 2004). Une prescription de BZD semble alors justifiée et serait acceptable sur une courte durée, mais non en renouvellement systématique sans réévaluation, d'autant plus que ces molécules peuvent entretenir l'insomnie (phénomène de rebond).

Pour les patients qui souffrent d'insomnie chronique et qui étaient déjà traités par BZD avant incarcération, la reconduction du traitement est justifiée pour éviter un syndrome de sevrage.

3) La prescription en vue d'une aide au sevrage des toxiques :

La prescription de BZD en vue d'une aide au sevrage aux opiacés (en association à un TSO) ou au cannabis ou encore à l'ecstasy, correspond à **6/42** des prescriptions aux indications hors AMM. Les RCP des BZD ne contiennent en aucun cas cette indication. Les TSO devraient être les seuls traitements d'aide au sevrage. Cependant, ces derniers ne peuvent aider qu'au sevrage des opiacés et non à celui des autres drogues ce qui peut inciter le prescripteur à prescrire une BZD dans le but d'aider son patient et de lutter contre toute agressivité en cas de manque (maintien d'une paix carcéral). Il se peut que cette prescription en substitution aux drogues soit effectuée pour limiter l'entrée et la consommation de drogues illicites au sein de la prison (obtenues aux parloirs).

Ce qui peut également amener à des prescriptions hors AMM:

Un prescripteur peut considérer avoir prescrit une BZD pour une indication conforme en théorie à l'AMM alors que ce n'est pas le cas. Un patient peut en effet être demandeur d'une BZD sans pour autant en avoir réellement besoin d'un point de vue thérapeutique. Certains détenus pourraient mentir sur leur état d'anxiété et de sommeil afin d'obtenir une BZD. La prescription aurait alors une indication pertinente et dans l'AMM d'un point de vue théorique, mais en réalité le traitement serait utilisé en hors AMM.

Une telle prescription permettrait pour ces patients :

- la « perte de la notion du temps », de « s'évader », de limiter les mauvaises pensées
- de servir de monnaie d'échange, d'alimenter un trafic entre détenus (=détournement d'usage)
- de renforcer l'effet d'un TSO et pourrait aider au sevrage des opiacés. D'ailleurs chez les patients traités par TSO, la demande d'une prescription de BZD est quasi systématique.
- pour les toxicomanes, de remplacer une substance prise à l'extérieur. En effet en détention, les BZD pour les patients peuvent être vues comme des « drogues tolérées », car sont prescrites.
- pour certains éventuellement, d'avoir un moyen médicamenteux de passage à l'acte suicidaire (intoxication médicamenteuse volontaire)

Aussi, la pression exercée par les détenus sur les prescripteurs pour avoir un traitement peut parfois pousser ces derniers à faire une prescription de BZD qui n'est pas justifiée et n'est donc pas pertinente. L'acceptation de prescrire peut limiter les conflits, assure une certaine paix carcérale (patients agressifs) et assure un suivi médical du patient par la suite pour ses autres traitements (assure que les patients vont revenir en consultation).

▪ Indications non retrouvées (21% des prescriptions non pertinentes) :

Le fait que les indications n'aient pas été trouvées est lié particulièrement à un manque de traçabilité dans les dossiers. La mise en place d'un traitement par BZD nécessite une indication pertinente qui doit être mentionnée dans le dossier patient, ce qui n'est pas toujours le cas. Les nombreuses prescriptions sans indication dans les dossiers correspondaient dans la majorité des cas à une simple reconduction du traitement pris avant incarcération ou dans l'ancien établissement du détenu avant son transfert. La reconduction du traitement a été faite automatiquement par le prescripteur dès l'entrée en détention, afin d'éviter un arrêt brutal du traitement et d'éviter un syndrome de sevrage.

L'indication du traitement n'est donc pas toujours connue. Ce sont les généralistes qui reconduisent le traitement par BZD si présent à l'entrée en détention. Les psychiatres quant-à-eux, font le relais des prescriptions des généralistes et gèrent les prescriptions initiales de BZD, c'est pourquoi la majorité des prescriptions de BZD analysées dans notre étude ont été faites par un psychiatre (84% des prescriptions).

Le dossier patient doit comporter la traçabilité de l'indication du traitement par le psychiatre en cas d'instauration de traitement, ou la justification de la reconduction pour un renouvellement, ce qui n'a pas souvent été fait dans les dossiers analysés (il était souvent écrit « traitement reconduit » avec la date de prescription et rien de plus). La traçabilité dans les dossiers faciliterait la réévaluation de la pertinence du traitement à chaque consultation et permettrait d'envisager un sevrage dans le cas contraire (à décider au cas par cas). C'est le cas d'un patient qui, d'après le dossier, a mentionné qu'il ne prenait plus son STILNOX® car « n'aime pas les médicaments » et car « ce genre de traitements l'incitait à la défonce ». Un renouvellement de prescription a été fait, mais à un dosage plus faible, afin de commencer un sevrage de la molécule. Les psychiatres ayant affaire à de nombreux détenus retrouveraient ainsi plus facilement l'indication pour laquelle une BZD a été prescrite ou si la prescription était non justifiée. Cela éviterait ainsi les reconductions automatiques.

Il se peut aussi qu'un traitement ait été reconduit automatiquement (donc sans indication justifiée) si un détenu n'est pas venu en consultation pour manque de ponctualité ou tout simplement refus de se présenter.

❖ Prescriptions pertinentes :

Même si une prescription est considérée comme pertinente en termes d'indication car dans l'AMM, il est important d'éviter les surprescriptions « symptomatiques » de BZD. Le traitement de la cause (médicale) d'une insomnie et d'une anxiété doit toujours primer sur le traitement de ces troubles s'ils ne sont que des symptômes.

L'ambiance anxiogène de la détention est souvent à l'origine d'anxiété ou d'insomnies, justifiant alors la prescription de BZD. C'est pourquoi les indications des BZD principalement trouvées à Toul et à Ecrouves sont l'insomnie et l'anxiété. Mais avant de prescrire d'emblée une BZD, il est quand même important de se pencher sur l'origine d'une insomnie ou d'un état anxieux, et de ne pas mettre en cause directement les difficultés du milieu carcéral. Cela permettrait d'éviter des sur-prescriptions de BZD qui n'auraient pas lieu d'être et les prescriptions hors AMM.

En effet, une insomnie peut provenir de problèmes psychologiques ou faire suite à une dépression, à des troubles anxieux, à des affections médicales telle une insuffisance respiratoire ou cardiaque, des reflux gastro-œsophagiens, des douleurs chroniques, une apnée du sommeil ou encore un trouble psychotique (VIDAL Recos, 2016). Dans ces cas-là, la prise en charge de la cause est nécessaire, sans pour autant prescrire d'emblée une BZD qui ne servirait que de traitement « symptomatique ». De plus, la prescription de BZD n'a sa place qu'en cas d'insomnie sévère transitoire ou occasionnelle, suite à des préoccupations récentes (décès, soucis familiaux ou sociaux), suite à un surmenage ou à l'approche d'un événement stressant et pour une courte durée (SFTG et HAS, 2006).

En première intention, quelques mesures hygiéno-diététiques sont à privilégier et pourraient améliorer le sommeil, avant d'envisager un traitement (voir guide de bon usage annexe 4).

De même, une anxiété peut être une réaction physiologique à un événement stressant (= anxiété réactionnelle) comme c'est souvent le cas en détention, mais peut aussi avoir d'autres origines qu'il faut déceler au préalable. En cas d'anxiété réactionnelle, la prescription de BZD n'est également justifiée qu'en cas d'échec de mesures hygiéno-diététiques (relaxation, lecture, activité sportive) et uniquement si elle devient trop sévère ou invalidante. La prescription devra être de courte durée (maximum 12 semaines, période de sevrage incluse).

Une anxiété qui devient pathologique et chronique génère ce qu'on appelle un trouble anxieux (ex : TAG, TOC, trouble panique). Pour ces troubles, les BZD ne sont pas le traitement de première intention. En effet, les BZD sont plus efficaces contre une anxiété aiguë que pour un trouble anxieux qui peut durer des mois voire des années (Reysset, 2010). Il est recommandé alors pour ces troubles d'utiliser en première intention des antidépresseurs, notamment les ISRS ou certains ISRNA (ex : paroxétine, venlafaxine) plutôt qu'une BZD (VIDAL Recos, 2016). Ces antidépresseurs ont leur place dans la prise en charge car le TAG est souvent associé à une dépression. Selon les recommandations, les BZD ne devraient être prescrites qu'en cas d'épisode aigu ou d'exacerbation aiguë d'anxiété et ne devraient pas servir de traitement de fond des troubles anxieux graves (HAS, 2007a; Reysset, 2010).

Une anxiété peut être liée à une dépression. Dans ce cas, la prescription de première intention ne devrait pas être une BZD mais plutôt un antidépresseur. D'ailleurs il y a des controverses concernant la prescription de BZD pour une dépression. Les BZD ne devraient être prescrites qu'en cas d'anxiété ou insomnie sévère associée (Drunat, 2013).

L'anxiété peut également être associée à des troubles psychotiques nécessitant alors un traitement adapté avant de prescrire d'emblée une BZD.

Une anxiété qui survient à la suite d'erreurs d'hygiène de vie (abus de café ou d'alcool) ou liée à des affections médicales telles que l'hypoglycémie ou l'hyperthyroïdie ne doit pas engendrer une prescription de BZD (Reysset, 2010; VIDAL Recos, 2016).

3.4.2 Conformité de la prescription

La conformité d'une prescription comprend à la fois la conformité de l'indication, de la posologie, de la durée de prescription ainsi que l'absence de contre-indications médicamenteuses et physiopathologiques.

3.4.2.1 Concernant les indications

Globalement, pour les deux centres de détention, les deux indications principalement trouvées sont l'insomnie, suivie de l'anxiété. Mais lors du recueil des données dans les dossiers, il était difficile de déceler de quel type d'anxiété souffraient les patients (manque d'informations). Les BZD étaient en effet souvent indiquées dans les descriptions des dossiers pour des patients « anxieux » de manière générale. On peut supposer que la plupart des patients ressentent une anxiété liée aux difficultés d'adaptation au milieu carcéral, nécessitant alors une prescription de BZD. Cependant, des patients étaient déjà traités par BZD anxiolytiques avant incarcération, l'indication n'étant pas toujours mentionnée dans le fichier arrivant. Ceci empêchait de savoir s'ils souffraient de troubles anxieux, ou bien s'il s'agissait d'une anxiété aiguë liée aux événements de la vie (difficultés sociales, familiales, judiciaires). Dans les résultats, nous avons donc utilisé l'indication globale « anxiété » même si notre grille de recueil contenait les différentes manifestations anxieuses (voir annexe 1). Cette indication regroupe donc à la fois les cas d'anxiétés aigus ainsi que l'ensemble des troubles anxieux, dépressifs ou psychotiques. Selon le RCP des BZD anxiolytiques, ces dernières ont l'AMM pour des « manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes » ce qui regroupe également l'ensemble des situations anxieuses, réactionnelles ou issues de troubles anxieux (BCB, 2016).

3.4.2.2 Concernant les posologies

On a vu dans notre étude qu'en général (pour environ 90% des prescriptions), les posologies respectent les recommandations. Mais certaines prescriptions ont quand même été recensées non conformes car contenaient des BZD à dose supra thérapeutique. Cela concerne 9% des prescriptions analysées à Toul et 11% des prescriptions d'Ecrouves. Plusieurs études réalisées en milieu carcéral ont également recensé des non-conformités en ce qui concerne les posologies :

-Une autre EPP réalisée aux prisons de Lyon entre 2012 et 2014 a mis en évidence un non-respect des recommandations de prescriptions, notamment pour les BZD qui étaient prescrites à des posologies supra thérapeutiques (Lalande *et al.*, 2015). Les résultats de cette EPP sont issus des analyses du bilan des interventions pharmaceutiques (IP), au cours de réunions multidisciplinaires associant prescripteurs et pharmaciens. Le non-respect des posologies était le 3^{ème} problème le plus détecté dans ce bilan des IP. Les médicaments les plus concernés étaient ceux du système nerveux central, le SERESTA® concernant **13/27** des ordonnances non conformes en termes de posologie suprathérapeutique. Dans notre étude, SERESTA® est aussi la BZD qui respecte le moins les posologies (concerne **8/21** des prescriptions recensées comme étant surdosées), suivi du STILNOX® (concerne **7/21** de ces prescriptions). On peut supposer que la posologie est peu respectée pour SERESTA® et STILNOX®, par leur courte durée d'action, incitant son augmentation, au risque d'aboutir à un surdosage vis-à-vis de l'AMM.

Le phénomène de tolérance se manifestant après plusieurs semaines de traitement peut également être à l'origine de ces surdosages (nécessité d'augmenter la dose pour obtenir un même effet).

-A la maison d'arrêt d'Angers, une étude a révélé que 6% des prescriptions d'anxiolytiques et 22% des prescriptions d'hypnotiques dépassaient les doses maximales recommandées (Robelet *et al.*, 2012). Dans notre étude, ce sont les anxiolytiques qui sont majoritairement surdosés : **14%** des prescriptions de BZD anxiolytiques sont surdosées pour **7%** des prescriptions de BZD hypnotiques. Même si les prescripteurs de Toul et Ecrouves respectent davantage les posologies recommandées, notamment pour les hypnotiques, les résultats entre les deux études restent proches.

En réalité, le non-respect des posologies n'est pas vraiment lié à une négligence des recommandations de la part des prescripteurs. Ces derniers s'adaptent au contexte du milieu carcéral et au profil des patients (patients rendus nerveux en permanence par la détention, patients à tendance agressive, patients dépendants au traitement).

En effet, certains détenus sont traités par BZD en surdose car étaient déjà traités à une posologie supra thérapeutique avant incarcération. Afin d'éviter un syndrome de sevrage, les traitements sont donc reconduits à l'entrée en détention tels qu'ils l'étaient avant incarcération. C'est ainsi que certaines prescriptions peuvent être à deux comprimés d'hypnotique au coucher au lieu d'un seul (notamment pour STILNOX® et IMOVANE®). Dans ces cas-là, le non-respect des recommandations est accepté, car l'état de santé du patient reste la priorité. Cependant un sevrage peut être envisagé afin de passer à un seul comprimé le soir au coucher.

La décision du prescripteur est délicate du fait de la pression subie de la part des détenus pour avoir une posologie plus forte expliquant les prescriptions à doses supra thérapeutiques, en vue du maintien de la paix carcérale. Par exemple un patient qui se plaint de l'inefficacité de son traitement (qui est en réalité une tolérance au traitement), peut demander à ce qu'on augmente sa dose de BZD. C'était le cas à la maison d'arrêt de Paris-la-Santé où les surdosages de BZD évoqués témoignaient à la fois de la pression exercée par les patients détenus demandeurs de traitement ou d'un surdosage avant incarcération (prescription empêchant l'apparition d'un syndrome de sevrage) (Harcouët et Hazebroucq, 2000).

Les résultats de notre étude concernant les posologies se rapprochent de l'enquête BEATLES réalisée en milieu libre pour laquelle 9% des 209 prescriptions analysées (vs 10% des 138 prescriptions de notre étude) ont été définies comme non conformes. Comme pour les indications (voir précédemment), les résultats du milieu carcéral sont donc similaires à ceux du milieu libre. Il est bien évidemment difficile d'extrapoler ces résultats car une seule étude réalisée en milieu libre a été comparée, celle qui nous a inspirés pour réaliser la nôtre. Ceci rappelle que le milieu libre est tout aussi concerné par la nécessité de l'amélioration du respect des recommandations car le milieu carcéral, malgré sa particularité et celle du profil-patient, n'engendre pas plus de prescriptions non conformes en termes de posologie. Globalement selon les études analysées, même si les BZD prescrites en dose surélevée concernent peu de prescriptions, un rappel des recommandations auprès des prescripteurs serait intéressante afin d'améliorer le respect de celles-ci.

3.4.2.3 Concernant les durées de prescription

On a vu que sur l'ensemble des prescriptions analysées, la durée de prescription ne respectait pas les recommandations dans **84,6%** des cas. C'est l'écart le plus important qui a été relevé dans notre étude concernant la conformité de prescription. Ces durées de prescription trop longues amènent à un risque accru d'effets indésirables, de développement d'une dépendance et de circulation de BZD au sein de la prison, alimentant ainsi un trafic. Il y a donc un grand intérêt à les limiter.

A Toul et Ecrouves, les ordonnances sont constituées de deux parties : une partie « traitement ponctuel » et une partie « traitement chronique ». Sur l'ensemble des dossiers analysés, toutes les BZD sont prescrites sur la partie « traitement chronique » des patients. Les BZD devraient être prescrites sur la partie « traitement ponctuel » de l'ordonnance, même si un renouvellement s'avère nécessaire après réévaluation. Les BZD ne devraient pas faire partie des traitements chroniques d'un patient. Les recommandations désignent en effet ces traitements comme étant occasionnels et à durée limitée (HAS, 2015d).

L'étude réalisée à la maison d'arrêt d'Angers a également mis en évidence un non-respect des durées de prescription. Dans cette étude, **50%** des prescriptions de BZD anxiolytiques avaient une durée de prescription non réglementaire, ainsi que **64%** des prescriptions de BZD hypnotiques (Robelet *et al.*, 2012). Notre étude a recensé des chiffres plus importants encore : **90%** des BZD hypnotiques et **84%** des BZD anxiolytiques ont une durée de prescription non conforme à Toul. A Ecrouves, **94%** des BZD hypnotiques et **62.5%** des BZD anxiolytiques ont une durée de prescription non conforme aux RCP. L'explication de cet écart de résultats entre notre étude et celle effectuée à Angers pourrait être liée en partie à l'organisation sanitaire aux seins des centres de détention de Toul et Ecrouves. En effet dans ces deux centres, les durées de prescriptions sont dans la majorité des cas de 16 semaines, car les consultations avec le psychiatre ne peuvent être faites que toutes les 16 semaines la plupart du temps (et toutes les 8 semaines s'il s'agit de l'interne en psychiatrie). C'est pourquoi les prescripteurs ne peuvent respecter les durées de prescriptions recommandées (4 semaines pour les hypnotiques, 12 semaines pour les anxiolytiques). Ils ne peuvent se permettre de prescrire pour une durée inférieure au délai de la prochaine consultation, car les patients se retrouveraient sans traitement pendant plusieurs semaines. Le risque de développer un syndrome de sevrage serait alors trop important. Cependant, afin d'assurer un suivi plus régulier des patients et de limiter les durées de prescription, un protocole de relais entre prescripteurs a été proposé (voir guide de bon usage annexe 4).

Mais l'organisation sanitaire n'est pas seule responsable des longues durées de prescription. La particularité du milieu en permanence anxiogène et certains profil-patients aux comorbidités anxieuses (toxicomanes, patients psychiatriques ou souffrant de troubles anxieux), sont également à l'origine d'une reconduction fréquente des prescriptions.

La responsabilité incombe aussi à la difficulté pour le prescripteur d'appliquer des courtes durées de prescription par peur d'une agressivité des patients détenus lors de proposition d'arrêt du traitement ou à la suite de l'arrêt de celui-ci. Les patients n'étant plus « apaisés » par leur traitement anxiolytique pourraient devenir plus impulsifs. Cependant, les résultats d'une étude réalisée entre 2010-2012 à la maison d'arrêt de Villeneuve-lès-Maguelone à Montpellier, ont révélés que les agressivités en prison étaient moindres lorsque les durées de prescription de BZD respectaient les recommandations vs lors de prescription trop longue (Ricotta, 2014). L'arrêt des BZD après une durée recommandée n'aurait pas entraîné de contestations des patients, qui avaient été informés au préalable des risques d'un traitement à long terme. L'arrêt du traitement n'avait pas non plus entraîné davantage d'incidents agressifs au sein de la maison d'arrêt.

Il est donc important avant toute prescription de BZD de prévoir avec le patient un arrêt dès le début du traitement et de lui expliquer qu'il sera de courte durée et pour quelles raisons (effets indésirables à long terme, dépendance). Ceci permettrait d'envisager plus rapidement et facilement un sevrage car le patient aurait été prévenu au préalable de la durée limitée du traitement (patient moins réticent de ce fait). Le dialogue prescripteur-patient est donc capital pour le bon usage des BZD.

Cette même étude a cependant mis en évidence une durée de prescription trop longue des BZD de plus de 12 semaines (seules les prescriptions de BZD anxiolytiques étaient analysées) pour la majorité des prescriptions. La durée de prescription depuis l'incarcération était le critère de jugement principal en vue d'une standardisation des pratiques de prescription. **71.4%** des prescriptions présentaient une durée non conforme avant intervention auprès des prescripteurs contre 37% des prescriptions après information orale aux prescripteurs et application d'un protocole de prescription (Ricotta, 2014). Cette étude a donc montré l'impact de la mise en place de nouvelles recommandations internes dans l'amélioration du respect des recommandations. Le fait d'avoir créé un guide de bon usage interne dans notre étude pourrait donc également, après lecture par les prescripteurs, améliorer le respect des durées de prescriptions. En effet, cela pourrait inciter les prescripteurs à tenir compte davantage des recommandations, malgré la particularité de l'organisation sanitaire (limitation au mieux des durées de prescription).

Contrairement à l'étude de Villeneuve-lès-Maguelone, nous n'avons pas pu comparer l'impact de notre guide de bon usage, notre étude ne se déroulant que sur 3 mois. Nous n'avons donc pas eu le temps de faire un deuxième audit de prescriptions. D'autre part, leur étude n'incluait que 14 patients à la première évaluation et 19 patients à la deuxième, alors que la nôtre incluait en tout 138 patients, ce qui a nécessité plus de temps pour analyser les dossiers et les résultats (Ricotta, 2014).

Le fait que les durées de prescription soient plus respectées à Ecrouves (19%) qu'à Toul (12%) peuvent être liées au fait que les peines sont plus longues à Toul. En effet certains patients détenus à Ecrouves pouvaient être libérés rapidement ou venaient tout juste de rentrer en détention ce qui peut expliquer le plus grand pourcentage de durées de prescription respectées (exemples : première prescription du généraliste faite pour un mois ou première prescription de l'interne en psychiatrie). Les résultats de l'étude de Villeneuve-lès-Maguelone a cependant affirmé que la durée d'incarcération n'influe pas sur la durée de prescription (Ricotta, 2014).

Mais le non-respect des durées de prescription est rencontré à part quasiment égale en milieu libre car l'enquête BEATLES a recensé **70%** de prescriptions non conformes en termes de durée (Rabreau, 2010). Cette non-conformité fait donc l'objet d'un véritable problème de santé publique, qui concerne tout autant la détention que le milieu libre. La particularité du milieu carcéral ne justifierait donc pas en effet à elle seule le non-respect des durées de prescriptions.

3.4.2.4 Concernant les associations médicamenteuses

L'étude la plus comparable à la nôtre, réalisée à Angers, a également mis en évidence des associations qui augmentent le risque de sédation et d'altération de la vigilance. Dans cette étude, 40% des prescriptions associent des BZD à des neuroleptiques et 2% à un antidépresseur. Ces données diffèrent de notre étude pour laquelle les résultats sont respectivement de 33% et 39% à Toul et de 24% et 14% à Ecrouves pour les associations « BZD-NL », « BZD-ATD ». Dans notre étude il y a donc plus d'associations « BZD-ATD » qu'à la maison d'arrêt d'Angers et moins d'association « BZD-NL ». Cet écart pourrait révéler des différences de pratiques des prescripteurs selon les centres. Certains peuvent associer +/- systématiquement une BZD dans un protocole de traitement psychiatrique pour l'association « BZD-NL » (Angers) contrairement à d'autres (Toul et Ecrouves). Des BZD peuvent en effet être régulièrement prescrites en concomitance à des traitements psychotiques par l'anxiété pouvant se manifester lors de tels troubles.

De même en ce qui concerne l'association « BZD-ATD », il se pourrait que les prescripteurs de notre étude l'utilise encore comme protocole pour les états dépressifs (bien que la HAS ne le recommande pas en systématique) (Drunat, 2013), alors que ce n'est peut-être pas le cas à Angers. Cette association a pour but d'éviter le passage à l'acte suicidaire des patients en début de traitement par antidépresseur.

Il y a davantage de co-prescriptions avec des ATD et des NL à Toul (voir figure 25) vs Ecrouves (voir figure 26) car plus de patients aux ATCD psychiatriques ont été recensés à Toul parmi la population analysée (concerne 55% des patients à Toul vs 48% à Ecrouves).

Dans notre EPP, nous avons mis en plus en évidence une association à risque entre une BZD et des TSO, pouvant renforcer le risque de dépression respiratoire. L'association d'une BZD et d'un TSO est beaucoup plus importante à Ecrouves (correspond à **61%** des prescriptions) qu'à Toul (24% des prescriptions). Ceci s'explique encore une fois par les différents profils de patients entre les deux centres de détention, le centre d'Ecrouves comprenant davantage de toxicomanes (75% à Ecrouves vs 36% à Toul). L'association d'une BZD avec un TSO est notamment liée à la difficulté du sevrage chez les toxicomanes, particulièrement dans le milieu carcéral.

Les patients peuvent en effet avoir encore plus envie de « replonger » (détresse, isolement, difficulté de l'incarcération). La prescription d'une BZD est donc quasiment systématique avec un TSO (facilite le sevrage, limite l'anxiété liée à ce sevrage et à l'incarcération). On a vu cependant que la prescription d'une BZD en aide au sevrage n'était pas dans l'AMM en termes d'indication. L'importance de ces co-prescriptions provient également du fait que la majorité des toxicomanes inclus dans l'étude étaient déjà traités par BZD avant entrée (77%). Une simple reconduction de traitement est donc effectuée chez ce type de patient pouvant être polyaddictif.

Dans notre étude, nous avons également mis en évidence en plus l'importance de l'association de deux BZD entre elles qui concerne environ à 50.7% des prescriptions au total. D'ailleurs c'est l'une des associations les plus recensée globalement (la 1^{ère} à Toul et la 2^{ème} à Ecrouves, figure 25 et 26). Les patients peuvent à la fois être anxieux et avoir des troubles du sommeil, notamment en milieu carcéral : de nombreuses associations d'une BZD anxiolytique et d'une BZD hypnotique ont donc été retrouvées. Cependant, comme vu précédemment, en cas d'insomnie associée à une anxiété ou inversement, il vaudrait mieux privilégier en association une autre classe thérapeutique non pharmacodépendante (exemples: hydroxyzine, buspirone ou alimémazine).

A Angers, seulement 20% des prescriptions présentaient des BZD seules sans associations à d'autres psychotropes, ce qui est similaire à nos résultats (concerne 22.5% des prescriptions) (Robelet *et al.*, 2012). Trente pourcent de leurs prescriptions associaient des BZD à plusieurs classes de psychotropes tandis que cela concerne au total **59.4%** des prescriptions que nous avons analysées. Mais dans notre étude, l'association à d'autres psychotropes comprend l'association à une autre BZD dans une même prescription, ce qui peut expliquer cet écart avec nos résultats.

Que ce soit dans notre étude ou celle d'Angers, la faible proportion de prescription sans interaction médicamenteuse démontre qu'une association à d'autres psychotropes est quasi systématique en détention. En effet, cela concerne **77,5%** des prescriptions analysées au total à Toul et Ecrouves, ce qui s'avère plus important qu'en milieu libre.

D'ailleurs, l'étude BEATLES réalisée en milieu libre n'aurait relevé que deux associations : celle de 2 BZD pour 15.5% des prescriptions analysées et l'association BZD-buprénorphine pour seulement 2.3% des prescriptions. La particularité du milieu et du profil-patient en détention pourraient alors être à l'origine de l'importance de ces associations médicamenteuses.

Mais afin d'éviter une accumulation des effets indésirables et la potentialisation des effets en cas de syndrome de sevrage (Calop *et al.*, 2012), le nombre d'associations à d'autres psychotropes devrait être limité, après évaluation du bénéfice risque. L'association de deux BZD entre elles devrait également être évitée.

3.4.2.5 Concernant les contre-indications physiopathologiques

D'après les résultats des éventuelles contre-indications physiopathologiques recensées, la notion de toxicomanie active est celle qui ressort le plus, notamment à Ecrouves (concerne 10 patients vs 3 à Toul). Ces résultats soulignent encore une fois le profil davantage toxicomane des patients d'Ecrouves. Il est important de rappeler aux prescripteurs les contre-indications physiopathologiques à une prescription de BZD. Elles devraient davantage être prises en compte, afin de les limiter à l'avenir et d'éviter la survenue d'effets néfastes. La prescription de BZD devrait être évitée chez un patient pour lequel une toxicomanie « active » a été détectée par les bilans urinaires lors de suspicion de consommation. Le risque de dépendance aux BZD est majeur pour ces patients au profil addictif. Mais de nouveau, si le patient était déjà traité par BZD, le prescripteur ne peut arrêter brutalement le traitement sous peine de provoquer le développement d'un syndrome de sevrage. Il serait donc intéressant de réaliser une recherche de toxiques urinaires avant toute prescription initiale de BZD afin de s'assurer de l'absence de toxicomanie en cours.

Le non-respect des posologies ou encore des durées de prescription peuvent être justifiées par la particularité du milieu, mais des contre-indications physiopathologiques ne devraient en aucun cas être recensées. Des BZD ont pourtant été prescrites alors qu'elles n'étaient pas toujours adaptées aux patients : c'est le cas de patients faisant de l'apnée du sommeil (2^{ème} contre-indication la plus recensée) ou encore étant sujets à risque d'une insuffisance respiratoire (BPCO et asthme stade sévère) ou hépatique (ATCD de cirrhose, d'hépatite C, d'hépatite B). Il est alors important qu'il y ait une bonne communication entre le patient et le prescripteur afin que ce dernier puisse prescrire un traitement adapté à la demande du patient mais aussi à son état de santé. La prescription de BZD malgré des contre-indications pathologiques peut être liée au manque de coordination généralistes-psychiatres, notamment par le manque de recueil d'informations somatiques sur le patient par le psychiatre (ATCD médicaux). Ceci peut être lié au fait que les dossiers patients sont séparés en sous-dossiers « partie somatique » et « partie psychiatrique ». Le recueil des ATCD et données cliniques du patient est réalisé au préalable par le généraliste et devrait toujours être pris en compte par le psychiatre pour l'initiation ou la reconduction du traitement. De même, un généraliste qui relève une contre-indication aux traitements du patient à l'examen clinique d'entrée, devrait systématiquement le notifier dans le dossier patient.

Le psychiatre devra alors en tenir compte lors du relais de prise en charge du patient. Il est du rôle du pharmacien également de vérifier les ATCD des patients lors de la validation. Il est cependant difficile pour ce dernier d'y avoir accès car les unités sanitaires ne sont pas encore informatisées.

Des alternatives thérapeutiques plus adaptées devraient alors être envisagées en cas de contre-indication des BZD ou d'un état de santé peu adapté aux BZD (voir guide de bon usage annexe 4) car le risque pour la santé des patients est non négligeable :

- risque d'exacerbation des effets indésirables en cas d'insuffisance hépatique
- risque de dépression respiratoire majoré chez l'insuffisant respiratoire ou en cas d'association à un opiacé chez le toxicomane
- risque d'aggravation d'une apnée du sommeil
- risque de dépendance exacerbée chez un patient au profil addictif

3.4.3 Synthèse des résultats

L'ensemble des études analysées ont révélé des résultats semblables concernant les posologies qui s'écartent peu des recommandations, mais restent à améliorer. Les études ont également révélé des durées de prescription beaucoup trop longues pour plus de la moitié des prescriptions. Il s'agit globalement du principal écart relevé et concerne plus de 80% des prescriptions dans notre cas, notamment en raison de l'organisation sanitaire. L'association de BZD à d'autres psychotropes est quasiment systématique, avec une association de BZD-TSO non négligeable pour notre étude.

Les résultats similaires voire plus importants en termes de non-conformité en milieu libre (étude BEATLES), mettent en évidence que la particularité du milieu carcéral ne justifie pas à elle seule le non-respect des recommandations. Le respect de ces dernières devrait donc être appliqué par les prescripteurs de la même façon en milieu carcéral qu'en milieu libre, avec quelques nuances selon le profil-patient. En effet, la forte présence de personnalités psychiatriques et de toxicomanes en milieu pénitentiaire justifie l'association de traitements lourds comprenant des BZD.

3.5 Entretiens individuels

Aucun entretien n'a été réalisé à Ecrouves, car il était plus difficile d'organiser des rendez-vous : les patients détenus sont plus jeunes et arrogants, il est alors plus difficile de les intéresser au bon usage de leurs traitements. De plus, comme la prison d'Ecrouves comprend les courtes peines, des sorties auraient pu être prévues au cours de l'étude. Ceci aurait pu gêner la prise de rendez-vous qui nécessite d'être cadrée.

3.5.1 Des effets indésirables aux BZD recensés

Au cours des entretiens individuels, le nombre d'effets indésirables recensé est important car concerne presque tous les patients interrogés. Cela met en évidence que les BZD ne sont pas des traitements anodins et doivent être utilisés selon les recommandations, afin de limiter la survenue d'effets indésirables. Cependant, il est difficile de s'assurer que les effets indésirables recensés sont bien la conséquence de l'utilisation des BZD, et qu'ils n'ont pas d'autre origine (affection médicale, altération de l'état de santé, autre traitement en cause).

Les effets indésirables recensés peuvent être liés à :

- Un dosage trop important
- Une durée de prescription trop importante
- Une population de personnes âgées plus à risque de développer des effets indésirables
- Un manque de communication des patients avec le prescripteur, ce qui fait que les effets persistent ou s'aggravent
- Une exacerbation d'effets déjà préexistants avant traitement par BZD

Ainsi, afin de limiter leur survenue, le traitement devrait être prescrit à la posologie minimale efficace et sur une courte durée, ce qui n'est pas souvent le cas à Toul et Ecrouves. Mais ces effets pourraient malgré tout se manifester même en cas d'utilisation à faible posologie et sur une courte durée, notamment selon la sensibilité individuelle des patients.

Les patients âgés sont plus à risque de manifester des effets indésirables de par une accumulation des BZD actives qui sont moins métabolisées (fonction hépatique diminuée). Il vaudrait mieux alors privilégier des molécules à $\frac{1}{2}$ vie courte telles que l'oxazepam ne présentant pas de métabolite actif. Une adaptation posologique doit donc être effectuée. Les recommandations préconisent une réduction de moitié de la posologie pour les personnes âgées (BCB, 2016).

Le renforcement de communication entre patient et prescripteur est également important car la plainte d'effets indésirables invalidants nécessiterait une adaptation posologique, voire un changement de classe thérapeutique si la situation le permet. Les patients ne communiqueraient peut-être pas assez au prescripteur les effets indésirables qu'ils ressentent car des prescriptions de BZD ont été reconduites malgré ceux-ci.

Le dialogue patient-médecin permet également au prescripteur d'adapter au mieux le traitement selon l'état de santé du patient. Les BZD pourraient en effet exacerber des effets déjà préexistants avant traitement. Ainsi par exemple, la prescription de BZD devrait être évitée chez un patient se plaignant de chutes, ces molécules pouvant en potentialiser le risque. Il en est de même chez un patient souffrant de troubles de la mémoire car les BZD peuvent être responsables d'amnésie antérograde. Les BZD doivent donc être utilisées avec précaution chez les personnes âgées qui sont particulièrement concernées par ces deux effets.

3.5.2 La mise en évidence d'un trafic et d'une dépendance

Les données recueillies lors des entretiens avec les patients ont mis en évidence une certaine dépendance physique et/ou psychique. La manifestation de ce phénomène a été supposée à partir des symptômes décrits par les patients. Il était difficile de distinguer par leurs réponses un rebond, une rechute ou un syndrome de sevrage à la suite d'un arrêt du traitement pour les cas concernés. De plus, si cet arrêt remontait à un certain temps, un biais de mémorisation des patients peut être à l'origine d'une information erronée.

La survenue d'une dépendance, notamment physique chez les patients détenus n'est pas négligeable, car concerne presque la moitié des patients interrogés.

La survenue d'une dépendance à l'arrêt pourrait être en partie liée aux durées de prescriptions qui sont trop longues à Toul et à Ecrouves. Les quelques doses suprathérapeutiques de BZD recensées peuvent également en favoriser la survenue. Certains profils patients particulièrement rencontrés en détention peuvent aussi potentialiser le risque de dépendance (population psychiatrique et toxicomane). Les BZD les plus utilisées sont à $\frac{1}{2}$ vie courte (ex : STILNOX®, SERESTA®) et sont plus à risque de dépendance que les molécules à $\frac{1}{2}$ vie plus longue.

Le laps de temps important entre deux consultations médicales aux centres de détentions pourrait également amener à un syndrome de sevrage. En effet deux patients m'ont confié en entretien qu'ils voulaient arrêter leur traitement et qu'ils avaient dû le faire seuls, ne voulant pas attendre le prochain rendez-vous avec le psychiatre. Cet arrêt brutal du traitement sans suivi médical accroît probablement la survenue de signes cliniques de dépendance.

Les entretiens patients ont permis de confirmer un certain trafic de BZD entre détenus (échange de comprimés contre du tabac par exemple ou contre des drogues illicites type cannabis), ainsi qu'un mésusage (prise en shoot, en snif). En évitant les prescriptions non pertinentes de BZD, en se rapprochant des recommandations (durée d'utilisation courte) et en envisageant un sevrage quand cela est possible, il y aurait une moindre circulation de molécules de BZD au sein des centres de détention, limitant ainsi le trafic.

Une diminution du nombre de prescriptions de BZD, limitées à celles qui sont pertinentes et justifiées, pourrait également éviter le passage à l'acte suicidaire par voie médicamenteuse, pour lequel ce type de molécule est régulièrement impliqué en prison (Bonzom, 2016; Le Monde, 2015; Le Parisien, 2009).

La prescription de BZD au potentiel addictif (STILNOX®, VALIUM®), devrait être limitée pour ne pas encourager les pratiques toxicomanes (shoot, snif), notamment chez des patients aux ATCD addictifs. Chez ce type de patients, privilégier les molécules à ½ vie plus longue et sans effet psychoactif rapide limiterait le mésusage et le développement d'une dépendance.

Il aurait pu être intéressant de délivrer les BZD dans des piluliers hebdomadaires comme pour les patients traités par TSO. Mais la prise de médicament ne se faisant pas devant les infirmières, une accumulation de comprimés dans la cellule du détenu en vue d'un trafic reste toujours possible.

3.5.3 La mise en évidence d'un phénomène de tolérance

Lors des entretiens, certains patients ont décrits une tolérance à leur traitement car ils se voyaient dans l'obligation d'augmenter leur dose pour obtenir un effet similaire. Les BZD pouvant être délivrées à la semaine aux patients voire au mois, cela peut entraîner un surdosage si ces derniers consomment plus de comprimés pour ressentir l'effet. Respecter les recommandations avec un traitement de courte durée limiterait la survenue d'une tolérance et une surconsommation des BZD.

Il est important de rappeler aux prescripteurs la probable manifestation d'une tolérance aux BZD. Dans un dossier, j'ai pu en effet remarquer suite à la description d'une diminution de l'efficacité d'une BZD par un patient, que le prescripteur l'avait remplacée par une autre BZD. Lorsqu'un patient se plaint d'une perte d'effet du traitement, c'est l'occasion de lui rappeler que les BZD n'ont un effet bénéfique qu'à court terme. Il serait dans ce cas tout de même intéressant d'envisager le remplacement de la BZD par une autre classe thérapeutique type hydroxyzine ou buspirone pour l'anxiété, alimémazine si insomnie.

3.6 Discussion de l'application du guide de bon usage aux prisons :

Le guide comprend un ensemble de recommandations ayant pour but d'améliorer le bon usage des BZD. Il a été élaboré à la suite des résultats de l'EPP et reprend l'ensemble des points discutés précédemment. Le milieu carcéral peut présenter des avantages tout comme il peut présenter une contrainte dans la mise en place des recommandations du guide de bon usage interne.

3.6.1 Freins du milieu carcéral

3.6.1.1 Pour le respect des indications des BZD et l'application des posologies recommandées :

Le guide bon usage rappelle qu'une BZD n'est en aucun cas indiquée pour une insomnie chronique. Cependant, en cas d'insomnie chronique primaire non liée à la situation carcérale, il n'existe pas d'alternative thérapeutique en détention. Les solutions pouvant être utilisées en milieu libre (phytothérapie à base de valériane, aromathérapie comme l'huile essentielle de lavande, les médicaments OTC tels que Euphytose® et des spécialités à base de mélatonine), ne sont pas disponibles en milieu carcéral. Celui-ci étant rattaché à l'hôpital, il ne peut avoir accès qu'aux médicaments appartenant au livret thérapeutique de l'hôpital en question (agrément aux collectivités). Les BZD sont dans ce cas prescrites, pour ne pas laisser un patient sans traitement, d'autant plus que le milieu carcéral pourrait exacerber ses insomnies.

Aussi, le contexte carcéral peut pousser à des surprescriptions de BZD qui ne correspondraient pas aux indications pour lesquelles elles sont préconisées. Les patients peuvent faire pression sur les prescripteurs pour obtenir des BZD en vue de « calmer leurs nerfs » et de leur permettre de « s'évader » alors qu'ils n'en ont pas « réellement » besoin d'un point de vue thérapeutique. Cela permet de maintenir une certaine paix carcérale en évitant les conflits et les trafics entre détenus. Pour les raisons précédemment citées, les prescripteurs peuvent être également amenés à prescrire à des posologies surprathérapeutiques.

Cependant, on a vu que globalement les posologies étaient assez respectées aux centres de détention de Toul et Ecrouves (pour ~90% des prescriptions). L'application des recommandations du guide en termes de posologies semble donc réalisable malgré ce contexte particulier.

3.6.1.2 Pour l'application des durées de prescriptions recommandées et du protocole de relais des prescripteurs

❖ Contraintes de l'organisation sanitaire :

Le guide de bon usage insiste sur la notion de suivi et de réévaluation régulière des traitements. Cependant, comme énoncé précédemment, l'organisation des prescripteurs aux centres de détention (consultation toutes les 16 semaines) est un frein pour le respect des durées de prescription recommandées. Cette organisation sanitaire rend alors plus difficile la mise en place d'une phase de sevrage.

Mais une réorganisation de l'intervention des prescripteurs aux centres de détention est prévue (après juillet 2015): certaines prescriptions seront prises en charges par deux addictologues, qui ne faisaient pas partie de l'équipe des prescripteurs jusqu'à présent. Cela concernera notamment les prescriptions de TSO et les patients aux ATCD addictifs non traités et ayant besoin d'un soutien.

Comme il est préconisé dans le guide, il peut alors être intéressant de profiter de la réorganisation des prescripteurs afin d'assurer une réévaluation plus régulière des traitements par BZD. Le protocole de relais entre prescripteurs généralistes-psychiatres-addictologues, proposé dans le guide de bon usage (voir annexe 4), a été discuté et envisagé avec les prescripteurs lors de la réunion du groupe de travail aux unités sanitaires. Le but de ce relais est de diminuer la durée entre deux consultations (et donc la durée de prescription en cours) et d'envisager plus rapidement un sevrage (diminution de la durée de prescription totale). Cela permettrait ainsi de se rapprocher au mieux des recommandations en termes de durées de prescriptions, notamment si des patients sont éligibles au sevrage. Ce protocole paraissait tout de même peu réalisable en termes de durées de prescriptions, préconisées à un mois maximum, par l'emploi du temps chargé des prescripteurs. En effet, les psychiatres et addictologues ne peuvent intervenir qu'une à deux demi-journées par semaine aux centres de détentions. Toutefois, cette idée de « partage » de prise en charge des patients a bien été intégrée par les prescripteurs. Ce protocole de relais a en effet pu être modifié après diverses propositions des prescripteurs au cours de la réunion.

Ce qui a été préconisé avec les prescripteurs :

La plupart des patients détenus traités par BZD avaient déjà une prescription avant l'entrée en détention (concerne 70% des patients inclus). Pour ces patients, il a donc été proposé que le généraliste reconduise le traitement de BZD à leur entrée, pour 1 mois puis les patients seraient pris en charge en relais par le psychiatre. A contrario, pour les détenus sans traitement avant incarcération, la primo-prescription de BZD sera faite par le psychiatre.

C'est l'addictologue qui évaluera ensuite la possibilité d'envisager un protocole de sevrage pour le patient. Cela dépendra de la volonté du patient, de son degré de dépendance au traitement et de ses ATCD psychiatriques. 3 cas de prises en charge ont alors été préconisés avec les prescripteurs :

Après consultation de l'addictologue avec le patient on aurait alors 3 cas de figure :

- 1) **Patient non dépendant, sans antécédent psychiatrique et/ou volontaire à arrêter le traitement**
- 2) **Patient se disant dépendant au traitement et refusant tout arrêt**
- 3) **Patient psychiatrique** avec un traitement lourd, pour lequel il serait difficile d'arrêter le traitement par BZD

Il a été retenu qu'un protocole de sevrage serait à envisager dans le premier cas de figure, et qu'il serait pris en charge par l'addictologue. Les deux autres cas suivraient plutôt un protocole de réduction des risques, et seraient pris en charge par le psychiatre (voir guide de bon usage annexe 4).

Cependant, il est prévu que les addictologues n'interviennent aux centres de détention dans un premier temps que chez des patients traités par TSO en cas de nécessité de modification de dosage. Leur intervention pour le sevrage des patients traités par BZD sans TSO ne pourrait avoir lieu que dans un deuxième temps, après une période d'adaptation à la nouvelle organisation du travail.

❖ Contraintes de la particularité du milieu et du contexte carcéral :

Comme pour les posologies, il paraît plus difficile de respecter les courtes durées de prescriptions recommandées de par la particularité du milieu. Les patients sont soumis à des situations de stress régulières amenant à des reconductions de traitement. L'anxiété et la difficulté à trouver le sommeil sont quasiment permanentes pour la plupart des patients.

En effet, en milieu carcéral, les patients ont un profil plus agressif et plus impulsif qu'en milieu libre, lié à leur passé social et judiciaire et aux conditions de détention (isolement, pertes de repères, conflits entre détenus). Cela peut alors empêcher l'utilisation sur une courte durée des traitements, car l'acceptation d'un sevrage est plus difficile chez les patients détenus.

❖ Contraintes particulières à l'application du protocole de sevrage :

Les recommandations en « milieu libre » préconisent une réduction hebdomadaire par palier de 25% de la posologie initiale (au moins pour la première semaine de sevrage) (HAS, 2007b). Ce palier pouvant être difficilement réalisable en milieu carcéral, nous avons envisagé dans le guide de faire des paliers de 10 à 25% de réduction de la posologie initiale d'une consultation à l'autre. Une réduction à une fréquence hebdomadaire aurait pu être envisagée par la réalisation de piluliers à la semaine. Cependant, en cas de réduction trop brutale de la posologie entraînant un syndrome de sevrage, le patient n'aurait pas la possibilité de bénéficier d'une consultation intermédiaire pour réévaluer le protocole de sevrage avec retour à un palier antérieur, puisqu'ils ne sont vus par les prescripteurs que toutes les 16 semaines. Pour la même raison, la consultation médicale post-arrêt ne pourrait pas se faire rapidement comme le préconise le guide de bon usage. La HAS recommande une consultation dans les 3 à 7 jours suivant l'arrêt des BZD, ce qui n'est pas possible actuellement aux centres de détention de Toul et Ecrouves (HAS, 2015d).

3.6.1.3 Pour l'application des recommandations en termes de co-prescriptions

Les deux associations qui posent le plus de problèmes dans l'application des recommandations, sont « BZD-TSO » et « BZD-ATD ».

❖ Concernant l'association BZD-TSO :

La difficulté pour les toxicomanes à se sevrer de leur consommation extérieure malgré le traitement par TSO est amplifiée par le milieu carcéral. La perte de l'entourage familial et l'inactivité pourrait faire renaître l'envie de consommer. L'aide au sevrage pourrait alors passer par une prescription initiale de BZD associée au TSO même si cela est contraire aux recommandations du guide, de sorte que le patient ne soit pas tenté de se procurer de la drogue via parloirs ou marché noir. Les BZD permettraient en effet de compenser le manque ou de potentialiser l'effet des TSO.

❖ Concernant l'association BZD-ATD :

La perte de liberté pourrait exacerber l'envie suicidaire chez des patients au préalable anxio-dépressifs avant incarcération. Les prescripteurs pourraient donc encore associer régulièrement des BZD au traitement par ATD pour éviter le passage à l'acte. Cependant, les BZD ne devraient être dans ce cas utilisées qu'en début de traitement par ATD, le temps que celui-ci fasse effet.

3.6.1.4 Pour l'application des alternatives thérapeutiques

Des alternatives thérapeutiques non médicamenteuses et médicamenteuses ont été proposées dans le guide de bon usage interne (voir plus loin et en annexe 4).

Ces alternatives sont : la thérapie cognitivo-comportementale, le renforcement de mesures hygiéno-diététiques et le remplacement des BZD par d'autres classes d'anxiolytiques et hypnotiques n'ayant pas le potentiel de développer une pharmacodépendance (buspirone®, atarax® et théralène®) (Calop *et al.*, 2012) .

❖ Alternatives non médicamenteuses :

En fin du guide de bon usage, sont évoquées des alternatives non-médicamenteuses. La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est une alternative très intéressante. Elle correspond à un « [...] travail d'échange avec un thérapeute qui aide la personne à prendre conscience de ses comportements, de ses automatismes et de ses difficultés » (HAS, 2012). La TCC permet de repositionner les « croyances » du patient sur le sommeil et de proposer certaines mesures hygiéno-diététiques pour le favoriser. Elle permet par plusieurs méthodes d'améliorer le sommeil par modification des mauvaises habitudes comportementales, ainsi que par la tenue d'un agenda du sommeil. Elle pourrait avoir un intérêt en 1^{ère} intention pour une insomnie primaire non médicamentée (=insomnie chronique sans comorbidités, non liée à un facteur environnemental ou médicamenteux et non liée à un trouble spécifique)(VIDAL Recos, 2016). La TCC pourrait avoir sa place aussi en association pour faciliter le sevrage d'un patient déjà traité par BZD ou en association d'un traitement chez un patient souffrant de trouble anxieux. Une analyse de plusieurs études a d'ailleurs montré l'efficacité de la TCC dans la réduction posologique et l'arrêt de traitement par BZD chez des patients souffrants de troubles anxieux et d'insomnie chronique (Gosselin, 2006). Dans l'anxiété, la TCC consiste à demander au patient d'imaginer une situation anxieuse afin d'apprendre à la gérer en s'y habituant (SFTG et HAS, 2006).

Mais cette alternative psychique peut finalement difficilement être envisagée en prison car nécessite une formation au préalable du personnel concerné (médecins, psychiatres, psychologues). En effet, la formation est faite sur 3 ans et n'est pas accessible partout (la faculté de médecine de Lyon et la faculté de psychologie à Chambéry proposent des DU et DIU) (Bondolfi et Bizzini, 2006). D'autre part, il peut être difficile de faire accepter aux patients détenus une psychothérapie plutôt qu'un médicament, la première ne permettant pas la même « évasion » que le deuxième et n'ayant pas des résultats aussi rapides. L'absence de liberté et l'anxiété de la détention nécessitent en effet une prise en charge plus rapide et « poussée » des patients.

❖ Alternatives médicamenteuses :

Les alternatives médicamenteuses en termes d'anxiété sont préconisées essentiellement pour une anxiété mineure voire modérée. Cependant, des situations anxieuses liées à la détention sont régulièrement vécues par les patients. L'anxiété qu'ils manifestent s'exprime alors le plus souvent de manière sévère voire invalidante. C'est pourquoi les prescripteurs sont souvent dans l'impossibilité de remplacer les BZD par les molécules préconisées en alternatif. Les antihistaminiques, par leurs effets anticholinergiques (constipation, confusion, rétention urinaire, trouble de l'accommodation, sécheresse buccale, hypotension...) seront également plus difficiles à utiliser à Toul où la population est plus âgée.

3.6.2 Avantages, leviers du milieu carcéral :

❖ Un suivi régulier :

En détention, les patients sont « encadrés » par le personnel médical et les surveillants pénitenciers, ce qui permet de limiter abus et mésusage des BZD. L'organisation sanitaire limite le risque de surdosage : les médicaments sont la plupart du temps délivrés dans des piluliers hebdomadaires voire quotidiens pour les toxicomanes. Seulement quelques patients ont leur traitement délivré pour un mois. Le milieu carcéral permet un suivi assez régulier des patients pour lesquels un suivi à l'extérieur reste incertain (manque d'initiative d'aller en consultation ou absence total de suivi médical). En effet, en détention les patients sont sur place et « disponibles », ce qui permet de réaliser des consultations régulières et un suivi plus facile du protocole de sevrage des BZD. Les patients ont tout de même le choix de venir ou non en consultation : pour cela les convocations doivent être réalisées 48 heures à l'avance en vue d'un éventuel refus. Le fait que les patients soient entourés et qu'ils puissent être suivis constitue donc un réel point fort pour favoriser le bon usage des benzodiazépines.

❖ Une coupure avec l'environnement extérieur :

La coupure avec le milieu extérieur permet aux patients détenus de prendre du recul vis-à-vis de leurs soucis familiaux et sociaux, de leurs fréquentations antérieures et ainsi de minimiser la surconsommation et le mésusage de BZD.

❖ La possibilité d'un suivi psychologique :

Les patients peuvent être suivis psychologiquement s'ils le demandent : psychologue, psychiatre, infirmière psychiatrique. Ceci pourrait alors constituer une alternative thérapeutique (comme préconisé dans le guide) et permettrait de limiter la consommation médicamenteuse. En effet, parler à un psychologue qui se montre à l'écoute peut aider le patient à se sentir mieux et limiter son anxiété au fur et à mesure des consultations.

❖ La possibilité de l'application des mesures hygiéno-diététiques :

Cette autre alternative non thérapeutique est envisageable aux centres de détention de Toul et Ecrouves. L'avantage est que ce sont des centres de semi-liberté, ayant pour but de favoriser la réinsertion sociale, où certaines activités physiques sont organisées (terrain d'athlétisme mis à disposition, sports collectifs, ateliers de jardinage). Cela permet aux patients d'appliquer les mesures hygiéno-diététiques préconisées en première intention avant tout traitement médicamenteux. Dans ces centres de détention, il est également possible de se procurer un travail (métallurgie, ébénisterie) qui éviterait l'ennui et aurait pour conséquence de diminuer la consommation de BZD.

❖ L'existence d'un pool de personnel médical :

Dans ces centres, l'intercommunication du personnel médical est un avantage certain, par la régularité des réunions réalisées tous les 2 mois aux unités sanitaires (infirmières, psychiatres, généralistes, pharmaciens, cadre de santé). Ces échanges permettent d'améliorer la prise en charge des patients. L'une de ces réunions a d'ailleurs permis d'améliorer le guide de bon usage après discussion avec les prescripteurs.

Plusieurs études réalisées en milieu carcéral ont pu prouver l'impact d'une collaboration avec les prescripteurs dans l'amélioration des pratiques, notamment aux prisons de Lyon et à celle de Villeneuve-lès-Maguelone (Arques *et al.*, 2004; Lalande *et al.*, 2015; Ricotta, 2014). Dans ces études, la collaboration a abouti à la création de nouvelles recommandations internes (protocole de prescription, élaboration de bonnes pratiques de prescription). Dans notre étude, le guide de bon usage créé pourrait alors également avoir un impact sur le bon usage des BZD, à évaluer lors d'une 2^{ième} EPP.

CONCLUSION

D'après les résultats de l'EPP, la non-pertinence des prescriptions est non négligeable car concerne 41% d'entre elles. Parmi les prescriptions non pertinentes, 21% sont définies comme telles car aucune indication n'a été retrouvée, essentiellement par un manque de traçabilité dans les dossiers. Ces prescriptions sans indication correspondent principalement à une simple reconduction du traitement pris avant incarcération ou dans l'ancien établissement du détenu avant son transfert. Les autres prescriptions non pertinentes (20%) sont celles ayant une indication hors AMM. Ces prescriptions correspondent à 3 cas de figures :

- ✓ Un choix inadéquat de la molécule prescrite: prescription d'une BZD anxiolytique pour une insomnie ou inversement : la particularité du milieu carcéral fait que les patients souffrent souvent à la fois d'anxiété et d'insomnie. Pour les patients ayant déjà des traitements lourds par plusieurs psychotropes (psychiatriques et toxicomanes), il a été supposé que la prescription d'une seule BZD pour traiter ces deux troubles a été faite pour éviter l'accumulation de traitements (association de 2 BZD ou d'une BZD à une autre classe thérapeutique qui potentialiserait la manifestation d'une dépendance et d'effets indésirables).
- ✓ La prescription pour une insomnie chronique : même si la cause de l'insomnie est à traiter au préalable, la difficulté d'adaptation au milieu pourrait exacerber une insomnie chronique sous-jacente et justifier la prescription de BZD. Cette prescription est d'autant plus justifiée par l'absence d'accès des unités sanitaires aux alternatives médicamenteuses disponibles en ville (médicaments OTC à base de valériane ou spécialités à base de mélatonine), non agréées aux collectivités.
- ✓ La prescription en vue d'une aide au sevrage des toxiques (cannabis, héroïne, cocaïne) : Aucun traitement n'existant pour le sevrage des drogues illicites hormis les TSO pour l'héroïne, la prescription d'une BZD est considérée comme justifiée pour limiter l'anxiété liée au sevrage et aux conditions d'incarcération, et pour éviter la rechute du patient.

Il est important que le prescripteur réévalue à chaque consultation la pertinence de la prescription de BZD et en assure la traçabilité (indications à préciser dans le dossier) afin d'éviter les prescriptions hors AMM et l'entretien d'un mésusage et du marché noir par la circulation de molécules de BZD excédentaires au sein des centres de détention.

L'étude BEATLES réalisée en milieu libre a recensé un nombre d'indications hors AMM près de 2 fois plus important vs notre étude. Le respect des indications d'AMM est donc réalisable en milieu carcéral, même si les 3 situations citées précédemment peuvent justifier une prescription hors AMM.

Concernant la conformité des prescriptions, le principal écart relevé est le non-respect des durées de prescription dans 84.6% des cas. L'organisation sanitaire en est en partie responsable à cause du laps de temps important entre 2 consultations. De plus, l'ambiance en permanence anxiogène du milieu et certains profils-patients aux comorbidités anxieuses (psychiatriques, toxicomanes) peuvent induire une reconduction fréquente des prescriptions. Les patients peuvent exercer une pression sur le prescripteur et devenir agressifs en cas de proposition d'arrêt de traitement ou suite à l'arrêt de celui-ci, d'où la reconduction du traitement amenant à de longues durées de prescription.

Globalement, les posologies respectent les recommandations pour environ 90% des prescriptions, malgré la tolérance pharmacologique que les BZD induisent.

L'association de BZD à d'autres psychotropes est quasi systématique (pour 77,5% des prescriptions) avec une association importante de BZD-TSO, notamment à Ecrouves (concerne 61% des prescriptions), mais se trouve justifiée par la particularité du milieu et par le profil patient : toxicomanes, patients psychiatriques. Ces associations sont en effet liées à la fréquence des manifestations anxieuses chez ces patients. De plus, 70% des toxicomanes inclus dans l'étude étaient déjà traités par BZD avant incarcération. Le sevrage étant d'autant plus difficile en prison, il est nécessaire de maintenir le traitement par BZD chez ce type de patient polyaddictif.

Plusieurs contre-indications physiopathologiques ont été recensées, notamment la toxicomanie active pour 13 patients et le syndrome d'apnée du sommeil pour 5 patients. Des adaptations et alternatives médicamenteuses ont été proposées en cas de contre-indications dans le guide de bon usage.

La comparaison à l'étude BEATLES en milieu libre a mis en évidence que la particularité du milieu carcéral ne justifie pas à elle seule le non-respect des recommandations. En effet, la particularité du milieu (pression des détenus, ambiance anxiogène), l'organisation sanitaire et le profil patient, sont les 3 facteurs limitant pour le respect des recommandations.

Les entretiens patients ont mis en évidence une dépendance physique et/ou psychique, une tolérance pharmacologique et un trafic au sein des centres de détention. La réduction des durées de prescriptions et leur limitation à celles qui sont pertinentes et justifiées permettraient une diminution de la circulation des BZD au sein des centres de détention et réduiraient le marché noir.

L'étude a abouti à la réalisation de recommandations internes après coopération pluri professionnelle au cours de réunions aux unités sanitaires (généralistes, psychiatres, pharmaciens, IDE, cadre de santé). Le but de la mise en place de ces recommandations sous forme d'un guide de bon usage n'est pas de respecter à la lettre les RCP et les recommandations du milieu libre mais de s'y rapprocher au mieux en adaptant ces dernières à la particularité du milieu carcéral.

Le guide rappelle l'importance de la communication médecin-patient et de l'information de ce dernier sur le traitement (effets indésirables, risque de dépendance, effet bénéfique à court terme). Le dialogue médecin-patient est en effet important pour l'adaptation du traitement en fonction de l'état de santé de ce dernier et de l'origine de son anxiété ou de son insomnie. Cela évite la prescription d'un traitement inadapté et les traitements uniquement symptomatiques par BZD.

Afin de se rapprocher des recommandations en termes de durées de prescription, leur non-respect étant le principal écart recensé dans l'étude, ce guide propose un protocole de relais de prise en charge entre prescripteurs généralistes-psychiatres-addictologues. Cela permettrait un suivi plus régulier des patients, une évaluation plus facile de la dépendance au traitement et la mise en place d'un protocole de sevrage pour les patients éligibles. Pour les patients au profil psychiatrique ou toxicomane, l'application d'un protocole de réduction des risques est déjà un grand pas en avant dans le rapprochement des recommandations.

Le guide rappelle que des mesures hygiéno-diététiques sont à privilégier en première intention avant mise en place d'un traitement. Cependant, ces dernières peuvent s'avérer être insuffisantes car l'absence de liberté et l'anxiété de la détention nécessitent une prise en charge plus rapide et « poussée » des patients. Le guide propose tout de même une alternative au traitement initial par BZD (alimémazine, buspirone, hydroxyzine) pour certains patients, notamment pour ceux qui sont plus à risque de dépendance (patients psychiatriques, toxicomanes), afin de limiter les surprescriptions de BZD. Un arbre décisionnel a été créé en fin de guide, outils d'aide de prise en charge pour la mise en place d'un protocole de sevrage ou d'alternatives médicamenteuses.

L'application des recommandations internes permettraient :

- ✓ De limiter les effets indésirables et le développement d'une dépendance favorisés par une utilisation à long terme des BZD.
- ✓ D'éviter la sortie de patients détenus devenus dépendants aux BZD au cours de leur incarcération.
- ✓ De limiter le mésusage et le marché noir au sein des centres de détention par des prescriptions justifiées de BZD, à la posologie et durée minimale efficace.

Le milieu carcéral et l'organisation sanitaire peuvent présenter un frein dans l'application de certaines recommandations (respect des durées de prescription, non-association de plusieurs psychotropes). Cependant, ce milieu particulier peut présenter certains avantages : l'encadrement médical et pénitentiaire, la « disponibilité » des patients et la coupure avec le monde extérieur sont un point fort du milieu pour la mise en place d'un sevrage et la limitation des abus et du mésusage.

Globalement, il est à retenir que le renforcement de la communication prescripteur-patient, l'application du guide de bon usage et la réorganisation des consultations sanitaires (protocole de relais entre prescripteurs), pourraient favoriser la mise en place d'un sevrage et le rapprochement des recommandations.

Une autre EPP pourrait être réalisée en vue de mettre en avant l'éventuel impact du guide de bon usage et de son arbre décisionnel sur les pratiques de prescription, notamment :

- évaluer s'il y a eu diminution des prescriptions de BZD par une meilleure pertinence: application des alternatives thérapeutiques, diminution des prescriptions hors AMM et traçabilité des dossiers.
- évaluer s'il y a eu diminution des durées de prescription : application d'un protocole de sevrage ou de réduction des risques.

BIBLIOGRAPHIE

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes - Compte-rendu de la 95^{ème} réunion du 06 décembre 2011 Adopté le 14 février 2012. 2012

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé). Rapport d'expertise de l'Agence - Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Janvier 2012.

AFSSAPS (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé). Rivotril (clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance - Questions/Réponses (10/01/2012). 2012.

ANAES (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé), FFA (fédération française d'addictologie). Stratégies thérapeutiques pour les personnes dépendantes des opiacés: place des traitements de substitution texte des recommandations. Juin 2014.

ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013.

ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Informations sur le bon usage du SUBUTEX®. [en ligne]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Informations-sur-le-bon-usage-du-SUBUTEX-R>. (Page consultée le 29/01/2016)

ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Point d'information - Arrêt de commercialisation du Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg. Avril 2013.

ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Point d'information - Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence. Décembre 2012.

ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Répertoire des spécialités pharmaceutiques. [en ligne] Disponible sur : <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>. (Page consultée le 04/02/2015)

ANSM (Agence Nationale des Médicaments et des Produits de Santé). Résultats de l'enquête 24 OPPIDUM- octobre 2012. 2012

ANSM (agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé). Résultats de l'enquête OSIAP de 2012. Décembre 2013.

ANSM (Agence Nationale des Médicaments et des Produits de Santé). Thésaurus des interactions médicamenteuses. Mise à jour Juin 2015.

ARQUES E., CABELGUENNE D., MEUNIER F., LASSIA J., BARLET P., & DOUCET J. Impact d'une collaboration médico-pharmaceutique sur les prescriptions de benzodiazépines

et de buprénorphine en milieu carcéral. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2004, 23(3), pp.127-134.

ARS (Agence Régionale de Santé) Lorraine. Santé des personnes détenues [en ligne]. Disponible sur : <http://arslorraine.prod.flexit.fr/index.php?id=242>. (Page consultée le 3/10/2015).

BACON E., VIENNOT F., Le système complexe des récepteurs GABA-benzodiazépine, *Médecine/sciences* (Paris), 1990, 6(8), p.770-777.

BARON-LAFORET S., BRAHMY B. Psychiatrie en milieu pénitentiaire. *Encyclopédie médicale chirurgicale*, section 37-953-A-10, 1998, 9 p.

BASE CLAUDE BERNARD DEXTER. La base de données sur les Médicaments et les produits de santé [en ligne]. Disponible sur : <https://www.bcbdexther.fr/BcbDextherSite/>. (Page consultée le 01/07/2016)

BAUD F. Etude expérimentale de l'interaction buprénorphine et benzodiazépines. *Le Courrier des addictions*, 2002, 4(4), pp.149-153.

BONZOM N. Béziers : Un détenu retrouvé mort dans sa cellule [en ligne]. Disponible sur : <http://www.20minutes.fr/montpellier/1850047-20160522-beziers-detenu-retrouve-mort-cellule>. (Page consultée le 02/08/2016)

BILLIOTI DE GAGE S., BEGAUD B., BAZIN F., VERDOUX H., DARTIGUES J.-F., PERES K., ... PARIENTE A. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*, 2012, 345(sep27 4), pp.e6231-e6231.

BILLIOTI DE GAGE S., MORIDE Y., DUCRUET T., KURTH T., VERDOUX H., TOURNIER M., ... BEGAUD B. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ*, 2014, 349(sep09 2), pp.g5205-g5205.

BONDOLFI G., BIZZINI L. La formation en psychothérapie cognitivo-comportementale. *Psychothérapies*, 2006, 26(4), pp.211-220.

BOURIN M. *Les benzodiazépines: de la pharmacocinétique à la dépendance*. Ellipses-Marketing Ed. Paris, 1989, 160 p.

BOURIN M. Les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé. *L'Encéphale*, 2010, 36(4), pp. 340-347.

BUDENAERTS J. *Drogues, substitution et polytoxicomanie*. L'Harmattan Ed. Paris, 2001, 128 p.

CABELGUENNE D., SOURTY A., MEUNIER F., BEAUPERE P., BERT A., & PITTEL-BUTTEZ M. A. Comment concilier pharmacie clinique et évaluation des pratiques professionnelles : exemple de la démarche des équipes médicales et pharmaceutique des prisons de Lyon. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2007, 26(3), pp.158-165.

CADET-TAÏROU A., GANDILHON M., LAHAIE E., CHALUMEAU M., COQUELIN A., & TOUFIK A. Drogues et usages de drogues en France - Etat des lieux et tendances récentes 2007-2009. Neuvième édition du rapport national du dispositif TREND. Janvier 2010.

CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C., AULAGNER G., Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. Elsevier Masson Ed. Issy-les-Moulineaux, 2012, 1336 p.

CEIP (Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance). Principaux résultats de l'enquête OSIAP 2014. 2014.

CENTRE D'ADDICTOVIGILANCE PACA-Corse. OPPIDUM - principaux résultats 2011 - focus sur le milieu carcéral. 2011.

CENTRE D'ADDICTOVIGILANCE PACA-Corse. Principaux résultats enquête OPPIDUM 2014.

CENTRE D'ADDICTOVIGILANCE PACA-Corse. Principaux résultats enquête OPPIDUM 2015.

CHEN S.-C., CHEN H.-C., LIAO S.-C., TSENG M.-C. M., & LEE M.-B. Detoxification of high-dose zolpidem using cross-titration with an adequate equivalent dose of diazepam. *General Hospital Psychiatry*, 2012, 34(2), pp. 210.e5-210.e7.

CIRIMELE V., LOHNER S., LUDES B., & KINTZ P. Décès liés à l'usage de buprénorphine : investigations toxicologiques dans le cadre de cas médico-légaux. *Annales de Toxicologie Analytique*, 2001, 13(4), pp. 260-264.

CLOOS J.-M., STEIN R., RAUCHS P., KOCH P., & CHOUINARD G. Addictions aux benzodiazépines : prévalence, diagnostic et traitement. *EMC - Psychiatrie*, 2011, 8(3), pp.1-10.

CNAMTS (Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés) (France), CADET-TAÏROU A., CHOLLEY D., OFDT (Observatoire français des drogues et des toxicomanies). Approche régionale de la substitution aux opiacés. Saint-Denis (Seine Saint-Denis); Paris. Juin 2004.

CONSEIL DE L'EUROPE, & Groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite des stupéfiants. *Contribution à l'usage raisonné des benzodiazépines: réunion organisée par le Groupe de coopération en matière de lutte contre l'abus et le trafic illicite des stupéfiants (Groupe Pompidou), Strasbourg (France), 29-30 janvier 2001*. Éditions du Conseil de l'Europe Ed. Strasbourg, 2001, 117 p.

CONSEIL MEDICAL DU QUEBEC. *Etude de pertinence de la dispensation des procédures diagnostiques ou thérapeutiques- méthode RAND : SYNTHÈSE- méthode développée par le conseil médical du Québec (Avis 94-04)*.1994.

COVI L., LIPMAN R. S., PATTISON J. H., DEROGATIS L. R., & UHLENHUTH E. H. Length of treatment with anxiolytic sedatives and response to their sudden withdrawal. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 1973, 49(1), pp.51-64.

DOROSZ P., VITAL DURAND D., & LE JEUNNE C. *Guide pratique des médicaments 2015*. 34^{ième} édition. Maloine Ed. Paris, 2014, 1984 p.

DRUNAT O., HAS (Haute Autorité de Santé). Chez les personnes âgées déprimées, la prescription d'anxiolytique n'est pas automatique ! – mémo. 2013.

FATSEAS M., LAVIE E., DENIS C., FRANQUES-RENERIC P., TIGNOL J., & AURIACOMBE M. Sevrage aux benzodiazépines des sujets dépendants aux opiacés en traitement de substitution. *La Presse Médicale*, 2006, 35 (4, Part 1), pp. 599-606.

FORD C., ROBERTS K., & BARJOLIN J. C. Recommandations relatives à la prescription de benzodiazépines aux usagers de drogues en médecine de ville. *Le Flyer*, 2007, (n°28), pp.4-12.

FOVET T., AMAD A., ADINS C., & THOMAS P. Psychotropes en milieu pénitentiaire : de la fiole à l'AMM. *La Presse Médicale*, 2014, 43(5), pp. 520-528.

FOVET T., BERTRAND M., & AMAD A. Prescrire les psychotropes en milieu pénitentiaire. *La Lettre du Psychiatre*, 2014, 10(6), pp.172-175.

GOSSELIN P. Apport de la thérapie cognitivo-comportementale dans le sevrage des benzodiazépines : analyse des études d'efficacité. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive*, 2006, 16(4), pp. 131-145.

GOULLE J.-P., VERSTRAETE A., BOULU R., COSTENTIN J., FOUCHER J.-P., RAES E., & TILLEMENT J.-P. Drogues, médicaments et accidentologie. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2008, 66(4), pp. 196-205.

GUELFY J. D., CROCQ M.-A., & American Psychiatric Association. *DSM-IV-TR: manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Masson Ed. Paris, 2003, 1120 p.

HARCOUET L. L'exercice pharmaceutique hospitalier en milieu carcéral. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2010, 68(5), pp. 286-290.

HARCOUET L., & HAZEBROUCQ G. Particularités de l'exercice pharmaceutique en prison : expérience de la pharmacie de l'Unité de consultations et soins ambulatoires (UCSA) de la maison d'arrêt Paris-La Santé. *Journal de Pharmacie Clinique*, 2000, 19(2), 149-56.

HAROCHE A., JIM (Journal International de Médecine). 2015: pas d'explosion de la consommation de benzodiazépines. [en ligne]. Disponible sur : http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/21_uro/e-docs/2015_pas_dexplosion_de_la_consommation_de_benzodiazepines_157005/document_actu_pro.phtml. (Page consultée le 18/02/2016)

HAROCHE F., JIM (Journal International de Médecine). Remboursement: les benzodiazépines dans le collimateur du gouvernement. [en ligne]. Disponible sur : http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/e-docs/remboursement_les_benzodiazepines_dans_le_collimateur_du_gouvernement_153704/document_actu_pro.phtml. (Page consultée le 28/08/2015)

HAS (Haute Autorité de Santé). Audit clinique : bases méthodologiques de l'EPP – validation avril 1999. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_271904/fr/audit-clinique-bases-methodologiques-de-l-epp. (Page consultée le 12/07/2016)

HAS (Haute autorité de santé). Bon usage du médicament : Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? Février 2015.

HAS (Haute autorité de santé). Commission de la transparence- rapport d'évaluation du 25 juin 2014. 2014, p.25.

HAS (Haute Autorité de Santé). Fiche Mémo - Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés: démarche du médecin traitant en ambulatoire. Juin 2015.

HAS (Haute autorité de santé). Guide-affection longue durée affections psychiatriques de longue durée Troubles anxieux graves. Juin 2007.

HAS (Haute Autorité de Santé). Guide d'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation-V2-juin 2005 : L'évaluation des pratiques professionnelles dans le cadre de l'accréditation des établissements de santé. Juin 2005.

HAS (Haute Autorité de Santé). Guide méthodologique : Elaboration de recommandations de bonne pratique Méthode « recommandations par consensus formalisé ». Décembre 2010 mise à jour mars 2015.

HAS (Haute Autorité de Santé). Méthode d'évaluation des pratiques professionnelles – L'audit clinique ciblé en établissement de santé. [CDRom]. Décembre 2015.

HAS. Questions réponses troubles du sommeil: stop à la prescription systématique de somnifères chez la personne âgée. Septembre 2012.

HAS (Haute Autorité de Santé). Rapport d'élaboration – Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. Juin 2015.

HAS (Haute Autorité de Santé). Recommandations professionnelles : Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Octobre 2007.

HAS (Haute Autorité de Santé). Revue de pertinence des soins (RPS) - validation décembre 2004. [en ligne]. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_434809/fr/revue-de-pertinence-des-soins-rps. (Page consultée le 20/02/2015)

HAS (Haute Autorité de Santé). Revue de pertinences des soins – Application aux admissions et aux journées d'hospitalisation. Novembre 2004.

HAS (Haute autorité de santé). Utiles dans l'anxiété, les benzodiazépines restent une solution temporaire. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.has->

sante.fr/portail/jcms/c_2042111/fr/utiles-dans-l-anxiete-les-benzodiazepines-restent-une-solution-temporaire. (Page consultée le 28/08/2015)

HEATHER ASHTON C. (2002). Les Benzodiazépines: Comment agissent-elles et comment s'en sevrer? Ashton, 2002. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm#17>. (Page consultée le 07/01/2015)

HOLLISTER L.E., MOTZENBECKER F.P., & DEGAN R.O. Withdrawal reactions from chlordiazepoxide (« Librium »). *Psychopharmacologia*, 1961, 2(1), pp. 63-68.

HOUILLE, S. *Etude de la coprescription buprénorphine haut dosage et benzodiazépines par les médecins généralistes nancéens*. Thèse de doctorat en médecine. Nancy : Université Henri Poincaré Nancy I, Faculté de médecine Nancy, 2009, 215 p.

INPES. Santé en milieu pénitentiaire : Législation – Santé des publics sous main de justice. Disponible sur : <http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/sante-penitentiaire/legislation.asp>. (Page consultée le 31/01/2016)

INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale) Centre d'expertise collective. *Médicaments psychotropes: consommations et pharmacodépendances*. Collection Expertise collective. INSERM, Instituts thématiques Ed. Paris, 2012, 586 p.

INSERM (Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale). Communiqué – Salle de Presse Inserm - Benzodiazépine et Alzheimer: le risque augmente avec la durée de l'exposition [en ligne]. Disponible sur : <http://presse.inserm.fr/benzodiazepine-et-alzheimer-le-risque-augmente-avec-la-duree-de-lexposition/15346/>. (Page consultée le 26/09/2015)

JACOB T. C., MICHELS G., SILAYEVA L., HAYDON J., SUCCOL F., & MOSS S. J. (2012). Benzodiazepine treatment induces subtype-specific changes in GABA (A) receptor trafficking and decreases synaptic inhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2012, 109(45), pp.18595-18600.

LABERTONIERE, M. JIM (Journal international de médecine). La consommation de benzodiazépines en hausse. [en ligne]. Disponible sur : http://www.jim.fr/medecin/actualites/pro_societe/e-docs/la_consommation_de_benzodiazepines_en_hausse_143031/document_actu_pro.phtml. (Page consultée le 28/08/2015)

LABORATOIRE ROCHE. *Benzodiazépines : de la recherche à la clinique*. Roche Ed. Neuilly sur seine, 1987, 175 p.

LADER M. History of benzodiazepine dependence. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 1991, 8(1-2), pp. 53-59.

LAGNAOUI R., BEGAUD B., MOORE N., CHASLERIE A., FOURRIER A., LETENNEUR L., ... MORIDE Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: A nested case-control study. *Journal of Clinical Epidemiology*, 2002, 55(3), pp. 314-318.

LALANDE L., BERTIN C., RIOUFOL C., BOLEOR P., & CABELGUENNE D. Prise en charge médicamenteuse en milieu carcéral : contribution de l'équipe pharmaceutique à la sécurité des patients. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2015, 74(2), pp.146-153.

LANDRY P., GERVAIS M., & O'CONNOR K. P. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 2008, 166(7), pp. 585-594.

LANDRY P., MAINGUY N. Conseils cliniques pour faciliter le sevrage des benzodiazépines. *Santé mentale au Québec*, 2003, 28(2), pp.43-58

LEE S. C., KLEIN-SCHWARTZ W., DOYON S., & WELSH C. Comparison of toxicity associated with nonmedical use of benzodiazepines with buprenorphine or methadone. *Drug and Alcohol Dependence*, 2014, 138, pp.118-123.

LEGIFRANCE. Code de la santé publique - Article R5121-152 [en ligne]. Disponible sur : <http://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006914904&dateTexte=&categorieLien=cid>. (Page consultée le 11/02/2015).

LEGIFRANCE. Décret n° 2005-346 du 14 avril 2005 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles. 2005.

LE MONDE.fr. Un gardien de prison d'Amiens condamné pour non-assistance à personne en danger. [en ligne]. Disponible sur : http://www.lemonde.fr/police-justice/article/2015/08/04/un-gardien-de-prison-d-amiens-condamne-pour-non-assistance-a-personne-en-danger_4711794_1653578.html. (Page consultée le 10/07/2016)

LE PARISIEN. Le détenu se serait suicidé avec des médicaments. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.leparisien.fr/villepinte-93420/le-detenu-se-serait-suicide-avec-des-medicaments-14-01-2009-372403.php>. (Page consultée le 02/08/2016)

MANZANERA C., SENON J.-L. Psychiatrie de liaison en milieu pénitentiaire : organisation, moyens, psychopathologies et réponses thérapeutiques. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*, 2004, 162(8), pp.686-699.

MARANINCHI D. Directeur général de l'ANSM. Mise en garde - Benzodiazépines et démente : limiter les risques par un strict respect des règles de prescription et de bon usage. Décembre 2012.

MARTINEZ H. *Les benzodiazépines à visée hypnotique : Vers une utilisation raisonnée chez les personnes âgées de plus de 65 ans*. Thèse de doctorat en pharmacie. Angers : Université d'Angers, 2014, 170 p.

MEDDISPAR. Conditions de prescription.[en ligne]. Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/>. (Page consultée le 11/07/2016)

MILDECA (mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives). La polyconsommation. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.drogues.gouv.fr/comprendre/ce-qu-il-faut-savoir-sur/la-polyconsommation>. (Page consultée le 29/01/2016)

MILDECA (Mission interministérielle de lutte contre les drogues et les conduites addictives), INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé). *Drogues et conduites addictives*. INPES éditions Ed. Saint-Denis, Décembre 2014, 224 p.

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES. Focus Médicaments - Benzodiazépines : rappel sur le syndrome de sevrage, l'effet rebond et la rechute. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/benzodiazepines-rappel-sur-le-syndrome-de-sevrage-l-effet-rebond-et-la-rechute.html>. (Page consultée le 8/01/2015)

MINISTERE DES AFFAIRES SOCIALES, DE LA SANTE ET DES DROITS DES FEMMES. Focus médicaments - Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.sante.gouv.fr/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante.html>. (Page consultée le 15/11/2015)

MOHLER H., FRITSCHY J. M., & RUDOLPH U. A new benzodiazepine pharmacology. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 2002, 300(1), pp. 2-8.

MOREL, A. Traitements de substitution à la buprénorphine : l'expérience française. *Revue Toxibase*, 2000, (n°3), pp.1-37.

OFDT (observatoire français des drogues et des toxicomanies). Médicaments psychotropes - Synthèse des connaissances. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.ofdt.fr/produits-et-addictions/de-z/medicaments-psychotropes/>. Mise à jour juin 2015. (Page consultée le 04/02/2016)

OMS (Organisation Mondiale de la Santé). Prise en charge de l'abus de substances psychoactives Syndrome de dépendance. [en ligne]. Disponible sur : http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/. (Page consultée le 23/12/2015)

OWEN R.T., TYRER P. Benzodiazepine dependence. A review of the evidence. *Drugs*, 1983, 25(4), pp. 385-398.

PAITRAUD D. Benzodiazépines et substances apparentées : hausse de la consommation en 2012- Actualités - Vidal.fr [en ligne]. Disponible sur : https://www.vidal.fr/actualites/13534/benzodiazepines_et_substances_apparentees_hausse_de_la_consommation_en_2012/. (Page consultée le 2/08/2016)

PANCRAT. Mesolimbic mesocortical pathway. [en ligne]. Disponible sur : https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mesolimbic_mesocortical_pathway.png. (Page consultée le 18/02/2015)

PELUCHON R. Benzodiazépines et démence : le doute est permis ! - Actualités médicales. *JIM (Journal International de Médecine)*, Février 2016.

PETRUSHEVSKA T., JAKOVSKI Z., POPOSKA V., & STEFANOVSKA V. V. Drug-related deaths between 2002 and 2013 with accent to methadone and benzodiazepines. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 2015, 31, pp. 12-18.

PONS A. *La falsification des ordonnances par les usagers: Etat des lieux et axes d'amélioration*. Mémoire de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique. Pharmacien inspecteur de santé publique. EHESP. 2014, 100p.

POTIER-PERRIN C. *Evaluation de la pharmacodépendance chez des patients hospitalisés pour intoxication médicamenteuse volontaire une étude sur 345 cas*. Thèse de doctorat en médecine. Nancy : Université Henri Poincaré Nancy I, Faculté de médecine Nancy, 2007, 380 p.

PRESCRIRE. Infos-patients Prescrire – Réussir l'arrêt d'une benzodiazépine. Juin 2015.

RABREAU C. *Diagnostic de pharmacodépendance aux benzodiazépines et molécules apparentées : comparaison, au moyen d'une enquête, des points de vue du patient et du médecin*. Thèse de doctorat en pharmacie. Nantes : Université de Nantes, 2010, 118 p.

RAISONNIER A. FMPMC (Faculté de médecine Pierre et Marie Curie)-PS. Enzymologie élémentaire - Objectifs au cours de Révisions Biochimie PCEM2 Révisions Biochimie métabolique Partie II Cinétique Chapitre 6 - Effets allostériques. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/EEbioch/POLY.Chp.6.9.html>. (Page consultée le 11/07/2016)

RAMCHANDANI D. The Librium story. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.benzo.org.uk/librium.htm>. (Page consultée le 06/01/2015)

REYNAUD M., PETIT G., POTARD D., & COURTY P. Misuse of buprenorphine-benzodiazepines combination: 6 deaths. *Presse Médicale*, 1997, 26(28), pp. 1337-1338.

REYSSET A. *Les benzodiazépines dans l'anxiété et l'insomnie : dangers liés à leur utilisation et alternatives thérapeutiques chez l'adulte*. Thèse de doctorat en pharmacie. Grenoble : Université Joseph Fourier Faculté de pharmacie de Grenoble, 2010, 152 p.

RICOTTA A. *Les benzodiazépines: usage, mésusage et dépendance sur ordonnance* Thèse de doctorat en médecine. Montpellier : Université de Montpellier I Faculté de médecine, 2014, 129 p.

ROBELET A., RIMBERT D., MOAL F., RAIMBAULT M., FERVAL F., MAUILLON D., & CLERC M. Évaluation des pratiques professionnelles sur la prescription des benzodiazépines au sein de la maison d'arrêt d'Angers. *Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien*, 2012, 47, pp. S11-S12.

TAN K. R., RUDOLPH U., & LUSCHER C. Hooked on benzodiazepines: GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends in Neurosciences*, 2011, 34(4), pp.188-197.

THERIAQUE. Banque de données sur les médicaments. [en ligne]. Disponible sur : <http://www.theriaque.org/>. (Page consultée le 21/07/2015)

SAYAG C. Intoxication aiguë par les benzodiazépines – Module 11 Toxicologie cours 2012/2013 – Faculté de médecine Toulouse. 2012.

SCHUMAN-OLIVIER Z., HOEPPNER B. B., WEISS R. D., BORODOVSKY J., SHAFFER H. J., & ALBANESE M. J. Benzodiazepine use during buprenorphine treatment for opioid dependence: Clinical and safety outcomes. *Drug and Alcohol Dependence*, 2013, 132(3), pp. 580-586.

SFTG - HAS (Haute autorité de santé) - Service des recommandations professionnelles et service évaluation médico-économique et santé publique. Recommandations pour la pratique clinique - Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Décembre 2006.

VASHCHINKINA E., PANHELAINEN A., AITTA-AHO T., & KORPI E. R. GABAA receptor drugs and neuronal plasticity in reward and aversion: focus on the ventral tegmental area. *Frontiers in Pharmacology*, 2014, 5 (article 256), pp.1-12.

VIDAL. eVIDAL - VIDAL Recos - Insomnie de l'adulte. [en ligne]. Disponible sur : <http://evidal.fr/showReco.html?recold=1619>. (Page consultée le 23/06/2016)

VIDAL. eVIDAL – VIDAL Recos – Trouble anxieux généralisé. [en ligne]. Disponible sur : <http://evidal.fr/showReco.html?recold=2546>. (Page consultée le 23/06/2016)

VINKERS C. H., OLIVIER B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABAA Receptor Modulators? *Advances in Pharmacological Sciences*, 2012, 2012 (Article ID 416864), pp.1–19.

VOS A. Benzodiazépines et dépendances. *Campus. Service de communication – Recherche médecine*. Université de Genève, 2010, (98), pp. 4-6.

GLOSSAIRE

Etat de stress post-traumatique : signes pathologiques faisant suite à un événement traumatique (cauchemars, insomnie, crises d'angoisse, apathie, vigilance ...) (Calop *et al.*, 2012).

Milieu libre : signifie le milieu extérieur, hors incarcération.

Personnalité Borderline : personnalité «caractérisée par une impulsivité marquée et une instabilité des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des affects » (Guelfi *et al.*, 2003).

Récepteur anionique : qui libère des ions chargés négativement.

Récepteur cationique : qui libère des ions chargés positivement.

Récepteur ionotrope ou récepteur ionotropique : il s'agit d'un récepteur associé à un canal ionique et pouvant fixer un neuromédiateur (ex : le GABA). Le récepteur s'ouvre s'il est activé par le neuromédiateur et laisse alors passer des ions (Bacon et Viennot, 1990).

Récepteur métabotrope ou récepteur métabotropique : il s'agit d'un récepteur couplé à une protéine G, associé à distance d'un canal ionique par l'intermédiaire de seconds messagers (Bacon et Viennot, 1990).

Site allostérique : site différent du site actif sur une protéine (ex : récepteur du GABA) sur le quel peut agir un effecteur allostérique (ex : BZD) entraînant un changement conformationnel et une modulation d'activité (inhibition ou surstimulation) (Raisonnier, 2003).

Trouble anxieux généralisé : maladie chronique pour laquelle l'anxiété n'est plus une réponse « normale » d'alerte de l'organisme mais qui devient permanente et incontrôlable. C'est lorsque l'anxiété et le sentiment d'inquiétude permanent durent depuis au moins 6 mois. En général, l'anxiété se présente de manière irrationnelle et sans raison précise (VIDAL Recos, 2016).

Trouble obsessionnel compulsif : trouble associant la notion d'obsession (pensée incessante à une idée) et la notion de compulsion (acte soulageant l'obsession ou réalisé pour la chasser) (VIDAL Recos, 2016) (Calop and Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, 2012).

Trouble panique : « Le trouble panique est défini par la survenue imprévisible et répétée (au minimum 1 fois par mois) d'attaques de panique associées à une anxiété anticipatoire (peur d'une nouvelle attaque) persistante et envahissante. » (VIDAL Recos, 2016).

Trouble phobique : peur de quelque chose en particulier (animal, bruit, orage). Il peut s'agir également d'une phobie sociale (peur des files d'attentes, d'être vu en public, peur des autres personnes). Le fait d'être exposé à une situation phobique peut amener à une panique, à une anxiété (Calop and Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, 2012).

ANNEXES

Annexe 1- GRILLE D'AUDIT

Annexe 2- GUIDE D'UTILISATION DE LA GRILLE D'AUDIT

Annexe 3- QUESTIONNAIRE PATIENT

**Annexe 4- GUIDE DE BON USAGE DES BENZODIAZEPINES POUR LES UNITES
SANITAIRES DE TOUL ET ECROUVES**

Annexe 5- ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

Annexe 6- ECHELLE ECAB ELABOREE PAR LA HAS

Annexe 7- BENZODIAZEPINES FICHE D'INFORMATION AUX PATIENTS

Annexe 1- GRILLE D'AUDIT

Auditeur : Date de l'évaluation :	Code grille :
--------------------------------------	---------------

Informations relatives au patient	
Nom du patient :	Age :
Informations relatives au prescripteur :	
Médecin généraliste ☐	Médecin psychiatre ☐
Informations relatives au médicament :	
Benzodiazépine (ou apparenté) prescrite :	
Date de prescription initiale :	
Dosage :	Posologie : Prescription initiale ☐
Posologie conforme : oui ☐ non ☐	Traitement renouvelé ☐
Durée de la prescription en cours : 4 semaines ☐ 12 semaines ☐ >12semaines ☐ >4semaines ☐	
autre : Durée de prescription en cours conforme : oui ☐ non ☐	
Durée de prescription totale : Durée de prescription totale conforme : oui ☐ non ☐	
Indication(s) = critères de pertinences :	
☐ Trouble sévère du sommeil en cas d'insomnie transitoire/occasionnelle ☐ Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ☐ Anxiété aiguë sévère dans le cadre d'un stress aigu, d'un trouble de l'adaptation, dépressif ou psychotique ☐ Anxiété aiguë sévère dans le cadre d'un trouble anxieux ☐ Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique ☐ Traitement d'une épilepsie partielle ou généralisée	
Autre : Indication conforme : oui ☐ non ☐ Non retrouvée ☐	
Notion de coprescription :	
TSO ☐	Autre benzodiazépine (ou apparentés) ☐
Antidépresseur ☐	Hypnotique ☐
Neuroleptique ☐	Interaction médicamenteuse : oui ☐ non ☐
Contre-indications physiopathologiques:	
Insuffisance respiratoire sévère ☐ Apnée du sommeil ☐ Toxicomanie ☐ Insuffisance hépatique sévère ☐ Myasthénie ☐	
Aucune CI = conforme : oui ☐ non ☐	

Conclusion :	
Prescription pertinente ☐ Non pertinente ☐ Prescription conforme (AMM) ☐ Non conforme ☐	

Annexe 2- GUIDE D'UTILISATION DE LA GRILLE D'AUDIT

Revue de pertinence de prescription:

Un des objectifs de l'étude est d'évaluer la pertinence des prescriptions de benzodiazépines. Le recueil des données est effectué, à partir d'une grille d'audit. Cette dernière comprend des critères de pertinence (partie « indications »), permettant d'évaluer la pertinence de la prescription d'une benzodiazépine.

Quels sont nos critères de pertinence ?

Nos critères de pertinence de la prescription, sont les différentes indications de la grille répondant à l'AMM et aux recommandations de la HAS et du Vidal, pour chaque benzodiazépine (ANSM, 2012a; HAS, 2007a, 2015a; ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2015b; VIDAL Recos, 2016).

- ✓ Si un critère de pertinence (=indication) est coché, la prescription sera considérée comme pertinente.
- ✓ Si aucune des indications n'est cochée ou bien si la molécule est prescrite pour une autre indication que celles présentes dans la grille (hors AMM), la prescription sera considérée comme non pertinente.

Les benzodiazépines n'ayant pas toutes les mêmes indications, elles peuvent alors avoir des critères de pertinence différents d'une molécule à une autre. Une même benzodiazépine peut avoir plusieurs indications, soit, plusieurs critères de pertinence.

Il suffira qu'un seul critère (une seule indication) soit coché(e) pour pouvoir conclure de la pertinence de la prescription.

Remarque : si l'indication du médicament n'a pas été retrouvée dans le dossier patient, alors la prescription sera considérée comme non pertinente.

Les critères de pertinence de chaque molécule sont détaillés ci-dessous. La grille d'audit a été simplifiée pour le recueil des données et ne comprend que les critères de pertinence globaux de toutes les BZD (c'est-à-dire toutes les indications possibles des BZD en général).

Critères de pertinence pour chaque molécule:

Molécules : Oxazepam (SERESTA®), Clotiazépam (VERATRAN®), Alprazolam (XANAX®), Lorazépam (TEMESTA®), Bromazépam (LEXOMIL®), Nordazépam (NORDAZ®), Loflazépate d'éthyle (VICTAN®), clorazépate dipotassique (TRANXENE), Prazépam (LYSANXIA®)	
Critère de pertinence 1 ☐	Patient présentant des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ou des situations aiguës d'anxiété dans le cadre de troubles anxieux, dépressifs ou psychotiques
Critère de pertinence 2 ☐	Patient présentant le syndrome du delirium tremens
Critère de pertinence 3 ☐	Patient présentant d'autres manifestations du sevrage alcoolique

Molécule : Diazépam (VALIUM®)	
Critère de pertinence 1 ☐	Patient présentant des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ou des situations aiguës d'anxiété dans le cadre de troubles anxieux, dépressifs ou psychotiques
Critère de pertinence 2 ☐	Patient présentant le syndrome du delirium tremens
Critère de pertinence 3 ☐	Patient présentant d'autres manifestations du sevrage alcoolique
Critère de pertinence 4 ☐	Patient souffrant d'épilepsie (mais situation d'urgence et en injectable)

Molécule : Lormétazépam (NOCTAMIDE®)	
Critère de pertinence ☐	Patient souffrant d'insomnie (avec troubles sévères invalidant, ou provoquant une détresse extrême) traitement devant être à court terme

Molécules : Témazépam (NORMISON®), nitrazépam (MOGADON®) Estazolam (NUCTALON®), loprazolam (HAVLANE®)	
Critère de pertinence 1 ☐	Patient souffrant d'insomnie occasionnelle
Critère de pertinence 2 ☐	Patient souffrant d'insomnie transitoire

Molécules : Clonazépam (RIVOTRIL®) Clobazam (URBANYL®)	
Critère de pertinence 1 ☐	Patient souffrant d'épilepsie généralisée
Critère de pertinence 2 ☐	Patient souffrant d'épilepsie partielle

Pour que ces critères soient cochés, l'évaluateur devra vérifier dans le dossier patient, ou lors d'un entretien individuel avec le patient, que la molécule est prescrite pour les indications correspondantes à celles de la grille.

Conformité de la prescription

L'autre objectif de notre étude est d'évaluer la conformité de la prescription dans sa globalité (indication, posologie, durée de prescription, absence de contre-indications). La grille est constituée alors d'un ensemble de champs à remplir afin d'analyser la conformité de la prescription :

❖ Concernant l'indication:

Pour que la prescription soit conforme, il faut que l'indication de la prescription respecte l'AMM. Cocher la case « indication non retrouvée » en cas d'absence d'indication mentionnée dans le dossier patient.

❖ Concernant la durée de prescription: Elle est conforme à l'AMM si:

- pour les benzodiazépines à visée hypnotique, la durée maximale de prescription est de **4 semaines**
- pour celles anxiolytiques, la durée de prescription maximale est de **12 semaines**.

Si la durée de prescription est supérieure aux maximales autorisées, elle sera alors considérée comme non conforme.

Remarque : la durée de prescription totale est également à renseigner, afin de pouvoir mettre en évidence une éventuelle utilisation trop longue des BZD.

- ❖ **Concernant la posologie** : Pour que la prescription soit conforme, la posologie devra respecter celle du RCP, pour chaque molécule.
- ❖ **Concernant les contre-indications physiopathologiques** : Pour que la prescription soit conforme aux données de l'AMM, aucune des contre-indications ne devra être cochée.
- ➔ La conformité globale d'une prescription dépend donc de la conformité de son indication, de sa posologie, de sa durée de prescription vis-à-vis de l'AMM.

Remarque : Si une indication n'a pas été retrouvée, on ne peut pas considérer que la prescription est conforme dans sa globalité car on ne connaît pas la conformité de l'indication
→ dans ce cas la prescription est considérée comme non conforme (même si la posologie et la durée de prescription sont conformes).

Interactions médicamenteuses :

Les principales interactions médicamenteuses sont également à recenser, afin de mettre en évidence les risques de ces associations, même si aucune interaction médicamenteuse n'est contre-indiquée avec les BZD.

En Conclusion:

- ➔ **Une prescription est considérée pertinente** si l'indication pour laquelle elle est prescrite est pertinente (l'indication doit être mentionnée dans le dossier et correspondre à l'une des indications de la grille d'audit).
- ➔ **Une prescription est considérée conforme** aux données de l'AMM si l'indication, la durée de prescription, la posologie, sont conformes au RCP. Il ne doit pas y avoir des associations médicamenteuses contre-indiquées, et le patient ne doit pas présenter une contre-indication pathologique.

Une prescription peut alors être :

- pertinente et conforme : si l'indication est pertinente et si tous les critères de conformité sont satisfaits (posologie, durée, absence de contre-indication)
- pertinente et non conforme : si l'indication est conforme à l'AMM mais que les autres critères de conformités ne sont pas satisfaits.
- non pertinente et non conforme : si l'indication n'est pas conforme à l'AMM, amenant alors également à une non-pertinence de la prescription.

Annexe 3- QUESTIONNAIRE PATIENT

Pour quelle raison avez-vous eu besoin de ce traitement ? :

Une anxiété : oui ☐ non ☐

Une insomnie : oui ☐ non ☐

Autre :

Vous ne savez pas qu'elle est l'indication de votre traitement ☐

Est-ce que le traitement vous soulage (baisse de l'anxiété ou amélioration du sommeil) ? Oui ☐ Non ☐

Avez-vous déjà ressenti ces effets indésirables ?

Une somnolence : oui ☐ non ☐

Des troubles de mémoire : oui ☐ non ☐

Des vertiges : oui ☐ non ☐

Des confusions : oui ☐ non ☐

Un trouble de la concentration : oui ☐ non ☐

Chutes : oui ☐ non ☐

Vous arrive-t-il de trafiquer le traitement ? (revente aux autres détenus) oui ☐ non ☐

Comment prenez-vous le médicament ? (voie orale, en sniff, en shoot)

Vous procurez-vous de l'alcool ? En consommez-vous ? Oui ☐ Non ☐

Vous procurez-vous des toxiques ? (drogues, psychotropes via l'extérieur) Oui ☐ Non ☐

Avez-vous déjà dû augmenter la dose du médicament pour obtenir le même effet qu'avant ? (si vous avez ressenti une diminution de l'efficacité du médicament) :
Oui ☐ Non ☐

Avez-vous déjà arrêté ce traitement ? Oui ☐ Non ☐

Si oui, avez-vous ressenti un « manque » ou ressenti le besoin de reprendre la molécule? Oui ☐ Non ☐

Après arrêt du traitement avez-vous ressenti ces effets ? anxiété et/ou insomnie et/ou irritabilité et/ou céphalées ? oui ☐ non ☐ Autre :

Avez-vous des problèmes respiratoires (BPCO sévère, insuffisance respiratoire)?
oui ☐ non ☐

Avez-vous tendance à faire de l'apnée du sommeil ? oui ☐ non ☐

Avez-vous déjà eu des problèmes au niveau du foie ?(consommation alcoolique aboutissant à une cirrhose, hépatite(s)) oui ☐ non ☐

Etes-vous sous traitements substitutifs aux opiacés ? Non ☐

Oui sous méthadone ☐ oui sous subutex (ou buprénorphine) ☐

Etes-vous sous antidépresseurs ? oui ☐ non ☐ si oui lequel ?

Etes-vous sous traitement sédatif ou psychiatrique ? oui ☐ non ☐ si oui lequel ?

Annexe 4- GUIDE DE BON USAGE DES BENZODIAZEPINES POUR LES UNITES SANITAIRES DE TOUL ET ECROUVES

(ANSM, 2012a; BCB, 2016; Drunat, 2013; Fovet et al., 2014b; HAS, 2007b, 2015c; Landry et al., 2008; Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014b)

Ce guide a été réalisé afin d'optimiser l'utilisation des benzodiazépines (BZD), conformément aux recommandations. L'idée est de se rapprocher le plus possible de ces dernières, malgré le contexte particulier du milieu carcéral.

Indications thérapeutiques:

Le dialogue médecin-patient est très important afin de connaître l'origine des troubles du sommeil ou de l'anxiété. Traiter uniquement le symptôme par une benzodiazépine n'est pas satisfaisant. L'analyse de la cause des insomnies ou de l'anxiété (dépression, troubles psychotiques, maladie chronique, apnée du sommeil,...) et sa prise en charge sont à privilégier. Il est important aussi de différencier les types d'insomnies (insomnie d'endormissement, réveils nocturnes, réveils précoces) car les benzodiazépines n'auront pas le même effet selon leur demi-vie.

Rappel des indications principales des benzodiazépines :	
Benzodiazépines hypnotiques	Benzodiazépines anxiolytiques
Insomnie (sévère) transitoire	Anxiété sévère et/ou invalidante
Insomnie (sévère) occasionnelle	Prévention et traitement des symptômes du delirium tremens (traitement bref sur 8-10j)
-	Prise en charge de l'épilepsie (diazépam-clobazam-clonazépam)
-	Episode d'anxiété aigu lors de trouble anxieux

En aucun cas les benzodiazépines ne sont indiquées pour une insomnie ou anxiété chronique, ou pour un traitement de fond des troubles anxieux.

Etat physiopathologique des patients :

Il est important de s'assurer que l'état physiopathologique des patients ne contre-indique pas l'utilisation de BZD (apnée du sommeil, problèmes respiratoires sévères, insuffisance hépatique sévère, myasthénie, toxicomanie). Des contrôles urinaires de substances toxiques devraient être faits régulièrement pour les patients aux antécédents de toxicomanie (afin de s'assurer que le traitement ne leur est pas contre-indiqué).

Des adaptations et alternatives thérapeutiques peuvent être proposées :

- ✓ Pour les patients atteints de BPCO, les benzodiazépines apparentées ou les antihistaminiques (alimémazine, hydroxyzine) devraient être privilégiées car sont mieux tolérées (moins de risque de dépression respiratoire). Il en est de même pour éviter l'aggravation d'une apnée du sommeil.
- ✓ Pour les insuffisants hépatiques, privilégier des molécules moins métabolisées par le foie et ne présentant pas ou peu de métabolites actifs (oxazepam, lorazepam, témazepam).
- ✓ De nombreux patients détenus sont polyaddictifs et sont plus à risque de dépendance. Pour ces patients, il vaut mieux privilégier des anxiolytiques et hypnotiques ne provoquant pas de dépendance comme les antihistaminiques (alimémazine, hydroxyzine) ou les azapirones (buspirone) (BCB, 2016).

Recommandations posologies maximales:

Etant donné les difficultés rencontrées en milieu carcéral et les traitements psychiatriques souvent lourds des patients détenus, de fortes posologies sont acceptées mais doivent tout de même respecter les recommandations (AMM).

Molécules disponibles à la PUI :

Molécule	Dosage	Posologie maximale
SERESTA (oxazepam)	10mg-50mg	150mg/j
XANAX (alprazolam)	0.25mg-0.50mg	4mg/j
TEMESTA (lorazepam)	1mg-2.5mg	7.5mg/j en 1 à 3 prises
LEXOMIL (bromazepam)	6mg	12mg/j en 1 à 3 prises
VALIUM (diazepam) <i>per os</i>	2mg-5mg-10mg	40mg/j
RIVOTRIL <i>per os</i>	2mg	0.05 à 0.1mg/kg/j en 1 à 3 prises
URBANYL (clobazam)	5mg-10mg-20mg	60mg/j : anxiété 10mg 3*/j : épilepsie
LYSANXIA (prazepam)	10mg-40mg 15mg/ml	60mg/j en 1 à 2 prises
TRANXENE (clorazépate dipotassique) <i>per os</i>	5-10-20mg	90mg/j
IMOVANE (zopiclone)	3.75mg-7.5mg	7.5mg/j
STILNOX (zolpidem)	10mg	10mg/j
HAVLANE (loprazolam)	1mg	1mg
NOCTAMIDE (lormétazépam)	1mg	2mg
MOGADON (nitrazépam)	5mg	5mg

Cinétique et choix de la molécule

Lors du choix de la molécule à prescrire, il est important de tenir compte de la demi-vie de celle-ci :

- ✓ Il faut s'assurer que la molécule choisie correspond bien à l'indication pour laquelle elle est prescrite. Ainsi, en cas d'insomnie d'endormissement, privilégier les apparentés aux benzodiazépines à $\frac{1}{2}$ vie courte (STILNOX®, IMOVANE®) tandis que pour des réveils nocturnes, privilégier des BZD à $\frac{1}{2}$ vie plus longue.
- ✓ Afin de limiter le mésusage, notamment chez les patients aux antécédents toxicomanes, privilégier les molécules à $\frac{1}{2}$ vie plus longue n'ayant pas un effet psychoactif rapide. La prescription de STILNOX® est à limiter chez ce type de patients, car a une $\frac{1}{2}$ vie courte et fait l'objet de nombreux mésusages en détention (privilégier alors IMOVANE® en cas d'insomnie d'endormissement).
- ✓ Pour les personnes âgées, privilégier des molécules ne produisant pas de métabolites actifs (risque d'accumulation avec plus d'effets indésirables, notamment amnésie antérograde et chute). La posologie devrait également être réduite de moitié.

Durée de prescription:

Que ce soit sur les prescriptions somatiques ou psychiatriques, la partie « traitement ponctuel » devrait être utilisée pour les BZD. En effet, ces traitements ne devraient pas faire partie des traitements de fond chroniques des patients mais être utilisés ponctuellement.

La durée maximale de prescription recommandée pour les BZD anxiolytiques est de 12 semaines, celle pour les BZD hypnotiques est de 4 semaines, y compris la période de sevrage.

La période actuelle de 16 semaines entre deux consultations avec le psychiatre est beaucoup trop longue et ne permet pas de répondre aux recommandations. Il pourrait alors être intéressant de profiter de la réorganisation des prescripteurs (relais généralistes-psychiatres-addictologues) pour assurer une réévaluation plus régulière des traitements et se rapprocher au mieux des recommandations. Afin de minimiser la durée de prescription des benzodiazépines, ces traitements devraient être arrêtés dès que possible.

Un protocole de relais entre prescripteurs est alors proposé :

- 1) Prescription pour un mois par le **généraliste** si BZD à l'entrée, ou par le psychiatre dans le cas contraire
- 2) Relais par le **psychiatre** en cas de prescription antérieure du généraliste: prescription pour un mois maximum
- 3) Relais par l'**addictologue** en vue d'une réduction posologique = phase de sevrage.

Une évaluation de la dépendance au traitement doit toujours être réalisée avant sevrage. L'échelle ECAB (échelle cognitive d'attachement aux BZD), élaborée par la HAS, pourrait constituer un outil d'aide pour cette évaluation (*voir en fin de guide*).

Après évaluation du degré de dépendance au traitement et de la possibilité de sevrage par l'addictologue, 3 cas de figures peuvent être envisagés selon le profil-patient :

- ✓ **Patient non dépendant**, sans ATCD psychiatrique, **volontaire à arrêter** le traitement : envisager un protocole de sevrage (voir plus loin)
- ✓ **Patient dépendant** au traitement et refusant l'arrêt : préférer plutôt un protocole de réduction des risques et réenvisager l'arrêt ultérieurement
- ✓ **Patient aux ATCD psychiatriques** et avec traitement lourd : privilégier un protocole de réduction des risques (l'arrêt du traitement s'avère plus compliqué chez ce type de patient) (voir plus loin)

Protocole de sevrage :

L'arrêt du traitement doit toujours être progressif (réduction par palier de 10% voire 25% de la posologie initiale à chaque consultation) sur une période de quelques semaines (en général 4 à 10 semaines) à quelques mois. Il peut parfois prendre plus d'un an (tenir compte du rythme pouvant être accepté par le patient). Une évaluation de l'apparition de symptômes doit être réalisée à chaque réduction de dose. En cas de survenue de symptômes de sevrage en période de décroissance, revenir au palier précédent et faire une réduction plus progressive.

Après l'arrêt de prise de la molécule, une consultation médicale doit avoir lieu rapidement afin de s'assurer de l'absence d'effets indésirables liés à l'arrêt (rebond, rechute, syndrome de sevrage). Un suivi du patient devrait être effectué jusqu'à 6 mois après l'arrêt, notamment pour des patients traités au long cours (période à risque de reprise) (HAS, 2007b).

Ce protocole serait pris en charge par un addictologue.

Protocole de réduction des risques :

Cela consiste en :

- ✓ un renforcement des mesures hygiéno-diététiques
- ✓ une utilisation du dosage et de la posologie minimale efficace, tout en respectant le RCP
- ✓ une utilisation d'une durée de traitement la plus courte possible
- ✓ une réévaluation régulière du traitement

Ce protocole sera pris en charge par un psychiatre.

Remarque : chez les patients dépendants pour lesquels un protocole de sevrage est finalement accepté, privilégier au préalable une substitution par diazépam comme le préconise les recommandations de la HAS de 2015 (HAS, 2015d). Une vérification de la fonction hépatique devra être faite au préalable car molécule à ½ vie longue.

Notion de co-prescriptions:

Afin de limiter l'association abusive de plusieurs traitements sédatifs et/ou ayant un effet déprimeur central, les recommandations sont les suivantes :

- ✓ **Eviter l'association de plusieurs BZD :** l'association d'une BZD hypnotique à une anxiolytique est tolérée si elle s'avère nécessaire). En cas d'anxiété associée à une insomnie privilégier l'association d'une BZD à une autre classe médicamenteuse hypnotique ou anxiolytique sans pharmacodépendance (hydroxyzine, buspirone, alimémazine)
- ✓ **L'association d'une seule BZD avec un TSO est tolérée**, si le patient avait déjà ce traitement par BZD avant incarcération (polyaddiction possible de ces patients)*. Mais une BZD ne doit pas être prescrite initialement en vue d'une aide au sevrage des opiacés.
- ✓ **Limiter l'association de BZD à d'autres hypnotiques ou anxiolytiques** (elle sera tolérée en cas de nécessité, après évaluation du rapport B/R par le médecin)
- ✓ **L'association d'une BZD à un antidépresseur ne doit pas être systématique :** La co-prescription de BZD à un antidépresseur peut être justifiée en cas d'anxiété ou insomnie sévère associée.

**le sevrage devra quand même être envisagé*

Information du patient et réévaluation du traitement :

Le patient doit toujours être informé, dès la mise en place du traitement, de la durée limite d'utilisation des benzodiazépines et des modalités d'arrêt progressif. Il devrait être informé des éventuels effets indésirables et de la nécessité de réévaluer sa situation avant de reconduire le traitement. Le but est d'éviter une prolongation inutile du traitement et les risques que cela entraîne (dépendance, phénomène de tolérance, effets indésirables).

Le patient doit être prévenu du risque d'entretien de l'insomnie ou de l'anxiété, de par un « effet rebond » à l'arrêt du traitement (notamment suite à une utilisation à long terme).

Une fiche d'information pourrait être délivrée aux patients traités par BZD, à l'infirmerie ou par les prescripteurs. (Voir fiche d'informations pour les patients en fin de guide)

Alternatives thérapeutiques :

La prescription de benzodiazépines ne devrait être faite qu'en cas d'échec des **alternatives non médicamenteuses** :

- ✓ La **thérapie cognitivo-comportementale** ou les **psychothérapies** restent les thérapies de première intention pour des patients souffrant d'insomnie ou d'anxiété à caractère plutôt chronique.
- ✓ Des **mesures hygiéno-diététiques** peuvent s'avérer être suffisantes en cas d'insomnie légère :

Se coucher à la même heure

Eviter les excitants après 17h00 (café, thé)

Prendre l'air pour s'exposer à la lumière naturelle

Privilégier un repas du soir léger

Eviter les écrans avant le coucher

Eviter le sport en fin d'après-midi

Idem en cas d'anxiété légère : la pratique d'une activité sportive possible à Toul et Ecrouves et/ou la lecture pourraient permettre de changer les idées aux patients et de les détendre.

Si un traitement est nécessaire, des **alternatives médicamenteuses** peuvent être envisagées afin de limiter les prescriptions de BZD et le risque de développer une dépendance, notamment chez des patients au profil addictif ou psychiatrique (*voir arbre décisionnel*). Les molécules proposées auraient l'avantage de ne pas provoquer de dépendance (Calop et al., 2012). Ainsi, avant de prescrire d'emblée une BZD :

- ✓ En cas d'anxiété mineure à modérée :

- L'**hydroxyzine** peut être proposée mais à préférer chez le patient jeune → traitement à risque de torsades de pointe et d'effets anticholinergiques donc à éviter chez la personne âgée notamment polymédiquée. Une sédation dans la journée est possible.

- **Buspirone** peut être alors proposée chez la personne âgée mais aura un délai d'action de quelques jours. Elle a cependant l'avantage de ne pas provoquer les effets sédatifs et amnésiques des BZD. Les fonctions rénales et hépatiques devront être évaluées au préalable car la buspirone est contre-indiquée en cas d'insuffisance rénale et hépatique sévères (BCB, 2016).

- ✓ En cas d'anxiété sévère et/ou invalidante :

Les BZD restent le traitement de choix, hydroxyzine et buspirone ayant une efficacité moins constante comparés aux BZD (Calop et al., 2012).

Remarque: buspirone pourrait être utilisée en relais des BZD (à instaurer 15 jours avant le sevrage des BZD).

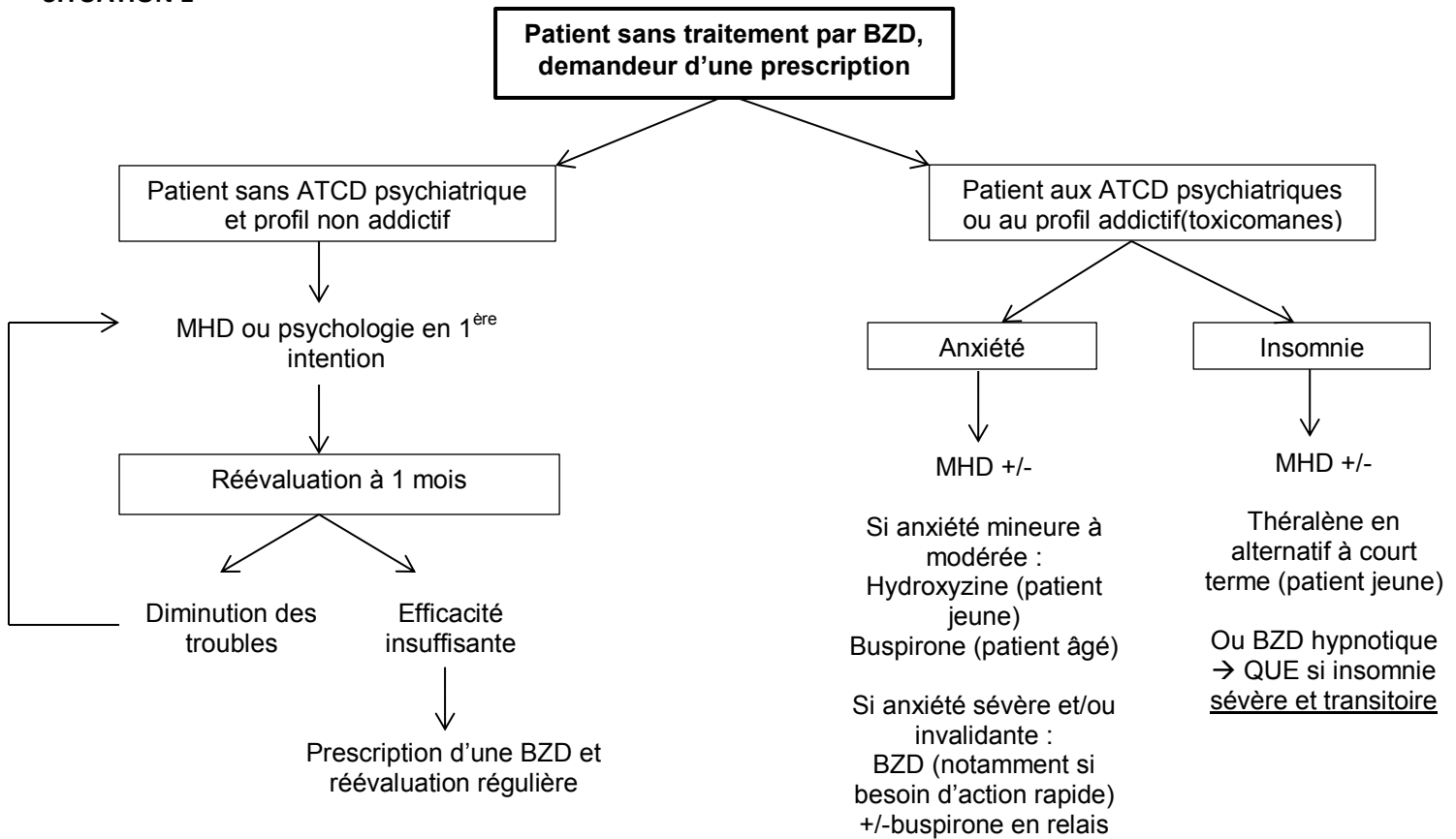
- ✓ En cas d'insomnie transitoire ou occasionnelle :

- L'**alimémazine** (THERALENE®) pourrait être proposée à court terme mais uniquement chez le patient jeune (effets anticholinergiques donc à éviter chez le sujet âgé)

Un arbre décisionnel a été créé pour les prescripteurs afin d'avoir une vision plus claire de la prise en charge des différents patients et des alternatives thérapeutiques à envisager (voir en fin de guide).

Annexe 5- ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DES PATIENTS

SITUATION 1



SITUATION 2

Patient traité par BZD, non dépendant, sans ATCD psychiatrique et/ou volontaire pour arrêter le TT

Prise en charge par addictologue

Envisager le sevrage : réduction de 10% (voire 25%) de la dose initiale entre chaque consultation et réévaluation régulière (apparition de signes de sevrage ?)

Prise en charge par psychiatre

SITUATION 3

Patient traité par BZD, dépendant et/ou refusant l'arrêt

Réenvisager un sevrage ultérieurement

SITUATION 4

Patient traité par BZD, avec ATCD et traitements lourds psychiatriques*

Pas de sevrage mais protocole de réduction des risques :

- Renforcement des MHD
- Dosage et posologie minimale efficace
- Durée de traitement la plus courte possible
- Réévaluation régulière du traitement

* : BZD tolérée lors d'épisode aigu d'anxiété

Annexe 6- ECHELLE ECAB ELABOREE PAR LA HAS

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

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

(HAS, 2007b)

Annexe 7- BENZODIAZEPINES FICHE D'INFORMATION AUX PATIENTS

Les benzodiazépines, c'est quoi ?

Les benzodiazépines et leurs apparentés (IMOVANE®, STILNOX®) sont des médicaments souvent utilisés pour traiter l'anxiété et les troubles du sommeil (ex: LEXOMIL®, XANAX®, HAVLANE®, ...).

Ces traitements ne sont pas anodins et peuvent à long terme provoquer de nombreux effets indésirables ainsi qu'un risque de dépendance.

Il est en effet important de rappeler que ces traitements sont bénéfiques à court terme, c'est pourquoi leur durée de prescription est limitée.

Des effets indésirables à ne pas négliger

Les benzodiazépines peuvent entraîner des effets indésirables, notamment lorsqu'elles sont utilisées à forte dose et à long terme. Il peut s'agir de l'apparition de céphalées, d'une somnolence ou de vertiges au cours de la journée.

D'autres effets indésirables peuvent être plus graves, les personnes âgées étant sensibles davantage: troubles de la concentration, pertes de mémoire, chutes, confusions.

Les benzodiazépines peuvent également être responsables d'un entretien de l'insomnie ou de l'anxiété lors d'une utilisation répétée.

Baisse de l'efficacité à long terme

Les benzodiazépines peuvent être responsables d'une accoutumance c'est-à-dire une baisse de l'efficacité du traitement au cours du temps (en général, l'effet est diminué dès la 2ème ou 4ème semaine de traitement). Ceci peut nécessiter une augmentation de la dose, ce qui implique une augmentation du risque d'effets indésirables et de développement d'une dépendance.

Modalités d'arrêt

Un traitement par benzodiazépines ne doit jamais être arrêté brutalement, de par le risque d'apparition de symptômes, liés au sevrage (cauchemars, tremblements, hallucinations, ...) qui pourraient durer plusieurs semaines.

Ce risque est plus important en cas de traitement au long cours. Un arrêt progressif sur plusieurs semaines est recommandé. Une consultation médicale est conseillée après l'arrêt du traitement.

Quelques règles d'hygiène de vie pourraient faciliter l'arrêt du traitement, notamment en cas d'insomnie :

Se coucher à la même heure
& ne pas trop chauffer la
chambre

Eviter les excitants le soir tels
que le café



Eviter de veiller tard
devant un écran

Pratiquer un exercice
physique mais à éviter en fin de
journée

Eviter les gros repas le soir

Préférer des siestes de courte
durée et qui ne soient pas trop
tardives (à éviter après 16h)

Prendre l'air afin de s'exposer
à la lumière naturelle, essentielle
au bon rythme du sommeil



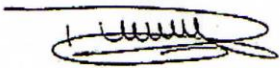
(Prescrire la revue, 2015)

FACULTE DE PHARMACIE

UNIVERSITE DE LORRAINE

DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : le 28 septembre 2016

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE présenté par : Le Magueresse Lisou <u>Sujet</u> : Evaluation du bon usage des benzodiazépines et apparentés aux centres de détention de Toul et Ecouves : réalisation d'une évaluation des pratiques professionnelles et d'un guide de bon usage interne <u>Jury</u> : Président : Mme Nathalie THILLY, Professeur des universités, Praticien hospitalier Directeur : Mme Laetitia ALBERTINI, Pharmacien hospitalier Juges : Mme Valérie GIBAJA, Pharmacien au CEIP de Nancy Mme Nadège FROMHOLTZ, Pharmacien d'officine	Vu, Nancy, le 11 août 2016 Le Président du Jury Directeur de Thèse Mme. N. Thilly M. L. ALBERTINI  
Vu et approuvé, Nancy, le 30.08.2016 Doyen de la Faculté de Pharmacie de l'Université de Lorraine, 	Vu, Nancy, le 12 SEP. 2016 Le Président de l'Université de Lorraine,  Pierre MUTZENHARDT N° d'enregistrement : 9204

N° d'identification :

TITRE

EVALUATION DU BON USAGE DES BENZODIAZEPINES ET APPARENTES AUX CENTRES DE DETENTION DE TOUL ET ECROUVES : REALISATION D'UNE EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES ET D'UN GUIDE DE BON USAGE INTERNE

Thèse soutenue le 28 septembre 2016

Par Le Magueresse Lison

RESUME :

Les benzodiazépines (BZD) ne respectent pas suffisamment les recommandations préconisées par la HAS et l'ANSM en ville. Il en est de même si ce n'est plus en milieu carcéral, où les patients sont souvent traités pour anxiété ou insomnie, liées à l'ambiance anxiogène de la détention. Une évaluation des pratiques professionnelles (EPP) a été réalisée aux prisons de Toul et Ecrouves de mars à mai 2015 dans le but d'évaluer le bon usage des BZD en vue d'une amélioration des pratiques de leurs prescriptions, souvent non conformes aux recommandations. Cette étude a pour objectifs l'évaluation de la pertinence des prescriptions et de leur conformité aux RCP et aux recommandations de la HAS, de l'ANSM et du Vidal, par analyse rétrospective de 150 dossiers patients. Réalisation d'une enquête auprès de 30 patients soumis en entretien individuel pour évaluer un mésusage et un trafic des BZD. Les prescriptions sont non pertinentes pour 41% d'entre elles. Tout critère d'évaluation compris, 98% des prescriptions sont non conformes. Le principal écart relevé est le non-respect des durées de prescription dans 84.6% des cas, amenant à un risque d'effets indésirables et de dépendance. Les associations de psychotropes accentuent ces effets et potentialisent les manifestations de dépendance, mais se trouvent justifiées par la particularité du milieu (stress carcéral) et du profil patient (psychiatriques et toxicomanes). Les durées de prescriptions s'expliquent aussi par ces deux notions mais principalement par un délai important entre deux consultations médicales (organisation sanitaire). Les entretiens patients mettent en évidence une dépendance, un mésusage (snif, shoot, surdoses) et un trafic au sein des centres de détention (tabac). Un guide de bon usage a été réalisé pour et avec les prescripteurs afin de se rapprocher au mieux des recommandations. Un groupe de travail pluriprofessionnel a été créé pour sa réalisation : psychiatres, généralistes, pharmaciens, IDE. Les principales recommandations sont les suivantes : envisager un protocole de sevrage pour un patient non dépendant, non psychiatrique et volontaire pour arrêter le traitement. Privilégier un protocole de réduction des risques pour les patients toxicomanes et ceux aux antécédents psychiatriques. La notion d'alternatives non médicamenteuses a été évoquée en 1^{ère} intention, notamment par mesures hygiéno-diététiques et psychologie. Des alternatives médicamenteuses ont été proposées en 2^{ème} intention, notamment pour des patients au profil addictif (buspirone, hydroxyzine, alimémazine).

MOTS CLES : benzodiazépines, évaluation, audit, bon usage, prison

Directeur de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Mme Albertini Laetitia	-	Expérimentale ☐ Bibliographique ☐ Thème ☒

Thèmes

1 – Sciences fondamentales
3 – Médicament
5 - Biologie

2 – Hygiène/Environnement
4 – Alimentation – Nutrition

6 – Pratique professionnelle