

THESIS / THÈSE

MASTER EN SCIENCES PHARMACEUTIQUES

La prise de benzodiazépine et de Z-drug augmente-t-elle le risque de fracture suite à une chute chez les personnes âgées ?

Pennino, Joséphine

Award date:
2022

Awarding institution:
Universite de Namur
Université Catholique de Louvain

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal ?

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Faculté de Médecine

Département de Pharmacie

La prise de benzodiazépine et de Z-drug augmente-t-elle le risque de fracture suite à une chute chez les personnes âgées ?

Mémoire réalisé par
Joséphine Pennino

Promoteur
Dr. Benoît Boland

Année académique 2021-2022
Master en Sciences Pharmaceutiques à finalité spécialisée

Table des matières

REMERCIEMENTS	1
I. LISTE DES ABRÉVIATIONS	2
II. INTRODUCTION	3
1. LES PERSONNES ÂGÉES	3
2. LES BENZODIAZÉPINES ET Z-DRUG	11
2.1. LES BENZODIAZÉPINES	12
2.1.2. INDICATIONS	12
2.1.3. PHARMACODYNAMIE	14
2.1.4. PHARMACOCINÉTIQUE	15
2.1.5. EFFETS INDÉSIRABLES	17
2.2. Z-DRUG	19
2.2.2. INDICATION	19
2.2.3. PHARMACODYNAMIE	19
2.2.4. PHARMACOCINÉTIQUE	21
2.2.5. EFFETS INDÉSIRABLES	22
3. LES CHUTES	23
3.2. FACTEURS DE RISQUE	24
3.3. CONSÉQUENCES	25
3.4. MOYENS DE PREVENTIONS	26
3.5. L'IMPLICATION DES BENZODIAZÉPINES ET Z-DRUG	27
III. RÉSULTAT	28
1. REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE DE K. DONNELLY ET AL. (2017)	28
IV. CONCLUSION	36
V. MÉTHODOLOGIE	38
VI. APPORTS PERSONNELS	38
VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	40
ANNEXES	46

« Je déclare sur l'honneur que ce mémoire a été écrit de ma plume, sans avoir sollicité d'aide extérieure illicite, qu'il n'est pas la reprise d'un travail présenté dans une autre institution pour évaluation, et qu'il n'a jamais été publié, en tout ou en partie. Toutes les informations (idées, phrases, graphes, cartes, tableaux, ...) empruntées ou faisant référence à des sources primaires ou secondaires sont référencées adéquatement selon la méthode universitaire en vigueur. Je déclare avoir pris connaissance et adhérer au Code de déontologie pour les étudiants en matière d'emprunts, de citations et d'exploitation de sources diverses et savoir que le plagiat constitue une faute grave ».



ATTESTATION DE NON-PLAGIAT

Je soussigné(e)

...*Pennino*...*Joséphine*.....

déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce rapport ou mémoire

intitulé : *La prise de benzodiazépine et de Z-drug augmente-t-elle le risque de fracture suite à une chute chez les personnes âgées?*.....

Je suis conscient(e) que le fait de ne pas citer une source ou de ne pas la citer clairement et complètement est constitutif de plagiat, que le plagiat est considéré comme une faute grave au sein de l'Université et qu'il peut être sévèrement sanctionné.

Fait à ...*Namur*....., le ...*6*.../...*02*.../20*22*...

Signature de l'Etudiant,

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Pennino', written over a horizontal line.

REMERCIEMENTS

Je voudrais remercier toutes les personnes qui m'ont accompagnée de toutes les manières possibles lors de la réalisation de mon mémoire :

Tout d'abord, mon promoteur, Monsieur Benoit Boland, pour sa disponibilité et ses conseils plus que précieux durant la réalisation de mon mémoire ;

Monsieur A. Wéry, Madame N. Valastro et Madame J. Martos pour tout le temps consacré aux relectures multiples de mon mémoire ainsi que leurs suggestions et conseils ;

Mon maître de stage, Monsieur J-M. Letroye, pour l'intérêt qu'il a porté à ma recherche ainsi que pour tous nos enrichissants échanges ;

Enfin, mes parents qui m'ont soutenue et encouragée tout au long de mes années d'études.

I. LISTE DES ABRÉVIATIONS

BZD	Benzodiazépine
Z-drug	Non-benzodiazépine
KCE	Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé
OMS	Organisation mondiale de la Santé
AFMPS	Agence fédérale des Médicaments et des Produits de Santé
Acide- γ -aminobutyrique	GABA
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
FDA	Food and Drug Administration
RR	Risque relatif

Tableau 1 : liste des abréviations

II. INTRODUCTION

Ce travail réalisé dans le cadre de ma dernière année en Sciences Pharmaceutiques a pour ambition d'appliquer les connaissances acquises durant ces cinq années d'étude à une problématique concrète.

Mon choix s'est porté sur la prise des benzodiazépines (BZD) et des non-benzodiazépines (Z-drug) chez les personnes âgées de plus de 80 ans. En effet, cette prise non accompagnée peut avoir des effets néfastes et irréversibles sur nos séniors. Même si cette problématique est bien connue, elle n'est pourtant pas prise suffisamment au sérieux par nos professionnels de la santé. Et l'on constate encore trop régulièrement de prescriptions superflues de benzodiazépines et Z-drug avec toutes les conséquences désastreuses que cela peut engendrer.

Au fil des prochaines pages et à l'aide de nombreuses recherches, je compte dresser les enjeux principaux de la question et en m'appuyant sur l'étude d'une méta-analyse, tenter de démontrer si oui ou non les benzodiazépines et les Z-drug augmentent le risque de chute avec une fracture osseuse.

1. LES PERSONNES ÂGÉES

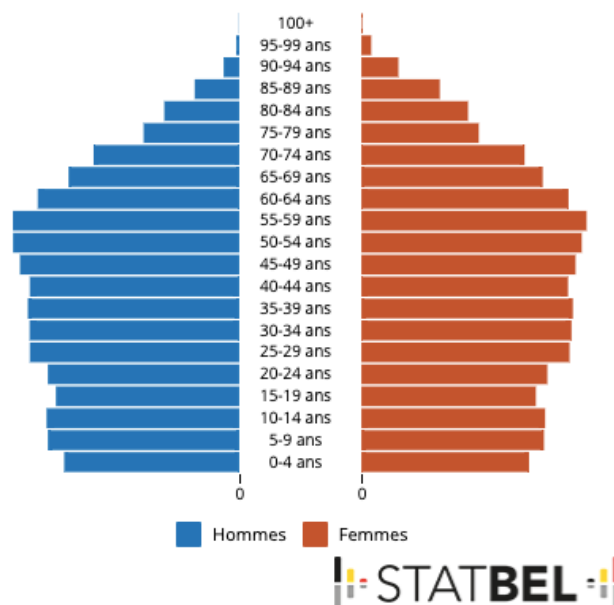
Ce chapitre aura pour but de définir ce qu'est une personne âgée au sens de ce travail ainsi que de présenter certaines des variations physiologiques propres à cette population.

Nous sommes actuellement 11.521.238 habitants au premier janvier 2021 en Belgique. Dans ces chiffres, nous pouvons compter 2.229.121 habitants de plus de 75 ans ce qui nous donne un pourcentage de 19,4¹. Cependant, nous constatons que la population de manière générale vieillit rapidement avec comme perspective donnée par le Bureau fédéral du Plan et le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) une augmentation de cette tranche d'âge à 21 pour cent de la population belge d'ici 2025 et jusqu'à 26 pour cent en 2050².

¹ Stadbel (2021)

² KCE (2019)

Figure 1 : Pyramide des âges de la population belge disponible au 23/10/21 (Stadbel)



Le vieillissement de la population n'est pas limité à notre pays : en effet, on peut constater ce même phénomène de façon généralisée au niveau mondial. L'Organisation mondiale de la Santé (OMS), soucieuse de ce changement, a réalisé une enquête dans laquelle elle prévoit une augmentation de 300 pour cent de la population de plus de 80 ans d'ici 2050³. De manière plus concrète, le nombre d'octogénaires passerait de 143 millions en 2019 à 426 millions en 2050.

Le fait que des études s'intéressent aux personnes de plus de 75 ans tandis que d'autres se focalisent sur les plus de 80 ans n'est pas anodin, ceci traduit bien la difficulté de définir un groupe fondamentalement non homogène dans ses caractéristiques et spécificités. En effet, cette différence de 5 ans peut tout aussi bien être significative chez une personne et insignifiante chez une autre. Comme Madame Margaret Chan ancienne Directrice générale de l'Organisation mondiale de la Santé le définit : « *Le concept-type de personne âgée ne peut pas être défini de façon précise en raison de la diversité des capacités et des besoins qui déterminent les conditions de vie. Ces capacités et besoins sont ancrés dans les événements vécus tout au long de l'existence ce qui souligne l'importance d'une approche basée sur le parcours de vie. Bien que la plupart des personnes âgées finissent par être confrontées à de multiples problèmes de santé, l'âge avancé n'implique pas forcément la dépendance* »⁴.

³ Organisation mondiale de la Santé (2019).

⁴ Dictionnaire médical de l'académie de Médecine (2021)

1.1. COMPRENDRE LE VIEILLISSEMENT

Ce sous-point a pour but d'expliquer le vieillissement d'un point de vue scientifique en présentant les modifications physiologiques dues au vieillissement ayant des conséquences au niveau pharmacocinétique et pharmacodynamique de la personne âgée.

Vieillir, de manière scientifique, est un phénomène biologique résultant de dommages moléculaires au cours de la vie⁵. Cependant, contrairement aux idées reçues, il ne s'agit pas d'une maladie. Ces dommages auront comme conséquences des dégradations au niveau des capacités physiques et mentales de nos séniors. Dû à l'hétérogénéité de cette population, ces phénomènes biologiques ne sont pas proportionnels à l'âge, ainsi la description de la population ne peut se baser uniquement en référence à l'âge et devra inclure d'autres facteurs tels que l'état de fragilité, la modification physiologique, l'environnement et l'accès aux soins de santé.

1.1.1. ÉTAT DE FRAGILITÉ ET SYNDROME GÉRIATRIQUE

Une personne âgée est évaluée selon cinq dimensions : un manque d'énergie, une perte d'appétit, une faible force musculaire, une vitesse de marche lente ainsi qu'une faible activité physique⁶. Il existe une catégorisation progressive en fonction du nombre de critères présents chez la personne âgée⁷ :

<u>Nombre de critères</u>	<u>Catégorisation</u>
Zéro sur cinq	Robuste
Entre un et deux sur cinq	Pré-fragilité
Plus de trois sur cinq	Fragile

Tableau 2 : état de la personne âgée (D. Nguyen et al., 2018)

Il est intéressant de constater que cette méthode de catégorisation s'intéresse à des critères objectifs dans lesquels l'âge de la personne n'est pas déterminant. En effet, il est possible d'être robuste à 85 ans et fragile à 75 ans. Cela démontre bien l'hétérogénéité des personnes âgées au niveau médical.

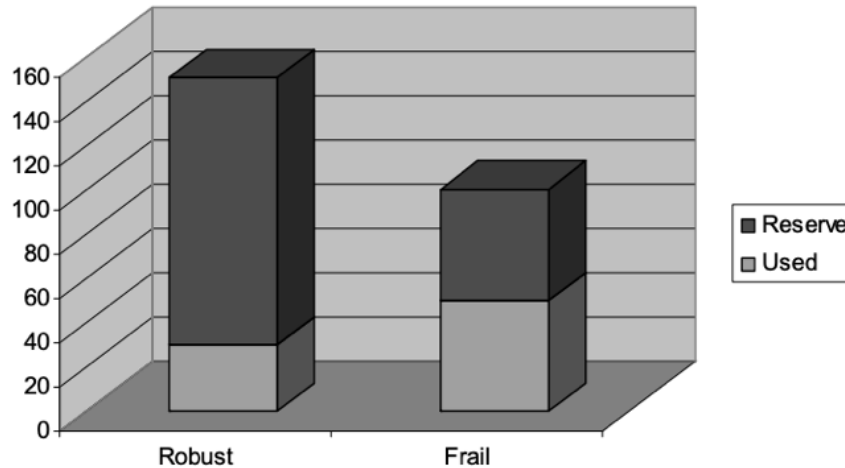
⁵ L'Organisation mondiale de la Santé (2021)

⁶ D. Nguyen et al. (2018)

⁷ D. Nguyen et al. (2018)

Dans le cadre de ce travail, nous nous focaliserons sur l'état de fragilité qui est défini comme un syndrome complexe de vulnérabilité accrue⁸ où la personne âgée manque de réserve physiologique rendant impossible la résolution des problèmes auxquels celle-ci fait face⁹.

Figure 2 : Comparaison de la capacité de réserve entre une personne âgée robuste et fragile (A. Spinewine, 2020)



L'étiologie de la fragilité est très complexe. Elle débouche sur plusieurs conséquences dont¹⁰ une augmentation du taux de chute, une augmentation de la durée d'hospitalisation ou encore une augmentation de la mortalité évaluée avec un OR de 3 à 5 ans. Ces conséquences seront la résultante d'un taux de survie fortement diminué¹¹. Désormais, la fragilité est considérée comme un signe précurseur. En effet, la découverte précoce d'un syndrome de fragilité permet une prise en charge capable d'amoinrir les problèmes majeurs de santé liés au vieillissement voire même d'avoir sur ceux-ci un effet réversible avec déplacement de la catégorie fragile vers une des catégories supérieures¹².

⁸ Bergman et al. (2007)

⁹ D. Nguyen et al. (2018)

¹⁰ Fried et al., (2001) (la traduction est de nous)

¹¹ Fried et al. (2001) (la traduction est de nous)

¹² D. Nguyen et al. (2018)

En Belgique, suite à la réalisation de l'enquête « *Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE)* » en 2018, les données suivantes sont désormais disponibles¹³ :

<u>Cinq dimensions</u>	<u>Prévalence dans une population > 65 ans</u>
Manque d'énergie	25,1%
Perte d'appétit	12,%
Faible force musculaire	35,9%
Vitesse de marche lente	32,5%
Faible activité physique	31,3%

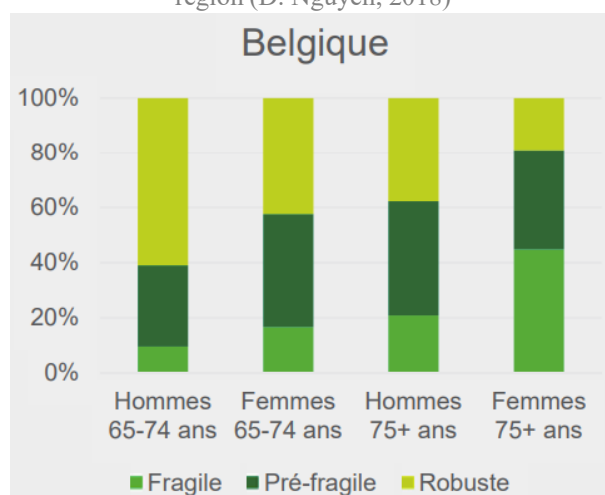
Tableau 3 : Les cinq dimensions et leur prévalence dans la population belge de plus de 65 ans (D. Nguyen et al., 2018)

<u>Catégorisation évolutive</u>	<u>Prévalence dans la population belge > 65 ans</u>
Robuste	39,9%
Pré-fragile	37,7%
Fragile	22,8%

Tableau 4 : Catégorisation évolutive de l'état de la personne âgée de plus de 65 ans et sa prévalence (D. Nguyen et al, 2018)

On notera cependant, une augmentation significative du risque de l'état pré-fragile et fragile chez les personnes âgées de plus de 75 ans, particulièrement chez les femmes comme le montre la figure 3 ci-dessous¹⁴.

Figure 3 : Distribution du niveau de fragilité au sein de la population de 65 ans et plus par sexe, par âge et par région (D. Nguyen, 2018)



¹³ D. Nguyen et al. (2018)

¹⁴ D. Nguyen (2018)

La fragilité peut également être l'indication d'un risque de syndrome gériatrique¹⁵. Le syndrome gériatrique est très fréquent, il est par exemple aussi courant que les maladies chroniques classiques¹⁶. Il ne s'agit pas d'une maladie mais d'une accumulation de plusieurs déficits découlant sur un déclin des différentes fonctions¹⁷. Il est divisé en plusieurs grands syndromes gériatriques qui sont l'instabilité et les chutes, les problèmes intellectuels (dépression, démence et délirium), l'incontinence, l'inappétence, l'inconfort (douleur), les infirmités sensorielles, l'immobilisation et les iatrogènes (infection, isolement, imprévisibilité, intégrité cutanée et insomnie).

1.1.2. LA PHARMACODYNAMIE ET LA PHARMACOCINÉTIQUE

Les modifications physiologiques de la personne âgée ont des conséquences importantes sur la prise du médicament. En effet, ces modifications influencent aussi bien la pharmacodynamique que la pharmacocinétique du médicament. Or, la relation pharmacodynamique et pharmacocinétique permet de connaître le lien entre l'effet du médicament et son temps d'action¹⁸. Ainsi une modification de cette relation peut expliquer les adaptations de dosage.

La pharmacodynamie est moins bien étudiée et comprise, elle porte sur les modifications des récepteurs aux médicaments¹⁹. Pour les personnes âgées, et afin de faire preuve de prudence lors de la prise de médicament, il est préférable de faire usage de la méthode « *Start low, go slow* » qui correspond à commencer un traitement à un dosage réduit par rapport à la normale et à le continuer doucement afin de ne pas avoir d'effets indésirables trop conséquents.

La pharmacocinétique, quant à elle, est mieux étudiée et comprise, elle est scindée en quatre étapes : l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'élimination²⁰. La pharmacocinétique peut être changée via des modifications physiologiques (voir tableau 5 : principales modifications physiologiques dues à l'âge pouvant modifier la pharmacocinétique). Les trois exemples qui vont suivre permettent, selon nous, de bien illustrer en quoi la pharmacocinétique peut être affectée par la modification physiologique due à l'âge :

¹⁵ A. Spinewine (2020)

¹⁶ Cigolle et al. (2007)

¹⁷ Cigolle et al. (2007)

¹⁸ F. Musuamba Tshinanu (2020)

¹⁹ A. Spinewine (2020)

²⁰ Péhourcq, & Molimard (2004)

- La diminution de la vitesse de vidange gastrique peut avoir comme conséquence une modification de la biodisponibilité du médicament²¹. En effet, dû à cette diminution, nous allons constater un changement de l'absorption des médicaments censés être résorbés au niveau de l'estomac²². Vu que nous augmentons la durée où le médicament est disponible au niveau de l'estomac, nous allons avoir une augmentation de la quantité de médicament dans la voie systémique ;
- L'augmentation de la masse grasseuse et la diminution d'eau totale peuvent avoir un effet sur la distribution du médicament avec une modification de la vitesse à laquelle celle-ci a lieu²³. En effet, nous constatons une augmentation ou une diminution de la vitesse de distribution du médicament selon que le médicament soit liposoluble, lipophile ou hydrosoluble ;
- La diminution de la fonction rénale est l'un des changements pharmacocinétiques les plus importants liés au vieillissement de la population²⁴ même si la diminution de cette fonction rénale varie d'une personne à l'autre. Ce changement va avoir une grande conséquence qui est la réduction de l'excrétion rénale de beaucoup de médicaments.

Absorption	Diminution de la sécrétion acide gastrique Diminution de la vitesse de vidange gastrique Diminution de la motilité gastrointestinale Diminution du débit sanguin Diminution de la surface d'absorption
Distribution	Diminution de la masse corporelle Diminution de l'eau corporelle Diminution de l'albuminémie Diminution de la vascularisation tissulaire Augmentation relative de la masse grasseuse Augmentation de α 1-glycoprotéine acide
Métabolisme	Diminution de la masse hépatique Diminution du flux sanguin hépatique Diminution du pouvoir métabolique hépatique
Excretion	Diminution du flux sanguin rénal Diminution de la filtration glomérulaire Diminution de la fonction tubulaire

Tableau 5 : Principales modifications physiologiques dues à l'âge pouvant modifier la pharmacocinétique (J. Mark Ruscin & S.A. Linnebur, 2018)

²¹ *Idem*

²² F. Musuamba Tshinanu (2020)

²³ J. Mark Ruscin & S.A. Linnebur (2018)

²⁴ *Idem*

Aucune de ces modifications physiologiques liée à l'âge n'est prise en compte lors de la réalisation des essais cliniques : en effet, ceux-ci sont toujours effectués sur des patients adultes homogènes. Il résulte de cette absence de considération pour les besoins spécifiques des personnes âgées, une médication au dosage trop important ou insuffisant. Différentes méthodes d'adaptation de posologie sont néanmoins facilement envisageables²⁵ :

- Une administration intermittente, particulièrement pertinente pour les médicaments à longue demi-vie susceptibles de se stocker dans les masses graisseuses ;
- Une augmentation des intervalles d'administration ;
- Une diminution de la dose d'entretien en tenant compte de l'âge et du débit de filtration glomérulaire.

1.1.3. ENVIRONNEMENT ET ACCÈS AUX SOINS DE SANTÉ

Même si dans les points précédents nous avons bien démontré que la génétique était une des causes principales de l'hétérogénéité chez les personnes âgées tout comme la modification physiologique, l'environnement physique et social reste un facteur important qui influence le vieillissement²⁶. En effet, dans l'enquête SHARE de 2018, les données démontrent que l'état de fragilité de la personne âgée est proportionnel au sexe, à l'âge mais aussi au niveau d'éducation²⁷.

Ainsi une femme âgée peu scolarisée aura plus de risques qu'un autre profil dans la société²⁸. Or, comme l'explique l'étude de l'Organisation mondiale de la Santé, en 2050, 80 pour cent des personnes âgées seront localisées dans des pays à revenu faible ou intermédiaire²⁹. De plus, l'accès aux soins de santé reste une démarche primordiale et essentielle au diagnostic de fragilité et de syndrome gériatrique. Cette explication permet de comprendre pourquoi nous pouvons constater une différence d'espérance de vie de 18,1 ans entre les pays pauvres et les riches³⁰.

²⁵ F. Musuamba Tshinanu (2020)

²⁶ L'Organisation mondiale de la Santé, Vieillesse et santé (2021)

²⁷ D. Nguyen (2018)

²⁸ D. Nguyen (2018)

²⁹ L'Organisation mondiale de la Santé, Vieillesse et santé (2021)

³⁰ L'Organisation mondiale de la Santé, Les inégalités en matière d'accès aux services de santé sont à l'origine de l'écart d'espérance de vie (2019)

On voit donc se profiler à l’horizon un cercle vicieux, où ce sont les régions avec le plus de facteurs environnementaux propices à la création de personnes fragilisées qui abriteront la grande majorité de la population la plus propice à basculer dans une situation fragile.

2. LES BENZODIAZÉPINES ET Z-DRUG

Dans ce second chapitre, nous allons vous présenter la classe des benzodiazépines et des Z-drug et plus particulièrement leur indication, pharmacodynamie, pharmacocinétique et pour finir leurs effets indésirables.

Les benzodiazépines et Z-drug sont des médicaments dont l’utilisation est très fortement généralisée en Belgique³¹. En effet, selon l’enquête menée par l’Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (AFMPS)³², leur usage déjà controversé n’a fait qu’augmenter à la suite de la pandémie de Covid-19 majorant de 6 pour cent leur utilisation en Belgique (18 pour cent en 2020 contre 12 pour cent en 2018). Il est également important de constater que leur consommation est plus élevée chez les femmes de plus de 75 ans qui constituent à elles seules 38 pour cent de la population utilisatrice en Belgique³³.

Il est intéressant de mettre cette surreprésentation des femmes de plus de 75 ans en parallèle avec le fait que ce même groupe démographique est le plus à même d’être catégorisé comme fragile (cf. point 1.1.1) avec toutes les implications que cela peut avoir au niveau du syndrome gériatrique et du risque de chute.

Paradoxalement, même si l’utilisation de ces médicaments augmente, la quantité de doses unitaires délivrée quotidiennement dans les pharmacies belges est quant à elle en diminution, passant de 1,26 million en 2016 à 1,14 million en 2020³⁴. Ces chiffres restent cependant élevés et inquiétants.

³¹ *Le World Benzo Awareness Day sensibilise à la consommation de somnifères et calmants* (2021)

³² *Idem et Une enquête sur les médicaments contre les troubles du sommeil révèle la nécessité d’un meilleur suivi médical | AFMPS* (2021)

³³ *Le World Benzo Awareness Day sensibilise à la consommation de somnifères et calmants* (2021)

³⁴ *Le World Benzo Awareness Day sensibilise à la consommation de somnifères et calmants* (2021)

2.1. LES BENZODIAZÉPINES

2.1.1. GÉNÉRALITÉS

La première benzodiazépine, la chlordiazépoxyde a été découverte dans le milieu du XXème siècle par le docteur Leo H. Sternbach³⁵ né dans l'actuelle Croatie³⁶. Mais c'est par la découverte du diazépam qu'il révolutionna le traitement de l'anxiété³⁷. Son but initial était de remplacer les barbituriques, considérés alors comme dangereux, avec un médicament tranquilisant dépourvu de propriété sédative, tolérance et d'un potentiel de dépendance³⁸. Cependant, une fois ce type de médicaments devenu populaire et son utilisation répandue, il s'est avéré que la tolérance ainsi que la dépendance faisaient bel et bien partie de leurs effets indésirables³⁹. En effet, une dépendance peut être constatée après seulement deux semaines d'utilisation⁴⁰.

Désormais, il existe sur le marché plus d'une cinquantaine de benzodiazépines différentes dont les plus utilisées sont : l'alprazolam, le bromazépam et le clobazépam⁴¹.

2.1.2. INDICATIONS

Les benzodiazépines restent encore très fréquemment prescrites dans diverses indications, la liste de celles-ci a été changée et adaptée au cours des dernières années selon les découvertes et les recherches⁴². Comme indiqué dans le répertoire commenté des médicaments « *les benzodiazépines possèdent quatre indications : l'insomnie, l'anxiété, la spasticité, la dystonie, la myoclonie et l'épilepsie* »⁴³.

Afin de faciliter la distinction des différentes benzodiazépines et de leurs différentes actions, un modèle en étoile à cinq branches a été mis au point avec, sur chacune des branches, une des cinq actions des benzodiazépines⁴⁴ :

³⁵Sternbach (1979)

³⁶Oransky (2005)

³⁷Miller & Gold (1990)

³⁸Miller & Gold (1990)

³⁹Miller & Gold (1990)

⁴⁰*Le World Benzo Awareness Day sensibilise à la consommation de somnifères et calmants* (2021)

⁴¹*Benzodiazépines* (2018)

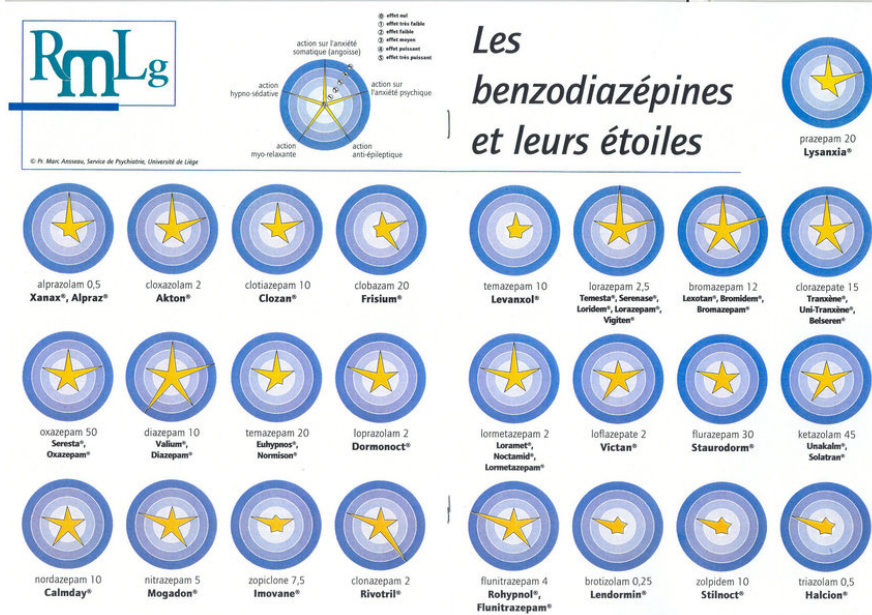
⁴²Cloos et Bocquet (2013)

⁴³CBIP, (2021)

⁴⁴Cloos et Bocquet (2013)

- Action anxiolytique somatique ;
- Action anxiolytique psychique (action amnésiante) ;
- Action hypnosédative ;
- Action myorelaxante ;
- Action antiépileptique.

Figure 4 : modèle en étoile des benzodiazépines (Cloos et Bocquet, 2013)



Cependant, que ce soit pour l'insomnie ou les troubles anxieux, l'utilisation de benzodiazépines n'est pas l'un des premiers choix⁴⁵ selon les guidances actuelles⁴⁶. En effet, les benzodiazépines étant des inducteurs de sommeil du fait de leur action hypnosédative, elles ne seront que peu conseillées lors d'insomnie en milieu ou fin de nuit⁴⁷. Or, celle-ci représente la majorité des insomnies chez les personnes âgées⁴⁸. Toutefois, dans le traitement de certaines formes de dépression, les benzodiazépines pourront être utilisées en complément aux antidépresseurs lors des premières semaines de traitement au vu du temps d'attente entre l'administration et les premiers effets des antidépresseurs⁴⁹.

Si malgré tout, l'utilisation d'un sédatif, hypnotique ou anxiolytique ne peut être évitée, le premier choix se tournera vers les benzodiazépines au vu de leur efficacité mais aussi de leur

⁴⁵ Cloos et Bocquet (2013)

⁴⁶ Ashton (1994)

⁴⁷ Cloos et Bocquet (2013)

⁴⁸ Cloos et Bocquet (2013)

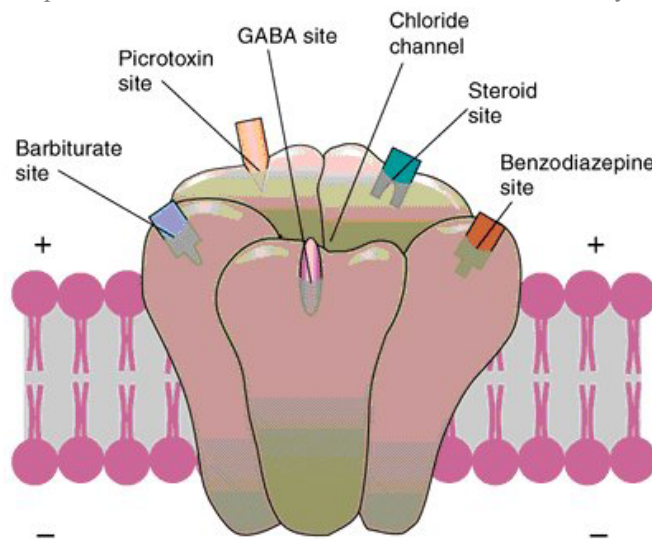
⁴⁹ CBIP, (2021)

faible risque de toxicité en cas de surdosage à contrario des barbituriques⁵⁰. Les guidances conseillent néanmoins une utilisation des benzodiazépines avec un dosage le plus faible possible ainsi qu'une courte durée de traitement afin d'éviter tout risque de dépendance comme expliqué au chapitre précédent mais aussi les effets indésirables (développés dans un chapitre postérieur)⁵¹.

2.1.3. PHARMACODYNAMIE

Le récepteur GABA_α est un complexe protéique hétéropentamérique composé de cinq sous-unités (2 chaînes α, 2 chaînes β et 1 chaîne γ)⁵².

Figure 5 : récepteur GABA_α et les différents sites de fixation Haefely et al., (1993)



Ce récepteur transmembranaire est situé principalement dans le cerveau ainsi que dans la moelle épinière⁵³. C'est un canal perméable aux ions chlorures modulé par l'acide-γ-aminobutyrique (ci-après GABA), il est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central au niveau présynaptique et postsynaptique⁵⁴. Lorsque GABA active le récepteur GABA_α via une liaison au site de fixation primaire, l'ouverture de ce récepteur permet une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions chlorures et, suite à cela, une hyperpolarisation favorisant une action anxiolytique, hyposédative, anticonvulsivant, amnésiante et myorelaxante⁵⁵.

⁵⁰ CBIP, (2021)

⁵¹ Ashton (1994)

⁵² Benzodiazépines (2018)

⁵³ Diazepam : Uses, Interactions, Mechanism of Action (2005) (la traduction est de nous)

⁵⁴ Haefely et al., (1993) (la traduction est de nous)

⁵⁵ Diazepam : Uses, Interactions, Mechanism of Action (2005) (la traduction est de nous)

Le récepteur GABA_α possède également d'autres sites de fixation secondaires dont l'un d'entre eux est spécifique aux benzodiazépines sur les sous-unités α⁵⁶, médicaments décrits comme « *dépresseurs du système nerveux central* »⁵⁷. La formation du complexe récepteur GABA_α - benzodiazépine permet de potentialiser l'affinité de GABA à son site de fixation primaire et d'augmenter les effets pharmacologiques liés et propres à chaque benzodiazépine⁵⁸. Ceux-ci sont, pour rappel, l'action anxiolytique somatique, l'action amnésiante, l'action hypnotique-sédative, l'action myorelaxante, et l'action antiépileptique⁵⁹.

2.1.4. PHARMACOCINÉTIQUE

Les différences qui peuvent être constatées entre les différentes benzodiazépines ne sont pas liées à leur pharmacodynamie mais bien à leur pharmacocinétique. Celle-ci a un effet sur la durée d'action, le délai, l'intensité ainsi que l'indication⁶⁰.

a. ABSORPTION

Les benzodiazépines sont prises par voie orale et absorbées rapidement⁶¹ dans un milieu alcalin au niveau du tractus gastro-intestinal et plus précisément dans le duodénum⁶². L'absorption des benzodiazépines peut cependant être retardée ou modifiée à la prise de repas trop riches ainsi que par d'autres causes liées aux modifications physiologiques chez les personnes âgées comme expliqué dans le point 1.1.2 (la pharmacodynamie et la pharmacocinétique).

b. DISTRIBUTION

L'albumine, une protéine est la principale liaison des benzodiazépines et varie de 75 pour cent à 95 pour cent⁶³. Cette liaison protéique influence particulièrement l'excrétion des benzodiazépines ainsi que leur durée d'action.

La variabilité du délai d'action des benzodiazépines est influencée par la lipophilie des structures de la molécule. En effet, c'est celle-ci qui régule le passage de la barrière hémato-

⁵⁶ Haefely et al., (1993)

⁵⁷ Haefely et al., (1993)

⁵⁸ Benzodiazépines (2018)

⁵⁹ Benzodiazépines (2018)

⁶⁰ CBIP, (2021)

⁶¹ Benzodiazépines (2018)

⁶² *Diazepam : Uses, Interactions, Mechanism of Action* (2005) (la traduction est de nous)

⁶³ Benzodiazépines (2018)

encéphalique et, partant, leur capacité à exercer leur rôle en fixant le site d'action, le récepteur GABA_α.

La distribution peut, tout comme l'absorption, être modifiée selon la personne. Les benzodiazépines passent la barrière hémato-placentaire ainsi que dans le lait⁶⁴.

c. MÉTABOLISME

La métabolisation se fait principalement au niveau hépatique⁶⁵ et varie selon la structure de la molécule⁶⁶.

La biotransformation peut donner des métabolites actifs comme c'est, par exemple, le cas pour le diazépam qui est métabolisé en trois métabolites actifs : le N-desméthyldiazépam, le témazépam et l'oxazépam⁶⁷.

Cependant, certaines benzodiazépines ne subissent pas de biotransformation et s'éliminent telles quelles dans les urines⁶⁸.

d. ÉLIMINATION

L'excrétion rénale est la principale élimination des métabolites actifs ou parents⁶⁹. La vitesse d'élimination (temps de demi-vie) est variable selon les benzodiazépines. La variabilité de la demi-vie ainsi que la présence ou non d'un métabolite actif permet donc de classer les benzodiazépines selon trois actions différentes⁷⁰ chacune liée à une indication recommandée :

<u>Durée d'action</u> ⁷¹	<u>Temps de demi-vie</u> ⁷²	<u>Indications recommandées</u>	<u>Benzodiazépines</u> ⁷³
Courte	< 10h	Hypnotique	Triazolam, midazolam
Intermédiaire	> 10h – 20h	Hypnotique Anxiolytique	Alprazolam, bromazépam, brotizolam, clotiazépam,

⁶⁴ Benzodiazépines (2018)

⁶⁵ Benzodiazépines (2018)

⁶⁶ Donzé (2019)

⁶⁷ Résumé des caractéristiques du produit : Diazépam (2020)

⁶⁸ Benzodiazépines (2018)

⁶⁹ Benzodiazépines (2018)

⁷⁰ Donzé (2019), Dogné et al. (2020)

⁷¹ Dogné et al. (2020)

⁷² Dogné et al. (2020)

⁷³ Dogné et al. (2020)

			loprazolam, lorazépam, lométazépam et oxazépam
Longue	> 20h	Anxiolytique	Clobazam, clonazépam, clorazépate, flunitrazépam, diazépam, flurazépam, loflazépate d'éthyle, nitrazépam, nordazépam et prazépam

Tableau 6 : Classification des benzodiazépines selon la durée d'action

L'élimination comme toutes les étapes de la pharmacocinétique, est sujette à des variations interindividuelles⁷⁴. Ainsi les modifications chez les personnes âgées, les insuffisants rénaux ainsi que les insuffisants hépatiques entraînent une diminution du temps de demi-vie⁷⁵. Cette diminution a un effet direct sur la vitesse d'élimination qui diminue, augmentant ainsi la durée d'action du benzodiazépine pris⁷⁶.

2.1.5. EFFETS INDÉSIRABLES

Les benzodiazépines, au vu de leur mécanisme d'action, ne provoquent que peu d'effets indésirables. Néanmoins, l'utilisation des benzodiazépines peut avoir une répercussion problématique sur la vie du consommateur même si l'issue fatale n'est que rarement rencontrée lors d'une utilisation seule de benzodiazépines⁷⁷. Il est important de spécifier qu'il existe une consommation récréative⁷⁸ augmentant, naturellement, ainsi les effets indésirables de ces médicaments. Contradictoirement, ceux-ci peuvent être également utilisés lors des sevrages des personnes dépendantes⁷⁹.

La consommation de benzodiazépines aux doses thérapeutiques induit tout de même des effets indésirables, le plus fréquemment lors d'utilisation chronique du fait de l'action continue des effets pharmacologiques⁸⁰. Ce phénomène explique la prudence ainsi que l'important suivi

⁷⁴ *Benzodiazépines* (2018)

⁷⁵ *Benzodiazépines* (2018)

⁷⁶ *Benzodiazépines* (2018)

⁷⁷ *Benzodiazépines* (2021)

⁷⁸ Ashton (1995) (la traduction est de nous), Moser-Kamm (2020)

⁷⁹ Olsen (1981) (la traduction est de nous)

⁸⁰ Lader & Morton (1991) (la traduction est de nous)

médical de la part du médecin mais aussi du pharmacien lors de la délivrance de ces médicaments.

Lors d'une utilisation aiguë, les benzodiazépines sont majoritairement responsables d'une dépression du système nerveux central et d'une somnolence⁸¹ majorée lors de prise d'alcool ou d'autres molécules agissant sur le système nerveux central⁸². D'autres effets secondaires ont été relatés comme : des troubles mnésiques (amnésie aiguë)⁸³, des effets stimulants paradoxaux (agressivité, anxiété, violence, etc.) dus à l'inhibition des tendances comportementales⁸⁴ mais aussi une inhibition cognitive et psychomotrice (ataxie, confusion, etc.)⁸⁵.

Lors d'une utilisation à long terme, il peut relater une altération de la structure du cerveau⁸⁶, une augmentation des risques de chutes et de fractures très souvent problématiques chez les personnes âgées⁸⁷ mais aussi, comme expliqué ci-dessus un problème de dépendance et une manifestation de sevrage lors de l'arrêt de benzodiazépines⁸⁸.

À la suite de l'énumération des effets secondaires, il est plus facile de comprendre que l'utilisation des benzodiazépines chez les personnes âgées reste déconseillée pour une durée de plus de quatre semaines selon les critères STOPP⁸⁹. En effet, à la suite des changements physiologiques de la personne âgée, le temps de demi-vie des benzodiazépines augmente considérablement pouvant par exemple tripler pour le diazépam. C'est pour cela que, lors de la prescription de benzodiazépines, il sera préférable de favoriser des benzodiazépines à courte durée d'action.

⁸¹ Cloos et Bocquet (2013)

⁸² Cloos et Bocquet (2013)

⁸³ *Benzodiazépines* (2018)

⁸⁴ Ashton (1995) (la traduction est de nous)

⁸⁵ *Benzodiazépines* (2021)

⁸⁶ *Les Benzodiazépines : Comment agissent-elles et comment s'en sevrer* (s. d.)

⁸⁷ Cloos et Bocquet (2013)

⁸⁸ *Benzodiazépines* (2021)

⁸⁹ Boland et al., (2015)

2.2. Z-DRUG

2.2.1. GÉNÉRALITÉS

Les Z-drug sont des médicaments apparentés aux benzodiazépines, comme elles, elles ont été l'objet de l'enquête menée par l'AFMPS.

En Belgique, nous avons deux molécules disposant de l'autorisation de mise sur le marché⁹⁰ : zolpidem et zopiclone. Ces deux molécules seront au cœur des sous-chapitres suivants. Elles présentent de nombreuses similitudes avec les benzodiazépines mais également des différences et spécificités qui méritent d'être analysées et présentées.

2.2.2. INDICATION

La seule indication des Z-drug est, selon le CBIP, l'insomnie⁹¹. Elles vont permettre de diminuer le temps d'endormissement et le nombre de réveils durant la nuit tout en augmentant la durée du sommeil⁹².

Cette spécificité sera expliquée davantage dans le sous-chapitre consacré à la pharmacodynamie.

2.2.3. PHARMACODYNAMIE

Les Z-drug sont aussi, tout comme les benzodiazépines, des agonistes du récepteur GABA _{α} dont la chaîne α est le site d'action préférentielle⁹³. Il existe six sous-unités différentes à la chaîne α , certaines d'entre-elles auront une responsabilité dans l'effet pharmacologique rencontré par la suite⁹⁴ :

- Sous unité α_1 : effets sédatifs et amnésiques ;
- Sous unité α_2 et α_3 : effets anxiolytiques ;
- Sous unité α_5 : effets sur l'apprentissage et la mémoire.

⁹⁰ *Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)* (2021)

⁹¹ *Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)* (2021)

⁹² *Zolpidem : Uses, Interactions, Mechanism of Action* (2005) (la traduction est de nous)

⁹³ Besson (2014)

⁹⁴ Hood et al., (2014) (la traduction est de nous)

Figure 6 : récepteur GABA_A (Jacobs et al. 2008)

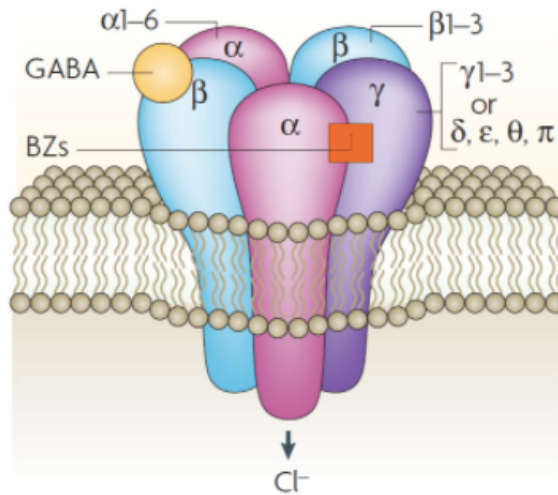
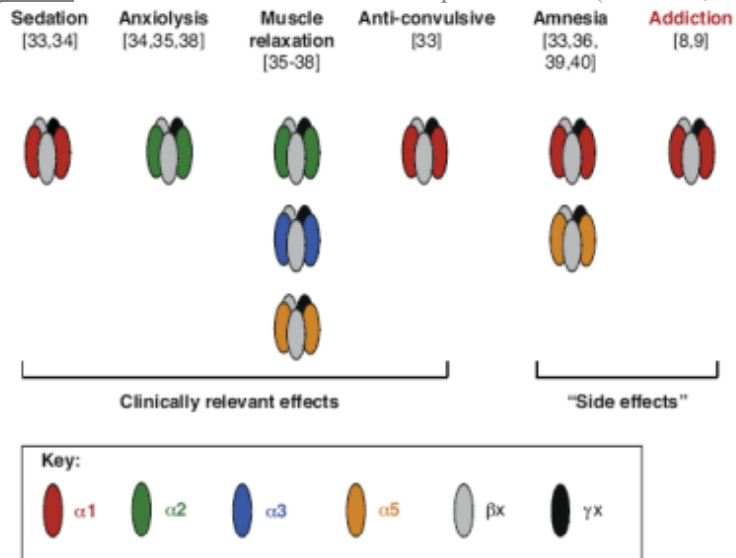


Figure 7 : Sous unités de la chaîne α du récepteur GABA_A (Tan et al., 2011)



Ces sous-unités ont permis de distinguer deux catégories de récepteurs⁹⁵:

- Récepteur BZ1 qui dispose de la sous-unité α_1 ;
- Récepteur BZ2 qui dispose de la sous-unité α_2 α_3 et α_5 .

Les Z-drug, contrairement aux benzodiazépines qui sont non-sélectives, seront plus sélectives à la sous-unité α_1 expliquant ainsi leur unique indication dans l'insomnie.

⁹⁵ Hood et al., (2014) (la traduction est de nous)

2.2.4. PHARMACOCINÉTIQUE

a. ABSORPTION

La résorption des deux Z-drug, selon le résumé des caractéristiques de ces deux produits, s'effectue de façon identique : une prise orale avant le coucher en s'assurant d'avoir un minimum préalable de huit heures de sommeil et ce afin d'éviter un effet amnésique au lendemain de la prise.

Il est intéressant de préciser que la prise chez les personnes âgées doit préférentiellement débiter par un demi-cachet afin de respecter le principe du « *Start low, Go slow* »⁹⁶.

b. DISTRIBUTION

Le zolpidem ainsi que le zopiclone se lient à des protéines plasmatiques, comme décrit dans le résumé des caractéristiques des produits (RCP) à raison de 92 pour cent et 45 pour cent respectivement.

c. MÉTABOLISME

Contrairement à certaines molécules des benzodiazépines, les Z-drug ne se métabolisent pas en métabolites actifs⁹⁷. Ils subiront bien évidemment une biotransformation au niveau hépatique mais ne deviendront pas des métabolites actifs⁹⁸.

d. ÉLIMINATION

Selon le RCP, la principale élimination des Z-drug se fait par excrétion rénale, à raison de 56 pour cent pour le zolpidem et 80 pour cent pour le zopiclone. Une excrétion via les fèces est aussi présente à raison de 37 pour cent et 6 pour cent respectivement.

Les Z-drug disposent d'une courte durée d'action en raison de leur temps de demi-vie⁹⁹ :

⁹⁶ Shi & Klotz, (2011)

⁹⁷ *Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)* (2021)

⁹⁸ Salvà & Costa (1995) ; *Zopiclone : Uses, Interactions, Mechanism of Action* (2005) (la traduction est de nous)

⁹⁹ *Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)* (2021)

<u>Z-drug</u> ¹⁰⁰	<u>Temps de demi-vie</u> ¹⁰¹	<u>Indication</u> ¹⁰²
Zolpidem	2 h	Hypnotique
Zopiclone	5 – 6 h	Hypnotique

Tableau 7 : Temps de demi-vie des Z-drug

Il est important de noter qu'une diminution de la clairance en raison de l'âge ou d'une insuffisante hépatique aura une conséquence importante sur le temps de demi-vie de la molécule. En effet, par exemple, pour le cas du zopiclone cela peut augmenter jusqu'à douze heures son temps de demi-vie¹⁰³.

2.2.5. EFFETS INDÉSIRABLES

En raison de leur mécanisme d'action identique aux benzodiazépines, les Z-drug présentent la même répercussion sur la vie du consommateur : une dépression du système nerveux central. Il convient également d'indiquer que leur utilisation dans le sevrage n'est pas indiquée et qu'une parasomnie peut être constatée en plus des autres effets indésirables¹⁰⁴.

Tout comme les benzodiazépines, les effets indésirables des Z-drug sont souvent relatés lors d'une utilisation chronique ou supérieure aux doses recommandées. Par exemple, une utilisation continue de zolpidem avec un dosage supérieur à dix milligrammes pour une personne âgée ou un patient insuffisant hépatique peut avoir des effets indésirables importants¹⁰⁵, comme une amnésie antérograde. Néanmoins, il n'y a pas d'évidence significative lors d'une utilisation aux doses thérapeutiques selon le label du zolpidem approuvé par la Food and Drug Administration (FDA)¹⁰⁶.

Cependant, lors d'une utilisation aux doses thérapeutiques, certains effets indésirables peuvent être déjà présents comme la parasomnie¹⁰⁷, la somnolence diurne ou encore une sensation d'engourdissement ou d'étourdissement. De tels effets sont présents à raison de plus d'un patient sur dix selon le RCP des deux médicaments.

¹⁰⁰ Besson (2014)

¹⁰¹ Besson (2014)

¹⁰² *Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)* (2021)

¹⁰³ *Zopiclone : Uses, Interactions, Mechanism of Action* (2005) (la traduction est de nous)

¹⁰⁴ *Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)* (2021)

¹⁰⁵ *Folia : Zolpidem et autres hypnotiques* (2014)

¹⁰⁶ *Zopiclone : Uses, Interactions, Mechanism of Action* (2005) (la traduction est de nous)

¹⁰⁷ *Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs)* (2021)

Il est aussi important de prendre en considération le fait que d'autres effets indésirables sont pointés du doigt quant à leur implication dans les chutes.

3. LES CHUTES

La chute, un des syndromes gériatriques¹⁰⁸, peut être définie comme le fait pour une personne, suite à un événement inattendu, de se retrouver au sol ou à un niveau plus bas¹⁰⁹. Cependant, cette définition très générique ne correspond pas nécessairement à l'idée que la plupart des personnes associent à la notion de chute¹¹⁰. Ainsi, le manque de difficulté à se relever ou l'absence de dommage physique font que les personnes victimes de chute ont tendance à minimiser l'importance de celle-ci et ne la relatent pas. Et pourtant, à la suite d'une première chute même sans séquelle physique ou physiologique, 50 pour cent des chuteurs feront à nouveau l'objet d'une chute¹¹¹.

Menace pour la vie, la santé et l'indépendance, la chute¹¹² n'est cependant pas une fatalité en soi. Elle constitue plutôt le sommet de l'iceberg dont l'analyse des profondeurs nous révélerait bien d'autres problèmes sous-jacents. Leur prise en compte permettrait de mettre en place les moyens de prévention des chutes chez les personnes âgées.

3.1. LES CHUTES CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

Préoccupation majeure de la santé publique, plus de 80 pour cent des hospitalisations des personnes de plus de 65 ans sont dues à des chutes¹¹³. Elles correspondent à la cinquième cause de décès chez les personnes âgées¹¹⁴.

Chaque année, de 30 pour cent à 40 pour cent des personnes de plus de 65 ans sont victimes d'une chute¹¹⁵, ceci est d'autant plus inquiétant que ce pourcentage augmente avec l'âge¹¹⁶ pour atteindre plus de 50 pour cent chez les personnes âgées de plus de 80 ans¹¹⁷.

¹⁰⁸ Voir 1.1.1 état de fragilité et syndrome gériatrique

¹⁰⁹ Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹¹⁰ Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹¹¹ Tinetti & Kumar (2010) (la traduction est de nous)

¹¹² Michael et al. (2010) (la traduction est de nous)

¹¹³ Kannus et al. (2005) (la traduction est de nous)

¹¹⁴ Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

¹¹⁵ Michael et al. (2010) (la traduction est de nous)

¹¹⁶ Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹¹⁷ Tinetti & Kumar (2010) (la traduction est de nous)

La prévalence des chutes est plus importante chez les enfants et les athlètes. Cependant, au vu des maladies cliniques et au changement physiologique dus à l'âge, la chute est plus dangereuse chez les personnes âgées avec des conséquences au niveau de la morbidité et de la mortalité¹¹⁸. Celle-ci va ainsi dépendre de la fragilité, des facteurs de risque et du manque de réactivité¹¹⁹.

3.2. FACTEURS DE RISQUE

Un facteur de risque est défini comme « *une caractéristique retrouvée de manière significative plus souvent chez les personnes qui subissent par la suite un événement indésirable que chez les individus qui ne vivent pas l'événement* »¹²⁰. Il est ainsi important de comprendre les facteurs de risque afin de mieux les prévenir.

Il existe trois groupes de facteurs de risque de chute¹²¹ :

<u>Intrinsèques</u>	<u>Extrinsèques</u>	<u>Situationnels</u>
<ul style="list-style-type: none"> - Age*, sexe (femme)* - Équilibre, force musculaire et mobilité. - Peur de tomber - Troubles visuels - Conditions médicales (troubles de la marche et de l'équilibre, déficits cognitifs*, etc.) - Vertiges - Antécédents de chute* 	<ul style="list-style-type: none"> - Environnement (tapis, manque d'éclairage, obstacle, etc.) - Chaussures inadaptées - Moyens auxiliaires inadaptés - Médicaments (BZD, etc.) 	<ul style="list-style-type: none"> - <u>À domicile</u> Escaliers, salle de bain inadaptée, se baisser pour ramasser un objet par terre, etc. - <u>À l'extérieur</u> Promener le chien, etc.
<p>* Les facteurs en gras sont ceux non-modifiables à contrario des autres</p>		

Tableau 8 : facteurs de risque dans la chute chez les personnes âgées (Rubenstein & Josephson ; 2006)

¹¹⁸ Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

¹¹⁹ Rubenstein & Josephson (2006) (la traduction est de nous)

¹²⁰ Rubenstein & Josephson (2006) (la traduction est de nous)

¹²¹ Rubenstein & Josephson (2006) (la traduction est de nous)

En effet, différents facteurs favorisent le risque de chute comme par exemple¹²² :

- Un octogénaire a un risque de chute multiplié par quatre ;
- La prise de benzodiazépine augmente de plus de 50 pour cent le risque de chute ;
- Un risque de chute quatre fois plus important lors d'une faiblesse musculaire.

À l'aide de la présence ou non des facteurs de risque (déficit cognitif, dysfonctionnement de la mobilité, incontinence, maladie chronique, déficit sensoriel, médication et l'historique des chutes), il est possible de classer les personnes âgées selon trois types distincts : faible risque de chute, risque de chute médium et risque de chute élevé¹²³. Ceci permet la mise en place d'interventions préventives adaptées aux personnes présentant un risque élevé de chute¹²⁴.

3.3. CONSÉQUENCES

Une chute, pour une personne âgée, peut entraîner des conséquences graves. Pour les personnes appartenant à cette tranche démographique, 20 pour cent des chutes demandent une attention médicale¹²⁵ avec dans 5 pour cent à 10 pour cent des cas des conséquences majeures comme une fracture¹²⁶ (tandis que 50 pour cent résultent uniquement sur des blessures mineures¹²⁷). La probabilité qu'une chute découle sur une issue fatale ne doit pas être exclue, et celle-ci augmente même avec le vieillissement du patient¹²⁸ : passant de 1 pour cent pour la tranche d'âge comprise entre 65 ans et 74 ans à plus de 14,7 pour cent pour la tranche d'âge débutant à 80 ans.

Les conséquences d'une chute ne se limitent pas aux éventuelles fractures et autres séquelles physiques, il y a également une dimension physiologique très importante dont il faut tenir compte¹²⁹. Plus de 20 pour cent des personnes âgées ayant vécu une chute développent un syndrome post-chute¹³⁰ se manifestant pas une peur de tomber à nouveau ce qui entraîne une

¹²² Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

¹²³ Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

¹²⁴ Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

¹²⁵ Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹²⁶ Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

¹²⁷ Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

¹²⁸ Michael et al. (2010) (la traduction est de nous)

¹²⁹ Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹³⁰ Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

diminution de la confiance¹³¹. Cette perte de confiance va elle-même entraîner une baisse des activités¹³² pouvant conduire à un isolement social, un déclin fonctionnel mais également à une dépression¹³³.

3.3.1. FRACTURE DU COL DU FÉMUR

Bien que 10 pour cent des chutes résultent en une fracture¹³⁴, seulement 1 pour cent de celles-ci mènent à une fracture du col du fémur¹³⁵. Mais il est important de signaler que cet unique pour cent représente à lui seul 95 pour cent de la totalité des fractures recensées du col du fémur¹³⁶.

Parmi les patients victimes d'une fracture du col du fémur, 50 pour cent présentent un syndrome de post-chute avec comme conséquence une peur de participation aux exercices de réhabilitation, diminuant ainsi leur mobilité tout en augmentant leur risque de mortalité et d'institutionnalisation¹³⁷. En effet, une variation importante existe quant à l'échec de guérison d'une fracture du col du fémur pouvant échouer de 25 pour cent à 75 pour cent¹³⁸.

3.4. MOYENS DE PREVENTIONS

Afin de diminuer le risque de chute, différentes solutions multidisciplinaires ont été mises en place¹³⁹. Il existe dorénavant des moyens permettant la diminution de ces chutes, ceux-ci peuvent consister en :

- Une identification des risques favorisant les chutes¹⁴⁰ ainsi qu'un programme d'éducation à ceux-ci¹⁴¹ ;
- Une utilisation d'un protecteur de hanche mais avec peu de compliance¹⁴² ;
- Un historique des chutes¹⁴³ ;

¹³¹ Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹³² Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹³³ Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

¹³⁴ Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹³⁵ Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

¹³⁶ Vieira et al. (2016) (la traduction est de nous)

¹³⁷ Visschedijk et al. (2010) (la traduction est de nous)

¹³⁸ Rubenstein & Josephson (2002) (la traduction est de nous)

¹³⁹ Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹⁴⁰ Rubenstein & Josephson (2006) (la traduction est de nous)

¹⁴¹ Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹⁴² Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

¹⁴³ Rubenstein & Josephson (2006) (la traduction est de nous)

- Un programme d'exercices reposant principalement sur le Tai-chi¹⁴⁴, une technique asiatique de relaxation ayant démontré une diminution du risque de chute de 43 pour cent¹⁴⁵ ;
- Une adaptation de la médication avec une revue de celle-ci¹⁴⁶ et l'élimination des médicaments non nécessaires¹⁴⁷ (voir 3.5) ;
- Un test de la mobilité à l'aide du test « *Get up and go test* »¹⁴⁸ ;
- Une adaptation de l'environnement¹⁴⁹, permettant une diminution de 26 pour cent des risques de chute¹⁵⁰. Celle-ci comprend¹⁵¹ : l'installation de mains courantes dans les escaliers et la salle de bain, une augmentation de la luminosité notamment avec un éclairage automatique facilitant l'accès aux toilettes la nuit, etc.

3.5. L'IMPLICATION DES BENZODIAZÉPINES ET Z-DRUG

Comme expliqué dans les points précédents, la chute est l'un des effets secondaires liés à la prise de BZD et de Z-drug. De plus, la consommation de ces médicaments constitue un des facteurs de risque extrinsèques augmentant le risque de chute¹⁵². Ainsi, la prise de BZD et Z-drug a une implication significative sur les chutes chez les personnes âgées¹⁵³.

¹⁴⁴ Kannus et al. (2005) (la traduction est de nous)

¹⁴⁵ Lomas-Vega et al., (2017) (la traduction est de nous)

¹⁴⁶ Rubenstein & Josephson (2006) (la traduction est de nous)

¹⁴⁷ Tinetti & Kumar (2010) (la traduction est de nous)

¹⁴⁸ Tinetti & Kumar (2010) (la traduction est de nous)

¹⁴⁹ Gillespie et al. (2012) (la traduction est de nous)

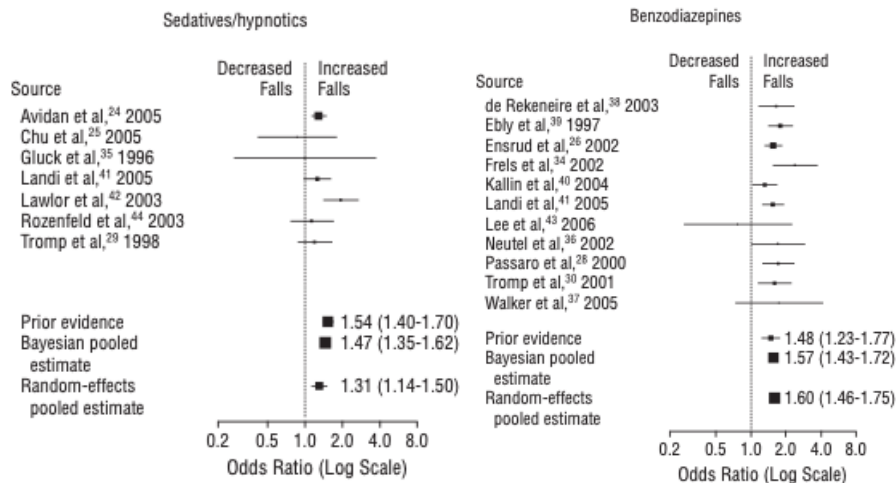
¹⁵⁰ Keall et al. (2015) (la traduction est de nous)

¹⁵¹ Keall et al. (2015) (la traduction est de nous)

¹⁵² Woolcott (2009) (la traduction est de nous)

¹⁵³ Woolcott (2009) (la traduction est de nous)

Figure 8 : Médicaments et chutes : résultats de la méta-analyse. OR et intervalles de confiance à 95 % sur une échelle logarithmique pour les données d'étude individuelles ou regroupées pour chaque classe de médicaments.



III. RÉSULTAT

1. REVUE SYSTÉMATIQUE ET MÉTA-ANALYSE DE K. DONNELLY ET AL. (2017)

Une revue systématique est une synthèse méthodique et objective visant à « résumer l'ensemble des connaissances de manière systématique et reproductible sur un sujet précis »¹⁵⁴. Son objectif est de répondre à une question clinique tout en collectant, analysant et synthétisant les données de manière critique¹⁵⁵. Pour cela, les recherches sont réalisées par un minimum de deux chercheurs indépendants sur plusieurs bases de données, en analysant la qualité des sources primaires et en excluant les études jugées comme ayant une qualité insuffisante.

Une méta-analyse est une revue systématique qui, à l'aide de tests statistiques, analyse un effet global lorsque le critère (outcome) est quantitatif¹⁵⁶.

Cette étude tente de mettre en évidence la relation entre l'usage de Z-drug et BZD, respectivement, et le risque de fracture du col du fémur. De plus, on examine si le risque varie avec une utilisation à plus long terme.

¹⁵⁴ Qu'est ce qu'une revue systématique ? (2018)

¹⁵⁵ Qu'est ce qu'une revue systématique ? (2018)

¹⁵⁶ Qu'est-ce qu'une méta-analyse ? (2022)

1.1. MÉTHODES

Premièrement, un protocole avec des critères d'inclusion a été mis en place dans cette méta-analyse afin de sélectionner les différentes études, celles-ci devaient répondre à l'ensemble de ces critères afin d'être incluses dans la revue :

- Être une étude randomisée, une étude cohorte ou une étude cas-contrôle ;
- Avoir comme *outcome* une fracture du col du fémur ou une fracture de fragilité avec, dans chacun des *outcomes*, un taux de fractures liées à la fracture du col du fémur égal ou supérieur 70 pour cent ;
- Porter sur des patients ayant reçu en prescription des benzodiazépines ou des Z-drug ou bien n'ayant pas reçu de telles prescriptions et étant compris dans la population non exposée ;
- Porter sur des patients ayant plus de 50 ans avec un âge moyen, pour l'ensemble de ces patients, supérieur à 65 ans ;
- Exclure les études utilisant de la clonazépam étant donné que celle-ci est souvent prescrite comme antiépileptique.

Les recherches ont été réalisées par deux chercheurs indépendants et réglant leurs discordances par discussion. Ceux-ci ont sélectionné des études uniquement rédigées en anglais et selon deux *databases*.

Le fait d'exclure les études réalisées dans une langue autre que l'anglais n'est pas sans répercussion. En effet, même si l'anglais est désormais le langage dominant dans le milieu scientifique, cette mesure a pour conséquence de priver d'accès à la revue toutes les recherches portant sur le sujet qui auraient été rédigées dans une des langues officielles de Belgique.

Les chercheurs classent les études selon trois grades : bon, passable et pauvre et recherchent un *outcome* délimité par la proportion de participants avec une fracture du col du fémur. Les caractéristiques d'éligibilité des études sont aussi définies et prennent en compte l'ajustement des facteurs de confusion afin d'éviter les biais de confusion.

	Selection (S)				Comparability (C)		Exposure /Outcome E/O			Sub Total assessment			Conclusion	
	1	2	3	4	1a	1b	1	2	3	S*	C ^Δ	E/O ^Δ		
Case Control Studies:														
(Berry et al. 2013)	*	*	*	*	*	*	*	No	*		Good	Good	Good	Good
(Chang et al. 2008)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Coutinho et al. 2008)	*	*	*	*	*	*	No	*	*		Good	Good	Good	Good
(Golden et al. 2010)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Hoffmann et al. 2006)	No	*	No	*	*	*	*	No	*		Fair	Good	Good	Fair
(Jensen et al. 1991)	*	*	*	*	*	*	No	Unclear	No		Good	Good	Poor	Poor
(Kang et al. 2012)	*	*	*	*	*	*	No	*	*		Good	Good	Good	Good
(Lichtenstein et al. 1994)	*	*	*	No	*	*	*	No	No		Good	Good	Poor	Poor
(Perreault et al. 2008)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Pierfitte et al. 2001)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Wang et al. 2001)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Zint et al. 2010)	*	*	No	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
	Selection (S)				Comparability (C)		Outcome (O)							
	1	2	3	4	1a	1b	1	2	3					
Cohort Studies:														
(Bakken et al. 2014)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Chan et al. 2010)	*	*	*	No	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Cummings et al. 1995)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Ensrud et al. 2003)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Finkle et al. 2011)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Guo et al. 1998)	*	*	*	*	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Huybrechts et al. 2011)	No	No	*	*	*	*	*	No	*		Fair	Good	Good	Fair
(Kragh et al. 2011)	*	*	*	No	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Thorell et al. 2014)	*	*	*	No	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good
(Wagner et al. 2004)	*	*	*	No	*	*	*	*	*		Good	Good	Good	Good

* Domain scored: 0–1 (Poor); 2 (Fair); 3+ (Good);

^Δ Domain scored: 0 (Poor); 1 (Fair); 2+ (Good).

* Domain acceptable

Tableau 9 : évaluation de la qualité des études (Karen Donnelly et al. 2017)

L'exposition ou non aux médicaments permet de distinguer deux groupes comportant eux-mêmes deux sous-groupes pouvant être comparés. En effet, le premier sous-groupe fera la comparaison entre des patients ayant reçu une prescription de benzodiazépines et des patients non exposés tandis que le deuxième sous-groupe fera la comparaison entre des patients ayant reçu une prescription de Z-drug et des patients non exposés.

La durée d'utilisation de la drogue sera aussi définie comme suit :

- Usage court : moins de quatorze jours ;
- Usage moyen : entre quinze jours et trente jours ;
- Usage à long terme : plus d'un mois ;
- Usage mixte : utilisation à moyen et long terme.

Ainsi, les chercheurs vont tenter de comparer le risque de fracture du col du fémur entre les patients exposés aux médicaments et ceux non exposés. Le risque relatif (RR) est défini comme la probabilité de la survenance d'un événement. Cependant, celui-ci ne peut être utilisé à lui seul pour tirer des conclusions d'un traitement. Ainsi l'intervalle de confiance de 95 pour cent est également utilisé dans le but de déterminer la réalité.

L'utilisation d'une étude non randomisée est autorisée si celle-ci possède des similitudes cliniques au niveau du contexte, de la population et de la médication. Toutefois, le fait de ne pas avoir de randomisation peut avoir un risque de biais comme des biais de sélections ou d'informations et influence les facteurs pronostiques.

Lors des revues systématiques, l'utilisation de *funnel plots* permet d'éliminer tous les risques de biais de publication. De plus, un test statistique, le test I^2 de Higgins est utilisé afin d'examiner le pourcentage de variation entre les études causées par une hétérogénéité plutôt que le hasard :

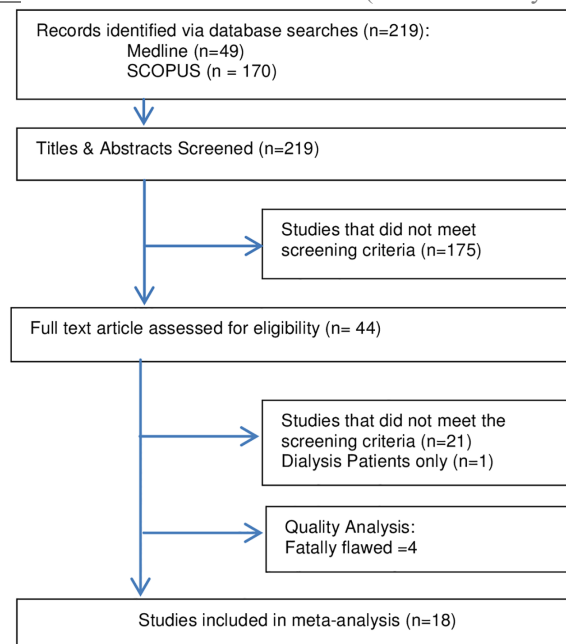
- $I^2 < 25\%$: hétérogénéité faible ;
- I^2 entre 25% et 50% : hétérogénéité modérée ;
- $I^2 > 50\%$ hétérogénéité importante.

Si I^2 est trop important, il est plus intéressant de se limiter à une revue systématique.

1.2. RÉSULTATS

Au départ, 219 études ont été identifiées mais seules 18 études sont finalement incluses. Elles ont été publiées entre 1995 et le 11 mai 2015 et toutes les études confondues possèdent une moyenne d'âge de 72 ans à 84,3 ans (plus de détails dans l'annexe n°1).

Figure 9 : schéma de sélection des études (Karen Donnelly et al. 2017)



Si nous observons le sous-groupe comparant les patients disposant d'une prescription aux benzodiazépines et ceux n'en disposant pas, nous constatons une augmentation du risque de fracture de la hanche lors d'une prescription de BZD (RR = 1,52 ; 95% IC 1,37 – 1,68 ; $P < 0,001$) ainsi qu'une hétérogénéité importante ($I^2 = 67\%$) expliquée par une variabilité des durées d'utilisation. Ainsi le risque de fracture est principalement dépendant de la durée d'utilisation :

Durée d'utilisation	Augmentation du risque de fracture	Risque relatif	Intervalle de confiance (95% IC)	P valeur	I ²
Courte	140%	2,40	1,88 – 3,05	< 0,001	27%
Medium	53%	1,53	1,22 -1,92	< 0,001	0%
Longue	20%	1,20	1,08 – 1,34	< 0,001	0%
Mixte	52%	1,52	1,35 – 1,71	< 0,001	59%

Tableau 10 : résultats statistiques BZD (Karen Donnelly et al. 2017)

Au vu d'une hétérogénéité importante de 59%, il est nécessaire d'exprimer avec prudence les résultats concernant la durée d'utilisation mixte. Afin d'investiguer la présence de biais de publication, un *funnel plot* a bien été réalisé.

Figure 10 : Funnel plot montrant les trois sous-groupes (Karen Donnelly et al. 2017)

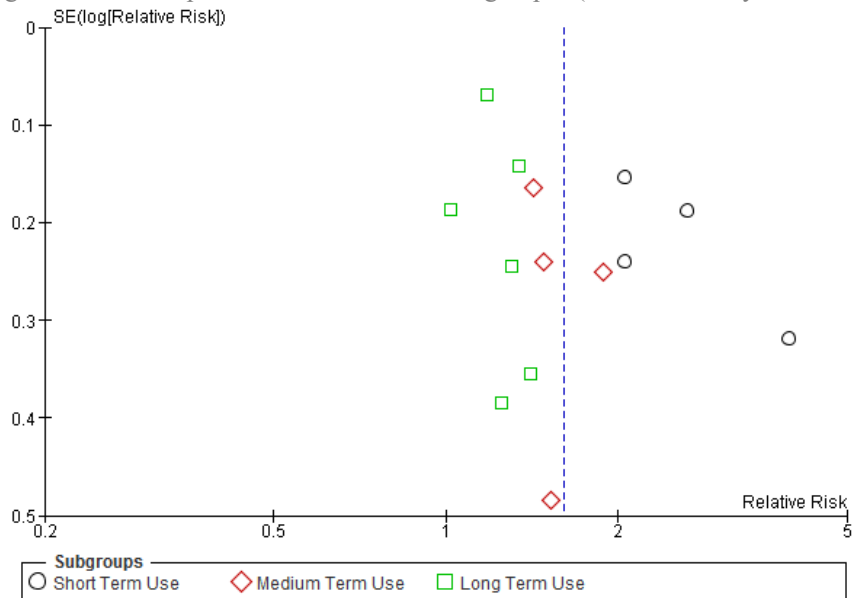
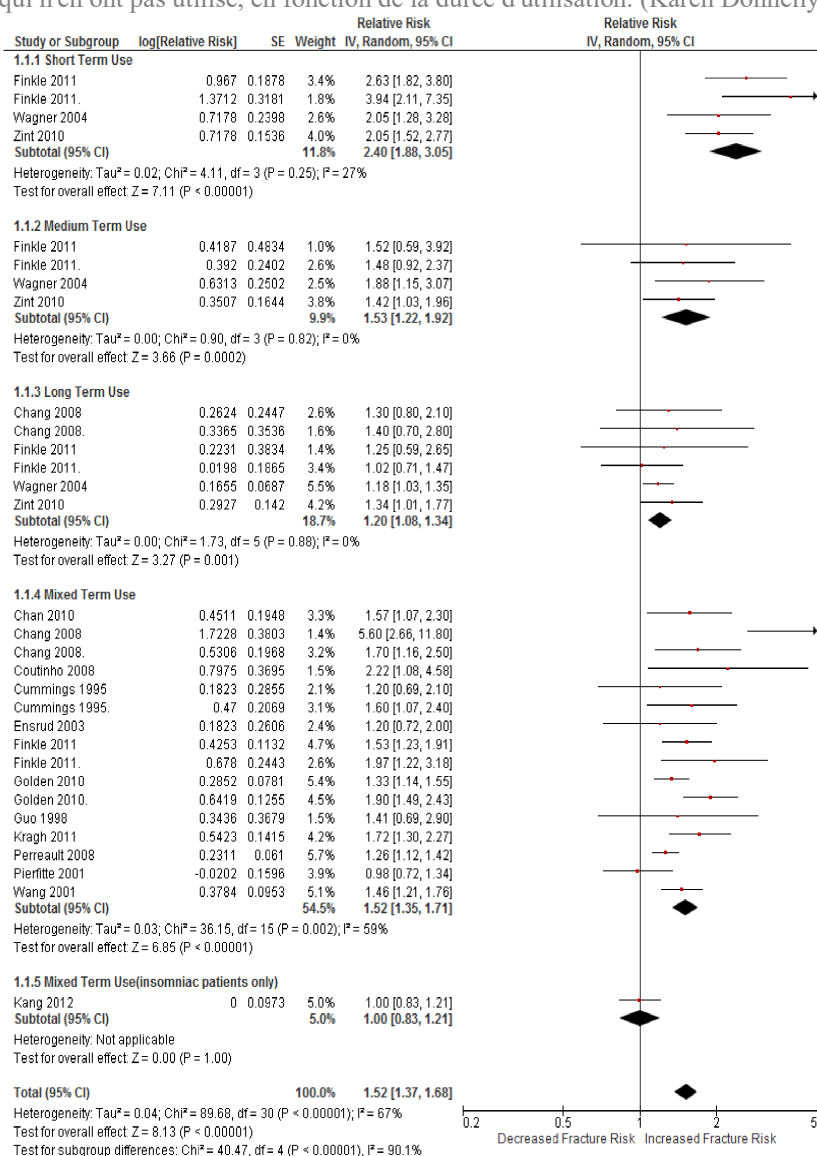


Figure 11 : Le risque relatif de fracture du col du fémur chez les participants exposé au BZD, par rapport aux personnes qui n'en ont pas utilisé, en fonction de la durée d'utilisation. (Karen Donnelly et al. 2017)

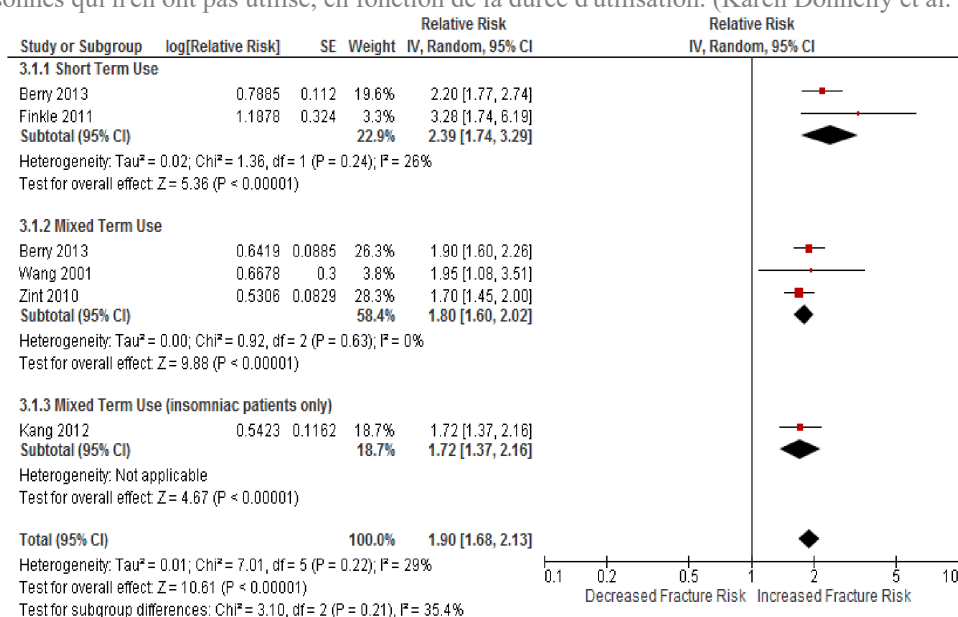


Si nous observons le sous-groupe comparant les patients disposant d'une prescription aux Z-drug et ceux n'en disposant pas, nous constatons une augmentation du risque de fracture de la hanche lors d'une prescription de Z-drug (RR = 1,90 ; 95% IC 1,68 – 2,13 ; P < 0,001 ; I² = 26%). Cependant, on montre aussi une différence du risque de fracture selon la durée de prise de Z-drug :

Durée d'utilisation	Augmentation du risque de fracture	Risque relatif	Intervalle de confiance (95% IC)	P valeur	I ²
Courte	139%	2,39	1,74 – 3,29	< 0,001	26%
Mixte	80%	1,80	1,60 -2,02	= 0,001	0%

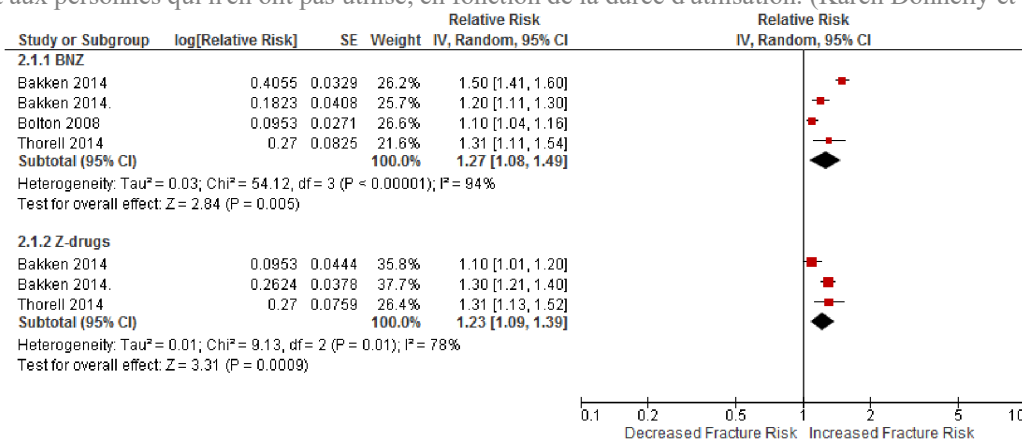
Tableau 11 : résultats statistiques Z-drug (Karen Donnelly et al. 2017)

Figure 12 : Le risque relatif de fracture du col du fémur chez les participants exposé au Z-drug, par rapport aux personnes qui n'en ont pas utilisé, en fonction de la durée d'utilisation. (Karen Donnelly et al. 2017)



La population étant sévèrement hétérogène de par les diversités cliniques mais aussi pour l'ampleur des effets, il n'a pas été possible de mettre les études des sous-groupes en commun. Cependant on observe une augmentation du risque de fracture du col du fémur à la suite de la prise de BZD et de Z-drug.

Figure 13 : Le risque relatif de fracture du col du fémur chez les participants exposé aux BZD ou Z-drug, par rapport aux personnes qui n'en ont pas utilisé, en fonction de la durée d'utilisation. (Karen Donnelly et al. 2017)



1.3. DISCUSSION

Cette méta-analyse est la première qui compare l'association entre la prise de BZD ou Z-drug et la fracture du col du fémur en fonction de leur durée d'utilisation et concluant à une augmentation de la fracture lors de la prise de ces médicaments. Ainsi elle va renforcer la preuve mettant en évidence le risque accru de fracture du col du fémur suite à la prise de BZD et de zopiclone mais aussi à tout autre Z-drug. Suite à ces résultats mais aussi au mécanisme

biologique, il est donc important d'avoir un bon suivi lors de la mise en place d'un traitement comportant un BZD ou Z-drug chez la personne âgée. Pour cela, une intervention multifactorielle à la réduction des chutes est nécessaire, celle-ci peut notamment comprendre l'éducation du public sur les risques de chute, des exercices mais également une adaptation de la maison.

Cette méta-analyse présente néanmoins des limites importantes :

- Absence de comparaison directe entre la prise de Z-drug et de BZD ;
- Existence d'une très grande hétérogénéité entre les études ;
- Présence d'étude uniquement non randomisée ;
- Analyse des mesures selon une prescription et non pas par rapport à la prise réelle des patients ;
- Non ajustement face aux covariables de médicaments non enregistrés ou de prise d'alcool concomitamment ainsi que prise des médicaments selon le besoin et non pas suivant un rythme régulier ;
- Non prise en compte du fait que des fractures peuvent être causées directement par l'insomnie plutôt que par la prise de médication.

1.4. CONCLUSION

Il existe un profil de risque similaire entre les BZD et Z-drugs : on peut observer un risque relatif supérieur lors d'un début d'utilisation ainsi qu'une augmentation du risque de fracture à la suite d'une utilisation à long terme.

Le développement d'alternatives non médicamenteuses hypnotiques est donc nécessaire d'autant plus lorsque l'usage est de court terme.

Il serait néanmoins intéressant de disposer d'autres études prenant en compte l'utilisation directe des médicaments par le patient et non pas se basant uniquement sur l'ordonnance prescrite. En effet, la compliance joue ainsi un rôle très important. Or celle-ci n'est pas prise en compte dans le cadre de cette étude. De plus, aucune structure n'existe quant à la prise de ces médicaments laissant ainsi libre chaque patient de procéder comme il le souhaite (le nombre de doses utilisées par les différents patients n'étant pas identique, il n'est pas aisé de faire une comparaison complètement satisfaisante).

IV. CONCLUSION

L'objectif principal de notre recherche était de mettre en lumière une éventuelle augmentation du risque de fracture liée à une chute lors de la prise de benzodiazépine et de Z-drug chez les personnes âgées. Pour cela, différents aspects de la problématique ont été abordés séparément.

Premièrement, nous avons vu que la notion de la personne âgée ne peut être résumée uniquement à l'âge mais nécessite également d'inclure une multitude de facteurs comme la fragilité ou le syndrome gériatrique afin de pouvoir appréhender l'hétérogénéité présente dans ce groupe dans son entièreté. Or, comme nous l'avons soulevé, lors de la réalisation d'études cliniques, seule une population homogène est prise en compte ce qui a pour conséquence de ne pas octroyer aux séniors la possibilité de disposer d'un dosage de leurs différents médicaments adapté en fonction de leurs spécificités.

Deuxièmement, nous avons étudié en détail les benzodiazépines ainsi que les Z-drug. Ces médicaments sont des agonistes des récepteurs GABA_α, ils ont une action de dépression sur le système nerveux central. L'une de leurs propriétés est une action hypnotique pouvant entraîner des conséquences non négligeables chez les personnes âgées. En effet, dû à cette action, des effets indésirables comme la somnolence ou des vertiges sont possibles. Or, ce sont là des causes importantes de la chute chez les personnes âgées parmi d'autres.

Troisièmement, nous avons focalisé notre attention sur la chute, sa fréquence ainsi que ses conséquences. Nous avons ainsi montré que la chute survient chez plus de 50 pour cent des personnes de plus de 80 ans et ce chaque année. Trop souvent, le fait de chuter est considéré comme une fatalité alors qu'il représente, au contraire, le « sommet de l'iceberg » et qu'il serait tout indiqué de rechercher les facteurs à l'origine de cet accident. Seulement 5 à 10 pour cent des chutes ont comme conséquences des complications majeures, il est cependant important d'attirer l'attention sur certains points se cachant derrière ces chiffres : la mortalité est proportionnelle avec l'âge et 95 pour cent des fractures du col du fémur recensées chaque année sont la conséquence directe d'une chute. Il serait pourtant possible d'éviter de nombreuses chutes à l'aide de la mise en place de programmes prenant en considération les facteurs de risque des différentes personnes âgées mais pas seulement.

Quatrièmement, et pour finir, l'étude met en évidence un risque relatif important de chute avec fracture lors de l'utilisation de benzodiazépines et de Z-drug avec un pic plus

important lors d'une utilisation de courte durée. Cependant, l'étude présente des limites, et il serait intéressant de disposer d'une étude prenant en compte non pas les ordonnances mais bien l'utilisation directe des médicaments par les patients afin de prendre en compte la compliance et l'utilisation réelle des médicaments.

Il ressort, selon nous, de ce qui précède, qu'il existe bel et bien une corrélation entre l'utilisation des benzodiazépines et/ou Z-drug et les chutes chez les personnes âgées. On peut également affirmer que ces chutes peuvent avoir comme conséquence une fracture avec comme résultat direct une diminution de la qualité de vie mais aussi, dans les cas les plus extrêmes, une issue fatale.

On peut donc tirer comme conclusion qu'il serait par conséquent nécessaire de mettre en place différents moyens permettant de prévenir ces conséquences désastreuses.

Premièrement, si l'on tient compte du fait que les personnes âgées constituent un groupe de population caractérisée par une forte hétérogénéité tandis que les essais cliniques sont réalisés sur des groupes homogènes, il serait tout indiqué de mettre en place des essais prenant en compte l'hétérogénéité des personnes âgées afin de permettre un dosage aussi individualisé que possible. En effet, une personne âgée suivant son traitement avec une compliance élevée, dans le respect des doses thérapeutiques, n'est néanmoins pas à l'abri des effets secondaires normalement rencontrés lors d'une consommation non adéquate. Autrement dit, la consommation actuelle de benzodiazépines et de Z-drugs par les personnes âgées est naturellement plus encline à engendrer des effets secondaires importants comme la chute.

Deuxièmement, l'identification préalable de la fragilité d'une personnes âgées ainsi que le diagnostic d'un syndrome gériatrique permettrait de donner des zones d'alerte aux prescripteurs afin de garantir un bon suivi thérapeutique lorsque la prescription de benzodiazépines et Z-drug est nécessaire. En effet, lorsque ces médicaments présentent un atout dans le traitement de la personne âgée, leur consommation doit être accompagnée d'un suivi médical afin d'informer la personne âgée de facteurs de risques liés à la chute. Il serait également important de prévoir dès le début du traitement la mise en place de la « deprescription » notamment via la préparation magistrale de dosages adaptés à celle-ci.

Troisièmement, et pour finir, au regard de tout ce qui vient d'être évoqué dans ce travail, il nous semble très important de plaider pour que la prescription de benzodiazépines et de Z-drug soit limitée aux situations pour lesquelles ces médicaments représentent une vraie plus-

value. Pour toutes les autres situations, il nous semble plus efficace de miser sur la mise en place de programmes personnalisables reposant sur une prise en compte et une adaptation du cadre et de l'hygiène de vie. Ceci peut notamment consister en la prise de compléments alimentaires (le houblon, la passiflore, la vitamine D, du magnésium, etc.) mais aussi en l'élimination des facteurs anxiogènes.

V. MÉTHODOLOGIE

La problématique de la médication de nos séniors a toujours été un sujet me tenant particulièrement à cœur et j'étais certaine de vouloir consacrer mon mémoire à celle-ci. Après de nombreuses interrogations ainsi qu'une discussion avec mon promoteur, le Professeur et Docteur Benoit Boland, mon choix s'est porté sur l'utilisation des benzodiazépines et des Z-drug ainsi que leurs implications et conséquences dans la chute chez les personnes âgées.

Afin de trouver un article pour la réalisation de mon mémoire bibliographique, je me suis rendue sur le site *google scholar* dans le but d'effectuer une recherche aussi élargie que possible portant sur la question de l'association entre l'utilisation des benzodiazépines / Z-drug et les chutes chez les personnes âgées. Cette problématique étant relativement ancienne et ayant été très souvent abordée, la recherche a débouché sur une multitude d'articles et c'est grâce à l'aide précieuse de mon promoteur qu'une revue et méta-analyse « *benzodiazepines, Z-drug and the risk of hip fracture* » datant de 2017 a trouvé sa place comme squelette de mon mémoire.

Mes recherches complémentaires se sont surtout réalisées sur différents outils électroniques mis à ma disposition et c'est en voyageant entre ceux-ci que mon mémoire a pris forme : *sciensano*, *CBIP*, *pubmed*, *KCE*, *WHO*, etc.

VI. APPORTS PERSONNELS

Mon sujet porte sur l'utilisation des benzodiazépines et Z-drug chez les personnes âgées, or cette problématique est souvent rencontrée par les pharmaciens et les médecins « dans le feu de l'action ». En effet, dans la pratique, ces derniers peuvent se retrouver fort démunis face à un patient âgé nécessitant une prise en charge médicamenteuse mais présentant également des spécificités liées au vieillissement rendant compliquée cette même prise en charge. Dès lors, il me semble intéressant de synthétiser les points importants de ce mémoire sous forme d'une affiche (pouvant aussi être imprimé comme folder) pour informer les spécialistes de la santé

ainsi que les patients de la problématique de l'utilisation de ces médicaments chez les personnes âgées.

RISQUES DES BENZODIAZÉPINES ET Z-DRUG CHEZ LES PERSONNES ÂGÉES

1 C'EST QUOI¹

- Médicaments dépresseurs du SNC
- Agonistes du récepteur GABA α

2 POURQUOI L'UTILISER

Benzodiazépines (BZD)²:

- Insomnie ;
- Anxiété ;
- Spasticité, dystonies, myoclonies ;
- Épilepsie.

Z-drug : Insomnie³.

3 EFFETS INDÉSIRABLES⁴

- **Somnolence**, engourdissement ;
- Perte de **mémoire** ;
- Agressivité ;
- Anxiété ;
- **Confusion**
- Augmentation des risques de **CHUTE** ;
- **DÉPENDANCE** ;
- Manifestation de sevrage.

6 SOLUTIONS

- Suivi médical adapté ;
- Exercices (Tai-Chi, etc.)¹² ;
- Connaissances des facteurs de risques¹³ ;
- Deprescription avec une réduction progressive¹⁴ ; etc.

4 LES PERSONNES ÂGÉES

En Belgique :

- 19,4% > 75 ans⁵ ;
- 22,8% > 65 ans sont **fragiles**⁶.

→ augmentation des risques de chute

La fragilité selon 5 dimensions⁷ :

- Manque d'énergie ;
- Perte d'appétit ;
- Faible force musculaire ;
- Vitesse de marche lente ;
- Faible activité physique.

> 3 critères sur 5 = FRAGILE

Le syndrome gériatrique⁸ :

- Instabilité et **CHUTES** ;
- Dépression, démence et délirium ;
- Incontinence ;
- Inappétence ;
- Inconfort (douleur) ;
- Infirmités sensorielles ;
- Immobilisation ;
- Iatrogènes (infection, etc.).

5 LES CHUTES

80% hospitalisations > 65 ans = **CHUTES**⁹
5ème cause de décès chez nos séniors¹⁰

Facteurs de risque¹¹ :

- **Propre à la personne**
Âge, sexe, équilibre, etc.
- **Propre à l'environnement**
Tapis, chaussures inadaptées, médicaments (BZD et Z-drug), etc.
- **Propre aux situations**
Escaliers, SDB non adaptée, etc.

¹Haefely et al. The multiplicity of actions of benzodiazepine receptor ligands (1993) ; ²CBIP. Les benzodiazépines (2021) ; ³CBIP. Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs) (2021) ; ⁴RCP Diazépam et Zolpidem (2021) ; ⁵Stadbel, Structure de la population (2021) ; ⁶D. Nguyen et al., Fragilité chez les personnes âgées (2018) ; ⁷idem ; ⁸Spinewine A. Cours de Compléments de pharmacothérapie université catholique de Louvain (2020) ; ⁹Kannus et al. Prevention of falls and consequent injuries in elderly people (2005) ; ¹⁰Rubenstein & Josephson The epidemiology of falls and syncope (2002) ; ¹¹Rubenstein & Josephson Falls and Their Prevention in Elderly People : What Does the Evidence Show ? (2006) ; ¹²Lomas-Vega et al. Tai Chi for Risk of Falls (2017) ; ¹³Rubenstein & Josephson Falls and Their Prevention in Elderly People : What Does the Evidence Show ? (2006) ; ¹⁴Tinetti & Kumar The Patient Who Falls (2010)

VII. RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Ashton, H. (1994). Guidelines for the Rational Use of Benzodiazepines. *Drugs*, 48(1), 25-40. <https://doi.org/10.2165/00003495-199448010-00004>
2. Ashton, H. (1995). Toxicity and Adverse Consequences of Benzodiazepine Use. Dans *Psychiatric Annals* (Vol. 25, p. 158-165). <https://www.benzo.org.uk/ashtox.htm>
3. Bergman, H., Ferrucci, L., Guralnik, J., Hummel, S., Karunananthan, S., & Wolfson, C. (2007). Frailty, an Emerging Research and Clinical Paradigm : Issues and Controversies. *Journal of Gerontology : Medical Sciences*.
4. Cigolle, C. T., Langa, K. M., Kabeto, M. U., Tian, Z., & Blaum, C. S. (2007). Geriatric Conditions and Disability : The Health and Retirement Study. *Annals of Internal Medicine*, 147(3), 156. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-147-3-200708070-00004>
5. Cloos, J.-M., & Bocquet, V. (2013). Danger des benzodiazépines : risques connus et données récentes. *Revue médicale de Liège*, 303-310.
6. D. Nguyen, J. Van der Heyden, R. Charafeddine. Enquête de santé 2018 : Fragilité chez les personnes âgées. Bruxelles, Belgique : Sciensano. Numéro de rapport : D/2019/14.440/31. Disponible en ligne : www.enquetesante.be
7. Dogné J. M., Douxfils J., Musuamba Tshinanu F. (2020). Cours de pharmacologie appliquée université de Namur (MPHAM116)
8. Donoghue, J., & Lader, M. (2010). Usage of benzodiazepines : A review. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 14(2), 78-87. <https://doi.org/10.3109/13651500903447810>
9. Fried, L. P., Tangen, C. M., Walston, J., Newman, A. B., Hirsch, C., Gottdiener, J., Seeman, T., Tracy, R., Kop, W. J., Burke, G., & McBurnie, M. A. (2001). Frailty in Older Adults : Evidence for a Phenotype. *The Journals of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences*, 56(3), M146-M157. <https://doi.org/10.1093/gerona/56.3.m146>
10. Gillespie, L. D., Robertson, M. C., Gillespie, W. J., Sherrington, C., Gates, S., Clemson, L., & Lamb, S. E. (2012). Interventions for preventing falls in older people living in the

- community. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(6).
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007146.pub3>
11. Haefely, W. E., Martin, J.-R., Richards, J. G., & Schoch, P. (1993). The multiplicity of actions of benzodiazepine receptor ligands. *Revue canadienne de psychiatrie*, 38(4), S102-S108.
 12. Hood, S. D., Norman, A., Hince, D. A., Melichar, J. K., & Hulse, G. K. (2014). Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(2), 285-294. <https://doi.org/10.1111/bcp.12023>
 13. Kannus, P., Sievänen, H., Palvanen, M., Järvinen, T., & Parkkari, J. (2005). Prevention of falls and consequent injuries in elderly people. *The Lancet*, 366(9500), 1885-1893. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67604-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67604-0)
 14. Keall, M. D., Pierse, N., Howden-Chapman, P., Cunningham, C., Cunningham, M., Guria, J., & Baker, M. G. (2015). Home modifications to reduce injuries from falls in the Home Injury Prevention Intervention (HIPI) study : a cluster-randomised controlled trial. *The Lancet*, 385(9964), 231-238. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61006-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61006-0)
 15. Lader, M., & Morton, S. (1991). Benzodiazepine problems. *Addiction*, 86(7), 823-828. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.1991.tb01831.x>
 16. Lang, P., Dramé, M., Guignard, B., Mahmoudi, R., Payot, I., Latour, J., Schmitt, E., Pepersack, T., Vogt-Ferrier, N., Hasso, Y., Dalleur, O., & Boland, B. (2015). Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie*, 15(90), 323-336. <https://doi.org/10.1016/j.npg.2015.08.001>
 17. Lomas-Vega, R., Obrero-Gaitán, E., Molina-Ortega, F. J., & Del-Pino-Casado, R. (2017). Tai Chi for Risk of Falls. A Meta-analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(9), 2037-2043. <https://doi.org/10.1111/jgs.15008>
 18. Michael, Y. L., Whitlock, E. P., Lin, J. S., Fu, R., O'Connor, E. A., & Gold, R. (2010). Primary Care–Relevant Interventions to Prevent Falling in Older Adults : A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*, 153(12), 815. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-153-12-201012210-00008>

19. Miller, N. S., & Gold, M. S. (1990). Benzodiazepines : *Advances in Alcohol & Substance Abuse*, 8(3-4), 67-84. https://doi.org/10.1300/j251v08n03_06
20. Olsen, R. W. (1981). GABA-Benzodiazepine-Barbiturate Receptor Interactions. *Journal of Neurochemistry*, 37(1), 1-13. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1981.tb05284.x>
21. Oransky, I. (2005). Leo H Sternbach. *The Lancet*, 366(9495), 1430. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67588-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67588-5)
22. Péhourcq, F., & Molimard, M. (2004). Pharmacocinétique chez le sujet âgé. *Revue des Maladies Respiratoires*, 21(5), 25-32. [https://doi.org/10.1016/s0761-8425\(04\)71559-4](https://doi.org/10.1016/s0761-8425(04)71559-4)
23. Rubenstein, L. Z., & Josephson, K. R. (2002). The epidemiology of falls and syncope. *Clinics in Geriatric Medicine*, 18(2), 141-158. [https://doi.org/10.1016/s0749-0690\(02\)00002-2](https://doi.org/10.1016/s0749-0690(02)00002-2)
24. Rubenstein, L. Z., & Josephson, K. R. (2006). Falls and Their Prevention in Elderly People : What Does the Evidence Show ? *Medical Clinics of North America*, 90(5), 807-824. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2006.05.013>
25. Salvà, P., & Costa, J. (1995). Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Zolpidem. *Clinical Pharmacokinetics*, 29(3), 142-153. <https://doi.org/10.2165/00003088-199529030-00002>
26. Shi, S., & Klotz, U. (2011). Age-Related Changes in Pharmacokinetics. *Current Drug Metabolism*, 12(7), 601-610. <https://doi.org/10.2174/138920011796504527>
27. Spinewine A. (2020), Cours de Compléments de pharmacothérapie université catholique de Louvain (WFARM2123)
28. Sternbach, L. H. (1979). The benzodiazepine story. *Journal of Medicinal Chemistry*, 22(1), 1-7. <https://doi.org/10.1021/jm00187a001>
29. Tan, K. R., Rudolph, U., & Lüscher, C. (2011). Hooked on benzodiazepines : GABAA receptor subtypes and addiction. *Trends in Neurosciences*, 34(4), 188-197. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.01.004>
30. Tinetti, M. E., & Kumar, C. (2010). The Patient Who Falls. *JAMA*, 303(3), 258. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.2024>

31. Vieira, E. R., Palmer, R. C., & Chaves, P. H. M. (2016). Prevention of falls in older people living in the community. *BMJ*, i1419. <https://doi.org/10.1136/bmj.i1419>
32. Visschedijk, J., Achterberg, W., van Balen, R., & Hertogh, C. (2010). Fear of Falling After Hip Fracture : A Systematic Review of Measurement Instruments, Prevalence, Interventions, and Related Factors. *Journal of the American Geriatrics Society*, 58(9), 1739-1748. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.03036.x>
33. Woolcott, J. C. (2009). Meta-analysis of the Impact of 9 Medication Classes on Falls in Elderly Persons. *Archives of Internal Medicine*, 169(21), 1952. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.357>

Sites internet

1. *Benzodiazépines*. (2018, 30 mai). pharmacomedical.org. Consulté le 23 décembre 2021, à l'adresse <https://pharmacomedicale.org/medicaments/parspecialites/item/benzodiazepines>
2. *Benzodiazépines*. (2021). CBIP. Consulté le 28 décembre 2021, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?frag=7476&matches=benzodiaz%C3%A9pines>
3. *Les Benzodiazépines : Comment agissent-elles et comment s'en sevrer*. (s. d.). benzo.org.uk. Consulté le 1 janvier 2022, à l'adresse <https://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm#15>
4. Besson, M. (2014, 12 février). *Benzodiazépines de la pharmacologie aux mesures légales*. HUG. Consulté le 1 janvier 2022, à l'adresse https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/medecine_de_premier_recours/bzd_sm_pr_fev_2014_lecture_seule.pdf
5. *CBIP*. (2021). CBIP. Consulté le 25 décembre 2021, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/start>
6. Delage, V. (2016). *Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine*. Dictionnaire de l'Académie de Médecine. Consulté le 30 octobre 2021, à l'adresse <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=personne+%C3%A2g%C3%A9>
7. *Diazepam : Uses, Interactions, Mechanism of Action*. (2005, 5 juin). DrugBank. Consulté le 26 décembre 2021, à l'adresse <https://go.drugbank.com/drugs/DB00829>

8. Donzé, N. (2019, 2 avril). *BENZODIAZEPINES : Médicaments. . . et . . . ou drogues ?* Rives du Rhône. Consulté le 26 décembre 2021, à l'adresse <https://www.rives-du-rhone.ch/fr/le-foyer/chronique-scientifique/id-1881-benzodiazepines-medicaments-et-ou-drogues/>

9. *Une enquête sur les médicaments contre les troubles du sommeil révèle la nécessité d'un meilleur suivi médical | AFMPS.* (2021, 12 février). Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Consulté le 31 octobre 2021, à l'adresse https://www.afmps.be/fr/news/une_enquete_sur_les_medicaments_contre_les_troubles_du_sommeil_revele_la_necessite_dun

10. *Folia : Zolpidem et autres hypnotiques.* (2014, octobre). CBIP. Consulté le 3 janvier 2022, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F41F10H>

11. *Les inégalités en matière d'accès aux services de santé sont à l'origine de l'écart d'espérance de vie.* (2019, 4 avril). L'Organisation mondiale de la Santé. Consulté le 30 octobre 2021, à l'adresse <https://www.who.int/fr/news/item/04-04-2019-uneven-access-to-health-services-drives-life-expectancy-gaps-who>

12. KCE, A.-K. (2019, 24 avril). *Soins aux personnes âgées.* Vers une Belgique en bonne santé. Consulté le 30 octobre 2021, à l'adresse <https://www.belgiqueenbonnesante.be/fr/hspa/domaines-de-soins-specifiques/soins-aux-personnes-agees#ELD-4>

13. *L'OMS lance une application numérique pour améliorer les soins aux personnes âgées.* (2019, 30 septembre). L'Organisation mondiale de la Santé. Consulté le 30 octobre 2021, à l'adresse <https://www.who.int/fr/news/item/30-09-2019-who-launches-digital-app-to-improve-care-for-older-people>

14. *Médicaments apparentés aux benzodiazépines (Z-drugs).* (2021). CBIP. Consulté le 29 décembre 2021, à l'adresse <https://www.cbip.be/fr/chapters/11?matches=drugs%7Cdrug&frag=7716>

15. Moser-Kamm, P. (2020, 6 juillet). *Dépendance aux benzodiazépines.* praticien addiction suisse. Consulté le 1 janvier 2022, à l'adresse <https://www.praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/index.php/fr/medicaments/benzodiazepines/dependance-aux-benzodiazepines>

16. *Qu'est ce qu'une revue systématique ?* (2018, 12 décembre). Cochrane. Consulté le 10 janvier 2022, à l'adresse <https://france.cochrane.org/news/quest-ce-quune-revue-syst%C3%A9matique>
17. *Qu'est-ce qu'une méta-analyse ?* (2022). Cochrane canada francophone. Consulté le 11 janvier 2022, à l'adresse <https://ccf.cochrane.org/quest-ce-quune-m%C3%A9ta-analyse>
18. *Résumé des caractéristiques du produit : Diazépam.* (2020, 1 septembre). AFMPS. Consulté le 27 décembre 2021, à l'adresse <https://DiazepamTeva-skpf-submV127-opm1-sep20.do>
19. Ruscin, M. J., & Linnebur, S. A. (2018, décembre). *Pharmacocinétique chez les personnes âgées*. Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le 30 octobre 2021, à l'adresse <https://www.msmanuals.com/fr/professional/g%C3%A9riatrie/traitement-m%C3%A9dicamenteux-chez-les-personnes-%C3%A2g%C3%A9es/pharmacocin%C3%A9tique-chez-les-personnes-%C3%A2g%C3%A9es>
20. *Structure de la population.* (2021, 16 juin). Stadel. Consulté le 30 octobre 2021, à l'adresse <https://statbel.fgov.be/fr/themes/population/structure-de-la-population>
21. *Vieillesse et santé.* (2021, 4 octobre). L'Organisation mondiale de la Santé. Consulté le 30 octobre 2021, à l'adresse <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
22. *Le World Benzo Awareness Day sensibilise à la consommation de somnifères et calmants.* (2021, 9 juillet). SPF Santé publique. Consulté le 31 octobre 2021, à l'adresse <https://www.health.belgium.be/fr/news/le-world-benzo-awareness-day-sensibilise-la-consommation-de-somniferes-et-calmants>
23. *Zolpidem : Uses, Interactions, Mechanism of Action.* (2005). DrugBank. Consulté le 1 janvier 2022, à l'adresse <https://go.drugbank.com/drugs/DB00425>
24. *Zopiclone : Uses, Interactions, Mechanism of Action.* (2005). DrugBank. Consulté le 2 janvier 2022, à l'adresse <https://go.drugbank.com/drugs/DB01198>

ANNEXES

Annexe n°1 :

Supplementary Table 1 (a)- Case Control Studies

Study	Location	Environment	Design	Drug	Fracture	Age (yrs)	Mean age (yrs)	Sample size	Cases	Controls	Length of use (short/ long/ mixed term)	OR or RR	CI (95%)	Adjusted for Confounders	Dosage adjusted for (yes/no)
Berry 2013	US	Nursing Homes	Case-crossover	Z-drugs	Hip	≥50	81	15528	1715	Self-controlled	0-15days (Short)	2.20	1.76-2.74	Participants were compared with themselves	No
Bolton 2008	Canada	Population Data Base	Case-crossover	BNZ	Hip wrist or vertebral	≥50	Not stated	63081	15792 fracture patients; 3066 used BNZ	47289 non-fracture patients; 7727 used BNZ	0-120days (Mixed)	1.10	1.04-1.16	Frailty	Yes i)low ii)moderate iii)high
Chang 2008	Taiwan	National Health Insurance Database	Nested CC	BNZ	Hip	≥65	78.2	1431	217 fracture patients; 57 BNZ users	1214 non-fracture patients; 185 used BNZ	0-30days (Mixed) 31-90days (Long) >90 days (Long) Mixed	5.60 1.40 1.30 1.70	2.7-11.8 0.70-2.8 0.80-2.10 1.2-2.50	Antidepressant exposure, no. of outpatient visits, comorbidity	In tertiles of Diazepam Equivalent Dose: i)low 0.1-3mg ii)moderate 3.1-6mg iii)high >6mg
Coutinho 2008	Brazil	Hospitals	CC	BNZ	Femur, Forearm, Vertebral	>60	75.4	500	250 fracture cases	250	Taken 0-24hrs before index date (Mixed)	2.22	1.07-4.58	Socio-demographic impacts on health, BMI and cognitive impairment	No
Golden 2010	US	Medicare Health Insurance Database	CC	LABNZ SABNZ	Hip, radius & ulna, ribs, pelvis, skull, multiple	≥65	79.88	16328	376 989	168 624	0-3months (Mixed) 0-3months (Mixed)	1.90 1.33	1.49-2.43 1.15-1.55	Age, antidepressants, antipsychotics, non-BNZ sedatives, tension headaches, fibromyalgia, urinary incontinence, back disorders	No
Kang 2012	S. Korea	Health Insurance Database	Case-crossover	Zolpidem BNZ	Femur, Skull, Vertebral, upper limb, hand, lower limb	≥65	Not stated	1758	364	1394	0-180days (Mixed)	1.72 1	1.37-2.16 0.83-1.12	Co-medications: AEDs, antipsychotics, analgesics, antidepressants (anticholinergics)	No

Perreault 2008	Canada	Quebec Health Databases	Nested CC	BNZ	Hip, Collies, Vertebral, Rib, Humerus, Hand, Ankle, Tarsus or metatarsal	≥70	75.7	20064	1824 female fracture patients; 91 used BNZ	18240 female non-fracture patients; 876 used BNZ	0-1year (Mixed)	1.26	1.11-1.42	calcium channel blockers City/rural living, total number of physicians seen per year diabetes, time since diagnosis or last fracture, co-medications: LABNZ, antidepressants, narcotics and antiepileptic drugs(AEDs)	No
Pierfitte 2001	France	A&E	CC	BNZ	Hip	≥65	Not stated	1062	245 fracture patients; 83 used BNZ	817 non-hip fracture patients; 294 used BNZ	(Mixed)	0.98	0.72-1.34	Age, sex, height, BMI, living environment, date and hospital of admission	No
Wang 2001	US	New Jersey Medicaid	CC	Zolpidem BNZ	Hip	≥65	82	6110	1222 hip fracture patients; 198 used BNZ	4888 non-hip fracture patients; 523 used BNZ	0-6months (Mixed)	1.95	1.09-3.51	Age, comorbidities, gender, race, previous psychoactive medication exposure, previous care home or hospital stay	No
Zint 2010	US	Medicare	Nested CC	BNZ Zolpidem	Hip	≥65	84.3 cases 79.5 controls	103188	17198 fracture cases; 2840 used BNZ	85990 non-fracture patients; 11410 used BNZ	0-14days (Short) 15-30days (Medium) 31-60days (Long)	2.05 1.42 1.34	1.52-2.77 1.03-1.96 1.02-1.77	Co-medications, comorbidities, length of hospital/care home stay, socio-demographic status.	Yes In dose tertiles: i)Low <0.5 DDD ii)Moderate 0.5-1 iii)High >1
											0-14days before index date (Mixed)	1.26	1.11-1.44		

Supplementary Table 1 (b)- Cohort Studies

Study	Location	Environment	Design	Drug	Fracture	Age (yrs)	Mean age (yrs) (SD)	Sample size	Length of use (new user or short/long/mixed term)	OR or RR	CI (95%)	Study Period	Adjusted for Confounders	Dosage Adjusted for (yes/no)
Bakken 2014	Norway	Population based	Cohort (prospective)	SABNZ	Hip	≥69	72.8 (8.9)	906422: 2009 cases of Hip Fracture & BNZ users	Exposed person days (Mixed)	1.5	1.4-1.6	2004-2010	Sex, birth year, time elapsed since fracture	Yes
									Exposed Person Days (Mixed)	1.2	1.2-1.3			
									0-14days (Short)	1.2	1.1-1.4			
									Exposed person days (Mixed)	1.1	1.1-1.2			
Chan 2010	Taiwan	Health Insurance Database	Cohort (retrospective)	BNZ	Hip	≥65	Not stated	62023 patients	0-14days (Mixed)	1.4	1.2-1.5	2000-2003; yearly follow up	Age, sex, comorbidity, comorbidities, medications	Inappropriate doses studied (Beers Criteria)
									0-14days (Short)	1.3	1.2-1.4			
									Exposed person days (Mixed)	1.57	1.32-2.3			
Cummings 1995	USA	Postal questionnaire	Cohort	LABNZ SABNZ	Hip	≥65	72(5)	9516 white women; 875 fracture patients; 192 used BNZ	0-1year (Mixed)	1.6	1.1-2.4	1986-1988; 4.1year follow up	Age, comorbidities, bone mineral density	No
									fracture patients; 192 used BNZ	1.2	0.8-2.1			
Ensrud 2003	USA	Community Based	Cohort (prospective)	BNZ	Hip	≥65	77(4.7)	8127 white women; 626 used BNZ	0-14days before index date (Mixed)	1.2	0.7-2.0	1992-1999; 4.8year follow up	Age, BMD, confounding by indication, Single blinded	No
Finkle 2011	USA	Community based	Cohort (retrospective)	Lorazepam	Hip	≥65	53.8	43343 patients	0-15days (Short)	2.63	1.83-3.80	1999-2009	Age, comorbidities, comorbidities, medications	No
									16-30days (Medium)	1.48	0.93-2.37			

Guo 1998	Sweden	Community	Cohort (prospective) 1987-1993	BNZ	Hip	≥75	Unkno wn	1810: 209 used BNZ; 134 hip fractures	1.41	0.90-2.9	1987-1993	Age, sex, NH residence, education, history of stroke or tumour, functional, visual and mental capacity.	No				
														Diazepam	31-60days (Long)	1.02	0.71-1.47
															0-90days (Mixed)	1.53	1.23-1.91
															0-15days (Short)	3.94	2.11-7.35
															16-30days (Medium)	1.52	0.59-3.92
															31-60days (Long)	1.25	0.59-2.65
															0-90days (Mixed)	1.97	1.22-3.18
															0-15days (Short)	3.28	1.74-6.19
															16-30days (Medium)	3.58	1.90-6.75
															31-60days (Long)	2.60	1.51-4.46
0-90days (Mixed)	2.55	1.78-3.65															
Kragh 2011	Sweden	2 National Databases	Cohort	BNZ	Hip	>60	83.6	2043 hip fracture patients	1.72	1.3-2.27	2006; 6 months studied	Age	No				
														0-6months (Mixed)			
Thorell 2014	Sweden	Register- based	Cohort (prospective)	Anxiolytic	Hip	≥75	Unkno wn	38407 patients; 795 hip fracture and 37612 non- fracture patients	1.31	1.11-1.54	2006-2007	Age, gender, multi-morbidity level	No				
				Hypnotic					1.31	1.13-1.52							

Wagner 2004	US	New Jersey Medicaid claims	Cohort (retrospective)	BNZ	Hip	≥65	Not stated	125203: 30696 used BNZ, 2312 hip fractures	0-15days (Short)	2.05	1.26-3.28	1987-1990 enrollment; 42 months follow up	Age, gender, ethnicity, NH residence, hospital admission in past months, psychoactive co- medications, epilepsy, dementia	No
									16-30days (Medium)	1.88	1.15-3.07			
									31-210 days (Long)	1.18	1.03-3.07			
									0-210 days (Mixed)	1.24	1.06-1.44			

(Karen Donnelly et al. 2017)

La consommation de benzodiazépines et de Z-drugs par les personnes âgées est, de nos jours, banalisée et peu encadrée. Or, les effets secondaires découlant de la prise de ces médicaments sont bien connus et provoquent, notamment, un effet de somnolence très souvent responsable des chutes.

Ce mémoire tend donc à mettre en lumière le rôle que jouent la prescription et l'usage de ces médicaments dans le phénomène de chute chez les personnes âgées. Une attention toute particulière sera portée aux conséquences de ces chutes ainsi qu'aux solutions qui permettraient de réduire celles-ci.

Il sera premièrement question de la présentation des caractéristiques de la population qualifiée d'âgée, nous aborderons ensuite les aspects généraux des benzodiazépines et des Z-drugs avant d'étudier le phénomène de chute chez les personnes âgées avec ses facteurs de risques mais également les implications que ce type d'accident peut avoir sur nos séniors.

Deuxièmement, une méta-analyse portant sur cette problématique sera analysée et les conclusions pouvant être tirées de cette dernière seront présentées.

Pour finir, nous tenterons de dresser différentes pistes de solutions quant à un usage efficace des benzodiazépines et Z-drugs par les personnes âgées en nous basant sur les éléments présents dans ce travail.

The consumption of benzodiazepines and Z-drugs by the elderly is, nowadays, both trivialized as well as poorly supervised. However, the side effects arising from taking these drugs are well known, notably a drowsiness that is very often responsible for falls.

This essay main ambition is to highlight the role played by the prescription and use of these drugs in the phenomenon of falls in the elderly. Particular attention will be paid to the consequences of these falls as well as to the solutions that would reduce them.

First, there will be a presentation of the characteristics of the population qualified as elderly, we will then approach the general aspects of benzodiazepines and Z-drugs before studying the phenomenon of falls in the elderly with its risk factors but also the implications that this type of accident can have on our seniors.

Second, a meta-analysis on this issue will be analyzed and the conclusions that can be drawn from it will be presented.

Finally, we will try to draw up different solutions for the effective use of benzodiazepines and Z-drugs by the elderly, based on the elements present in this work.