

2020-2021

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en Psychiatrie

**Oxazepam et sujets âgés :
profil pharmacocinétique
et effets cliniques**

Une revue systématique de la littérature

POCQUET Matthieu

Né le 25/12/1992 à Abbeville (80)

Sous la direction de Dr. Ripoll Arthur

Membres du jury

Madame le Professeur GOHIER Bénédicte | Président

Monsieur le Docteur RIPOLL Arthur | Directeur

Monsieur le Docteur IFRAH Guillaume | Membre

Monsieur le Docteur BALLOT-RAGARU Jean-Baptiste | Membre

Soutenue publiquement le :
28 octobre 2021

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné Pocquet Matthieu
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'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.

signé par l'étudiant le 24/08/2021

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Nicolas Lerolle

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr Frédéric Lagarce

Directeur du département de médecine : Pr Cédric Annweiler

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM	Pierre	Physiologie	Département de physiologie et explorations fonctionnelles
ANNWEILER	Cédric	Gérontologie et biologie du vieillissement	Service de gérontologie
ASFAR	Pierre	Médecine intensive - réanimation	Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
AUBE	Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Département de Radiologie
AUGUSTO	Jean-François	Néphrologie	Département de néphrologie-dialyse-transplantation
AZZOUZI	Abdel Rahmène	Urologie	Service d'Urologie
BELLANGER	William	Médecine générale	Département de Médecine Générale
BAUFRETON	Christophe	Chirurgie thoracique et vasculaire	Service de Chirurgie cardiaque
BIGOT	Pierre	Urologie	Service d'Urologie
BONNEAU	Dominique	Génétique	Département de biochimie et génétique
BOURSIER	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
BOUCHARA	Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
BOUVARD	Béatrice	Rhumatologie	Département de rhumatologie
BRIET	Marie	Pharmacologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
CALES	Paul	Gastro-entérologie ; hépatologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
CAMPONE	Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin
CAROLI-BOSC	François-Xavier	Gastro-entérologie ; hépatologie	Service d'hépatologie-gastroentérologie et oncologie digestive
CHAPPARD	Daniel	Cytologie et histologie	Laboratoire GEROM - IBS
CONNAN	Laurent	Médecine générale	Département de Médecine Générale
COPIN	Marie-Christine	Anatomie et cytologie	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
COUTANT	Régis	Pédiatrie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
CUSTAUD	Marc-Antoine	Physiologie	Département de physiologie et explorations fonctionnelles
DE CASABIANCA	Catherine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
DESCAMPS	Philippe	Gynécologie-obstétrique	Fédération de Gynécologie obstétrique
D'ESCATHA	Alexis	Médecine et santé au travail	Centre antipoison et de toxicovigilance
DINOMAIS	Mickaël	Médecine physique et de la fonction	CRRRF les Capucins
DIQUET	Bertrand	Pharmacologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
DUBEE	Vincent	Maladies infectieuses	Service des maladies infectieuses et Tropicales et médecine interne
DUCANCELLE	Alexandra	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
DUVERGER	Philippe	Pédiopsychiatrie	Unité de pédiopsychiatrie
FOURNIER	que	Anatomie	Département de Neurochirurgie
FURBER	Alain	Cardiologie	Service de Cardiologie
GAGNADOUX	Frédéric	Pneumologie	Service de Pneumologie
GARNIER	François	Médecine générale	Département de Médecine Générale
GASCOIN	Géraldine	Pédiatrie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
GOHIER	Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Département de Psychiatrie d'adultes
GUARDIOLA	Philippe	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
HAMY	Antoine	Chirurgie générale	Service de Chirurgie Viscérale
HENNI	Samir	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Service de médecine vasculaire

HUNAULT-BERGER	Mathilde	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
IFRAH	Norbert	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
JEANNIN	Pascale	Immunologie	Laboratoire d'immunologie et allergologie
KEMPF	Marie	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux
LACCOURREYE	Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Service d'ORL et chirurgie cervico-faciale
LASOCKI	Sigismond	Anesthésiologie-réanimation et ne péri-opératoire	Pôle d'Anesthésie-réanimation
LEGENDRE	Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Pôle Femme-Mère-Enfant - fédération de gynécologie-obstétrique
LEGRAND	Erick	Rhumatologie	Département de Rhumatologie
LERMITE	Emilie	Chirurgie générale	Service de Chirurgie Viscérale
LEROLLE	Nicolas	Médecine intensive - réanimation	Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
LUNEL-FABIANI	Françoise	Bactériologie-virologie	Département de biologie des agents infectieux et pharmaco-toxicologie
MARTIN	Ludovic	Dermato-vénérérologie	Service de Dermatologie
MAY-PANLOUP	Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Pôle Biologie
MENEI	Philippe	Neurochirurgie	Département de Neurochirurgie
MERCAT	Alain	Médecine intensive - réanimation	Département de Réanimation médicale et de médecine hyperbare
PELLIER	Isabelle	Pédiatrie	Pôle Femme-Mère-Enfant - Fédération de pédiatrie
PETIT	Audrey	Médecine et santé au travail	Service de santé au travail et pathologies professionnelles
PICQUET	Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine de la circulation	Service de Chirurgie vasculaire et thoracique
PODEVIN	Guillaume	Chirurgie infantile	Fédération de pédiatrie - Chirurgie pédiatrique
PROCACCIO	Vincent	Génétique	Département de biochimie et génétique
PRUNIER	Delphine	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et génétique
PRUNIER	Fabrice	Cardiologie	Service de Cardiologie
REYNIER	Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et génétique
RICHARD	Isabelle	Médecine physique et de la réadaptation	CRRRF les Capucins
RODIEN	Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Département d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition
ROQUELAURE	Yves	Médecine et santé au travail	Service santé au travail et pathologies professionnelles
ROUGE-MAILLART	Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Service de Médecine légale
ROUSSEAU	Audrey	Anatomie et cytologie cellulaires	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
ROUSSEAU	Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice	Service de Chirurgie Plastique
ROUSSELET	Marie-Christine	Anatomie et cytologie génétiques	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
ROY	Pierre-Marie	Médecine d'Urgence	Service des urgences
SAVARY	Dominique	Médecine d'Urgence	Service des urgences
SCHMIDT	Aline	Hématologie ; transfusion	Service des Maladies du Sang
TRZEPIZUR	Wojciech	Pneumologie	Département de Pneumologie
UGO	Valérie	Hématologie ; transfusion	Laboratoire d'hématologie
URBAN	Thierry	Pneumologie	Département de Pneumologie
VAN BOGAERT	Patrick	Pédiatrie	Pôle Femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
VERNY	Christophe	Neurologie	Département de Neurologie - Charcot
WILLOTEAUX	Serge	Radiologie et imagerie médicale	Département de Radiologie

Liste des MCU et MCU-PH - Année universitaire 2020-2021

ANGOULVANT	Cécile	Médecine générale	Département de Médecine Générale
BEAUVILLAIN	Céline	Immunologie	Laboratoire d'immunologie
BEGUE	Cyril	Médecine générale	Département de Médecine Générale

BELIZNA	Cristina	Médecine interne	Centre Vasculaire et de la Coagulation
BELONCLE	François	Réanimation	Département de réanimation médicale et médecine hyperbare
BIERE	Loïc	Cardiologie	Service de cardiologie
BLANCHET	Odile	Hématologie ; transfusion	Laboratoire d'hématologie
BRIET	Claire	Endocrinologie, diabète et s métaboliques	Service Endocrinologie-Diabète-Nutrition
CAPITAIN	Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Institut de Cancérologie de l'Ouest Paul Papin
CASSEREAU	Julien	Neurologie	Département de neurologie
CHAO DE LA BARCA	Juan-Manuel	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et Génétique
CHEVALIER	Sylvie	Biologie cellulaire	Département de pathologie cellulaire et tissulaire
COLIN	Estelle	Génétique	Département de Biochimie et Génétique
FERRE	Marc	Biologie moléculaire	Département de Biochimie et Génétique
FORTROT	Jacques-		
	Jean- is	Physiologie Biostatistiques ; informatique	Laboratoire d'explorations fonctionnelles vasculaires
HAMEL			Service de biostatistiques et modélisation
HINDRE	François	Biophysique	Service de Médecine Nucléaire et Biophysique
KHIATI	Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Département de biochimie et Génétique
JOUSSET-THULLIER	Nathalie	Médecine légale et droit de la	Service de Médecine légale
	Ghislaine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
KUN-DARBOIS	Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et ologie	Service de stomatologie et chirurgie. maxillo-faciale
LEBDAI	Souhil	Urologie	Service d'Urologie
LEMEE	Jean-Michel	Neurochirurgie	Département de neurochirurgie
TEXIER-LEGENDRE	Gaëlle	Médecine générale	Département de Médecine Générale
LETOURNEL	Franck	Biologie cellulaire	Département de pathologie cellulaire et tissulaire - Neurobiologie - Neuropathologie
LIBOUBAN	Hélène	Histologie	Laboratoire GEROM
LUQUE PAZ	Damien	Hématologie ; transfusion	Département d'hématologie
MABILLEAU	Guillaume	Histologie	SCIAM
MESLIER	Nicole	Physiologie	Département de Pneumologie
MIOT	Charline	Immunologie	Laboratoire d'immunologie
MOUILLIE	Jean-Marc	Philosophie	Département de Sciences Humaines
PAILHORIES	Hélène	Bactériologie-virologie	Département de Biologie des Agents Infectieux et Pharmaco-toxicologie
PAPON	Xavier	Anatomie	Service de Chirurgie vasculaire et thoracique
PASCO-PAPON	Anne	Radiologie et imagerie médicale	Département de Radiologie
PENCHAUD	ce	Sociologie	Département de Sciences Humaines
	Marc	Parasitologie et mycologie	Département de Biologie des Agents Infectieux et Pharmaco-toxicologie
PY	Thibaud	Médecine générale	Département de Médecine Générale
POIROUX	Laurent	Sciences infirmières	Bâtiment GIRCI
RAMOND-ROQUIN	Aline	Médecine générale	Département de Médecine Générale
RINEAU	Emmanuel	Anesthésiologie-réanimation	Département d'Anesthésie-Réanimation
SCHMITT	Françoise	Chirurgie infantile	Pôle femme-mère-enfant - fédération de pédiatrie
TESSIER-CAZENEUVE	Christine	Médecine générale	Département de Médecine Générale
VENARA	Aurélien	Chirurgie digestive	Service de Chirurgie viscérale

REMERCIEMENTS

A madame le Professeur Bénédicte GOHIER, en tant que présidente de ce Jury mais aussi en tant que coordinatrice du DES de Psychiatrie, vous avez toujours su être présente et à l'écoute, dans les bons moments comme les plus difficiles ; également en tant que psychiatre, pour tout le savoir que vous avez pu m'apporter.

A monsieur le Docteur Arthur Ripoll, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et d'avoir rempli ce rôle avec toute la bienveillance que je pouvais espérer. Merci aussi pour ton accueil dans le monde de la Géronto-psychiatrie. Et merci à « Arthuro », un ami qui m'est devenu cher.

A monsieur le Docteur BALLOT-RAGARU Jean-Baptiste d'avoir accepté avec tant d'entrain ce rôle de jury de thèse. Ton enthousiasme, ta volonté de bien faire et ton exigence, envers toi-même comme envers les autres m'ont conduit facilement à te proposer ce rôle.

A monsieur le Docteur IFRAH Guillaume, merci d'avoir accepté d'être membre de mon jury. Ta surprise lors de ma demande était incroyable tant tout me conduisait vers toi. Le puit de science que tu es, associé à ton implication, m'auront beaucoup apporté au cours de ces années d'internat.

A mes parents et à mes sœurs, Hélène et Mathilde, pour leur amour et leur soutien sans faille.

A mes amis, et tout particulièrement à
L'équipe de l'internat du sacré cœur, si cher à mon cœur alors que vous êtes encore surpris à l'idée que je réussisse à devenir Docteur,
Cédric et Louis, mes deux confrères expatriés, qui m'ont permis de vivre si facilement le départ de notre chère Picardie,
Andy et Quentin, en partie responsables du redoublement de ma P1 mais ça valait le coup !

A mes co-internes et notamment à la team COVID-Allonnaise, à Marine et Sarah P, à Vincent, à Sarah I, et à Clara.

A Julie et Chloé pour leur soutien dans ces derniers mois.

A Dewi Legal, et à Sophie Parent, deux chefs qui auront marqué mon internat

A Camille, merci infiniment, pour tout, je t'aime.

Liste des abréviations

Plan

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

INTRODUCTION

MÉTHODES

RÉSULTATS

1. Profils pharmacocinétique et pharmacodynamique

- 1.1. Profil pharmacocinétique
- 1.1.1. Différences avec d'autres thérapeutiques
- 1.1.2. Modifications liées à l'âge
- 1.2. Profil pharmacodynamique

2. Effets Cliniques

- 2.1. Troubles anxieux
- 2.2. Dépression
- 2.3. Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence
- 2.4. Troubles du sommeil

DISCUSSION ET CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

TABLE DES MATIERES

ANNEXES

RESUME

Introduction : Les benzodiazépines (BZD) sont les traitements psychotropes les plus utilisés chez le sujet âgé, c'est-à-dire le sujet d'âge supérieur ou égal à 65ans. Selon les études, 10 à 41,6% de cette population aurait au moins une BZD de prescrite. Ces molécules sont principalement utilisées dans un contexte d'anxiété, de dépression, de trouble du sommeil ou encore de symptômes comportementaux et psychologiques de la démence. L'objectif de ce travail est d'évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques et cliniques de l'oxazepam chez les sujets âgés (ou plus jeune si atteint d'une maladie démentielle).

Matériels et Méthodes : une revue systématique de la littérature a été réalisée afin de répondre à cet objectif. Le recueil des données c'est fait via les bases de données MEDLINE, Cochrane Library et ScienceDirect. L'équation utilisée était la suivante : (oxazepam) AND (senior OR elderly OR older OR geriatric OR nursing home OR care home).

Résultats : 10 références ont été incluses pour l'analyse. Sur le plan pharmacocinétique le profil est assez peu modifié chez le sujet âgé cependant on retrouve une majoration de l'accumulation et donc de la demi-vie d'élimination par rapport au sujet jeune. L'oxazepam montre une efficacité dans les troubles anxieux, sur les réveils nocturnes et le ressenti subjectif de la qualité du sommeil. Le ressenti d'un effet bénéfique est décrit par les patients présentant des SCPD mais certains auteurs retrouvent comme effets indésirables une majoration de l'agressivité et de l'agitation .

Conclusion : le profil pharmacocinétique de l'oxazepam est favorable pour l'utilisation chez le sujet âgé. Il reste indiqué dans les symptômes anxieux et peut être utilisé comme traitement de l'insomnie si secondaire à une anxiété. Les données concernant son utilisation dans les SCPD sont rares mais ne seraient pas en faveur d'une prescription dans cette indication.

INTRODUCTION

La France est l'un des pays les plus consommateurs de benzodiazépines (BZD) et de ses apparentés. Selon les chiffres de l'ANSM, elle est le 2^e pays Européen avec le plus haut taux de consommation de ces molécules. Actuellement, une vingtaine de BZD sont commercialisées en France, classées selon leurs indications : anxiolytique, hypnotique ou anti-convulsivante. Cette classe médicamenteuse représente les psychotropes les plus utilisés chez le sujet âgé, c'est-à-dire d'âge supérieur ou égal à 65ans, avec une prévalence allant de 10 à 41.6% selon les études (1). La prescription de BZD augmente avec l'avancée en âge : en 2010, 27% des prescriptions de BZD concernent les personnes âgées alors que celles-ci représentent 14% de la population (2). Dans une étude de 2020 menée par OMEDIT dans des centres hospitaliers spécialisés en psychiatrie de Maine et Loire, 80% des patients âgés hospitalisés avaient au moins une benzodiazépine de prescrite, et 90.3% d'entre eux recevaient une prescription inadaptée (choix de molécule, posologie, associations de plusieurs BZD...) (3). En psychogériatrie, leurs indications sont principalement les états anxieux, les troubles du sommeil et les troubles comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD).

Les troubles psychiatriques sont fréquents chez nos ainés. 6% de la population gériatrique présentent un trouble anxieux, 1 à 5% un épisode dépressif caractérisé (EDC) sévère et 4 à 13% un EDC léger à modéré (4,5). L'insomnie est un motif de consultation très courant chez ces patients, qu'elle soit comorbide à un autre trouble, psychiatrique ou somatique, ou primaire. La prévalence des troubles du sommeil dans cette population s'élève à 57% (6). En 2013, l'ANSM indique que 33% des femmes de plus de 65ans consomment une BZD à visée anxiolytique et 18% à visée hypnotique ; pour les hommes, 16% à visée anxiolytique et 11% à visée hypnotique (7).

Les pathologies démentielles se rencontrent majoritairement après l'âge de 65ans même si elles peuvent parfois survenir plus tôt. En France leur prévalence est estimée, pour les sujets

âgés de 75 à 79ans, à 7.7% pour les hommes et 5.7% pour les femmes, pour les sujets de 80 à 84ans à 12.5% et 16.6% et à 23.9% et 38.4% pour les plus de 85ans (8). Les symptômes neuro-psychiatriques de la démence sont fréquents. En effet, à 5 ans d'évolution de la maladie, on retrouve notamment 19 à 24% des patients présentant des hallucinations, 45% une dépression, 24 à 32% un trouble anxieux, 24% une agitation ou de l'agressivité fluctuante, 15% une désinhibition et 29% des comportements moteurs aberrants (9). Peu de données sont disponibles concernant la prévalence de l'usage de BZD chez ces patients. On retrouve dans certaines études que 10,6 à 30,7% de ces patients auraient une forte exposition aux benzodiazépines avec, dans 25% des cas une association de plusieurs benzodiazépines. Il est également retrouvé une augmentation de la prescription de benzodiazépine dans cette population dans l'année qui suit une institutionnalisation (10,11).

La recommandation de prescription d'une BZD chez une personne âgée est de choisir une molécule de demi-vie courte et qui génère le moins de métabolites actifs. La biotransformation du principe actif par glucorono-conjugaison est à privilégier comparée à une oxydation. Selon ces critères, il convient notamment de préférer l'oxazépam et le lorazépam. L'alprazolam et le clotiazépam possèdent également une demi-vie courte mais subissent une oxydation (7,12).

L'objectif de ce travail est d'effectuer une revue de la littérature sur les bénéfices, les risques, les propriétés pharmacocinétiques et dynamiques de l'oxazepam dans la population spécifique des sujets de plus de 60ans afin de mieux préciser la balance bénéfice-risque de ces prescriptions et d'interroger les pratiques actuelles.

MÉTHODES

Afin de répondre à cette problématique, une revue systématique de la littérature a été réalisée.

Une seule équation a été mise en place, interrogeant les bases de données Pubmed, Cochrane Library et Science Directe. L'équation utilisée est la suivante : (oxazepam) AND (senior OR elderly OR older OR geriatric OR nursing home OR care home).

Les articles inclus devaient répondre à un certain nombre de critères. La date de publication devait être antérieur à septembre 2021. Concernant le type d'article, pouvaient être sélectionnés les essais cliniques, les études observationnelles, les méta analyses et les revues systématiques de la littérature. Dans un second temps et devant le faible nombre d'articles retrouvés, les revues narratives de la littérature ont également été incluses, nécessitant une plus grande précaution dans l'interprétation des résultats. La population étudiée devait avoir soit un âge supérieur ou égal à 60ans, soit un âge supérieur ou égal à 50 ans mais associé à un trouble démentiel.

Pour les critères d'exclusion, n'ont pas été incluses les études de cas et les thèses ainsi que les études menées sur une population incluant des sujets âgés de moins de 60ans. Les articles écrits dans d'autres langues que le français et l'anglais n'ont pas été sélectionnés. Les études portant sur l'indication de l'oxazepam dans la prise en charge du syndrome de sevrage en alcool n'ont également pas été incluses dans cette revue.

Pour chaque article inclus, « l'impact factor » de la revue dans lequel il a été publié a été recherché.

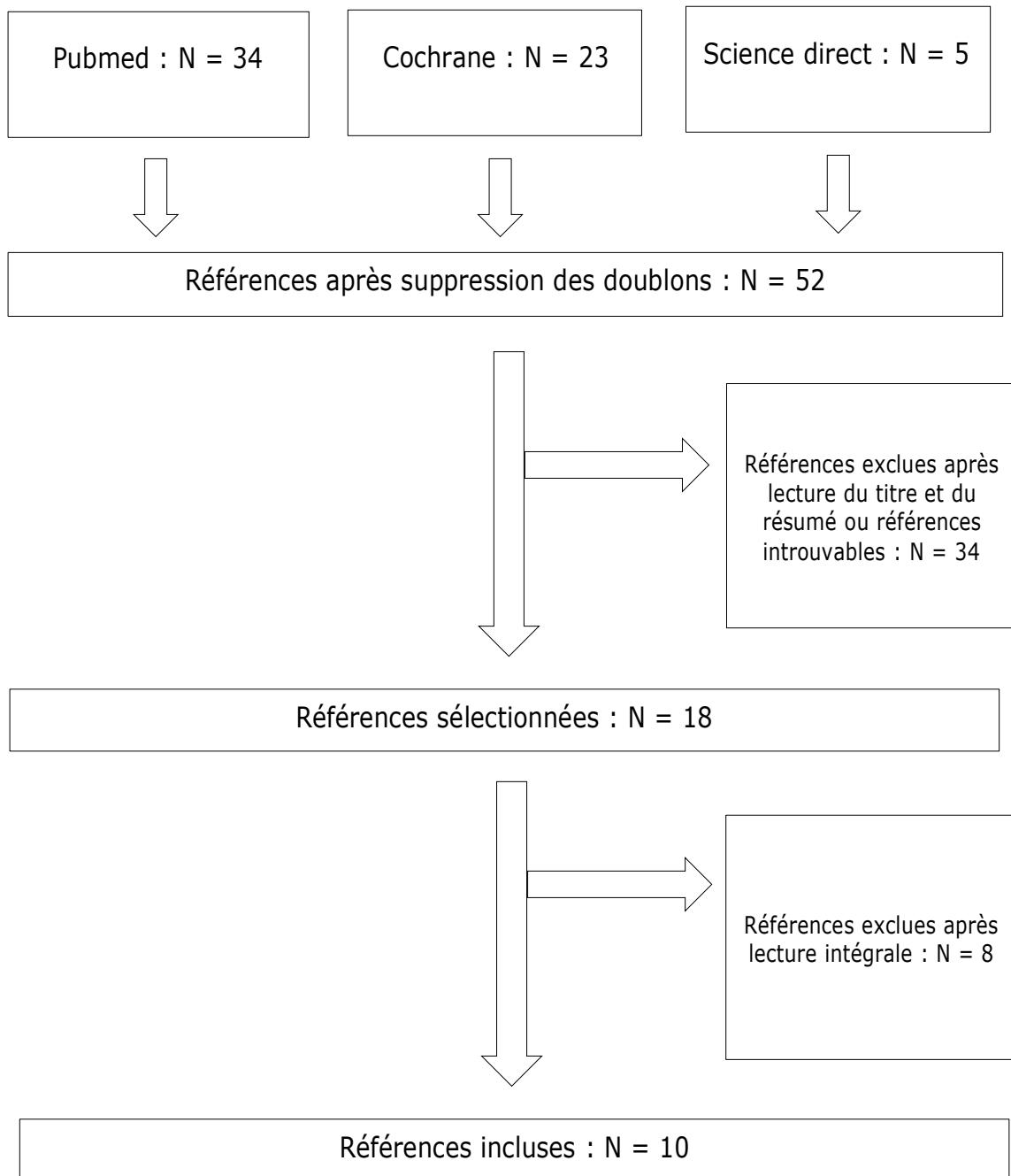
Le score correspondant aux lignes directrices de chaque type d'article a été calculé. Le score CONSORT a été utilisé pour les essais contrôlés randomisés.

Les lignes directrices PRISMA ont servi de trame à la rédaction de cette revue.

RÉSULTATS

Un total de 62 articles a été retrouvé à l'aide de l'équation utilisée. Seuls 10 ont été retenus selon les critères d'éligibilité. Le diagramme de flux illustre la sélection des articles (figure 1).

Figure 1 : diagramme de flux



Au total 52 articles ont été exclus, 7 n'ont pas pu être retrouvés en texte intégral, 12 traitaient d'une autre molécule que l'oxazepam et deux de mesures non médicamenteuses (ECT, T-PEMF), 4 portaient sur le sevrage de l'alcool, 2 ne correspondaient pas au type d'article inclus (thèse, poster), 2 étaient écrits dans une langue non incluse, 5 étaient hors sujets (étude sur l'animal, étude dentaire, etc..), et 7 articles parlaient des BZD de manière générale sans donnée sur l'oxazepam.

Sur les 10 articles inclus, on retrouve 3 essais contrôlés non randomisés, 3 essais contrôlés randomisés et 4 revues narratives de la littérature.

1. Profils pharmacocinétique et pharmacodynamique

L'ensemble des résultats de cette partie est résumé dans le tableau 1.

1.1. Profil pharmacocinétique

1.1.1. Différences avec d'autres thérapeutiques

En 1983, Salzman et al. ont comparé le profil pharmacocinétique de l'oxazepam à celui du diazepam chez le sujet âgé de plus de 60ans. Les sujets recevaient 10mg d'oxazepam trois fois par jour. Le pic plasmatique après une première prise est obtenu après 5h+/-0,5h ($p<0.001$), ce délai se réduisant après 14jours de prise à 3,2h mais ce résultat est non significatif. Le ratio d'accumulation sur 14jours de l'oxazepam est de 4,9+/-0,9, bien moindre que le diazepam qui s'élève à 8,2+/-0,7. Après l'arrêt du traitement, la demi-vie moyenne après la dernière prise d'oxazepam est mesurée à 10,7h+/-1,2h, bien plus courte que celle du diazepam qui s'élève à 79h+/-11h et de son métabolite actif à 194h+/-42h. Après 3 jours sans prise, l'oxazepam n'est plus mesurable dans le plasma (13).

1.1.2. Modifications liées à l'âge

Dans sa revue, Naranjo expose initialement différentes notions impactant la pharmacocinétique des thérapeutiques chez le sujet âgé : un retard d'absorption avec la prise d'anti-acide, une augmentation du volume de distribution engendrant un allongement de la demi vie, une baisse du taux d'albumine plasmatique augmentant la concentration plasmatique des psychotropes et donc renforçant à la fois l'effet thérapeutique mais aussi les effets indésirables, de même pour l'insuffisance hépatique et l'insuffisance cardiaque (via un débit hépatique sanguin réduit) en réduisant le métabolisme des traitements, et enfin, une diminution de la filtration rénale et donc de l'élimination pouvant augmenter la demi vie d'un facteur x3. Il rapporte ensuite, de manière plus spécifique, que l'absorption des BZD n'est que peu ralentie avec le vieillissement physiologique mais c'est principalement la baisse de la fonction rénale qui doit être prise en compte du fait d'une majoration de la toxicité. L'oxazepam est une benzodiazépine de choix compte tenu d'une part de sa demi-vie courte et donc de sa plus faible accumulation, et d'autre part de son métabolisme par glucoronoconjuguaison qui ne présentera pas de métabolite actif. De plus les enzymes qui participent à cette transformation ne sont pas altérées par le vieillissement comparativement aux enzymes oxydatives (14). D'autres auteurs rapportent des données contradictoires, en mettant en avant que la présence d'une insuffisance rénale n'altérait que peu la pharmacocinétique de l'oxazepam (15,16). Sonne a réalisé un essai contrôlé non randomisé, évaluant spécifiquement cette dimension pharmacocinétique de l'oxazepam en comparant un groupe de sujets jeunes et un groupe de sujets âgés de plus de 80ans. Il mesure ainsi que la concentration au pic plasmatique est plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune (209ng/ml vs 268ng/ml). La demi-vie d'élimination est majorée chez le sujet âgé (8,1h vs 5,7h). Le pourcentage de fraction non liée de l'oxazepam est supérieur chez le sujet âgé (9,8% vs 5,1%) et la clairance de cette fraction

non liée est diminuée (13,8ml/min/1,73m² vs 30,6) impliquant ainsi une augmentation de l'effet clinique, thérapeutique comme toxique. Le volume de distribution est augmenté chez le sujet âgé (0,85l/kg vs 0,65l/Kg) responsable alors d'une augmentation de l'accumulation de la molécule (17).

1.2. Profil pharmacodynamique

Dans son étude comparant l'oxazepam et le diazepam, Salzman retrouve que 2h30 après la 1^e prise les effets de sédation et d'asthénie sont deux fois plus important après la prise de diazepam qu'après une prise d'oxazepam. Le niveau de fatigue et de sédation revient à son état basal 5h50 après la première prise pour ces deux molécules. Après 14 jours de prise, le ressenti de fatigue est identique dans les deux groupes, et il existe un ressenti légèrement plus important de sédation pour les sujets ayant pris le diazepam. Après l'arrêt du traitement, dans le groupe ayant reçu l'oxazepam, ces effets indésirables disparaissent après 10jours puis les sujets estiment ressentir moins de fatigue qu'avant le traitement. En revanche pour le diazepam, après 2 semaines d'arrêt du traitement la sédation n'a que peu diminué par rapport à J14 de traitement et le sentiment de fatigue continue d'augmenter (13). Ces données concernant une plus faible incidence de la sédation et de l'asthénie avec l'oxazepam se retrouvent dans d'autres articles (14,16). De plus, sur le ressenti de somnolence, Koepke ne retrouve pas de différence significative entre les sujets recevant l'oxazepam et ceux recevant un placebo (18).

Dans son étude, Sonne retrouve, via la passation d'un « finger tapping test » (test de tapotement des doigts), la présence d'une diminution des performances à 3h après une prise unique de 15mg d'oxazepam : les sujets effectuaient en moyenne 97 tapotements avant la prise d'oxazepam contre 78 trois heures après la prise (p=0.002). Cette baisse de performance n'est pas retrouvée après la prise de placebo, ni chez le sujet jeune (17).

Dans une étude comparative entre l'haloperidol, l'oxazepam et le diphenhydramine réalisée par Coccaro, le score total de la "treatment emergent symptoms scale" n'est que peu modifié au cours de l'étude pour les trois traitements. Dans le groupe ayant reçu l'oxazepam, ce score est plus élevé (c'est-à-dire une présence de plus de symptômes) en début de traitement qu'après 8 semaines, inversement aux deux autres molécules qui présentent plus d'effets indésirables à 8 semaines qu'en début de traitement. Le détail des symptômes présents n'est pas donné dans l'étude (19). Dans une autre étude, Burgio, ne retrouve pas de différence entre l'oxazepam (20mg/jour) et l'haloperidol (2mg/jour) concernant la survenue d'effets indésirables sur une base d'un traitement de 10 jours (20).

Tableau 1 : résultats profil pharmacocinétique et dynamique

Référence	Méthode	Score	Résultats
Salzman et al. 1933	Essai contrôlé randomisé : sujets d'âge supérieur ou égal à 60ans Objectifs : évaluer les différences pharmacocinétiques et cliniques entre le diazepam et l'oxazepam chez le sujet âgé	CONSORT 16/36 Impact factor (IF) 14,48	- pic plasmatique après une première prise : 5h+/- 0,5h : contre 1,4h pour le diazepam ($p<0.001$) - ratio d'accumulation = 4.9+/-0.9 contre 8,2+/-0,7 pour le diazepam ($p<0.01$) - pic plasmatique après 14j de traitement : résultats non significatifs - demi-vie moyenne après dernière prise : 10,7h+/- 1,2h : contre 79h pour le diazepam ($p<0.001$) - asthénie/sédation : abolition après une semaine d'arrêt ($p<0.05$)
Naranjo et al. 1995	- Revue narrative de la littérature Objectifs : revue des avancées pharmacologiques récentes (1995) pour les pathologies psychiatriques courantes chez le sujet âgé	IF 3,923	- absorption non modifiée par le vieillissement physiologique - pas d'altération des enzymes responsable de la glucorono-conjugaison lié au vieillissement - Diminution de l'élimination en cas d'insuffisance rénale - Absorption ralentie par la prise d'anti-acide - incidence de la sédation, de la somnolence et de l'ataxie moindre qu'avec les BZD de demi-vie longue
Greenblatt et al. 1991	Revue narrative de la littérature Objectifs : évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques des anxiolytiques et des hypnotiques chez le sujet âgé	IF 6,447	- Pas de modification du profil pharmacocinétique entre le sujet jeune et âgé

Sonne et al. 1991	Essai contrôlé non randomisé : volontaires sains âgés de 80 à 94ans Objectif : évaluer, chez le sujet de plus de 80ans, le profil pharmacocinétique et pharmacodynamique après la prise d'une seule dose de 15mg d'oxazepam	IF 2,812	- Concentration au pic plasmatique après une prise plus faible chez le sujet âgé que chez le sujet jeune : 209ng/ml contre 268ng/ml (p<0.01) - demi-vie d'élimination majorée : 8,1h contre 5,7h (p<0.01) - pourcentage de la fraction non lié supérieur : 9,8% contre 5,1% (p<0.0001) - clairance de la fraction non liée diminuée : 13,8ml/min/1,73m ² contre 30,6ml/min/1,73m ² (p<0.0001) - volume de distribution augmenté : 0,85l/kg vs 0,65l/Kg (p<0.05) - diminution des performances à 3h après la prise de 15mg (p= 0.002), non retrouvé après prise de placebo, non retrouvé chez le sujet jeune.
Lader 1986	Revue narrative de la littérature Objectif : évaluer les plaintes d'insomnie et d'anxiété chez le sujet âgé et de discuter de l'indication es psychotropes dans ces indications	IF 3,098	- peu d'altération de la pharmacocinétique en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

2. Effets Cliniques

L'ensemble des résultats de cette partie est résumé dans le tableau 2.

2.1. Troubles anxieux

Dans sa revue, Naranjo rapporte une efficacité similaire entre les différentes benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété et que le choix de prescription doit donc se faire en fonction des paramètres pharmacocinétiques et dynamiques. Il recommande l'usage de l'oxazepam, à une posologie de 15 à 30mg/j, pour une durée inférieure à 8 semaines (14). Lader cite également l'oxazepam comme molécule de référence dans l'anxiété chez le sujet âgé. Il y rajoute la notion de supériorité par rapport au lorazepam, dont les paramètres pharmacocinétiques se rapprochent, mais avec un risque moindre de développer une dépendance avec l'oxazepam (15).

Flint rappelle que, dans les troubles chroniques, comme le trouble anxieux généralisé, le traitement doit passer par un traitement de fond et que l'usage des BZD doit être restreint à un usage symptomatique et sur un court terme même chez le sujet âgé. Il cite cependant l'oxazepam et le lorazepam comme molécules de choix dans cet usage (21).

Koepke a réalisé une étude multicentrique, randomisée, incluant 182 sujets de plus de 60ans présentant une anxiété modérée à sévère. Les sujets recevaient une dose d'oxazepam de 10 à 15mg/j. Sur l'échelle de Hamilton de l'anxiété (Annexe 1), l'oxazepam montre son efficacité sur l'humeur anxieuse (2.9/4 en pré-traitement vs 1.5 après 4 semaines de traitement), la tension psychique (2.6/4 vs 1.4), l'insomnie (2.1/4 vs 0.9), les troubles de la concentration (1.7/4 vs 1.0), la symptomatologie respiratoire (1.2/4 vs 0.6), la symptomatologie génito-urinaire (1.6/4 vs 1.1) et les troubles dysautonomiques (1.8/4 vs 1.1) avec un score total plus faible (1.9/4 vs 1.1) après 4 semaines d'oxazepam. Sur la "physician's target symptom Scale", l'oxazepam montre son efficacité sur l'anxiété (3.6/4 vs 2.4) après 4 semaines de traitement, l'irritabilité (2.6/4 vs 1.9), l'hostilité (2.1/4 vs 1.5), la perte d'intérêt (2.6/4 vs 1.9), la réduction du débit verbal (1.7 vs 1.3), la réduction de l'activité motrice (2/4 vs 1.4), les troubles de la concentration (2.4/4 vs 1.8), les phobies/obsessions (2.2 vs 1.5), les ruminations (2.7/4 vs 2), l'hypochondrie (2/4 vs 1.6), l'insomnie (2.6 vs 1.7), la sécheresse buccale (2/4 vs 1.6), les palpitations (1.9/4 vs 1.4), la pollakiurie (1.6/4 vs 1.3), la sudation excessive (1.8/4 vs 1.3), les céphalées (1.8/4 vs 1.4) et les acouphènes (1.4/4 vs 1.1). Sur l'échelle de Hopkins, les résultats montrent une amélioration concernant l'humeur dépressive (2.35/4 vs 1.83 après 4 semaines de traitement par oxazepam), la somatisation (1.72 vs 1.39) et les obsessions/compulsions (2.20 vs 1.72) ainsi que sur le score total (2.13 vs 1.69) mais il n'est pas retrouvé de résultat statistiquement significatif sur l'humeur anxieuse. L'ensemble de ces résultats sont significatifs avec un $p < 0.05$, et montre une différence statistiquement significative avec le groupe placebo (18).

2.2. Dépression

Dans le cadre d'une anxiété secondaire à une dépression, Lader explique que le traitement de choix n'est pas l'oxazepam, ni même tout autre benzodiazépine, mais un traitement anti dépresseur (15).

2.3. Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD)

Dans sa revue, Lader rapporte un risque de renforcer la désinhibition, l'agitation, la confusion et les troubles cognitifs par l'usage d'une benzodiazépine dans la prise en charge des troubles anxieux dans le cadre d'une maladie démentielle (15). Contrairement à Naranjo qui, dans sa revue, rapporte une amélioration concernant l'agitation et l'agressivité (14).

Coccaro a réalisé une étude comparative entre l'oxazepam, l'haldol et le diphenhydramine dans le traitement des troubles du comportement chez le sujet âgé dément. La posologie moyenne des traitements était de 1,5mg d'haloperidol, 30mg d'oxazepam, 81mg de diphenhydramine. Il met en évidence une diminution significative pour les 3 molécules du score à l'échelle "alzheimer's disease assessment scale" versant non cognitif (ADAS-Noncog) qui évalue l'agressivité, l'agitation motrice, l'opposition, les symptômes thymiques et psychotiques ainsi que l'appétit. Il retrouve une baisse de 21% du score de l'ADAS-Noncog avec l'oxazepam après 8 semaines de traitements ($p<0.001$) (contre 24% pour l'haloperidol et 38% pour le diphenhydramine mais la différence entre les 3 est non significative). Il est retrouvé également une baisse de la 'Brief psychiatric rating scale' (BPRS) (Annexe 2) au niveau des items de la tension et de l'excitation, avec une baisse du score de 5% pour l'oxazepam ($p<0.02$) (contre 24% pour l'haloperidol et 21% pour le diphenhydramine mais la différence entre les groupes n'est pas significative) (19). Dans l'étude de Burgio et al. comparant l'halopéridol et

l'oxazepam, il n'est pas retrouvé de différence significative entre les deux traitements dans leurs effets sur les troubles du comportement chez des sujets âgés atteints d'un trouble démentiel. Ils retrouvent pour les deux molécules une augmentation de l'agitation psychomotrice et de l'agressivité physique lors de la prise de traitement mais une diminution de la non-compliance et des vocalisations perturbatrices. Ils ne retrouvent également pas de différence significative entre les deux groupes par rapport au vécu d'amélioration globale du patient. Pour les sujets recevant l'oxazepam, l'ensemble des sujets ont pu décrire une amélioration alors que 20% des patients traités par haloperidol n'ont pas ressenti de bénéfice. 90% des patients ayant reçu l'oxazepam ont décrit ressentir une légère amélioration (contre 70% pour l'halopéridol) et 10% une amélioration modérée (également 10% pour l'halopéridol). Sur la mesure du score de la « Brief Psychiatric Rating Scale » avant et après traitement, seules les altérations du cours de la pensée se voient améliorées de manière significative (3,12/5 pré traitement contre 2,47/5 post traitement) (20).

2.4. Troubles du sommeil

Dans son étude, Goldstein et al. comparent l'efficacité de l'oxazepam, du flurazepam et de l'hydrate de chloral dans le cadre de différents troubles du sommeil. Concernant les réveils nocturnes, la différence entre l'efficacité de l'oxazepam et celle du flurazepam n'est pas significative mais seule l'efficacité supérieure de l'oxazepam contre le placebo est significative. Ces deux molécules se voient également plus efficaces que l'hydrate de chloral. Dans le cadre d'une augmentation de la latence d'endormissement, les résultats sur l'oxazepam ne sont pas significatifs contrairement à ceux du flurazepam qui rapporte une latence d'endormissement plus courte par rapport au placebo. Concernant l'amélioration subjective du sommeil, l'oxazepam montre un bénéfice subjectif significatif par rapport au placebo (les résultats des deux autres molécules sont non significatifs). L'étude montre également qu'avec l'oxazepam

et le flurazepam, les sujets mettent un lien direct entre l'amélioration de leur sommeil et la prise d'un traitement (22).

Tableau 2 : résultats effets cliniques

Auteur	Méthode	Score	Résultats
Lader 1986	Revue narrative de la littérature Objectif : évaluer les plaintes d'insomnie et d'anxiété chez le sujet âgé et de discuter de l'indication es psychotropes dans ces indications	IF 3,098	- Anxiété : efficacité comparable au lorazepam mais risque de dépendance moindre - anxiété et agitation dans la démence : favorise la désinhibition, l'agitation, la confusion et les troubles cognitifs. - anxiété et pathologie cardiaque : risque majoré d'arythmie - anxiété et BPCO/asthme : risque peu significatif de majoration d'une dépression respiratoire
Naranjo et al. 1995	Revue narrative de la littérature Objectifs : faire la revue des avancées pharmacologiques récentes (1995) pour les pathologies psychiatriques courantes chez le sujet âgé	IF 3,923	- Oxazepam préconisé dans le cadre d'une anxiété chez le sujet âgé (15 à 30mg/j) - efficacité dans l'agitation et l'agressivité dans les troubles démentiels mais majoration du risque de confusion, de sédation et de chutes
Goldstein et al. 1978	Essai contrôlé non randomisé : sujets de 75 à 89ans présentant une anxiété modérée à sévère Objectifs : comparer l'efficacité de l'oxazepam avec celle du flurazepam et de l'hydrate de chlorure en tant qu'hypnotique chez le sujet de plus de 75ans.	IF 5,562	- Réveils nocturnes : efficacité supérieure de l'oxazepam contre placebo et hydrate de chlorure ($p<0.05$) - amélioration subjective du ressenti de la qualité du sommeil avec l'oxazepam ($p<0.01$) - ressenti de la somnolence diurne après prise d'oxazepam inférieure par rapport à la prise de flurazepam ou d'hydrate de chlorure ($p<0.05$)
Flint et al. 2005	Revue narrative de la littérature Objectif : définir les spécificité épidémiologique, clinique et thérapeutique du trouble anxieux généralisé chez le sujet âgé	IF 3,329	- Majoration de l'anxiété si prise au long cours. - Molécule de choix (avec lorazepam) pour traitement symptomatique initial
Koepke et al. 1982	Essai contrôlé randomisé : 182 sujets de plus de 60ans : un groupe recevait 10mg d'oxazepam, un groupe le placebo	CONSORT : 19/36 IF 1,91	L'ensemble des résultats ci-dessous sont significatif avec un $p<0.05$: - Echelle de Hamilton : efficacité sur - humeur anxieuse (2.9/4 en pré-traitement vs 1.5/4 après 4 semaines de traitement), - tension psychique (2.6/4 vs 1.4),

	<p>Objectif : définir l'utilité thérapeutique de l'oxazepam chez le sujet âgé anxieux</p>		<ul style="list-style-type: none"> - insomnie (2.1/4 vs 0.9), - troubles de la concentration (1.7/4 vs 1.0), - symptomatologie respiratoire (1.2/4 vs 0.6), - symptomatologie génito-urinaire (1.6/4 vs 1.1) - troubles dysautonomique (1.8/4 vs 1.1) - score total plus faible (1.9/4 vs 1.1) après 4 semaines d'oxazepam. <ul style="list-style-type: none"> - "physician's target symptom Scale" : - anxiété (3.6/4 vs 2.4) après semaines de traitement par oxazepam, - irritabilité (2.6/4 vs 1.9), - hostilité (2.1/4 vs 1.5), - perte d'intérêt (2.6/4 vs 1.9), - réduction du débit verbal (1.7 vs 1.3), - réduction de l'activité motrice (2/4 vs 1.4), - troubles de la concentration (2.4/4 vs 1.8), - phobies/obsessions (2.2 vs 1.5), - ruminations (2.7/4 vs 2), - hypochondrie (2/4 vs 1.6), - insomnie (2.6 vs 1.7), - sécheresse buccale (2/4 vs 1.6), - palpitations (1.9/4 vs 1.4), - pollakiurie (1.6/4 vs 1.3), - sudation excessive (1.8/4 vs 1.3), - céphalées (1.8/4 vs 1.4) - les acouphènes (1.4/4 vs 1.1). <ul style="list-style-type: none"> - échelle de Hopkins : efficacité sur : - l'humeur dépressive (2.35/4 vs 1.83) - somatisation (1.72/4 vs 1.39) - obsessions/compulsions (2.20/4 vs 1.72) - et sur le score total (2.13/4 vs 1.69) - pas de résultat significatif pour l'humeur anxieuse <ul style="list-style-type: none"> - somnolence : pas de différence significative entre oxazepam et placebo
Coccaro et al. 1990	<p>Essai contrôlé non randomisé : 59 patients âgés de 55 ans et plus atteint d'une maladie d'Alzheimer modérée à sévère</p> <p>Objectif : comparer l'efficacité de l'oxazepam avec l'haloperidol et le diphenhydramine sur l'agitation du sujet dément ; comparer la nature et la prévalence de leurs effets indésirables</p>	IF 18,112	<ul style="list-style-type: none"> - alzheimer's disease assessment scale : baisse de 21% du score sous oxazepam - Brief psychiatric rating scale : baisse de 5% du score - pas de résultats significatifs pour les effets indésirables

Burgio et al. 1992	<p>Essai contrôlé randomisé : 21 patients âgés de plus de 65 ans et présentant une démence (mixte ou alzheimer ou vasculaire). Un groupe recevait en moyenne une dose de 19.3mg/j d'oxazepam, l'autre 1.6mg/h d'haloperidol</p> <p>Objectif : analyser les effets de l'haloperidol et de l'oxazepam sur les troubles psycho-comportementaux du sujet âgé dément</p>	<p>CONSORT 18/36</p> <p>IF 3,141</p>	<ul style="list-style-type: none"> - pas de différence significative entre oxazepam et haloperidol <p>Oxazepam</p> <ul style="list-style-type: none"> - augmentation de l'agitation psychomotrice et de l'agressivité physique ($p<0.05$) - diminution de la non-compliance et des vocalisations perturbatrices ($p<0.05$) - 90% des patients ont décrit ressentir une légère amélioration et 10% une amélioration modérée ($p<0.05$) - Brief psychiatric rating scale : seules les altérations du cours de la pensée se voient améliorées de manière significative : 3,12/5 pré traitement contre 2,47/5 post traitement ($p<0.05$)
-----------------------	---	--	---

DISCUSSION ET CONCLUSION

Les données relatives aux profils pharmacocinétique et pharmacodynamique de l'oxazepam suggèrent assez peu de modifications avec le vieillissement physiologique. La majorité des études rapportent tout de même une augmentation de l'accumulation de l'oxazepam avec l'âge responsable d'un allongement de la demi-vie d'élimination. Les principaux déterminants dans le choix de cette molécule sont sa demi-vie courte et sa biotransformation par glucuronon-conjugaison permettant une moindre altération par l'avancée en âge. Dans le cadre de la démence, les études se portent principalement sur la différence d'efficacité entre neuroleptiques et benzodiazépines or ces études sont réalisées sur des temps de faible durée, et l'impact au long cours de ces deux types de molécules n'est donc pas suggéré. Les résultats retrouvés confirment une efficacité de l'oxazepam chez le sujet âgé présentant un trouble anxieux. Ils montrent une efficacité à 15mg/jour. Dans le cadre d'une dépression, cette molécule peut être utilisée comme traitement adjuvant, également sur une courte période, en cas de symptomatologie anxieuse associée. Pour les troubles du sommeil, l'oxazepam montre une efficacité concernant les réveils nocturnes et le ressenti subjectif d'amélioration du sommeil. Dans le cadre des SCPD, les études ne montrent pas de différence significative entre l'oxazepam et l'halopéridol. Ces molécules permettraient une diminution du score de l'ADAS et du BPRS. Certaines études retrouvent une augmentation de l'agressivité et de l'agitation chez les patients sous oxazepam.

Eviter les benzodiazépines de demi-vie longue chez les sujets âgés est un principe de plus en plus respecté comme le montre l'enquête FLASH réalisée en 2019 par l'ARS des Pays de la Loire : 9% des résidents des EHPAD sollicitées pour l'enquête (476 établissements) avaient une BZD de demi-vie longue de prescrite, contre 14% en 2013 (23). Une autre molécule présentant ces caractéristiques pharmacocinétiques est le lorazépam mais celle-ci serait plus à risque de dépendance (15). La dépendance aux benzodiazépines surviendrait dans 15 à 30%

des cas, avec un risque accru après 6 mois de traitement. Ce risque est actuellement majeur chez nos ainés, dont la durée moyenne d'usage des benzodiazépines est estimée à dix ans (4). Outre ce risque de dépendance, l'efficacité des BZD par rapport au placebo n'est pas démontrée après 30 jours d'utilisation. L'usage prolongé favorise également le déclin cognitif mais une amélioration partielle de celui-ci est possible après sevrage du traitement (24).

Pour les troubles anxieux, la HAS recommande une utilisation des BZD maximale de 12 semaines, à la dose thérapeutique la plus faible possible. Une alternative médicamenteuse proposée est la buspirone, mieux tolérée chez le sujet âgé à court et long terme mais nécessitant un délai d'action de plusieurs semaines. L'utilisation de celle-ci pourrait permettre une diminution plus rapide des benzodiazépines et ainsi limiter ce phénomène de dépendance (2,14,25).

Dans les recommandations de la HAS, l'oxazepam ne figure pas parmi les traitements de l'insomnie. Chez le sujet âgé, l'objectif principal doit être de favoriser un bon éveil diurne, avec comme principal moteur la promotion des règles de vie hygiéno-diététiques. Il faut ainsi encourager chez ces patients la pratique d'activités physiques et intellectuelles adaptées, et le respect d'un cycle veille sommeil régulier avec un horaire de coucher retardé. De plus il convient de bien évaluer le temps de sommeil, sieste comprise, car un temps de sommeil trop long, c'est-à-dire supérieur à 9h/24h, est un facteur de risque cardiovasculaire avec notamment un risque accru d'AVC, de coronaropathies et d'arythmies cardiaques (26). En cas d'échec des mesures non médicamenteuses, et l'élimination d'une cause pathologique, un traitement par BZD si anxiété associée ou un apparenté peut être utilisé, pour une durée maximale de 4 semaines, en favorisant la prise intermittente (3 à 4 fois par semaine). Le risque au-delà est de favoriser l'insomnie. La mélatonine a démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans l'insomnie primaire du sujet âgé. Les neuroleptiques, les antidépresseurs (en l'absence d'EDC), et les antihistaminiques sont à proscrire (6,27).

Les troubles du comportement chez le sujet âgé dément englobent de nombreuses entités dont il faudra rechercher l'étiologie avant d'instaurer un traitement. Les BZD n'ont pas l'AMM pour les troubles psycho-comportementaux chez le sujet atteint d'une pathologie démentielle (outre un trouble secondaire à une anxiété). Dans sa revue de la littérature menée en 2019, LJ Bessay explique qu'en dehors de l'utilisation ponctuelle du lorazepam dans les agitations extrêmes, les BZD sont à éviter dans le cadre des troubles psycho-comportementaux du sujet âgé dément avec une meilleur efficacité des neuroleptiques atypiques, notamment la risperidone, l'olanzapine et l'aripiprazole (28). Afin de réduire les délais de prescriptions, l'usage de prises en charge non médicamenteuses s'avère nécessaire du fait des effets indésirables au long cours des BZD comme des neuroleptiques.

Parmi les limites de la présente revue, on retient le faible nombre d'articles inclus et leur faible niveau de recommandation (revues narratives de la littérature et études de faible puissance). Malgré une forte prescription de l'oxazepam en France, aucune source française n'a été retrouvée et la grande majorité des sources est antérieure à 1995. Le choix de s'intéresser à une unique molécule et non à l'ensemble des benzodiazépines a pu majorer ce biais de sélection.

Au vu des résultats favorables sur le profil pharmacocinétique de l'oxazepam et la forte prévalence de l'utilisation des BZD, il semble important de pouvoir mieux définir la place de l'oxazepam dans les différentes indications, notamment dans les SCPD, et ainsi améliorer ses conditions de prescriptions. La question du consentement des patients présentant des troubles cognitifs est éthiquement conflictuelle avec la réalisation d'essais cliniques. L'échelle UBACC (« Brief assessment of capacity to consent scoring scale ») est une échelle validée aux Etats-Unis pour améliorer le contrôle de la capacité de jugement des patients atteints d'un trouble altérant leurs fonctions cognitives lorsqu'il leur est proposé de participer à une étude clinique. En 2008, une version Française a été proposée : « l'Échelle d'évaluation de la capacité d'un

sujet à consentir » (29). Les SCPD sont un problème de santé publique, avec un coût humain, social et hospitalier important. La réalisation de plus d'essais cliniques permettraient de mettre au point des recommandations d'un meilleur niveau de preuve. Il pourrait également être intéressant de réaliser des études rétrospectives, observationnelles et comparatives entre des sujets recevant au long cours des BZD et des sujets recevant des neuroleptiques dans cette indication afin de pouvoir mieux juger de l'impact de ces molécules à long terme et ainsi mieux déterminer la balance bénéfice/risque de l'utilisation de celles-ci.

En conclusion, parmi les BZD, l'oxazepam est une molécule de choix pour le sujet âgé du fait de sa pharmacocinétique peu altérée par le vieillissement, de sa demi-vie courte et de l'absence de métabolite actif. Le cadre de prescription des BZD dans les troubles anxieux, la dépression et les troubles du sommeil fait déjà l'objet de recommandations. En ce qui concerne les SCPD, outre l'absence d'AMM, l'usage de l'oxazepam à visée symptomatique n'est que peu étudié dans la littérature. Les données de cette revue systématique sont plutôt en défaveur de l'usage de cette molécule pour cette indication. Plus d'études spécifiques sont nécessaires afin d'améliorer la prise en charge de ces troubles psycho-comportementaux liés à la démence.

BIBLIOGRAPHIE

1. Madhusoodanan S, Bogunovic OJ. Safety of benzodiazepines in the geriatric population. *Expert Opin Drug Saf.* sept 2004;3(5):485-93.
2. Bourin M. Les problèmes posés par l'utilisation des benzodiazépines chez le patient âgé. *L'Encéphale.* 1 sept 2010;36(4):340-7.
3. État des lieux sur l'utilisation des psychotropes chez la personne âgée en santé mentale (OMEDIT Pays de la Loire et QualiREL Santé, 2020) [Internet]. OMEDIT. 2020 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.omedit-paysdelaloire.fr/documentation/etat-des-lieux-sur-lutilisation-des-psychotropes chez-la-personne-agee-en-sante-mentale/>
4. Nkogho Mengue P-G, Abdous B, Berbiche D, Preville M, Voyer P. La dépendance aux benzodiazépines et le risque de troubles anxieux et de dépression : étude sur la santé des aînés. *L'Encéphale.* 1 juin 2014;40(3):216-22.
5. Blazer DG. Depression in late life: review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* mars 2003;58(3):249-65.
6. Godard M, Barrou Z, Verny M. Approche gériatrique des troubles du sommeil. *Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 1 déc 2010;8(4):235-41.
7. Paille F, Maheut-Bosser A. Benzodiazépines et personnes âgées. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 1 oct 2016;16(95):246-57.
8. Helmer C, Pasquier F, Dartigues J-F. Épidémiologie de la maladie d'Alzheimer et des syndromes apparentés. *médecine/sciences.* 1 mars 2006;22(3):288-96.
9. Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, et al. Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry.* févr 2008;23(2):170-7.
10. Couret A, Gallini A, Poncet M, Renoux A, Lapeyre-Mestre M, Gardette V. Benzodiazepine Dispensing to Persons With Dementia in France, 2011-2016: A Nationwide Study. *J Am Med Dir Assoc.* juin 2020;21(6):830-6.
11. Lagnaoui R, Moore N, Moride Y, Miremont-Salamé G, Bégaud B. Benzodiazepine utilization patterns in Alzheimer's disease patients. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* sept 2003;12(6):511-5.
12. Viéban F, Clément J-P. Traitement de l'anxiété chez le sujet âgé. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 1 déc 2005;5(30):16-27.
13. Salzman C, Shader RI, Greenblatt DJ, Harmatz JS. Long v short half-life benzodiazepines in the elderly. Kinetics and clinical effects of diazepam and oxazepam. *Arch Gen Psychiatry.* mars 1983;40(3):293-7.
14. Naranjo CA, Herrmann N, Mittmann N, Bremner KE. Recent advances in geriatric psychopharmacology. *Drugs Aging.* sept 1995;7(3):184-202.

15. Lader M. The use of hypnotics and anxiolytics in the elderly. *Int Clin Psychopharmacol.* oct 1986;1(4):273-83.
16. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shader RI. Clinical pharmacokinetics of anxiolytics and hypnotics in the elderly. Therapeutic considerations (Part I). *Clin Pharmacokinet.* sept 1991;21(3):165-77.
17. Sonne J, Loft S, Døssing M, Boesgaard S, Andreasen F. Single dose pharmacokinetics and pharmacodynamics of oral oxazepam in very elderly institutionalised subjects. *Br J Clin Pharmacol.* juin 1991;31(6):719-22.
18. Koepke HH, Gold RL, Linden ME, Lion JR, Rickels K. Multicenter controlled study of oxazepam in anxious elderly outpatients. *Psychosomatics.* juin 1982;23(6):641-5.
19. Coccaro EF, Kramer E, Zemishlany Z, Thorne A, Rice 3rd CM, Giordani B, et al. Pharmacologic treatment of noncognitive behavioral disturbances in elderly demented patients [Internet]. 1990 [cité 14 août 2021]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2244643/>
20. Burgio LD, Reynolds III CF, Janosky JE, Perel J, Thornton JE, Hohman MJ. A behavioral microanalysis of the effects of haloperidol and oxazepam in demented psychogeriatric inpatients [Internet]. 1992 [cité 15 août 2021]. Disponible sur: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-00194949/full?highlightAbstract=oxazepam%7Celderly%7Cnursing%7Celder%7Chome%7Csenior%7Colders%7Cgeriatr%7Colder%7Cgeriatric%7Cnurs%7Ccare>
21. Flint AJ. Generalised anxiety disorder in elderly patients : epidemiology, diagnosis and treatment options. *Drugs Aging.* 2005;22(2):101-14.
22. Goldstein SE, Birnbom F, Lancee WJ, Darke AC. Comparison of oxazepam, flurazepam and chloral hydrate as hypnotic sedatives in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc.* août 1978;26(8):366-71.
23. Indicateurs FLASH EHPAD_2019.pdf [Internet]. [cité 18 juill 2021]. Disponible sur: https://www.pays-de-la-loire.ars.sante.fr/system/files/2020-02/Indicateurs%20FLASH%20EHPAD_2019.pdf
24. Guillou-Landreat M, Grall-Bronnec M, Victorri-Vigneau C, Venisse J-L. Sujets âgés et benzodiazépines : de la consommation à la dépendance. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 1 août 2008;8(46):9-16.
25. Paterniti S, Dufouil C, Alpérovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol.* juin 2002;22(3):285-93.
26. Viot-Blanc V. Les conséquences d'un temps de sommeil long sur la mortalité et le risque cardiovasculaire. *Médecine Sommeil.* 1 déc 2020;17(4):244-50.
27. Perivier S, Mendes A, Heyrani Nobari B, Ammane H, Cervena K, Perrig S, et al. Approche pratique de l'insomnie en gériatrie : de la plainte au traitement [Internet]. *Revue Medicale Suisse.* 2015 [cité 14 sept 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue->

medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-494/approche-pratique-de-l-insomnie-en-geriatrie-de-la-plainte-au-traitement

28. Bessey LJ, Walaszek A. Management of Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. *Curr Psychiatry Rep.* 1 juill 2019;21(8):66.
29. Duron E, Boulay M, Vidal JS, El Bchiri J, Fraisse ML, Rigaud AS, et al. Capacity to consent to biomedical research's evaluation among older cognitively impaired patients. A study to validate the University of California Brief Assessment of Capacity to Consent questionnaire in French among older cognitively impaired patients. *J Nutr Health Aging.* avr 2013;17(4):385-9.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Diagramme de flux..... 12

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : résultats profil pharmacocinétique et dynamique1	Error! Bookmark not defined.
Tableau II : résultats effets cliniques	20

TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS.....	6
RESUME.....	8
INTRODUCTION	9
MÉTHODES	11
RÉSULTATS	12
1. Profils pharmacocinétique et pharmacodynamique	13
1.1. Profil pharmacocinétique	13
1.1.1. Différences avec d'autres thérapeutiques.....	13
1.1.2. Modifications liées à l'âge	14
1.2. Profil pharmacodynamique	15
2. Effets cliniques	17
2.1. Troubles anxieux.....	17
2.2. Dépression	18
2.3 Symptômes comportementaux et psychologiques de la démence (SCPD).....	19
2.4 Troubles du sommeil	20
DISCUSSION ET CONCLUSION	24
BIBLIOGRAPHIE.....	28
LISTE DES FIGURES	31
LISTE DES TABLEAUX.....	32
TABLE DES MATIERES	33
ANNEXES.....	I

ANNEXES

Annexe 1 : Echelle d'Hamilton de l'anxiété

Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)

Below is a list of phrases that describe certain feelings that people have. Rate the patients by finding the answer which best describes the extent to which he/she has these conditions. Select one of the five responses for each of the fourteen questions.

0 = Not present, 1 = Mild, 2 = Moderate, 3 = Severe, 4 = Very severe.

1 Anxious mood	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	8 Somatic (sensory)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Worries, anticipation of the worst, fearful anticipation, irritability.			Tinnitus, blurring of vision, hot and cold flushes, feelings of weakness, pricking sensation.
2 Tension	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	9 Cardiovascular symptoms	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Feelings of tension, fatigability, startle response, moved to tears easily, trembling, feelings of restlessness, inability to relax.			Tachycardia, palpitations, pain in chest, throbbing of vessels, fainting feelings, missing beat.
3 Fears	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	10 Respiratory symptoms	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Of dark, of strangers, of being left alone, of animals, of traffic, of crowds.			Pressure or constriction in chest, choking feelings, sighing, dyspnea.
4 Insomnia	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	11 Gastrointestinal symptoms	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Difficulty in falling asleep, broken sleep, unsatisfying sleep and fatigue on waking, dreams, nightmares, night terrors.			Difficulty in swallowing, wind abdominal pain, burning sensations, abdominal fullness, nausea, vomiting, borborygmi, looseness of bowels, loss of weight, constipation.
5 Intellectual	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	12 Genitourinary symptoms	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Difficulty in concentration, poor memory.			Frequency of micturition, urgency of micturition, amenorrhea, menorrhagia, development of frigidity, premature ejaculation, loss of libido, impotence.
6 Depressed mood	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	13 Autonomic symptoms	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Loss of interest, lack of pleasure in hobbies, depression, early waking, diurnal swing.			Dry mouth, flushing, pallor, tendency to sweat, giddiness, tension headache, raising of hair.
7 Somatic (muscular)	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	14 Behavior at interview	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pains and aches, twitching, stiffness, myoclonic jerks, grinding of teeth, unsteady voice, increased muscular tone.			Fidgeting, restlessness or pacing, tremor of hands, furrowed brow, strained face, sighing or rapid respiration, facial pallor, swallowing, etc.

Annexe 2 : Brief Psychiatrique Rating Scale

BRIEF PSYCHIATRIC RATING SCALE (BPRS)

Please enter the score for the term which best describes the patient's condition.

0 = not assessed, 1 = not present, 2 = very mild, 3 = mild, 4 = moderate, 5 = moderately severe, 6 = severe, 7 = extremely severe

1. SOMATIC CONCERN Degree of concern over present bodily health. Rate the degree to which physical health is perceived as a problem by the patient, whether complaints have a realistic basis or not.	score	10. HOSTILITY Animosity, contempt, belligerence, disdain for other people outside the interview situation. Rate solely on the basis of the verbal report of feelings and actions of the patient toward others; do not infer hostility from neurotic defenses, anxiety, nor somatic complaints. (Rate attitude toward interviewer under "uncooperativeness").	score
2. ANXIETY Worry, fear, or over-concern for present or future. Rate solely on the basis of verbal report of patient's own subjective experiences. Do not infer anxiety from physical signs or from neurotic defense mechanisms.	score	11. SUSPICIOUSNESS Brief (delusional or otherwise) that others have now, or have had in the past, malicious or discriminatory intent toward the patient. On the basis of verbal report, rate only those suspicions which are currently held whether they concern past or present circumstances.	score
3. EMOTIONAL WITHDRAWAL Deficiency in relating to the interviewer and to the interviewer situation. Rate only the degree to which the patient gives the impression of failing to be in emotional contact with other people in the interview situation.	score	12. HALLUCINATORY BEHAVIOR Perceptions without normal external stimulus correspondence. Rate only those experiences which are reported to have occurred within the last week and which are described as distinctly different from the thought and imagery processes of normal people.	score
4. CONCEPTUAL DISORGANIZATION Degree to which the thought processes are confused, disconnected, or disorganized. Rate on the basis of integration of the verbal products of the patient; do not rate on the basis of patient's subjective impression of his own level of functioning.	score	13. MOTOR RETARDATION Reduction in energy level evidenced in slowed movements. Rate on the basis of observed behavior of the patient only; do not rate on the basis of patient's subjective impression of own energy level.	score
5. GUILT FEELINGS Over-concern or remorse for past behavior. Rate on the basis of the patient's subjective experiences of guilt as evidenced by verbal report with appropriate affect; do not infer guilt feelings from depression, anxiety or neurotic defenses.	score	14. UNCOOPERATIVENESS Evidence of resistance, unfriendliness, resentment, and lack of readiness to cooperate with the interviewer. Rate only on the basis of the patient's attitude and responses to the interviewer and the interview situation; do not rate on basis of reported resentment or uncooperativeness outside the interview situation.	score
6. TENSION Physical and motor manifestations of tension "nervousness", and heightened activation level. Tension should be rated solely on the basis of physical signs and motor behavior and not on the basis of subjective experiences of tension reported by the patient.	score	15. UNUSUAL THOUGHT CONTENT Unusual, odd, strange or bizarre thought content. Rate here the degree of unusualness, not the degree of disorganization of thought processes.	score
7. MANNERISMS AND POSTURING Unusual and unnatural motor behavior, the type of motor behavior which causes certain mental patients to stand out in a crowd of normal people. Rate only abnormality of movements; do not rate simple heightened motor activity here.	score	16. BLUNTED AFFECT Reduced emotional tone, apparent lack of normal feeling or involvement.	score
8. GRANDIOSITY Exaggerated self-opinion, conviction of unusual ability or powers. Rate only on the basis of patient's statements about himself or self-in-relation-to-others, not on the basis of his demeanor in the interview situation.	score	17. EXCITEMENT Heightened emotional tone, agitation, increased reactivity.	score
9. DEPRESSIVE MOOD Despondency in mood, sadness. Rate only degree of despondency; do not rate on the basis of inferences concerning depression based upon general retardation and somatic complaints.	score	18. DISORIENTATION Confusion or lack of proper association for person, place or time.	score

Oxazepam et sujets âgés : profil pharmacocinétique et effets cliniques

Introduction : Les benzodiazépines (BZD) sont les traitements psychotropes les plus utilisés chez le sujet âgé, c'est-à-dire le sujet d'âge supérieur ou égal à 65ans. Selon les études, 10 à 41,6% de cette population aurait au moins une BZD de prescrite. Ces molécules sont principalement utilisées dans un contexte d'anxiété, de dépression, de trouble du sommeil ou encore de symptômes comportementaux et psychologiques de la démence. L'objectif de ce travail est d'évaluer les caractéristiques pharmacocinétiques et cliniques de l'oxazepam chez les sujets âgés.

Matériels et Méthodes : Une revue systématique de la littérature a été réalisée afin de répondre à cet objectif. Le recueil des données c'est fait via les bases de données MEDLINE, Cochrane Library et ScienceDirect. L'équation utilisée est la suivante : (oxazepam) AND (senior OR elderly OR older OR geriatric OR nursing home OR care home).

Résultats : 10 références ont été incluses pour l'analyse. Sur le plan pharmacocinétique le profil est assez peu modifié chez le sujet âgé cependant on retrouve une majoration de l'accumulation et donc de la demi-vie d'élimination par rapport au sujet jeune. L'oxazepam montre une efficacité dans les troubles anxieux, sur les réveils nocturnes et le ressenti subjectif de la qualité du sommeil. Il permettrait un ressenti d'amélioration subjectif par les patients présentant des SCPD mais pourrait être responsable d'une majoration de l'agressivité et de l'agitation.

Conclusion : Le profil pharmacocinétique de l'oxazepam est favorable pour l'utilisation chez le sujet âgé. Il reste indiqué dans les symptômes anxieux et peut être utilisé comme traitement de l'insomnie si secondaire à une anxiété. Les données concernant son utilisation dans les SCPD sont rares mais ne sont pas en faveur d'une prescription dans cette indication.

Mots-clés : oxazepam, benzodiazépine, sujets âgés, gériatrie, géronto-psychiatrie, anxiété, troubles du sommeil, démence, trouble comportementaux et psychologique de la démence

Oxazepam and the elderly: pharmacokinetic profile and clinical effects

Introduction : Benzodiazepines (BZD) are the psychotropic treatments most used in the elderly (subject of age greater than or equal to 65 years). According to studies, 10 to 41.6% of this population have at least one BZD prescribed. These molecules are mainly used in the context of anxiety, depression, sleep disorders or behavioral and psychological symptoms of dementia. The objective of this work is to evaluate the pharmacokinetics and clinical characteristics of oxazepam in the elderly.

Materials and Méthodes : A systematic review of the literature was carried out in order to meet this objective. Data collection is done through the MEDLINE, Cochrane Library and ScienceDirect databases. The equation used is : (oxazepam) AND (senior OR elderly OR older OR geriatric OR nursing home OR care home).

Résults : 10 references were included for analysis. From a pharmacokinetic point of view, the profile is relatively little changed in the elderly, however, there is an increase in the accumulation and therefore in the elimination half-life compared to the young subject. Oxazepam shows efficacy in anxiety disorders, on nocturnal awakenings and subjective feelings of sleep quality. It would allow a subjective feeling of improvement in patients with BPSD but could be responsible for an increase in aggressiveness and restlessness.

Conclusion : The pharmacokinetic profile of oxazepam is favorable for use in the elderly. It remains indicated for anxiety symptoms and can be used as a treatment for insomnia if secondary to anxiety. Data regarding its use in BPSD are scarce but do not support a prescription in this indication.

Keywords : oxazepam, benzodiazepine, elderly, geriatric, geronto-psychiatry, anxiety, sleep disorders, dementia, behavioral and psychological symptoms of dementia