



UNIVERSITÉ DE NANTES

DESC d'ADDICTOLOGIE

21 mars 2018



CENTRE HOSPITALIER  
UNIVERSITAIRE DE NANTES

# Troubles liés à l'usage des BZD

Marie Grall-Bronnec &  
Caroline Victorri-Vigneau

# Médicaments ayant un effet anxiolytique

- **Les benzodiazépines** : alprazolam, bromazepam, clobazam, clorazepate dipotassique, clotiazepam, diazepam, loflazepate d'éthyle, lorazepam, oxazepam, prazepam
- **Certains ATD** : inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), imipraminiques, IRSNA
- La buspirone
- L'hydroxyzine

# Benzodiazépines

- Ces dérivés possèdent en commun des propriétés :

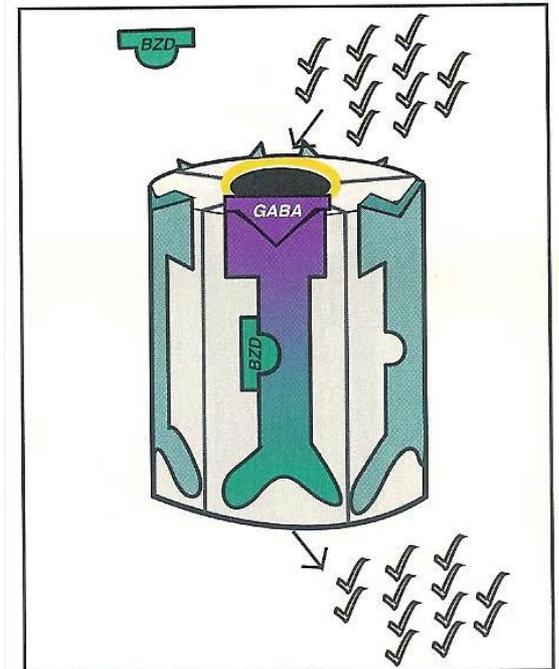
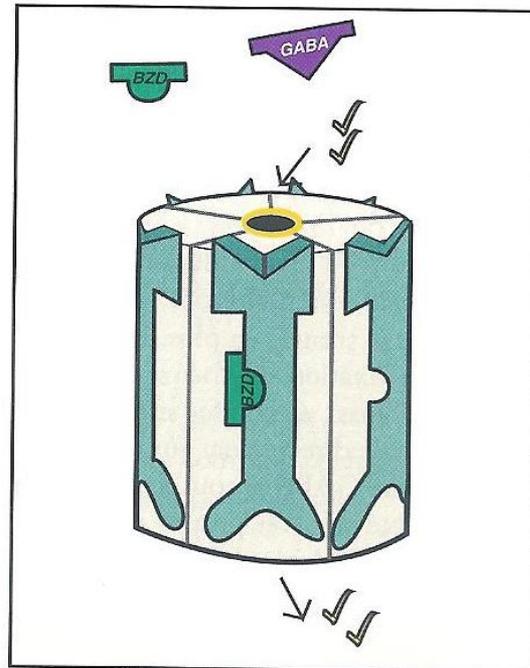
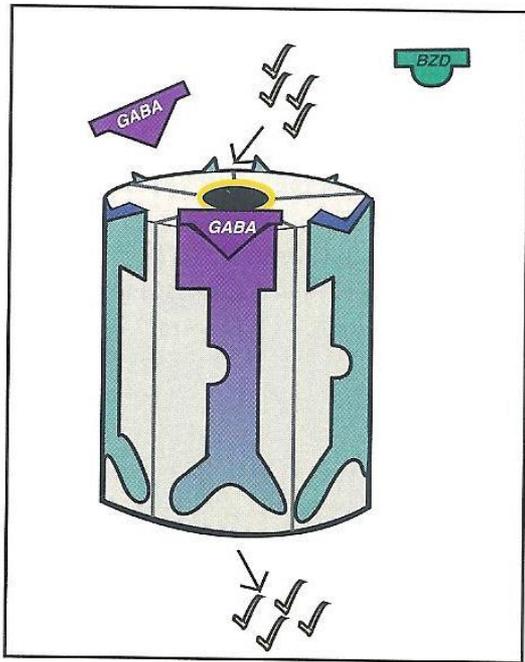
- anxiolytiques
- sédatives
- anti-convulsivantes
- myorelaxantes
- effet amnésiant

Quelle que soit  
leur indication

Aucune rationalité  
pharmacologique à  
l'association de 2  
BZD

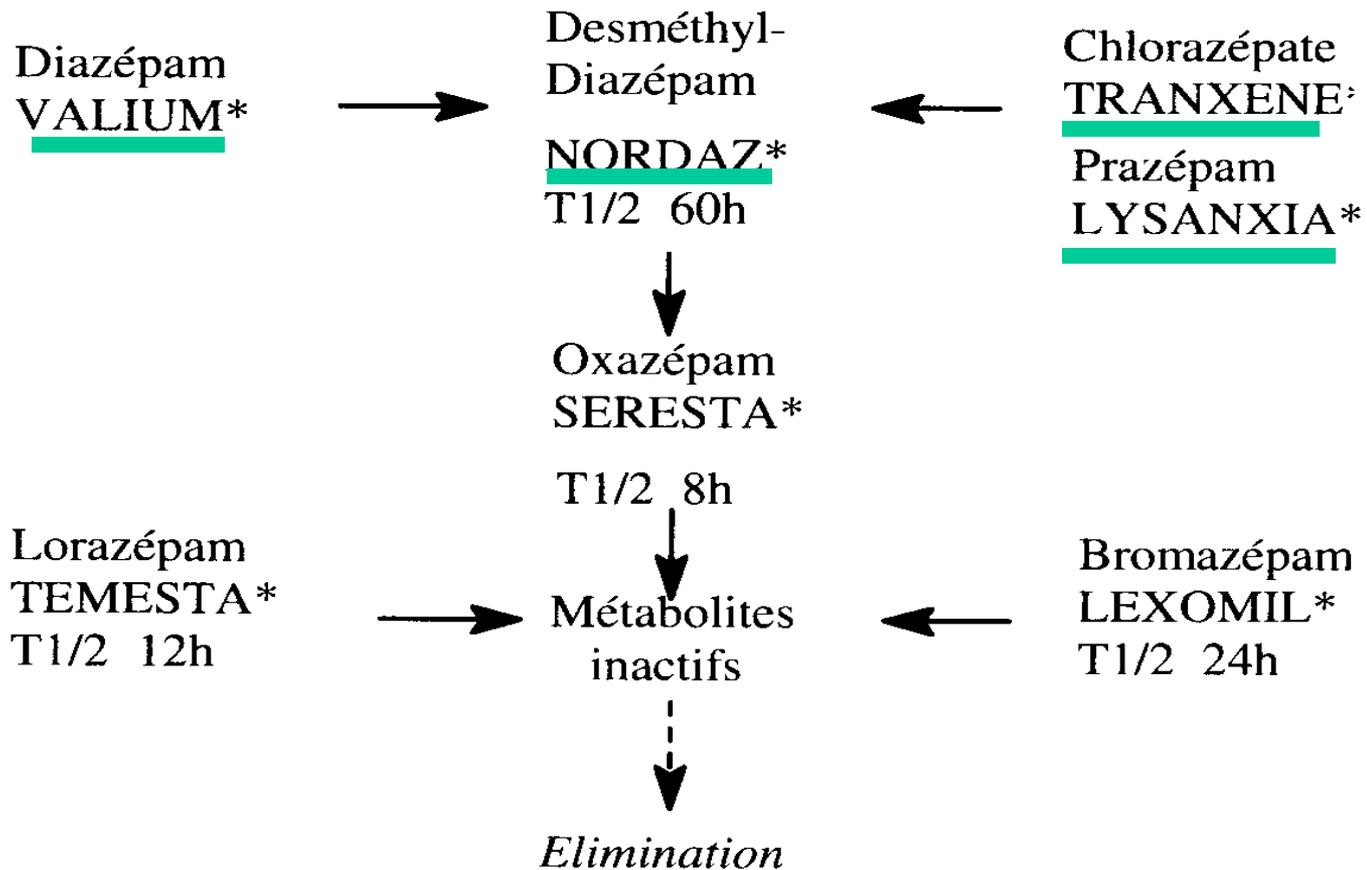
# Mécanisme d'action

Modulateur allostérique positif de la neurotransmission  
inhibitrice du GABA sur son récepteur



# Pharmacocinétique

- Utilisation dépend :
  - de la vitesse d'apparition des effets
  - de la demi-vie
- Effet hypnotique recherché :
  - benzodiazépine à demi-vie courte
  - apparition rapide de l'effet



## Métabolisme de benzodiazépines anxiolytiques

           Demi-vie longue d'élimination

# Réglementation

- Durée maximale de traitement variable selon l'indication
  - Basée sur un phénomène de tolérance qui est très rapide selon les effets (effet hypnotique atténué en quelques jours et amendé en quelques semaines)
  - Basée sur un risque d'effet indésirable (3 mois de traitement est un FDR de la pharmacodépendance)

# Indications

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes
- Autres :
  - Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique
  - Insomnie
  - Traitement de l'épilepsie

# Effets indésirables

- Peu toxiques (antidote : flumazénil)
- Effet sédatif
- Effet amnésiant
- Troubles cognitifs
- Dépression respiratoire, faiblesse musculaire
- Effets paradoxaux, troubles du comportement
- Phénomène de dépendance
- Mésusages nombreux

# Intoxication aux BZD



- **Phase initiale :**

- Troubles du comportement, avec ébriété, agitation, désinhibition, agressivité
- Potentialisation des effets si association avec d'autres SPA (alcool ++)

- **Puis :**

- Dépression du SNC : obnubilation, somnolence, hypotonie musculaire, coma calme hypotonique et hyporéflexique
- Dépression respiratoire modérée
- Dépression cardiovasculaire plus rare : hypotension artérielle modérée, brady ou tachycardie

- **Evolution :**

- Favorable en 24-48 heures
- Dépendant de la dose prise, de la  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination, des ATCD, etc.
- Prescription de l'antidote (Anexate® = flumazénil) à discuter

# Interactions médicamenteuses

- Dépresseurs du SNC
- Inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques
- Éthanol
  
- Contre-indications
  - Myasthénie
  - Insuffisance respiratoire

# Recommandations

- **RMO : 1995**
  - Pas lieu d'associer 2 anxiolytiques
  - Posologie initiale la plus faible possible
  - Respect des durées de prescription réglementaires
  - Importance de la réévaluation avant reconduction du traitement

# Epidémiologie



- **France = pays le plus gros consommateur de BZD au monde**
- Expérimentation : 20%
- Usage régulier : 11 %
- Durée médiane : 7 mois
- Femmes et personnes de plus de 65 ans

# Actualités, réglementation

# Rapports

---

- ANSM 2012
  - 22 BZD commercialisées en France
- Entre 2012 et 2013
  - Clonazépam : restriction des conditions de prescription
  - Flunitrazépam : retiré du marché
  - Tétrazépam : retiré du marché
- Rapport ANSM 2013
- Février 2017
  - Zolpidem : prescription sur ordonnance sécurisée
- Rapport ANSM 2017



INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

**INFORMATIONS  
SÉCURITÉ PATIENTS**

## **Lettre aux professionnels de santé**

Février 2017

### **Zolpidem (Edluar<sup>®</sup>, Stilnox<sup>®</sup> et génériques) : nouvelles conditions de prescription et délivrance**

*Information destinée aux médecins généralistes, psychiatres, gériatres, pharmaciens d'officine, pharmaciens hospitaliers, centres du sommeil.*

Madame, Monsieur, Chère Consœur, Cher Confrère

En accord avec l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les titulaires des autorisations de mise sur le marché des spécialités à base de zolpidem (Edluar<sup>®</sup>, Stilnox<sup>®</sup> et génériques) souhaitent vous informer des nouvelles conditions de prescription et de délivrance.

# Mise sur le marché

---

- Buccolam\* midazolam en seringues préremplies

Traitement des crises convulsives aiguës prolongées chez les nourrissons, jeunes enfants, enfants et adolescents (de 3 mois à moins de 18 ans)

BUCCOLAM ne doit être utilisé par les parents/accompagnants que lorsqu'un diagnostic d'épilepsie a été fait.

Chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois, le traitement doit être administré en milieu hospitalier afin d'assurer une surveillance et de disposer d'un équipement de réanimation.

SMR important, ASMR IV (mineure)

# État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France

Avril 2017

## Rappel des tendances jusqu'en 2012

En janvier 2012, l'Afssaps a publié un premier état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France et son évolution depuis 10 ans. Dans ce rapport, malgré une tendance à la baisse depuis 2000, la consommation des benzodiazépines et molécules apparentées était élevée avec :

- ◆ un français sur cinq en consommant chaque année,
- ◆ une trop longue durée d'exposition d'un nombre élevé de patients.

En janvier 2014, l'actualisation de ce rapport montrait une reprise de la consommation entre 2010 et 2012 en raison de la progression de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques, et ce, malgré la baisse importante de la consommation du myorelaxant tétrazépam et de l'anticonvulsivant clonazépam.

- ◆ L'alprazolam puis le zolpidem et le bromazépam étaient les benzodiazépines les plus consommées.
- ◆ Près de 90 % des prescriptions de benzodiazépines provenaient des médecins généralistes.
- ◆ Les femmes étaient les plus consommatrices de benzodiazépines avec un tiers des femmes de plus de 65 ans qui consommaient une benzodiazépine anxiolytique et 18 % une benzodiazépine hypnotique.
- ◆ Enfin, les durées de consommation étaient trop longues, allant jusqu'à plusieurs années, sans interruption de traitement pour certains patients.

# Chiffres clés

- ◆ La France se situe en Europe au **2<sup>ème</sup> rang** de la consommation de benzodiazépines
- ◆ **117 millions** de boîtes de benzodiazépines ont été vendues en 2015 (131 millions en 2012)
- ◆ **13,4 %** de la population française a eu au moins un remboursement de benzodiazépines dans l'année
- ◆ Le nombre de consommateurs de benzodiazépines a baissé de **5,7%** entre 2012 et 2015 :
  - le nombre de consommateurs de benzodiazépines anxiolytiques a baissé de **3,8 %**
  - le nombre de consommateurs de benzodiazépines hypnotiques a baissé de **12,8%**
- ◆ Le nombre de consommateurs de **clonazépam** a baissé de **84 %** en 5 ans
- ◆ **65%** des utilisateurs de benzodiazépines sont des femmes
- ◆ L'âge médian des consommateurs est de **57 ans**
- ◆ La consommation des benzodiazépines augmente avec l'âge : **38,3 %** des femmes de 80 ans et plus consomment des benzodiazépines
- ◆ **L'alprazolam** est la benzodiazépine la plus utilisée chez les moins de **65 ans**
- ◆ Le traitement par benzodiazépine est initié à **82 %** par un médecin généraliste

# Recos/littérature

---

- Décembre 2012
  - BZD et démences : mise en garde ANSM
  - Plan de limitation du mésusage : ANSM
- Juin et février 2015
  - Arrêt des BZD : HAS
  - Place des BZD dans l'insomnie : HAS

## Fiche Mémo

# Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire

Juin 2015

### Préambule

L'objectif est de réduire les prescriptions au long cours de benzodiazépines (BZD) et médicaments apparentés<sup>1</sup> dans l'anxiété et l'insomnie<sup>2</sup>, du fait d'un rapport bénéfice/risque défavorable.

Malgré une durée de prescription limitée dans le temps<sup>3</sup>, il est observé une consommation pouvant s'étendre sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Or, au-delà de quelques semaines, les risques d'effets délétères augmentent : somnolence diurne, chutes, accidents, troubles de la mémoire, etc., ainsi que celui de dépendance.

1. Dérivés de la famille imidazopyridines, dérivés de la famille des cyclopyrrolones.
2. Sont hors-champ de cette fiche mémo, les BZD utilisées pour leurs propriétés antispasmodiques et myorelaxantes dans le traitement des maladies neurologiques.
3. - de quelques jours (y compris phase de réduction de la posologie) pour des insomnies sévères occasionnelles du sommeil à 4 semaines pour des insomnies sévères transitoires (y compris phase de réduction de la posologie) ;  
- de 8 à 12 semaines (y compris phase de réduction de la posologie) pour le traitement symptomatique de manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.

### Messages clés

- Toute prescription de BZD ou médicaments apparentés doit respecter les indications et les durées de traitements prévues par l'autorisation de mise sur le marché (AMM).
- Les indications à la prescription de BZD et son maintien sont à évaluer au cas par cas et selon la situation médico-psycho-sociale du patient.
- Les effets secondaires et les modalités d'arrêt du traitement sont à expliquer au patient dès son instauration.
- L'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois [en cas de traitement chronique].
- Si l'objectif de la démarche est l'arrêt, l'obtention d'une diminution de posologie doit déjà être considérée comme un résultat favorable.

## Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ?

- La prescription d'hypnotiques, benzodiazépines ou apparentés, ne doit pas être banalisée, car, si elle facilite le sommeil, elle ne résout pas les causes de l'insomnie et peut être à l'origine de nombreux effets indésirables aux conséquences parfois graves.
- Leur usage requiert le respect de règles précises : dose minimum utile, limitation dans le temps (< 28 j), information du patient sur la durée du traitement, ses modalités d'arrêt et ses effets indésirables, réévaluation programmée de la situation, anticipation sur les modalités d'arrêt.

### QUELS SONT LES MÉDICAMENTS CONCERNÉS ?

Il s'agit de 5 benzodiazépines et 2 molécules apparentées qui sont remboursées dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil à court terme. La durée de prescription est **limitée à 4 semaines**. La **prescription n'est pas renouvelable**.

DCI	Spécialités	DCI	Spécialités
<b>Benzodiazépines</b>		<b>Molécules apparentées</b>	
Estazolam	NUCTALON	Zolpidem	STILNOX et génériques
Loprazolam	HAVLANE	Zopiclone	IMOVANE et génériques
Lormétazépan	NOCTAMIDE et génériques		
Nitrazépan	MOGADON		
Témazépan	NORMISON		

### QUAND PEUT-ON PRESCRIRE UN HYPNOTIQUE ?

- Dans tous les cas d'insomnie, avant toute intervention thérapeutique, il convient de s'assurer que les règles de mises en conditions pour un sommeil sont réunies.

#### Règles d'hygiène du sommeil

- Dormir selon les besoins, mais pas plus ; éviter les siestes trop longues (> 1 h) ou trop tardives (après 16 h).
- Adopter un horaire régulier de lever et de coucher. Pour les personnes âgées, retarder le coucher.
- Limiter le bruit, la lumière et une température excessive dans la chambre à coucher.
- Éviter la caféine, l'alcool et la nicotine.
- Pratiquer un exercice physique dans la journée, mais en général pas après 17 h.
- Éviter les repas trop copieux trop gras le soir.

# Prise en charge thérapeutique

1. **Evaluation de la conduite addictive, de ses dommages et de ses comorbidités**
2. **Evaluation de la motivation du sujet = déterminer des objectifs de soin**
3. **Prise en charge bio-psycho-sociale**

- Ambulatoire à privilégier, hospitalisation si :

- Échecs de plusieurs sevrages ambulatoires
- Polyconsommations
- Comorbidités associées (somatique, psychiatrique, addictive)
- Evaluation psychiatrique dans un contexte d'abstinence
- Mise à distance du milieu (entourage consommateur, crise familiale)

- **Approche médicamenteuse :**

- Symptomatique, pour soulager le syndrome de sevrage
- Et aussi pour traiter des comorbidités psychiatriques persistant après le sevrage

- **Approche psychothérapeutique :**

- Thérapie de soutien au minimum
- Entretiens motivationnels (au début de la PEC)
- TCC (pour maintenir l'abstinence ou la consommation contrôlée, pour prévenir la rechute)

- **Mesures pragmatiques** (calendrier de décroissance posologique ; rendre à la pharmacie les boîtes)

**ABSTINENCE OU CONTRÔLE ?  
OBJECTIFS = CEUX DU PATIENT  
(personnels, réalistes, ré-évalués et  
adaptés au fil du temps)**



# Prise en charge thérapeutique



- **Objectif visé à terme : arrêt des BZD**
- En douceur
  - Le sevrage ne doit jamais être brutal !
  - La diminution de posologie est d'autant plus lente que le sevrage progresse, avec des paliers en fonction de la tolérance
  - Ex : sevrage sur plusieurs semaines si usage de BDZ pendant plusieurs mois; sevrage sur plusieurs mois si usage de BZD pendant plusieurs années
- Adapté à la molécule
  - Remplacer les BZD de demi-vie courte par des BZD de demi-vie longue
  - Utiliser des tables de correspondance
- Avec une attention portée au rebond des symptômes
  - Anxiété, insomnie
  - Traitement symptomatique non BZD (antihistaminiques sédatifs, antipsychotiques sédatifs)

# Prise en charge thérapeutique

## BENZODIAZÉPINES ET SOMNIFÈRES

Benzodiazépines	Demi-vie (en h) [Métabolite actif]	But commercial <sup>1</sup>	Équivalence approximative Doses orales en (mg) <sup>2</sup>
Alprazolam (Xanax)	6-12	a	0.5
Bromazépam (Lexotan, Lexomil)	10-20	a	5-6
Chlordiazépoxide (Librium, Librax)	5-30 [36-200]	a	25
Clobazam (Frisium, Urbanyl)	12-60	a,e	20
Clonazépam (Klonopin, Rivotril)	18-50	a,e	0.5
Clorazépate (Tranxiène)	[36-200]	a	15
Diazépam (Valium, Novazam)	20-100 [36-200]	a	10
Estazolam (ProSom, Nuctalon)	10-24	h	1-2
Flunitrazépam (Rohypnol)	18-26 [36-200]	h	1
Flurazépam (Dalmane, Somnal)	[40-250]	h	15-30
Halazépam (Paxipam)	[30-100]	a	20
Kétazolam (Anxon, Loftran)	30-100 [36-200]	a	15-30
Loprazolam (Dormonoct, Haviane)	6-12	h	1-2
Lorazépam (Ativan, Témesta)	10-20	a	1
Lormétazépam (Noctamid, Noctamide)	10-12	h	1-2
Médazépam (Nobrium)	36-200	a	10
Nitrazépam (Mogadon)	15-38	h	10
Nordazépam (Nordaz, Calmday)	36-200	a	10
Oxazépam (Serax, Serenid, Serepax, Séresta)	4-15	a	20
Prazépam (Centrax, Lysanxia)	[36-200]	a	10-20
Quazépam (Doral)	25-100	h	20
Témazépam (Restoril, Normison, Euhypnos)	8-22	h	20
Triazolam (Halcion)	2	h	0.5
<b>Non-Benzodiazépines mais avec des réactions similaires<sup>3</sup></b>			
Zaleplon (Sonata, Starnoc)	2	h	20
Zolpidem (Ambien, Stilnoct, Stilnox)	2	h	20
Zopiclone (Zimovane, Imovane)	5-6	h	15

# Prise en charge thérapeutique

- **Le meilleur remède : la prévention !**
- Bien peser les indications
- Eviter la prescription de BZD en cas de comorbidités psychiatriques ou addictives (ou prescriptions très ponctuelles)
- Prévenir le patient des durées maximales recommandées et du risque de développer une dépendance en cas d'usage prolongé
- Privilégier :
  - Les mesures non médicamenteuses : hygiène du sommeil, relaxation...
  - Les psychotropes non BZD à faible risque de dépendance (hydroxyzine (Atarax<sup>®</sup>), alimémazine (Théralène<sup>®</sup>))
  - Les BZD à demi-vie longue
  - La plus petite dose efficace, en prévoyant d'emblée la décroissance
- Etre attentif à la survenue de chevauchement lors du renouvellement d'ordonnance
- Respecter le cadre réglementaire : clonazépam (Rivotril<sup>®</sup>) réservé aux neurologues et pédiatres

# Vignette clinique : Laurence

# Le cas de Laurence

- Femme âgée de 40 ans
- Adressée par un psychiatre parisien pour une dépendance aux BZD

# Le cas de Laurence

- Mode de vie :
  - Vit avec son compagnon, le fils de celui-ci et leur fille
    - Maxence : 13 ans, TSA / schizophrénie précoce ?
    - Camille : 3 ans
  - « *Mère au foyer* », perçoit des rentes issues du travail de son père, que continue à faire fructifier sa sœur
  - Parents décédés de cancers

# Le cas de Laurence

- ATCD psychiatriques :
  - Trouble panique
- ATCD addictifs :
  - Dépendance aux BZD (lorazépam 1mg : 12 cp/j ; zolpidem : 24 cp/j)
  - Dépendance à la nicotine
  - TCA : hyperphagie et grignotages, en particulier nocturnes  
Gain pondéral de 50 kg en 15 ans (50 kg à 25 ans, 100 kg à 40 ans)

# Le cas de Laurence

- Parcours psychiatrique :
  - Hospitalisation : 1 à l'âge de 27 ans pour trouble panique
  - Psychothérapie :
    - Dr X. à Nantes à son arrivée, mais ne l'a pas informé de sa dépendance médicamenteuse
    - Dr Y. à Paris, qui l'adresse. C'est le « *psychiatre de famille* »
    - Dr Z. à Paris, psychanalyse de 18 à 28 ans
  - Chimiothérapie :
    - AD : « *a toujours été* » sous AD, actuellement escitalopram
    - BZD : dépendance

# Le cas de Laurence

Tempérament anxieux

Trouble panique mal traité

2005

Développement de la dépendance

2015

Migraines  
Insomnies

Observe que la zopiclone calme ses angoisses

Zwitch zopiclone zolpidem

Prescription par le MT de zopiclone

Répète les prises de zopiclone, en journée

Observe que le zolpidem la stimule

Envie de changer

Courrier du service Investigation et Répression de la Fraude

# Evaluation du trouble lié à l'usage de BZD selon le DSM-5 (APA, 2013)

	DSM-5
<b>Critères diagnostiques</b>	<b>Troubles liés à l'usage</b>
Tolérance	X
Sevrage	X
<i>Craving</i>	X
Désir permanent/efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance	X
Usage plus important ou sur une période de temps plus longue que prévu	X
Importance du temps consacré à l'usage de substances	X
Incapacité à remplir ses obligations	X
Usage dans des situations à risque	
Problèmes sociaux/interpersonnels liés aux substances	
Néglige des activités importantes au profit de la substance	X
Problèmes psychologiques/physiques liés à l'usage de substances	X

Seuil diagnostique

Trouble léger : 2-3  
 Trouble modéré : 4-5  
 Trouble sévère ≥ 6

# Le cas de Laurence

- 1<sup>ère</sup> consultation (décembre 2015)
  - Evaluation :
    - Diagnostic du trouble
    - Bilan des dommages
    - Évaluation des facteurs de risque (initiation et maintien)
  - Objectif de soins :
    - Arrêter la consommation de BZD / sevrage ambulatoire progressif
  - Prescription :
    - Protocole de soin CPAM, courrier au service « Investigation... »
    - Cadre de prescription et délivrance convenu / appel de la pharmacie
    - Restitution de ses stocks de médicaments à la pharmacie
    - Diminution progressive de la posologie de BZD (lorazépam : - 1 cp/semaine ; zolpidem : - 1 cp/semaine)
    - Augmentation de la posologie de l'escitalopram
    - Ajout d'hydroxyzine

I. PRETAGUT  
f de service

PHARMACIE  
Nantes le 08.12.15

Nantes, le 08.12.15

PPS  
0002579794

Mme LAURENCE

Rapporter à le plus ls  
stocks de médicaments  
Délivrance quotidienne  
à le plus ---

. CHOLET

PPS  
0100283562

1) lorazéperam 1 mg =

du 8 au 14/12 = six cp matin et soir

du 15 au 21/12 = cinq cp matin et six cp soir

v. GRALL-BRONNEC

PPS  
10002587615

du 22 au 28/12 = cinq cp matin et soir

du 29/12 au 04/01 = quatre cp matin et  
cinq cp soir.

S. LAMBERT

PPS  
10002587748

2) Zolpidem =

du 8 au 14/12 = onze cp matin et douze cp soir

du 15 au 21/12 = onze cp matin et soir

3. ROCHER

PPS  
10004400528

du 22 au 28/12 = dix cp matin et onze soir

du 29/12 au 04/01 = dix cp matin et soir.

-L. VENISSE

PPS  
10003824405

3) Hydroxyzine 25 mg cp =

1/2 cp si anxiété à l'encaissement 2 fois  
ds la journée.

1 cp au coucher.

Autre médecin prescripteur

nom :  
fonction :

Cette ordonnance doit être utilisée exclusivement pour les prescriptions de médicaments.

ASL 4 semaines

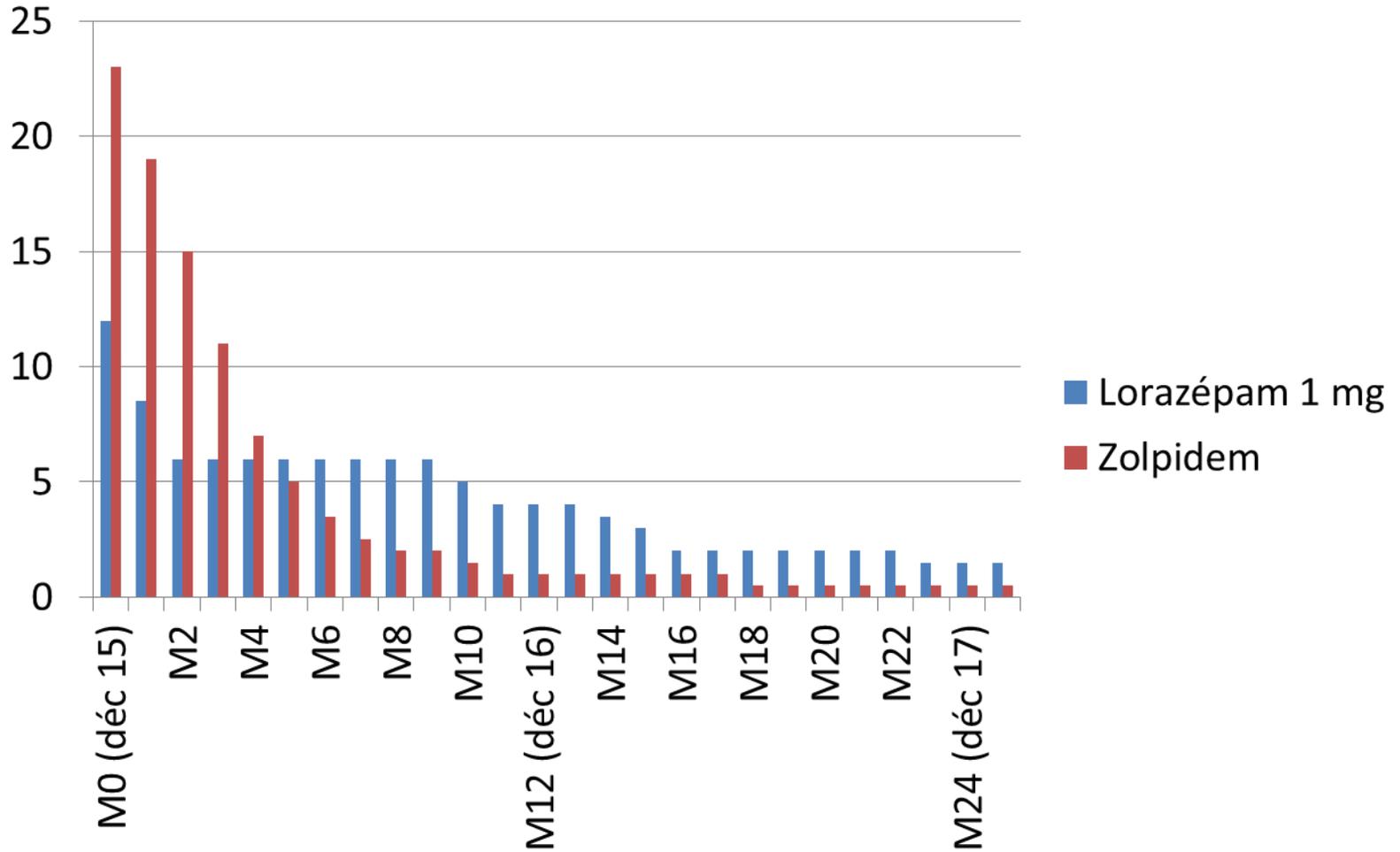
3

CHU - Hôpital Saint-Jacques

# Le cas de Laurence

- 23<sup>ème</sup> consultation (10/01)
  - Bilan de la période : le mois s'est bien passé.
    - A passé 10 jours avec sa sœur pendant les vacances. Tout s'est très bien passé, sans accrocs, ce qui n'était pas arrivé depuis le décès de leur mère.
    - Le moral a néanmoins un peu fléchi depuis mi-décembre. Se sent fatiguée, plus fragile. Epuisée d'avoir Camille tout le temps. Le père de Camille travaille maintenant dans la restauration, et n'a plus le temps de prendre sa fille. L'a à peine croisé pendant les vacances de Noël.
    - A repris les cours de théâtre (en tant qu'élève).
    - A RDV dans une clinique (perspective de chirurgie bariatrique). Redoute en effet les complications de son obésité (SAS, autres plus tard).
  - Prescription : zolpidem 1/2 cp le soir, lorazépam 1mg 1/2 cp matin et 1 cp soir.

# Le cas de Laurence



# Le cas de Laurence

- Pour conclure :
  - Prendre son temps
  - Aller au rythme de la patiente
  - Faire des pauses

