

Dr. Leo Sternbach gave the world Librium (1960) and Valium (1963). He doesn't like popping "mother's little helper" himself. He said it makes him feel a tad depressed.

Du bon usage des benzodiazépines?

Barbara Broers
UDMPR, 11 juillet 2011

Vrai ou faux?

- L'effet des benzodiazépines varie selon leur affinité pour les récepteurs GABA
- La différence des effets des benzodiazépines s'explique par les différences de vitesse d'absorption ou de demi-vie
- La dépendance aux benzodiazépines est un problème fréquent
- Le potentiel addictif des benzodiazépines augmente avec la durée de demi-vie de la substance
- Il y a une tolérance à l'effet anxiolytique des benzodiazépines.

Vrai ou faux?

- Il y a une tolérance à l'effet hypnotique des benzodiazépines.
- Il n'y a pas de risque de syndrome de sevrage physique lors de la diminution des doses et de l'arrêt des benzodiazépines en cas de prise de petites doses.
- Les nouvelles classes d'hypnotiques (imidazopyridines) ne présentent pas de risque de dépendance
- Les benzodiazépines ont une grande sécurité d'emploi

Sécurité d'emploi? BMJ mai 2012

Open Access

Research

BMJ
open

Hypnotics' association with mortality or cancer: a matched cohort study



Daniel F Kripke,¹ Robert D Langer,² Lawrence E Klaine¹

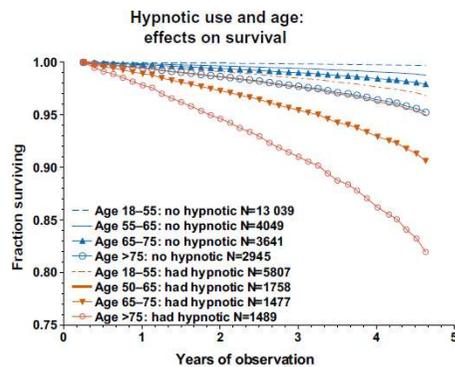
La prise régulière de somnifères concerne 6 à 10% de la population aux USA (6.8% des >15 ans en Suisse romande la dernière semaine)
Plus de 20 publications suggèrent une corrélation entre somnifères et augmentation de la mortalité

Méthode

- Etude de cohorte, utilisant une base de données médicales informatisées (USA), avec 10 529 patients ayant reçu une prescription de somnifères, et 23 676 sujets contrôles appariés pour genre, âge, ethnie, usage tabac/alcool, IMC, atcd de cancer (12 strates), suivis en moyenne 2.5 années entre 2002 et 2007.

Résultats

- Les patients ayant reçu une prescription de zolpidem, temazepam ou autre somnifère, ont globalement 4 fois plus de risque de mourir lors du suivi.
- Ce risque fut augmenté même entre 1 à 18 doses par année (RR 3.6), avec une relation dose-effet claire (RR 5.3 pour >132 doses/année), pour l'analyse brute et contrôlée pour des comorbidités, sans différence d'effet entre les différents somnifères.
- L'étude montre aussi une augmentation de risque de cancer (notamment poumons, prostate, colon, lymphome) pour ceux qui prennent des somnifères, surtout dans le groupe prenant >132 doses/année (RR 1.35)



Conclusion de l'étude Kripke

- Dans cette étude de cohorte appariée, une prescription de somnifères, y inclus les 'nouveaux' et même à bas dosage, est associée à une augmentation de la mortalité.
- Une prise régulière de somnifères est corrélée à une augmentation du risque de cancer.
- Des hypothèses sur cette corrélation incluent les effets directs de la prise de somnifères (accidents, apnée de sommeil, dépression, suicide, night-eating syndrome, etc) et indirects (régurgitation gastrique, dommage chromosomal)

Objectifs du colloque

- Connaître *les principales indications et contre-indications* d'une prescription de benzodiazépines en pratique clinique
- Connaître les risques liés à la prise de bzd
- Connaître la différence entre *dépendance* et *addiction* à une substance
- Connaître *les approches alternatives* à une prescription de BZD
- Savoir mettre en place des *stratégies pour éviter le mésusage de BZD*
- Connaître les principes d'un sevrage de bzd en cas de dépendance

Vignette 1

- Vous suivez au cabinet Mr A, 38 ans, pour un asthme bien contrôlé et une hypercholestérolémie. Lors de la consultation de suivi il dit que depuis quelques temps il a de la peine à dormir. Il pense que c'est lié à du stress au travail, il se dit fatigué et irritable. Il ne fume plus depuis 15 ans et boit un verre de vin au repas seulement le weekend. Il vous demande un somnifère « léger » pour cette insomnie.
- *Que faites-vous ? Si prescription : pourquoi et comment ? Si non, pourquoi pas et ?*

Insomnie?

- Anamnèse détaillé sur le sommeil
- Investigation insomnie primaire ou secondaire (le plus fréquent)
- Habitudes de vie
- Agenda de sommeil
- Dépistage apnée de sommeil

Insomnie: approches non-médicamenteuses

- Pas de café, thé, coca-cola après 16 heures
- Pas de siestes
- Relaxation, méditation, mindfulness, biofeedback
- Stimulus-control
 - Se coucher seulement si fatigué, sortir du lit après 20' d'insomnie, lit pour dormir
- TCC pour insomnie:
 - Travail sur croyances et attentes du sommeil (« je ne peux pas dormir sans médicament »)
- Restriction du sommeil

Croyances autour prescription bzd médecin versus patient

- Pas d'autres moyens...
- Pire: un bzd ou un verre de whiskey?
- Moi aussi je prends un stilnox dans l'avion...
- Il ira en tout cas demander ailleurs...
- Je perdrai le lien avec mon patient...
- Il risque de perdre xxxx s'il continue ainsi..
- Je suis mal, j'en ai besoin
- Je connais tellement de gens qui en prennent
- J'arrêterai, mais plus tard
- Je sais que c'est pas idéal, mais vu ma situation...
- Il n'y a rien d'autre qui me calme
- **Si le médecin me les prescrit, c'est que c'est bon pour ma santé...**

Insomnie: traitement médicamenteux

- Après échec approches « autres »
- La primo-prescription: « *celui qui prescrit pour la première fois une bzd pour une insomnie (ou attaque de panique) prend une grande responsabilité...* »
- De courte durée, évalué régulièrement, 2-3 j/7 possible
- Choix:
 - Agonistes récepteurs BZD (courte durée d'action)
 - Mélatonine (Circadin); Mirtazapine (Remeron®): Bon effet sur sommeil à petites doses (15 mg).
- Éviter midazolam, neuroleptiques, barbituriques
- Informer des risques pour conduite automobile, de créer dépendance et effet rebound, mortalité; noter dans le dossier

Les benzodiazépines

Si un traitement de BZD est proposé: voici quelques repères...

BZD: mécanisme d'action et caractéristiques

- Psychotrope
- Augmente la liaison d'un **neurotransmetteur inhibiteur**, le GABA (acide gamma-aminobutyrique) à son récepteur (surtout sous-unité GABA_A). Cela se traduit cliniquement par une diminution de l'activité neuronale avec myorelaxation, anxiolyse et sédation
- Tolérance
- Il existe un antagoniste: le flumazénil qui bloque la plupart des effets des BZD. *Utile en cas de surdosage de BZD.*

BZD: mécanisme d'action et caractéristiques

- Classés par $\frac{1}{2}$ vie d'élimination:
 - <5h:** courte durée (Halcion®, Dormicum®)
 - 5-24 h:** durée moyenne (la plupart...Xanax®, Seresta®, Lexotanil®, Temesta®)
 - > 24 h:** longue durée (Rivotril®, Tranxillium®)
- Les différentes utilisations (insomnie, anxiété) sont déterminées par des différences de pharmacocinétique (absorption, $\frac{1}{2}$ vie)

BZD: Interactions

- Peu d'interactions au niveau du métabolisme hépatique. Peu d'induction enzymatique. Surtout pour le Temesta® et Seresta®
- L'effet des BZD est potentialisé par l'alcool au niveau du récepteur GABA

Pour faire le bon choix...

Faire le lien entre **les symptômes** du patient et **les propriétés** de la molécule:

- vitesse d'absorption (pour l'heure de prise)
- demi-vie (pour adapter au type d'insomnie)
- métabolisme (problèmes hépatiques et interactions médicamenteuses)

Z-drugs?

- Les Z drugs (zolpidem, zopiclone, eszopiclon): structure chimique le classe dans la famille des imidazopyridines
- GABA-A –ergique
- Action rapide (15') et court (demi-vie 2-3 heures)
- Un guideline de NICE en 2004 montre risques identiques de problèmes de dépendance que BZD

Vignette 2

- Depuis peu, vous suivez Mme B, 70 ans pour un diabète de type II et une ostéoporose, elle prend également un traitement d'alprazolam depuis une quinzaine d'années pour une anxiété invalidante depuis sa jeunesse. Elle a suivi plusieurs psychothérapies, mais dit vivre beaucoup mieux depuis qu'elle prend le traitement anxiolytique. Avec l'accord de la patiente, qui était étonnée d'apprendre que les benzodiazépines pouvaient être dangereuses pour elle à cause du risque de dépendance et de chutes, vous avez essayé de diminuer le traitement. Avec l'introduction d'un traitement antidépresseur, la patiente a réussi à diminuer la dose totale d'alprazolam de 1 mg 3x/jour à 0.5 mg 2 à 3 fois par jour, mais elle n'arrive pas à descendre plus.
- *Faut-il insister sur l'objectif de sevrage d'alprazolam ? Si oui, pourquoi et comment ? Si non, pourquoi pas et quelle proposition vous faites ?*

Traitement d'une anxiété généralisée

- Confirmer diagnostic avec collègue psychiatre
- Ne pas confondre avec anxiété liée à une dépression ou prise/arrêt de substances
- Traitement 1^{er} choix: TCC, SSRI (mais ES+++)
- BZD: efficace, mais ES +++, dépendance physique après 2-3 semaines. Evaluation régulière de l'adéquation du ttt, dosage pris, et essai de baisser
- Substance de choix: demi-vie longue
- NB: « low-dose dependence »

Rappel: effets BZD à long terme

- Troubles psychomoteurs et sédation
- Troubles cognitifs
- Accidents, chutes et blessures (surtout personne âgée)
- Conduite automobile

Vignette 3

- Vous voyez Mr C, 42 ans, connu pour une hypertension et une dépendance à l'alcool. Il a fait un sevrage de l'alcool il y a 2 mois et déclare toujours être abstinent, avec une participation régulière à un groupe AA. Toutefois, il souffre de troubles de sommeil sévère et vous réclame avec insistance du Dormicum (15 mg), car c'est « le seul médicament qui lui permet de dormir quelques heures de suite ». C'est un ami qui lui en a donné il y a 3 semaines, depuis il s'en procure de façon peu claire. Il dit d'avoir peur de replonger dans l'alcool s'il ne reçoit pas une ordonnance.
- *Qu'est-ce que vous faites ? Si prescription : pourquoi et comment ? Si non, pourquoi pas et quelle proposition vous faites ?*

Demande de bzd en cas d'autres dépendances: attitude

- Donner des informations (insomnie et abstinence OH, risque de nouvelle dépendance avec BZD)
- Proposer des approches alternatives, et un rendez-vous rapproché pour évaluer
- Si prescription: pas de midazolam, mais une autre substance non-bzd ou bzd à plus longue demi-vie (oxazépam, chlorazépate)
- Définir un objectif (écrit): traitement de quelques semaines au maximum (inefficacité, risque d'augmenter doses) et surveillé

Bzd chez des personnes avec autres dépendances: risques

- Potentiel de « glissement » dans prescription vers traitements de maintenance sans objectifs clairs
- Potentiel d'abus (bzd dans but recherche intoxication) et de détournement d'usage:
 - Rohypnol fumée
 - Rivotril inhalée
 - Dormicum injectée
 - Avec doses élevées

Prescription bzd en cas d'autres dépendances

- Règles de base:
 - 1- Eviter les substances à haute valeur marchande au marché noir: midazolam (Dormicum®)
 - 2- Contrat clair sur les objectifs de la prescription, la quantité et la durée
 - 3- Prise contrôlée au cabinet ou en pharmacie
 - 4- Privilégier les substances à longue durée d'action

Vignette 4

- Vous êtes à la VO. Mme D, 53 ans, est amené pas son mari, pour des tremblements, anxiété, nausées et « mal-être ». Mme D, connue pour un syndrome douloureux chronique, a décidé d'arrêter son traitement de valium il y a 2 jours. Elle prend le valium depuis plus que 20 ans, prescrit comme un traitement « contre ses douleurs » : Elle dit avoir envie se débarrasser de ce médicament « inutile et provoquant des pertes de mémoire ». Elle prend 20 mg de valium par jour en 2 ou 3 fois
- *Que faites-vous ? Si prescription : pourquoi et comment ? Si non, pourquoi pas et quelle proposition vous faites ?*

BZD: syndrome de sevrage

Survient <24 h après arrêt des BZD à demi-vie court, 48 h pour BZD demi-vie moyenne, 5 à 10 jours pour BZD à longue demi-vie

anxiété, insomnie, trémor, tremblements, nausée et manque d'appétit, transpiration, dépression....risque de crise d'épilepsie

Durée: plusieurs semaines...

Sevrage de BZD: comment faire?

- Consensus sur la baisse LENTE des BDZ, surtout si
 - dose importante
 - durée préalable du traitement / usage prolongée
- Switcher sur BDZ longues demi-vies
- Baisser environ de 10-20 % toutes les 6-8 semaines.
- Rediscuter avec le patient chaque baisse
- Si possible, et si besoin, introduire en parallèle un autre traitement (Ex: SSRI si trouble anxieux, Mirtazapine +/- mélatonine si trouble sommeil, antalgique si douleur)

Doses équivalentes

	Délai d'action (tmax en h)	Demi-vie (h)	Dose Équivalente* (mg)
Dormicum®(midazolam)	Très court (0,3)	1-4	10
Xanax®(alprazolam)	court (1-2)	12-15	1
Tranxilium®(clorazépatate)	court (1)	40-100	15
Valium®(diazépam)	court (1)	20-70	10
Lexotanil®(bromazépam)	intermédiaire (1-4)	10-25	4,5
Seresta®(oxazépam)	Intermédiaire (2)	5-15	30
Rivotril®(clonazépam)	long (2-4)	20-40	0,5

* ces valeurs ne sont pas toujours précises en raison de la variabilité des demi-vies

Ref Délai d'action, demi-vie et dose équivalente de benzodiazépines usuels. Adapté de : *Médicaments de référence*. P. Dayer. *Fondation Pharma-Flash*, vol 21 édition spéciale, 1994 et *Meyler's side effects of drugs*. Dukes MNG, Elsevier 2000 p 124. Pour les équivalences : *Vade-mecum de thérapeutique psychiatrique*. Calanca A. Médecine et Hygiène 2001.

www.benzo.org.uk/freman

benzo.org.uk

Index · Contenu · Introduction · Chapitre I · Chapitre II · Programmes de Sevrage · Chapitre III
Déni Médical · Professor Ashton Index · Original English Version · Autres Langues

UNIVERSITY OF
NEWCASTLE
Neurology,
Neurophysiology &
Psychiatry
Professor
Heather Ashton

INDEX

Les Benzodiazépines: Comment agissent-elles et comment s'en sevrer ?

- PROTOCOLE À SUIVRE LORS DU SEVRAGE DES BENZODIAZÉPINES
- Information sur la recherche médicale effectuée lors du sevrage clinique des benzodiazépines

Professeure C Heather Ashton DM, FRCP, 2002

- Index
- Contenu
- Introduction
- Chapitre I: Comment fonctionnent-elles dans notre organisme ?
- Chapitre II: Comment se sevrer des benzodiazépines après un usage prolongé ?
- Chapitre III: Programmes de sevrage lent
- Chapitre III: Les symptômes aigus et prolongés du sevrage

Résumé

- Des benzodiazépines sont des médicaments utiles en anesthésie.
- Pour l'usage en MPR on note peu de toxicité, peu d'interactions médicamenteuses, une grande marge de sécurité, mais attention aux troubles cognitifs et de concentration, et de chute chez la personne âgée. Un usage régulier augmente le risque de cancers et de mortalité.
- Le potentiel addictif des BZD est inversement corrélé au délai d'action et à la demi-vie.
- Le mésusage des benzodiazépines se limite à certains groupes de patients
- La plupart des insomnies se traite efficacement par changement de comportements de vie et/ou des approches TCC

Résumé

- En cas d'anxiété faire le dépistage de dépression et/ou usage de substances psychotropes; privilégier les TCC
- En cas de prescription de BZD, surtout chez des usagers d'autres substances: éviter les substances prisées sur le marché noir, proposer un contrat thérapeutique, petites boites, pas d'ordonnance à renouveler, remise contrôlée si nécessaire
- En cas de dépendance aux BZD : sevrage lent de préférence avec une substance avec demi-vie longue

Sites utiles

- www.benzo.org.uk/freman
- www.praticien-addiction.ch
- www.addictionsuisse.ch