

LES BENZODIAZÉPINES



Dr Philippe-Xavier KHALIL
Centre Hospitalier du Pays d'Arles

NOTE INTRODUCTIVE

- Les benzodiazépines est le nom générique (chimique) donné à diverses molécules appelées psychotropes dotées toutes de quatre propriétés dont la prédominance selon le produit utilisé est plus ou moins importante
- Les benzodiazépines ont vu le jour en 1959 et sont les psychotropes les plus prescrits

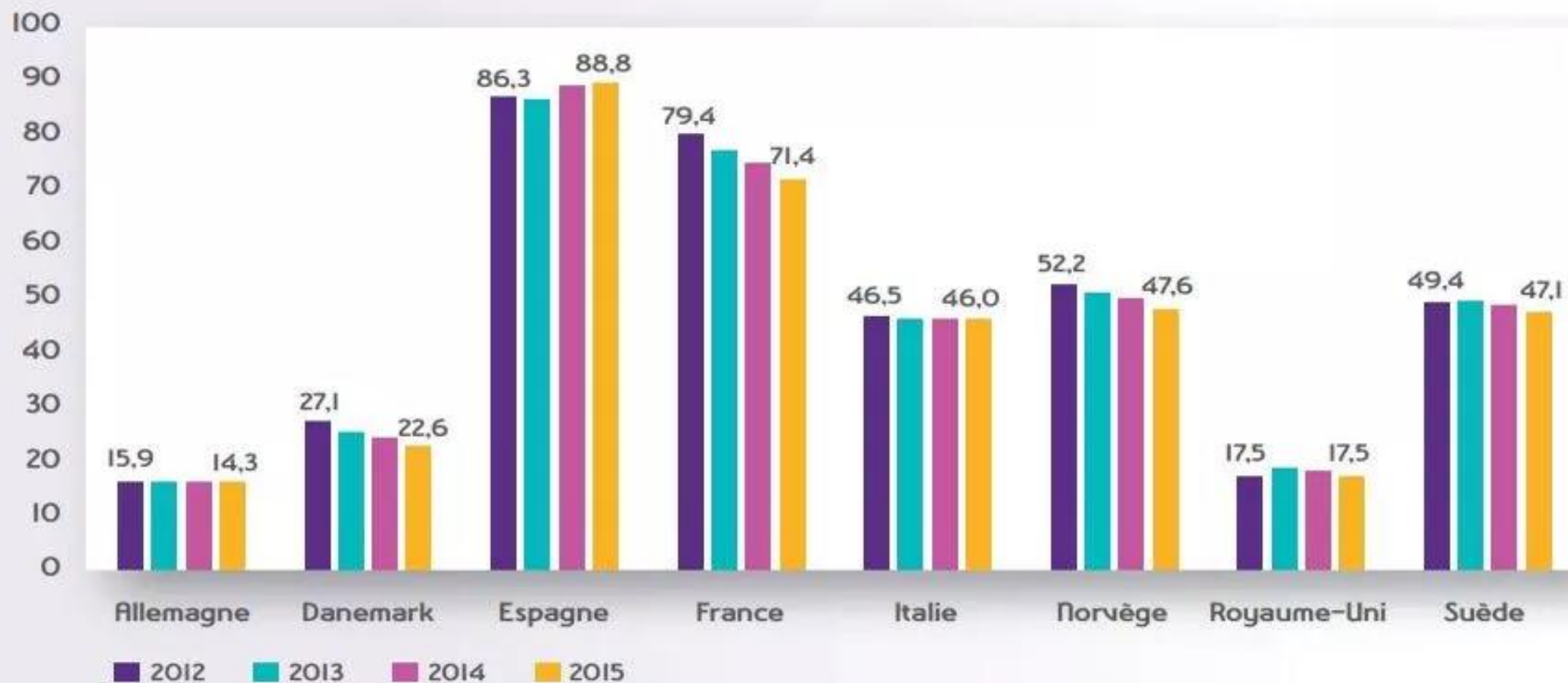


NOTE INTRODUCTIVE

- Elles représentent une classe pharmacologique de composés organiques formés d'un cycle benzénique fusionné à un cycle diazépine
- Le sémantème « azépine » désigne un cycle à sept sommets dont deux sont occupés par un atome d'azote (d'où « di az »)
- Le sémantème « benzo » désigne le cycle aromatique benzénique greffé sur le cycle azépine, il n'est pas indispensable à l'activité



Figure 1 : Niveaux de consommation des benzodiazépines dans huit pays européens, en DDJ/1000 habitants/J entre 2012 et 2015



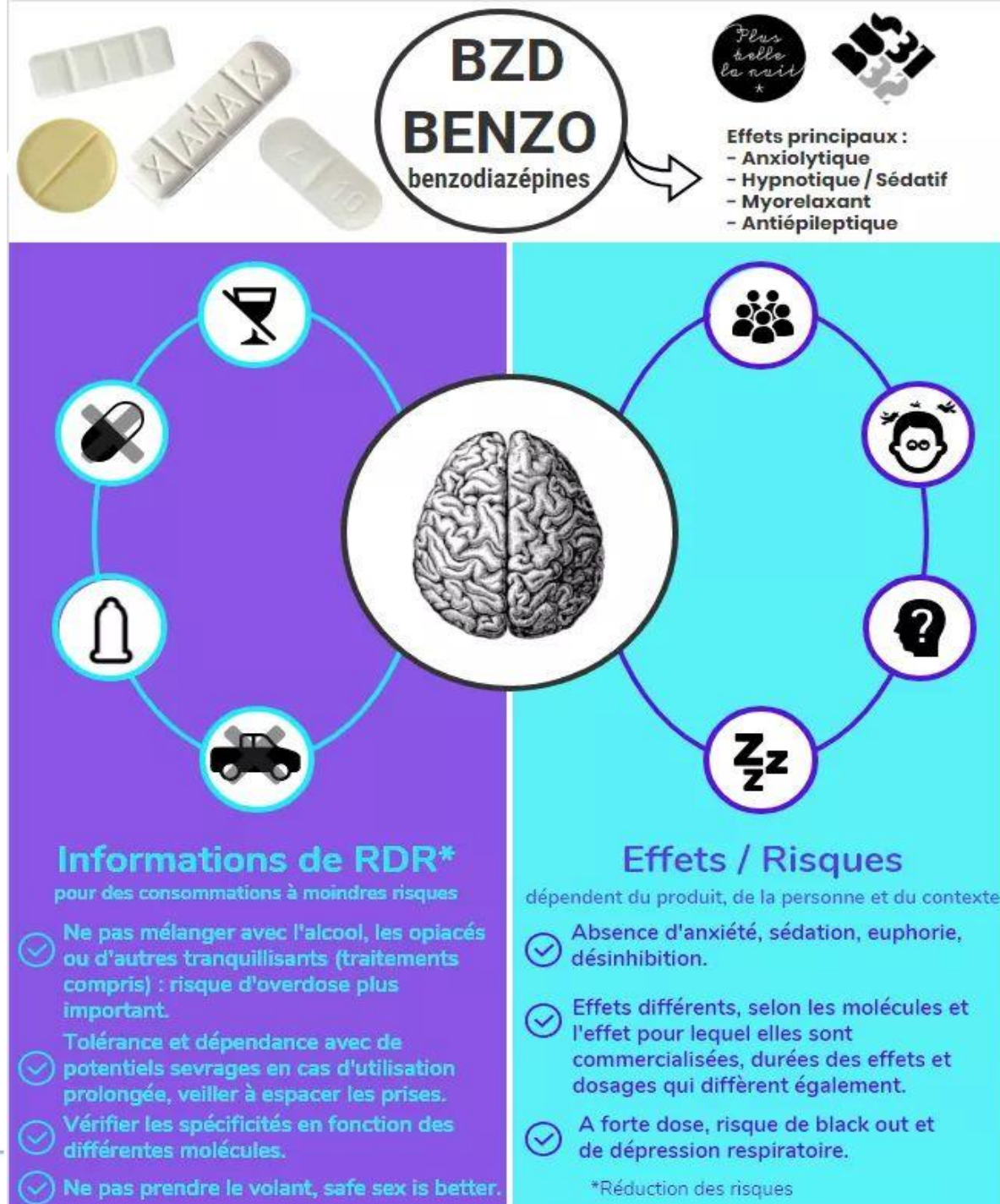
NOTE INTRODUCTIVE

- Les benzodiazépines sont des agents Gabaergiques le GABA inhibe les autres systèmes mono aminergiques noradrénaline, dopamine, sérotonine
- Une cinquantaine de BZD (Benzodiazépines) sont commercialisées dans le monde, et dix-huit sont commercialisées en France



Tableau I : benzodiazépines et apparentées actuellement commercialisées en France

Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	Tranxene	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	15-60
Éthyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Nordaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysanxia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Nuctalon	1977	Hypnotique	10-31
Flunitrazépam	Rohypnol, Narcozep	1984 1973	Hypnotique	9-31
Loprazolam	Havlane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	3-13
Apparentées aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Myorelaxant				
Tétrazépam	Myolastan et génériques	1974	Myorelaxant	10-25
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4
demi-vie courte < 10 h : midazolam, témazépam, clotiazépam demi-vie intermédiaire 10-24 h : alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, nitrazépam, oxazépam, tétrazépam demi-vie longue > 24 h : clonazépam, diazépam, éthyl loflazépate				

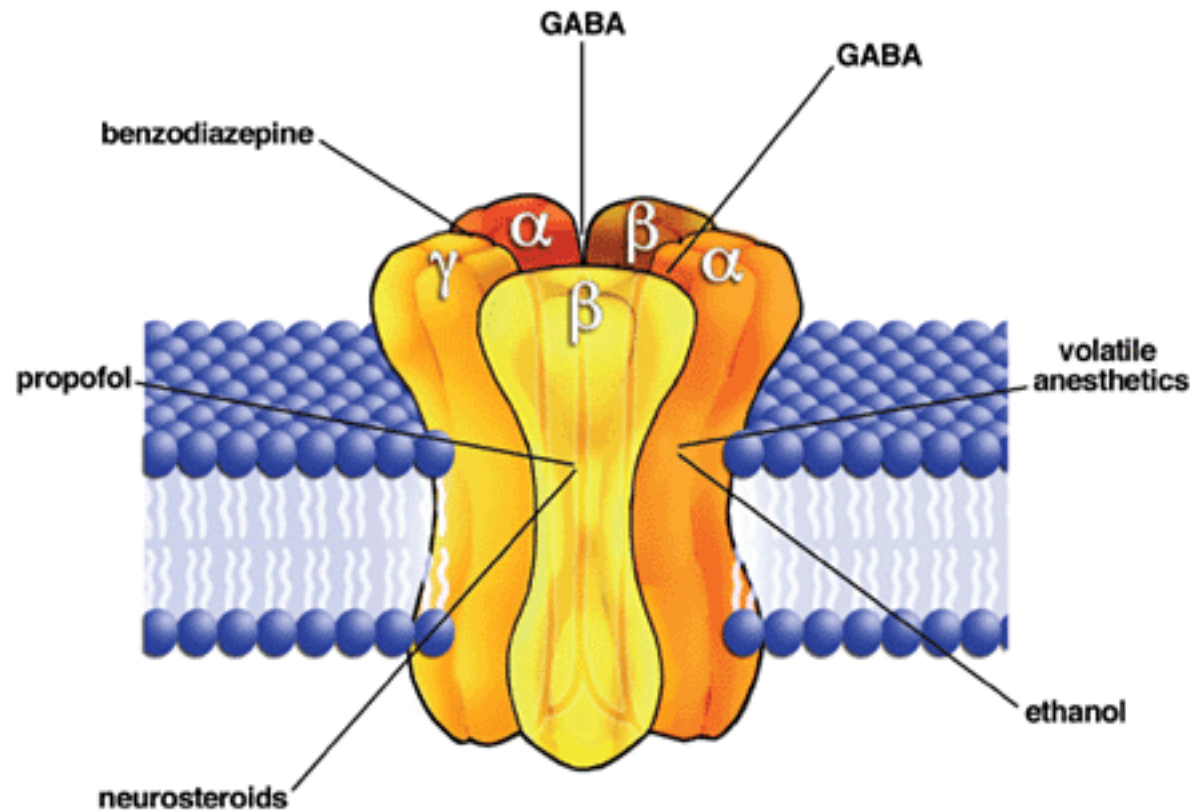


MÉCANISME D'ACTION

- Fixation sur un complexe GABA accepteur : potentialisation de la transmission Gaba-ergique au niveau central, médullaire et périphérique d'une façon proportionnelle à la teneur en GABA dans les neurones
- Les BZD augmentent la probabilité de l'ouverture du canal Chlore ; elles n'agissent pas directement mais sensibilisent à l'activité du GABA (grande sûreté d'utilisation car on ne peut aller au-delà de l'inhibition physiologique)
- Le GABA est responsable de l'inhibition pré et post synaptique



LE CERVEAU PRODUIT SES PROPRES TRANQUILLISANTS



MÉCANISME D'ACTION

RÉCEPTEURS COUPLÉS AUX BENZODIAZÉPINES

- Récepteurs centraux BZ1 (w1) ; cortex, cervelet et hippocampe (actions anxiolytiques, sédatives et anti-convulsivantes)
- Récepteurs centraux BZ2 (w2) ; hippocampe, striatum et ME (action myorelaxante)
- Récepteurs périphériques (métabolisme mitochondrial)

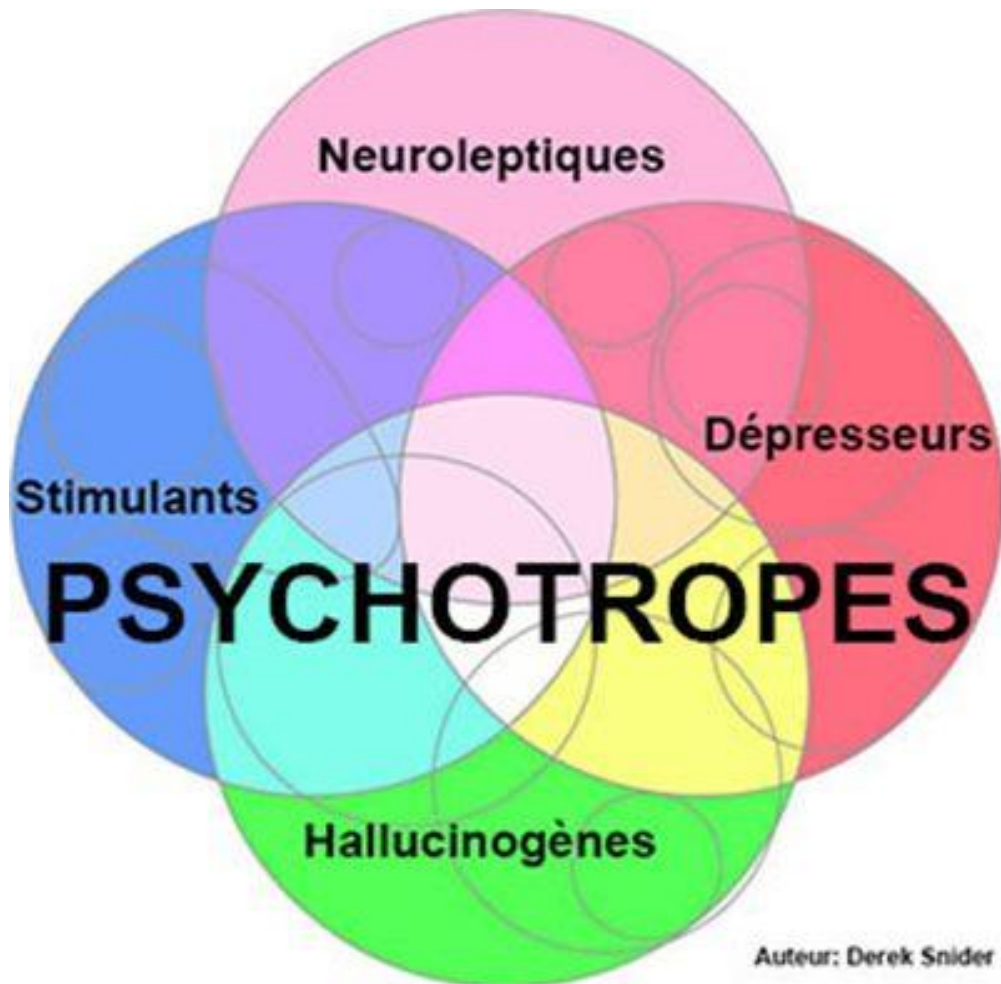




LES PSYCHOTROPES



LES PSYCHOTROPES



Les médicaments
sont là pour vous aider mais...



...ils ont parfois du mal à vivre ensemble.

Votre médecin et votre pharmacien peuvent adapter votre traitement pour renforcer son efficacité et préserver votre santé.

Et si on changeait
de comportement
avec les médicaments ?



www.leem.org



NOTE PHARMACOLOGIQUE

ACTIONS MULTIPLES SUR L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE

- Les psychotropes sont des agents pharmacologiques dont l'action principale s'exerce au niveau du SNC et indirectement mais régulièrement sur le psychisme
- Les Psycholeptiques dépriment l'activité mentale – les Psychoanaleptiques excitent l'activité mentale – les Psychodysleptiques provoquent des troubles mentaux



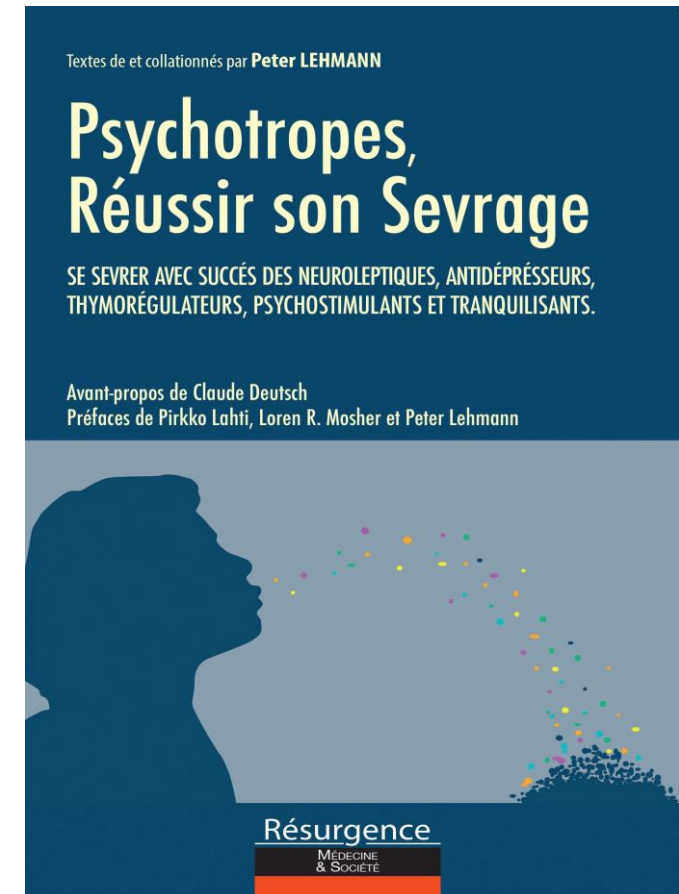
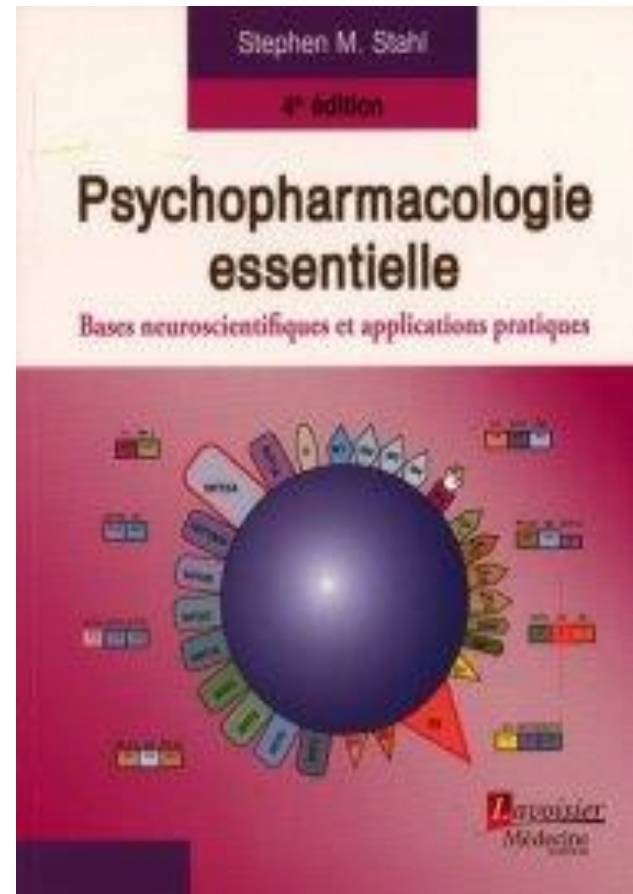
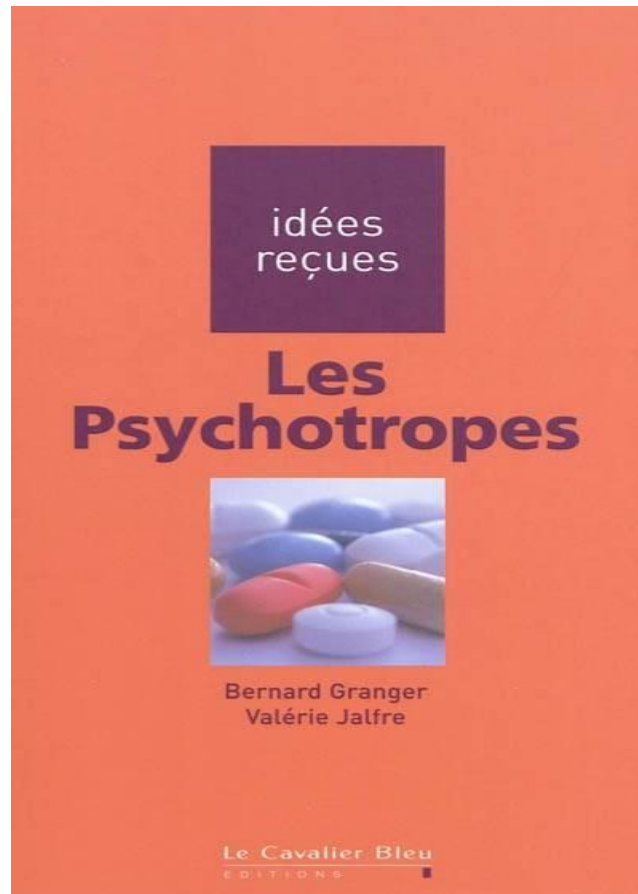
NOTE PHARMACOLOGIQUE

ACTIONS MULTIPLES SUR L'ACTIVITÉ CÉRÉBRALE

- Cette classe thérapeutique comprend les psycholeptiques ou sédatifs psychiques qui se subdivisent eux-mêmes en – neuroleptiques ou antipsychotiques – anxiolytiques – et hypnotiques
- Les benzodiazépines sont classées dans la pharmacopée parmi les anxiolytiques mais également les hypnotiques plus apparentés (psycholeptiques)



ÉLÉMENTS DE LITTÉRATURE



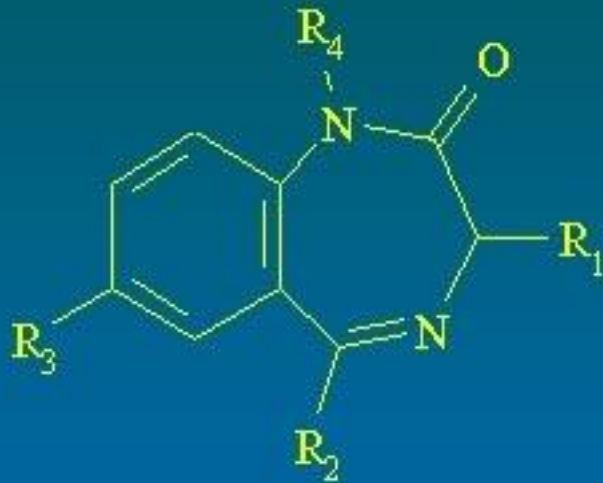


PROPRIÉTÉS ANXIOLYTIQUES



ÉLÉMENTS DE LITTÉRATURE

structure chimique générale
des benzodiazépines



HAS

HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

BON USAGE DU MEDICAMENT

Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ?

L'ESSENTIEL

- Les benzodiazépines ne doivent **pas** être banalisées :
 - elles sont efficaces sur une courte période,
 - elles ne traitent pas les causes de l'anxiété,
 - elles sont responsables de nombreux effets indésirables aux conséquences parfois graves.
- Leur utilisation doit respecter :
 - la dose minimum utile,
 - la durée minimale d'utilisation et dans tous les cas une prescription maximale de 12 semaines,
 - l'information du patient sur leur intérêt, leurs risques, leurs modalités d'utilisation et d'arrêt,
 - l'anticipation, dès la 1^{re} prescription, de la réévaluation de la situation du patient et des modalités d'arrêt.



NOTE PHARMACOLOGIQUE

ACTIONS ANXIOLYTIQUE & SÉDATIVE

- L'action anxiolytique est ciblée sur l'anxiété et ses répercussions somatiques (angoisse), les attaques de panique (anxiété aiguë du trouble phobique)
- L'action sédative favorise la paix intérieure, l'induction du sommeil mais également le ralentissement des réflexes et la somnolence
- Certaines molécules sont utilisées en prémédication d'anesthésie générale (induction) sous forme galénique d'ampoule IM ou IVL ; *Valium*® (diazépam) 10 à 20mg, *Hypnovel*® (midazolam) 9 à 18mg



NOTE PHARMACOLOGIQUE

ACTIONS MYORELAXANTE & ANTICONVULSIVANTE

- L'action myorelaxante (relâchement et relaxation musculaire) est une action centrale : inhibition des réflexes polysynaptiques facilitateurs sur les motoneurones contrôlant le tonus musculaire)
- L'action anticonvulsivante empêche l'apparition ou augmente les seuils d'apparition des convulsions cloniques et toniques (*Urbanyl*®)
- Lors d'un sevrage aux BZD trop rapide, la survenue paradoxale de crises convulsives est tout à fait possible



NOTE PHARMACOLOGIQUE

ACTIONS AMNÉSIANTE & EFFET OREXIGÈNE

- L'action amnésiante est une altération de la mémoire épisodique qui a été découverte par les anesthésistes
- L'effet orexigène est la susceptibilité de certaines molécules de pouvoir stimuler et/ou augmenter l'appétit
- Les benzodiazépines ont également un effet dépresseur respiratoire (IRC / BPCO)





PROPRIÉTÉS HYPNOTIQUES



NOTE PHARMACOLOGIQUE

ACTION HYPNOTIQUE

- **Classiquement** est appelé hypnotique toute substance capable d'induire à dose thérapeutique et/ou de maintenir le sommeil (sédation du SNC)
- Il s'agit d'un **effet inducteur du sommeil** et non d'une classe thérapeutique spécifique
- A **posologie élevée** – certaines molécules peuvent induire une anesthésie générale – aux doses toxiques, elles provoquent un coma



NOTE PHARMACOLOGIQUE

ACTION HYPNOTIQUE DES CYCLOPYRROLONES

- Les cyclopyrrolones sont une famille de médicaments hypnotiques et anxiolytiques non benzodiazépineux avec des profils pharmacologiques similaires aux dérivés des BZD
- L'*Imovane*[®] (zopiclone) dont le mécanisme d'action est voisin des BZD respecterait mieux l'architecture du sommeil
- Il possède les mêmes effets indésirables, la même dépendance et son élimination est en partie salivaire, ce qui explique qu'il laisse un goût amer dans la bouche au réveil



NOTE PHARMACOLOGIQUE

ACTION HYPNOTIQUE DES IMIDAZOPYRIDINES

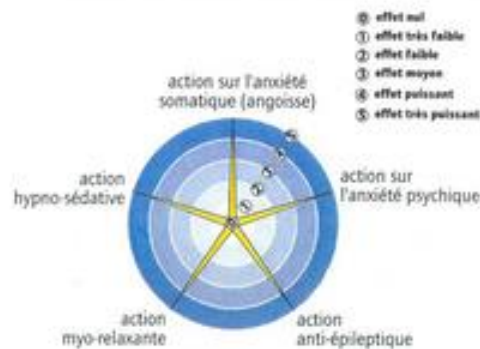
- Les imidazopyridines sont une classe de médicaments hypnotiques (aux effets connexes sédatifs ou anxiolytiques comme les BZD) ; parfois regroupés sous la dénomination « nonbenzodiazépines »
- Le *Stilnox*[®] (zolpidem) respecte le sommeil paradoxal mais possède les mêmes effets secondaires que les BZD, il ciblerait mieux les problèmes d'endormissement
- L'*Imovane*[®] est mieux adapté aux patients à réveils précoces ou nocturnes, le *Noctran*[®] et la *Mepronizine*[®] ont été retiré du marché





MODES D'ACTION BENZODIAZÉPINES





Les benzodiazépines et leurs étoiles



prazepam 20
Lysanxia®



alprazolam 0,5
Xanax®, Alpraz®



cloazolam 2
Akton®



clotiazepam 10
Clozan®



clobazam 20
Frisium®



temazepam 10
Levanxol®



lorazepam 2,5
Temesta®, Serenase®, Loridem®, Lorazepam®, Vigiten®



bromazepam 12
Lexotan®, Bromidem®, Bromazepam®



clorazepate 15
Tranxène®, Uni-Tranxène®, Belseren®



oxazepam 50
Seresta®, Oxazepam®



diazepam 10
Valium®, Diazepam®



temazepam 20
Euhypnos®, Normison®



loprazolam 2
Dormonox®



lormetazepam 2
Loramet®, Noctamid®, Lormetazepam®



loflazepate 2
Victan®



flurazepam 30
Staudorm®



ketazolam 45
Unakalm®, Solatran®



nordazepam 10
Calmday®



nitrazepam 5
Mogadon®



zopiclone 7,5
Imovane®



clonazepam 2
Rivotril®



flunitrazepam 4
Rohypnol®, Flunitrazepam®



brotizolam 0,25
Lendormin®



zolpidem 10
Stilnox®



triazolam 0,5
Halcion®



MÉCANISME D'ACTION

IMPACTS CLINIQUES

- Le cortex ou l'impact se fait au niveau de l'anxiolyse mais aussi sur l'amnésie surtout antérograde, participe également l'amygdale et l'insula
- Le noyau accumbens et le pallidum ou l'impact se fait au niveau du plaisir
- La moelle, le cervelet et le tronc cérébral avec un impact réalisé sur la myorelaxation



MÉCANISME D'ACTION

IMPACTS CLINIQUES

- Le terme « azépine » désigne un cycle ayant sept sommets dont deux sont occupés par un atome d'azote (d'où « di az »)
- Le terme « benzo » désigne le cycle aromatique benzénique greffé sur le cycle azépine, il n'est pas indispensable à l'activité



MÉCANISME D'ACTION

IMPACTS CLINIQUES

- Selon la position de l'atome d'azote, il se distingue trois groupes de benzodiazépines
- 1.4 BZD – est la structure la plus courante (clorazépate ➡ *Tranxène*®) mais également bromazépam, diazépam, lorazépam, oxazépam, prazépam
- 1.5 BZD – clobazam (*Urbanyl*®)
- 2.3 BZD – molécules beaucoup plus rares



MÉCANISME D'ACTION

PHARMACOCINÉTIQUE

- La pharmacocinétique permet le choix de la BZD selon l'objectif clinique
- Résorption orale presque totale mais variable en fonction des molécules
- Le délai d'action est variable en fonction des pics sériques entre 0,6 et 4 heures après l'administration de la molécule



MÉCANISME D'ACTION

PHARMACOCINÉTIQUE

- La distribution est variable en fonction de la lipophilie des molécules : diazépam et alprazolam sont très lipophiles (action rapide), oxazépam et lorazépam moins lipophiles
- Métabolisme complexe et presque total avec comme métabolite final oxazépam
- Préférer les BZD sans catabolites actifs en cas d'IH : lorazépam, oxazépam



PHARMACOCINÉTIQUE

DEMI-VIES LONGUES

- Clobazam (*Urbanyl*®) Tmax 1-4h, demi-vie 18-20h et 35-40h métabolites actifs
- Clorazépate (*Tranxène*®) Tmax 0.5-4h, demi-vie 40-80h et 30-200h métabolites actifs
- Diazépam (*Valium*®) Tmax 0.5-1.5h, demi-vie 20-100h et 30-200h métabolites actifs
- Prazépam (*Lysanxia*®) Tmax 3-6h, demi-vie 40-80h et 30-200h métabolites actifs



PHARMACOCINÉTIQUE

DEMI-VIES INTERMÉDIAIRES OU COURTES

- Alprazolam (*Xanax*®) T_{max} 1.6h, demi-vie 10-15h et 10-15h métabolites actifs
- Bromazépam (*Lexomil*®) T_{max} 2-4h, demi-vie 10-20h et 10-20h métabolites actifs
- Lorazépam (*Temesta*®) T_{max} 1.5-4h, demi-vie 10-20h et sans métabolites actifs
- Oxazépam (*Seresta*®) T_{max} 2-4h, demi-vie 4-15h et sans métabolites actifs



Benzodiazépines	Demi-vie ($T_{1/2}$)	Valeurs usuelles
Alprazolam (Xanax)	6 – 12 h	25 – 102 µg/L
Bromazépam (Lexotanil)	10 – 20 h	80 – 170 µg/L
Clobazam (Urbanyl)	12 – 20 h [30 – 80]	100 – 400 µg/L
Clonazépam (Rivotril)	18 – 50 h	7 – 75 µg/L
Clorazépate (Tranxilium)	2 h [31 – 97, nordiazépam]	100 – 1600 µg/L
Diazépam (Valium)	21 – 37h	20 – 4'000 µg/L
Oxazépam (Seresta)	4 - 11 h	150 – 1'400 µg/L
Témazépam (Normison)	3 – 13 h	400 – 900 µg/L
Flunitrazépam (Rohypnol)	9 – 25 h	5 – 15 µg/L
Flurazépam (Dalmadorm)	1 – 3 h [47 – 100]	0.5 – 28 µg/L
Lorazépam (Temesta)	9 – 16 h	10 – 240 µg/L
Lormétazépam (Noctamid)	7 – 17 h	1 - 20 µg/L
Midazolam (Dormicum)	1 – 4 h	80 – 250 µg/L
Nitrazépam (Mogadon)	17 – 48 h	30 – 120 µg/L
Prazépam (Demetrin)	1.3 h	10 – 40 µg/L
Triazolam (Halcion)	1.8 – 3.9 h	< 20 µg/L

Tableau 1 : Demi-vie d'élimination de benzodiazépines et concentrations thérapeutiques



PHARMACOCINÉTIQUE

ÉLIMINATION & INCISIVITÉ

- Les benzodiazépines ont une élimination par voie urinaire
- Incisivité des molécules BZD : alprazolam → bromazépam → oxazépam → prazépam





INDICATIONS SÉDATIVES



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- Les psychoses dans le cadre de la stupeur catatonique, relève de la spécialité
- Les états d'agitation anxieuse souvent rencontrée dans le vaste champ des maladies mentales est une indication ponctuelle et à ce titre, les patients souffrant de troubles psychotiques doivent pouvoir en bénéficier, toute cause organique éliminée



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- En gériatrie, les états d'agitation souvent rencontrée doivent avant tout faire éliminer toute cause organique
- Rappelons que devant toute agitation, il est de bonne pratique de vérifier l'absence de RVA (rétention vésicale aiguë), fécalome et constipation (plus de trois jours sans selles), fièvre, douleurs, troubles ioniques, hypoglycémie, intoxications (médicaments, alcool, drogues diverses, etc.)



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- En gériatrie, il faut toujours vérifier (par principe) tout changement thérapeutique dans la semaine précédent les troubles, une hypoxie, une hypercapnie et toute pathologie d'organe comme une méningo-encéphalite, tumeur cérébrale, AVC, épilepsie, un bas débit cérébral, un traumatisme méconnu, etc.
- L'hypothèse psychiatrique passe toujours après un examen somatique complet hormis urgence psychiatrique absolue



Les seniors, grands consommateurs de benzodiazépines*

Depuis 2007, la Haute Autorité de Santé (HAS) conduit un programme à destination des médecins afin de diminuer les prescriptions de benzodiazépines. D'après une enquête menée en 2012 par la HAS :

22
molécules

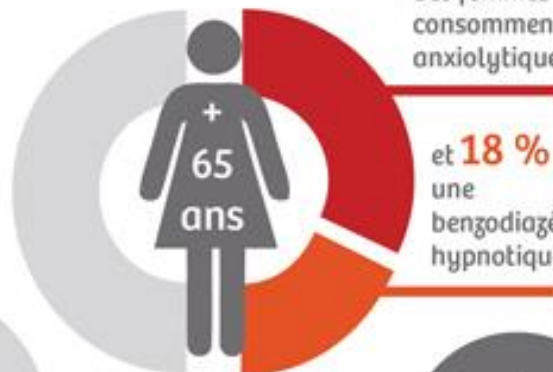
différentes de
benzodiazépines sont
commercialisées en France



Environ un tiers

des femmes de plus de 65 ans
consomment une benzodiazépine
anxiolytique

et **18 %**
une
benzodiazépine
hypnotique



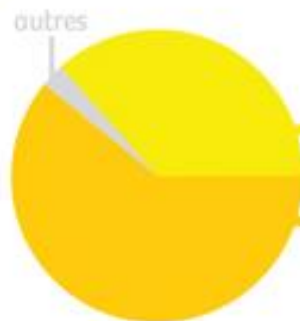
64 %

des consommateurs
sont des femmes



11,5 millions

de Français ont déjà consommé
une fois une benzodiazépine,
parmi lesquels :



56 ans

L'âge médian
des consommateurs

4,2 millions
une molécule hypnotique

7 millions
une molécule anxiolytique

* terme générique qui désigne les médicaments psychoactifs contre l'anxiété, l'insomnie par exemple.



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- En gériatrie, nous utiliserons les BZD à durée de vie courte sans métabolites actifs, et quatre molécules répondent à cette sécurité
- L'oxazépam (*Seresta*®) – dont le demi-vie est d'environ 8 heures sans métabolite actif, cela limite le risque d'accumulation du médicament lors de prises répétées
- L'alprazolam (*Xanax*®) – dont la demi-vie est entre 10-12 heures mais la durée d'action efficace très courte (2-3 heures) nécessite plusieurs prises quotidiennes



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- Le lorazépam (*Temesta*®) a une durée de vie identique à l'alprazolam
- Le clotiazépam (*Veratran*®) a la demi-vie la plus courte mais est plus difficile à manier chez la personne âgée en raison de la diminution du métabolisme hépatique et donc de la clairance totale avec une augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies ➡ il importe alors de diminuer les doses (facteur 2 ou 3)



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- **La grossesse** : il est normalement de règle d'arrêter tout anxiolytique pendant toute la durée de la grossesse mais nombre de femmes enceintes prennent des anxiolytiques
- **Le risque tératogène des BZD** n'a pas – jusqu'à présent – véritablement été prouvé !



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- La prise de BZD pendant la grossesse expose à deux risques pour le nouveau-né
- Le syndrome du « bébé mou » (« floppy infant syndrom ») est décrit comme le tableau clinique d'une hypotonie, hypothermie, détresse respiratoire, difficultés de succion, un tableau généralement en régression en quelques jours
- Le syndrome de sevrage (hyperexcitabilité, trémulations, crises convulsives)



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- Lors de l'allaitement, il est aujourd'hui largement reconnu que toutes les BZD sont absorbées rapidement et distribuées dans le lait maternel, atteignant des concentrations maximales en soixante minutes
- Chez le nouveau-né et le jeune nourrisson, les BZD sont métabolisées et éliminées plus lentement, d'où des demi-vies plus longues (arrêter l'allaitement si pertinence de la prescription)



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- Un tableau d'urgence due aux intoxications volontaires par des médicaments, substances ou drogues psychotropes survenant dans un cadre récréatif, en situation de toxicodépendance ou dans le contexte d'une tentative de suicide
- Le tableau toxicologique va déterminer la conduite à tenir et le traitement à instituer



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- Il n'existe pas d'antidote spécifique pour les intoxications aiguës à la cocaïne ; les BZD sont de première intention pour maîtriser les symptômes cardio-vasculaires et neurologiques (agitation, convulsions, tachycardie et HTA) par leur effet sédatif, myorelaxant et anxiolytique
- Le traitement de l'intoxication modérée à la cocaïne n'est pas nécessaire car la drogue a une durée d'action extrêmement brève



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- La molécule utilisée est le lorazépam (*Temesta*®) 2-3 mg IV toutes les 5 minutes titré jusqu'à obtenir un effet sédatif, myorelaxant et anxiolytique ; des doses élevées et une perfusion continue peuvent être nécessaires en milieu spécialisé
- Le lorazépam est disponible en France sous ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative dans l'état de mal épileptique réfractaire et le syndrome catatonique



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- Les amphétamines ont également un traitement non spécifique, les BZD comme le diazépam (*Valium*®) constitueront la pierre angulaire du traitement
- La sédation chimique est préférable à l'utilisation de restrictions physiques mais un refroidissement externe devra parfois être entrepris pour traiter l'hyperthermie



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- Les benzodiazépines ne sont pas un traitement d'urgence d'une intoxication au THC, si nécessaire on utilisera plutôt l'halopéridol (*Haldol*®) à 0.05mg/kg si bien sur il n'y a pas de troubles de la conscience



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- En résumé, l'indication est très difficile à poser de telle ou telle molécule en dehors du milieu spécialisé et ce d'autant que les individus font des « cocktails » ce qui ne facilite pas cliniquement le traitement hormis le maintien classique des fonctions vitales
- Les urgences de type pré-anesthésie ou sédation on utilisera au mieux le midazolam (*Hypnovel*®) présentant un temps d'action extrêmement court, à 1-2mg en IVD lente, en indication de luxation ou geste douloureux



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION SÉDATIVE

- Les recommandations de l'HAS (Haute Autorité de santé) préconise en première intention le midazolam (*Hypnovel*®) dans le cadre des sédations proportionnées
- L'administration se fait autant que possible par voie intraveineuse mais si aucun abord veineux n'est accessible, la voie sous-cutanée est à utiliser (protocole de sédation)





INDICATIONS HYPNOTIQUES



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION HYPNOTIQUE

- L'induction du sommeil dans les troubles du sommeil aigus nécessite de caractériser le type d'insomnie par une démarche diagnostique
- Eliminer ce qui n'est pas une insomnie, apprécier le caractère chronique ou d'ajustement, évaluer la sévérité du trouble et mettre en route des règles hygiéno-diététiques, envisager une consultation spécialisée et prescrire un traitement qui ne dépassera pas 4-6 semaines (théorie) pour des insomnies occasionnelles



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION HYPNOTIQUE

- L'insomnie réactionnelle est transitoire ; la réglementation en France limite la prescription à quatre semaines
- L'approche cognitivo-comportementale est également à proposer mais la théorie n'est pas vraiment réaliste confrontée à la patientèle de ville



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION HYPNOTIQUE

- Chez l'enfant l'usage des hypnotiques doit rester prudente ; l'utilisation fréquente de BZD au cours de l'enfance favorise ultérieurement une déviance vers la toxicomanie
- L'insomnie chez l'enfant est le plus souvent réactionnelle à l'environnement socio-familial, elle répond favorablement à la prescription d'hypnotiques aux parents





INDICATIONS ANXIOLYTIQUES



TABLEAU DE CORRESPONDANCES DES BENZODIAZÉPINES

Dénomination Comune Intertionale (DCI)	Nom commercial	Demie-vie du médicament [demie-vie du métabolite actif]	Indications de l'AMM ^(a)	Equivalence approximative ^(b)
Alprazolam	XANAX®	6 à 12h	Anxiolytique	0,5 mg
Bromazépam	LEXOMIL®	10 à 20h	«	5-6 mg
Chlordiazépoxide	LIBRIUM®	5 à 30 h [36 à 200h]	«	25 mg
Chlobazam	URBANYL®	12 à 60 h	Anxiolytique et anticonvulsivant	20 mg
Clonazépam	RIVOTRIL®	18 à 50 h	«	0,5 mg
Clorazépate	TRANXENE®	[36 à 200h]	Anxiolytique	15 mg
Diazépam	VALIUM®	20 à 100h [36 à 200 h]	Anxiolytique	10 mg
Estazolam	NUCTALON®	10 à 24 h	Hypnotique	1-2 mg
Flunitrazépam	ROHYPNOL®	18 à 26h [36 à 200 h]	«	1 mg
Loprazolam	HAVLANE®	6 à 12 h	«	1-2 mg
Lorazépam	TEMESTA®	10 à 20 h	Anxiolytique	1 mg
Lormétazepam	NOCTAMIDE®	10 à 12 h	Hypnotique	1-2 mg
Nitrazépam	MOGADON®	15 à 38 h	«	10 mg
Nordazépam	NORDAZ®	36 à 200 h	Anxiolytique	10 mg
Oxazépam	SERESTA®	4 à 15 h	«	20 mg
Prazépam	LYSANXIA®	[36 à 200 h]	«	10-20 mg
Témazépam	NORMISON®	8 à 22 h	Hypnotique	20 mg
Triazolam	HALCION®	2 h	«	0,5 mg
Zolpidem	STILNOX®	2 h	«	20 mg
Zopiclone	IMOVANE®	5 à 6 h	«	15 mg



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANXIOLYTIQUE

- Les pathologies qui relèvent d'un trouble anxieux sont celles pour les quelles il faut savoir sursoir ou tempérer la prescription des benzodiazépines
- Au niveau légal le traitement ne doit pas dépasser douze semaines dans l'indication de l'anxiété (période de sevrage comprise)



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANXIOLYTIQUE

- L'anxiété généralisée relève de la prescription de benzodiazépines uniquement en aigu ou de la buspirone (*Buspar*®) efficace sur la personne âgée, entraînant ni dépendance ni interaction avec l'alcool, non sédatrice mais besoin d'un délai d'action plus important
- Le *Buspar*® est une molécule qui ne peut être rattachée au niveau chimique à aucun médicament actuellement utilisé, sa structure se rapproche de la clozapine (*Leponex*®)



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANXIOLYTIQUE

- Le TAG (Trouble Anxieux Généralisé) évolutif au long court (plus de six mois), mérite davantage une molécule antidépressive venlafaxine (*Effexor*®) ou paroxétine (*Deroxat*®) qui ont l'AMM dans le traitement du TAG
- Les antidépresseurs ont un délai d'action plus long que celui des benzodiazépines, ils n'agissent qu'au bout de trois semaines, et une taille d'effet plus faible de 2-3 points sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANXIOLYTIQUE

- En revanche, l'efficacité des molécules antidépressives semble durer plus longtemps que celle des benzodiazépines qui s'arrête après un ou deux mois
- Le traitement médicamenteux sera complété voire possiblement substitué par une psychothérapie de soutien et/ou une thérapie cognitivo-comportementale conjuguée éventuellement par la prescription d'un antidépresseur



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANXIOLYTIQUE

- Le trouble anxio-phobique bénéficiera davantage de la venlafaxine (*Effexor*®) un IRSNa ou de la paroxétine (*Deroxat*®) un ISRS associée à une psychothérapie
- Le trouble panique bénéficiera de benzodiazépines pendant la crise d'anxiété aiguë et devront être remplacées par un ISRS type sertraline (*Zoloft*®) et une psychothérapie



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANXIOLYTIQUE

- Le TOC (trouble obsessionnel compulsif) ne bénéficiera pas des benzodiazépines mais des molécules antidépressives de type ISRS ou tricycliques et d'un accompagnement psychothérapique (inspiration analytique ou cognitivo-comportemental)
- L'état de stress post-traumatique bénéficiera rapidement d'une psychothérapie avec relaxation et hypnose (possible), un antidépresseur s'il existe un EDM associé mais pas de BZD car elles peuvent aggraver la reviviscence de la scène traumatique



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANXIOLYTIQUE

- L'anxiété réactionnelle aux troubles somatiques comme les douleurs chroniques n'est pas une bonne indication ni une alternative aux opioïdes, alprazolam (*Xanax*®) et diazépam (*Valium*®) sont parmi les drogues causant le plus de décès aux USA
- Les manifestations psychosomatiques de l'anxiété notamment à expressivité cardiovasculaire répondent mieux à l'étifoxine (*Stresam*®) qui exerce une action régulatrice neurovégétative sans effet rebond ni pharmacodépendance physique et/ou psychique



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANXIOLYTIQUE

- Dès la réduction des phénomènes anxieux, il faut diminuer la posologie des BZD
- En cas d'anxiété résistante (après quatre semaines de traitement inefficace), il convient d'effectuer soit un contrôle des concentrations plasmatiques, soit envisager une autre stratégie thérapeutique





INDICATIONS ANTICONVULSIVANTS



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANTICONVULSIVANT

- Les benzodiazépines sont parmi les médicaments antiépileptiques les plus puissants et les plus efficaces actuellement disponibles
- Elles sont utilisées en première intention dans le traitement de l'état de mal épileptique des convulsions fébriles et des crises aiguës grâce à leur rapidité d'action



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANTICONVULSIVANT

- L'utilisation des benzodiazépines dans le traitement prophylactique reste limitée à cause de leurs effets indésirables et le développement d'une tolérance qui rend difficile l'arrêt du traitement
- Les benzodiazépines sont aussi utilisées à titre curatif et préventif dans le syndrome de sevrage alcoolique



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANTICONVULSIVANT

- L'utilisation du clonazépam (*Rivotril*®) pour soulager une douleur neuropathique était très fréquente jusqu'à ce que le médicament fasse l'objet de restriction en 2012
- La prescription de Rivotril® en solution buvable pour les douleurs neuropathiques n'est plus recommandée afin d'éviter les usages détournés et les difficultés de sevrage



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

INTENTION ANTICONVULSIVANT

- La prescription initiale des formes orales de clonazépam (*Rivotril*®) est habituellement réservée aux neurologues et pédiatres ; la dérogation fixée par arrêté du 26 Mai 2020 prévoit une prescription élargie à tout médecin
- Trois benzodiazépines sont utilisées essentiellement dans ces indications : le *Valium*®, le *Rivotril*® et l'*Urbanyl*®



INDICATIONS & PROPRIÉTÉS

PLUS RARES & MARGINALES

- Autres indications plus rares et marginales sont les tremblements essentiels et les syndromes extrapyramidaux précoces dus aux effets secondaires des neuroleptiques





CONTRE-INDICATIONS BENZODIAZÉPINES



CONTRE-INDICATIONS

ÉTUDE DE L'INSERM

- Une étude de l'INSERM (2016) a montré que la moitié des utilisateurs présentait un facteur de risque d'effet indésirable au moment de la prescription
- Les interactions médicamenteuses concernaient 40% des utilisateurs, notamment avec des opiacés antalgiques et/ou antitussifs, problèmes respiratoires (asthme, insuffisance respiratoire, broncho-pneumopathie chronique obstructive), comorbidités augmentant le risque de chutes et de fractures (7%)



CONTRE-INDICATIONS

BENZODIAZÉPINES

- La dépression respiratoire (l'insuffisance respiratoire grave), les apnées du sommeil
- L'insuffisance hépatique et rénale (posologie doit être adaptée), la grossesse pendant le premier trimestre, l'allergie aux benzodiazépines

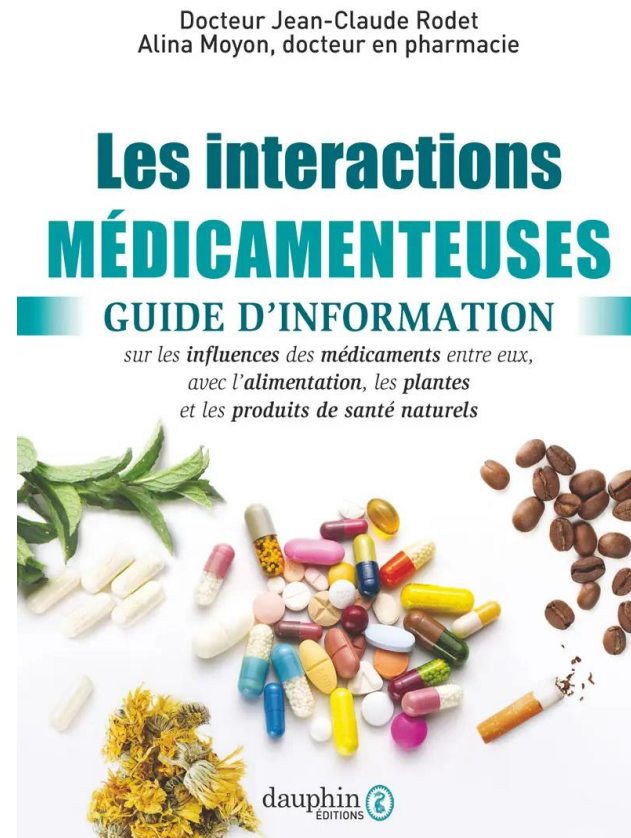




EFFETS SECONDAIRES BENZODIAZÉPINES



ÉLÉMENTS DE LITTÉRATURE



EFFETS DÉLÉTÈRES

SOMNOLENCE

- La somnolence peut être à l'origine d'accidents par défaut de vigilance accompagné de la diminution des performances motrices (risque de chute de la personne âgée)
- Les phénomènes anxieux chroniques chez la personne âgée ne relèvent pas des benzo-diazépines mais plutôt de la prescription d'un ISRS



EFFETS DÉLÉTÈRES

AMNÉSIES ANTÉROGRADES

- Les molécules à résorption rapide provoquent les amnésies les plus spectaculaires ; les amnésies antérogrades sont observées surtout avec la forme galénique injectable et chez les personnes âgées (problèmes médico-légaux de soumission médicamenteuse)



EFFETS DÉLÉTÈRES

RISQUE DE DÉPENDANCE

- L'utilisation prolongée expose les patients à un risque de dépendance même aux doses thérapeutiques : 10% si durée du traitement ⏮ 1 an, 25-50% si durée ⏭ 1 an
- Dépendance psychique (anxiété anticipatoire à la perspective de l'arrêt du traitement) et dépendance physique (syndrome de sevrage)



EFFETS DÉLÉTÈRES

RISQUE DE DÉPENDANCE

- La dépendance physique se distingue d'une simple réapparition de l'anxiété du fait de l'émergence de nouveaux symptômes
- Manifestations psychiatriques : troubles du sommeil, irritabilité, anxiété, tension, agitation, difficultés de concentration, trouble de la perception, attaque de panique, réactions psychotiques, dysphorie



ÉLÉMENTS DE LITTÉRATURE



Französisch

Die Stellen für
im Suchtprävention
Kanton Zürich

**SCIENCES
ET
AVENIR**
SCIENCESETAvenir.FR

**GAULOIS
L'ART DE
LA GUERRE**
p.23 et 70

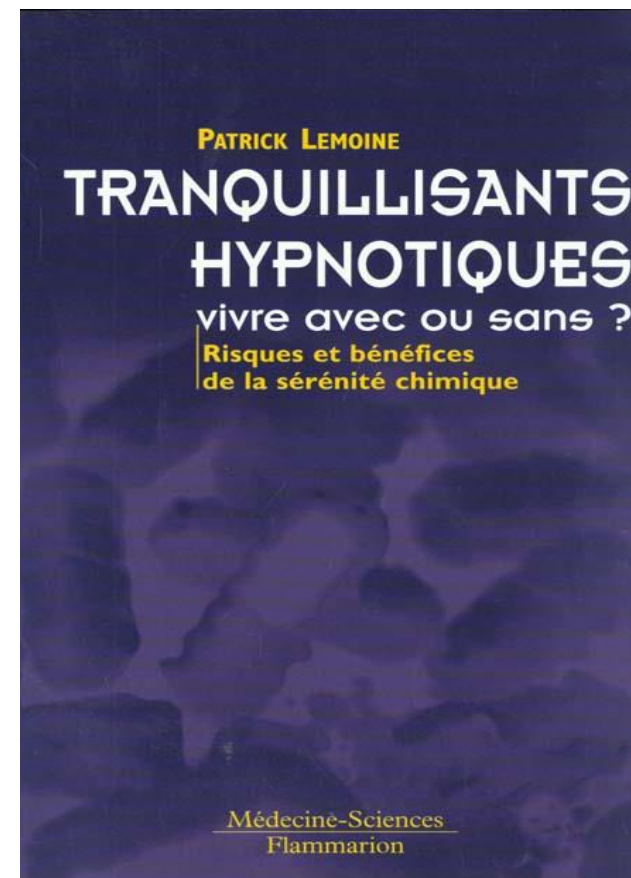
Myolastan® 50 mg
Imovane® 7,5 mg
Témesta® 1 mg comprimé sécable
Mogadon® 5 mg comprimé sécable
Valium® Roche 10 mg comprimé sécable
Lexomil® Roche

EXCLUSIF Valium, Lexomil, Temesta, Xanax...

**CES MÉDICAMENTS
QUI FAVORISENT
ALZHEIMER**

De 16 000 à 31 000 malades supplémentaires par an, estime le professeur Bégaud, auteur de l'étude épidémiologique dont nous révélons les premiers résultats. p.23

OCTOBRE 2011 - N° 776
M 02667 - 776 - F. 4,00 €



EFFETS DÉLÉTÈRES

RISQUE DE DÉPENDANCE

- **Manifestations neuromusculaires** : tremblements, mouvements involontaires, douleurs musculaires, fasciculations, convulsions
- **Manifestations neurovégétatives** : rougeur cutanée, transpiration, nausées, céphalées, vertiges, palpitations, constipation
- **Manifestations neurosensorielles** : photophobie, paresthésies, dysgueusie (goût métallique, hallucinations visuelles, vision voilée)



EFFETS DÉLÉTÈRES

RISQUE DE DÉPENDANCE

- Il est conseillé de ne pas prescrire un anxiolytique plus de trois mois et de pratiquer une diminution progressive de la posologie sur plusieurs jours afin d'éviter ces types de manifestations secondaires



EFFETS DÉLÉTÈRES

TROUBLES DE LA VIGILANCE & SENSATIONS ÉBRIEUSES

- La somnolence ou la confusion traduisent un surdosage
- Les troubles de la vigilance s'exprime par la fatigue, un ralentissement psychomoteur, une bradypsychie, une apathie et des troubles de la coordination des mouvements
- Les sensations ébrieuses avec euphorie, vertiges, troubles de l'équilibre et difficulté de la marche



EFFETS DÉLÉTÈRES

PROCESSUS DÉSINHIBITEURS

- Les BZD permettent une facilitation de l'action qui ressemble à celle observée avec l'éthanol
- Cet effet est bénéfique quand l'anxiété ne permet plus au sujet d'agir mais cela permet le passage à l'acte de sujet impulsif comme les enfants hyperkinétiques, les sujets alcooliques, les sujets âgés et excités



EFFETS DÉLÉTÈRES

PROCESSUS DÉSINHIBITEURS

- On parle d'effet paradoxal, il s'agit d'un passage à l'acte soudain souvent précédé d'un événement de frustration ou de provocation
- Les symptômes sont nombreux : irritabilité, comportement violent, intolérance à la frustration (désinhibition, agression physique, insultes) avec un fort niveau d'anxiété, une altération de la vigilance et une amnésie antérograde ; plus de 50% des patients sont borderline



EFFETS DÉLÉTÈRES

PROCESSUS DÉSINHIBITEURS

- A fortes posologies cet effet disparaît remplacé par l'effet sédatif ; l'effet désinhibiteur peut cependant être la cause de tentative de suicide
- Des troubles du comportement de survenue rare ont été impliqués dans l'irruption d'une désinhibition, une euphorie, une irritabilité, une amnésie de fixation



EFFETS DÉLÉTÈRES

PROCESSUS DÉSINHIBITEURS

- Ce **tableau syndromique** peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux à la fois pour le patient et pour autrui
- **Comportement inhabituel** pour le patient, **comportement agressif** notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient, **conduites automatiques** avec amnésie post-événementielle (voyages lointains...)



EFFETS DÉLÉTÈRES

TROUBLES VARIÉS

- **Dépression respiratoire** qui commence souvent par une polypnée ; troubles du rythme cardiaque avec hypotension orthostatique et troubles du rythme
- **Tremblements digitaux**, signes cutanés (conjonctivite – hyperhidrose – exanthèmes)
- **Signes gastro-intestinaux**, anorexie, boulimie, nausées, vomissements, épigastralgies



EFFETS DÉLÉTÈRES

TROUBLES VARIÉS

- **Signes oculaires**, vision floue, glaucome, troubles de l'accommodation, conjonctivite
- **Céphalées**, amertume de bouche et hyposialie, troubles sexuels, purpura, incontinence urinaire et néphrite interstitielle, hépatotoxicité





POINT PARTICULIER BENZODIAZÉPINES





2^{ème} pays consommateur
après l'Espagne

Consommation de BENZODIAZÉPINES - en France -

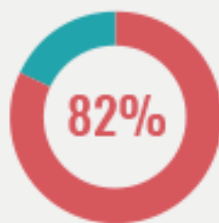
BENZODIAZÉPINE

117
millions

de boîtes vendues en 2015



des Français ont
eu un traitement
dans l'année



des traitements
sont initiés par un
médecin généraliste

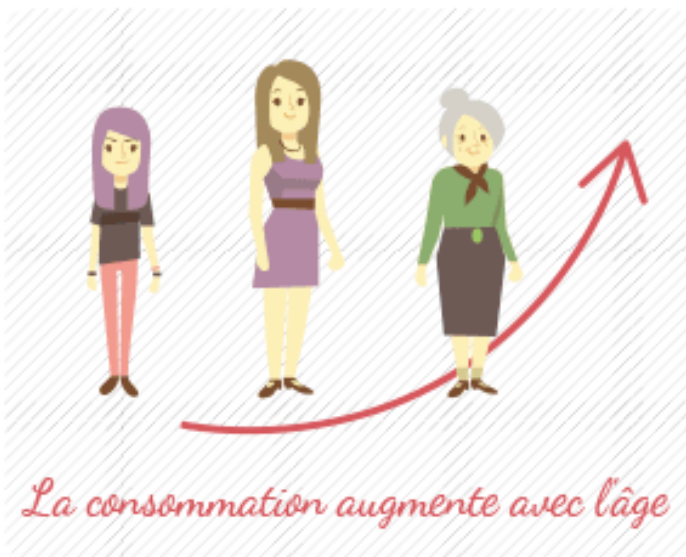


PROFIL DES CONSOMMATEURS

35%

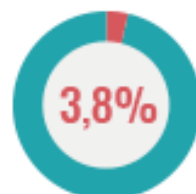


Âge moyen
≈ 57 ans

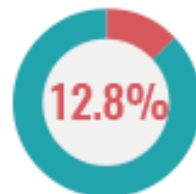


La consommation augmente avec l'âge

CONSOMMATION EN BAISSSE entre 2012 et 2015



de moins pour les
benzodiazépines
anxiolytiques



de moins pour les
benzodiazépines
hypnotiques



POINT PARTICULIER

CONDUITE AUTOMOBILE

- L'article 2, al. 1 de l'ordonnance sur les règles de la circulation routière prescrit : « Est tenu de s'abstenir de conduire quiconque n'en est pas capable parce qu'il est surmené, sous l'effet de l'alcool, d'un médicament, d'un stupéfiant ou pour toute autre raison »



POINT PARTICULIER

CONDUITE AUTOMOBILE

- Les conducteurs sont responsables de leur capacité de conduire, y compris lorsqu'ils ont pris des médicaments et cela entraîne des conséquences juridiques lorsque l'information fournie par le médecin ou le pharmacien n'est pas prise en compte, ou en cas de violation du droit de la circulation routière
- Il est précautionneux de tracer la mise en garde dans le dossier médical



ÉLÉMENTS DE LITTÉRATURE

Catherine Sokolsky
Préface du Pr. Malcolm Lader

Les tranquillisants et leurs pièges



l'impatient H&G

ANXIOLYTIQUES ET HYPNOTIQUES

Dr. Hanène GHOZZI

Laboratoire de Pharmacologie
Faculté de Médecine de Sfax



Bien se soigner avec les médicaments psy



Guide pour s'aider soi-même

Dr Antoine Pelissolo





ARRÊT DU TRAITEMENT BENZODIAZÉPINES



ARRÊT DU TRAITEMENT

EFFET REBOND & SYNDROME DE SEVRAGE

- Le phénomène du rebond avec une intensité plus importante des symptômes qui se manifeste par une anxiété souvent après une nervosité accrue et un arrêt des BZD essentiellement à demi-vie courte
- Le syndrome de sevrage aux BZD survient souvent lors d'un arrêt brutal des molécules à demi-vie courte



ARRÊT DU TRAITEMENT

EFFET REBOND & SYNDROME DE SEVRAGE

- L'apparition des symptômes vers le cinquième jour peut perdurer plusieurs semaines
- Les symptômes sont bruyants et présentent une communauté sémiologique avec le Delirium Tremens, des éléments somatoformes mais aussi confusionnels et parfois de nature psychotique

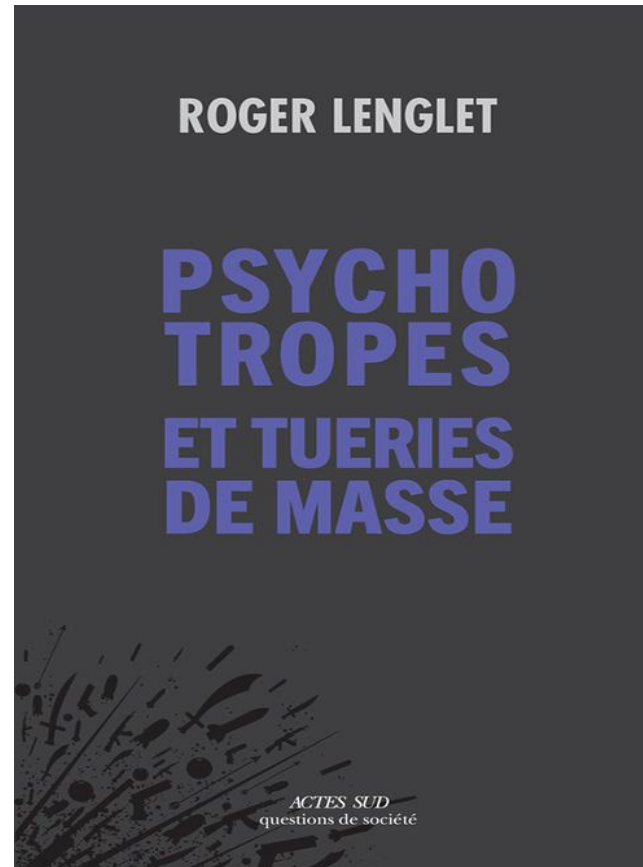
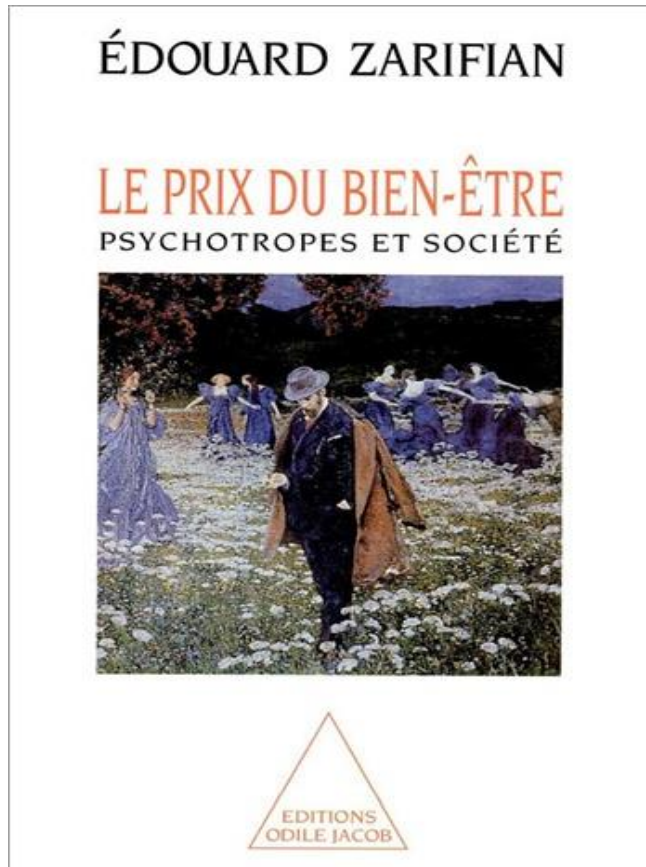




INTOXICATIONS BENZODIAZÉPINES



ÉLÉMENTS DE LITTÉRATURE



INTOXICATIONS VOLONTAIRES

TABLEAU SÉMIOLOGIQUE

- **Premiers symptômes** : dysarthrie, ataxie, vertiges puis somnolence, troubles de la vigilance avec confusion mentale, coma vigile, hypotonie, hypothermie et aréflexie
- **Tableau clinique complet** : mydriase réactive, dépression ventilatoire, crise convulsive et risque d'arrêt circulatoire avec collapsus et troubles du rythme ventriculaire



TOXICITÉ DES BENZODIAZÉPINES

Substance	Nom de marque (CH)	Dosage (mg)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	Métabolites actifs ¹
Alprazolame	Xanax	0,25-4	1-2	12-15 (m)	+
Bromazepame	Lexotanil	1,5-9	1-2	15-28 (m)	+
Clorazepate	Tranxilium	5-50	1-1,5	25-60 (l)	+
Clobazame	Urbanyl	15-60	1,5-2	20-50 (l)	+
Clonazepame	Rivotril	1-4	2-4	20-60 (l)	+
Diazepame	Valium	5-20	0,5-1,5	24-80 (l)	+
Lorazepame	Temesta	1-7,5	1-2,5	12-16 (m)	-
Oxazepame	Seresta	30-60	2-3	7-11 (c)	-
Prazepame	Demetrin	10-30	1-2	50-80 (l)	+

Demi-vie (c) courte, (m) moyenne, (l) longue
T_{max} (h) = Temps de latence jusqu'à la concentration plasmatique maximale (heures).
¹ Risque de cumulation

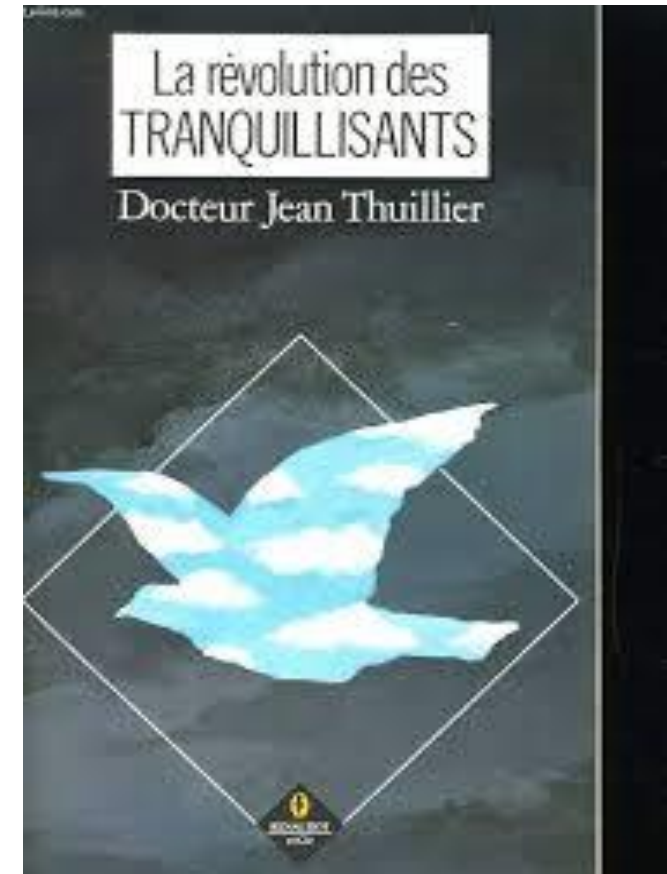
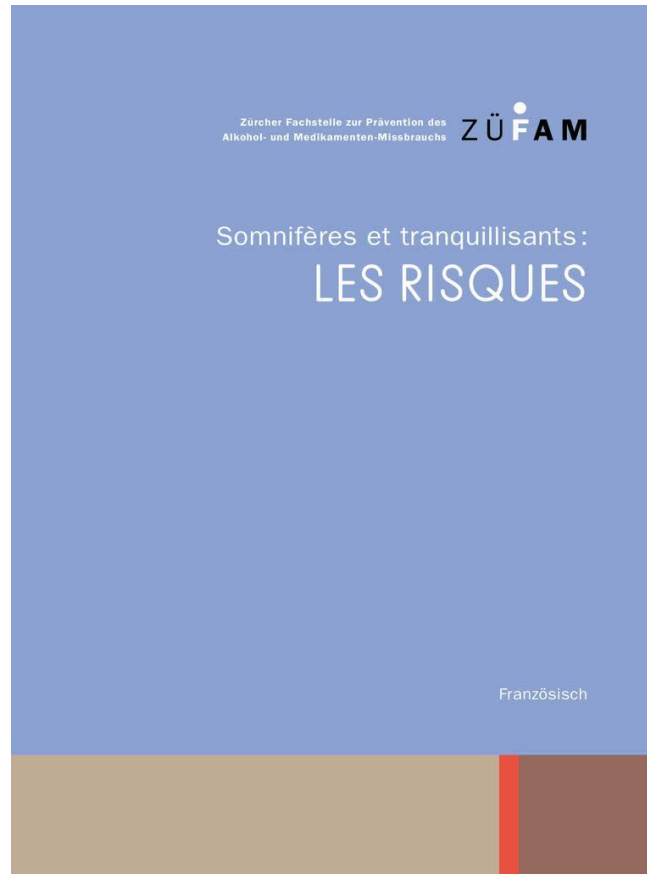




SEVRAGE BENZODIAZÉPINES



ÉLÉMENTS DE LITTÉRATURE



TECHNIQUES DE SEVRAGE

AMBULATOIRE

- **Simple diminution posologique** qui consiste à diminuer de 10% la dose initiale toutes les 2 semaines, moins si symptômes de sevrage (sevrage sur minimum 10 semaines)
- **La diminution/substitution** qui consiste à substituer par une BZD de courte demi-vie et de plusieurs BZD par une seule molécule ; l'oxazépam (*Seresta*®) est une molécule de choix en addictologie



TECHNIQUES DE SEVRAGE

AMBULATOIRE

- Un sevrage rapide nécessaire dans certains cas (voyage, projet de grossesse, travail, etc.) demande un encadrement médico-infirmier, de préférence en milieu hospitalier
- Le sevrage brutal est réservé à des cas particuliers comme une allergie, une contre-indication aux benzodiazépines ; il s'agit d'un traitement symptomatique par d'autres psychotropes





SURVEILLANCE EFFETS BENZODIAZÉPINES



SURVEILLANCE DES EFFETS

INTERROGER & DÉCELER

- L'apparition de l'effet recherché avec disparition de l'anxiété après avoir vérifié la com-pliance (observance) dans une parfaite alliance thérapeutique
- L'apparition des effets indésirables comme une somnolence, la notion d'une amnésie qui nécessiteront éventuellement une réévaluation de la posologie



SURVEILLANCE DES EFFETS

INTERROGER & DÉCELER

- La justification ou non de la poursuite du traitement
- Une efficacité incomplète après un délai d'évaluation suffisant, une augmentation de la posologie (sans dépasser la dose prescrite) ou le recours à une autre molécule plus puissante pourront être envisagés
- En aucun cas, l'association de deux médicaments anxiolytiques ne saurait être justifiée



SURVEILLANCE DES EFFETS

INTERROGER & DÉCELER

- La durée du traitement sera limitée au strict minimum nécessaire et la nécessité de poursuivre sera régulièrement réévaluée (étroite collaboration médecin-patient)
- L'arrêt du traitement sera progressif, par paliers sur une période de plusieurs semaines et fera l'objet d'une surveillance particulière
- Lors de l'arrêt d'un traitement prolongé par BZD, trois types d'événements peuvent survenir : le rebond, la récurrence et le syndrome de sevrage



SURVEILLANCE DES EFFETS

INTERROGER & DÉCELER

- L'effet rebond est le plus précoce, défini par la réapparition des symptômes initiaux de qualité identique à ceux présentés avant le traitement mais d'une intensité majorée
- Le délai d'apparition est généralement rapide (mais varie avec la demi-vie du produit), il concerne l'insomnie comme l'anxiété ; cette symptomatologie est le plus souvent transitoire et s'amende en 3 à 4 jours



SURVEILLANCE DES EFFETS

INTERROGER & DÉCELER

- **La récurrence** se définit par la reprise de la symptomatologie ayant motivé la prescription initiale (anxiété ou insomnie) ; elle est d'apparition plus progressive et plus tardive (2 à 3 semaines)
- **Le syndrome de sevrage** peut emprunter une symptomatologie variée (cité plus haut)
- **L'ensemble de ces réactions** peut être prévenu en évitant l'utilisation de doses élevées la prescription sur des durées prolongées et en réduisant progressivement les doses (par paliers) avant l'arrêt du traitement



MERCI DE VOTRE ATTENTION

