

USAGE RATIONNEL DES BENZODIAZEPINES

Dans l'**insomnie**, il convient d'abord d'en rechercher la cause, et de la prendre en charge dans la mesure du possible. En deuxième lieu, on peut faire appel à des mesures non médicamenteuses telles hygiène du sommeil, relaxation et éventuellement thérapie comportementale. Si l'on décide malgré tout de prescrire un somnifère, il est préférable de choisir une benzodiazépine avec une durée d'action intermédiaire, à faibles doses et pour une durée maximale d'une semaine. Les substances plus récentes apparentées aux benzodiazépines (zolpidem, zopiclone et zaléplone) ne présentent pas d'avantages par rapport aux benzodiazépines.

Dans l'**anxiété** sous toutes ses formes, la préférence doit être accordée à une thérapie comportementale cognitive. Si celle-ci n'est pas possible ou ne donne pas de résultats satisfaisants, certains antidépresseurs, une benzodiazépine ou la buspirone peuvent être envisagés, mais l'unanimité n'est pas faite en ce qui concerne le médicament de premier choix. Dans les formes très aiguës d'anxiété, une benzodiazépine – de préférence à longue durée d'action – peut être instaurée immédiatement, en même temps qu'une thérapie comportementale cognitive, mais pour quelques semaines tout au plus. Dans le syndrome obsessionnel compulsif, un traitement par un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine sera instauré immédiatement en même temps que le traitement comportemental cognitif.

Il appartient au médecin et au pharmacien de motiver les utilisateurs chroniques de benzodiazépines à les arrêter progressivement. Après avoir motivé le patient, il convient de passer, le cas échéant, à une benzodiazépine à longue durée d'action. Il est préférable de réduire la dose d'un dixième de celle-ci toutes les une à deux semaines; un traitement adjuvant s'avère parfois nécessaire. Une collaboration avec le pharmacien est souhaitable afin de donner une information concordante au patient.

Par rapport aux pays voisins, la Belgique est un très gros consommateur de benzodiazépines. Il ressort d'une étude que plus de 10% de la population belge prend quotidiennement une benzodiazépine. Ce qui est inquiétant, c'est que les benzodiazépines sont surtout prescrites aux personnes âgées qui sont particulièrement sensibles aux effets indésirables.

Les benzodiazépines sont utilisées comme sédatifs et hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxants et anticonvulsivants. Dans cet article, nous nous limitons à l'insomnie et l'anxiété, étant donné que ce sont les deux principales indications pour lesquelles les benzodiazépines sont prescrites. Les effets indésirables des benzodiazépines sont d'abord brièvement discutés. Pour l'énumération des différentes molécules, de leurs conditionnements, posologies etc., nous renvoyons au Répertoire Commenté des Médicaments.

Effets indésirables des benzodiazépines

L'effet sédatif des benzodiazépines peut être gênant et dangereux. L'utilisation des benzodiazépines comme hypnotique peut entraîner un effet résiduel (« hang-over ») qui peut durer parfois plusieurs heures. Une sédation prolongée et exagérée peut survenir, surtout à des doses élevées, chez les personnes âgées (risque d'amnésie rétrograde, de chute avec fracture de la hanche), en cas d'affections hépatiques, et lors de l'utilisation concomitante d'autres médicaments à effet dépressif ou d'alcool. Des réactions dites paradoxales avec aggravation de l'insomnie, anxiété, voire même agressivité ont été décrites avec différentes benzodiazépines.

Lors d'un usage chronique, de la tolérance aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables des benzodiazépines apparaît. Après quelques semaines, une dépendance psychique et physique se manifeste, et à l'arrêt brutal du traitement, des manifestations de sevrage peuvent survenir (voir plus loin).

Benzodiazépines dans l'insomnie

Sont-elles efficaces ?

Presque toutes les études contrôlées par placebo indiquent que les benzodiazépines sont plus efficaces qu'un placebo pendant la première semaine de traitement. A partir de la deuxième semaine, il n'y a par contre plus de différence significative. De plus, on a observé que lors d'un arrêt brutal après quelques semaines de traitement, les sujets qui prenaient des benzodiazépines présentaient à nouveau de l'insomnie et parfois même de manière plus prononcée qu'auparavant (« effet rebond »). Dans les études qui ont comparé les benzodiazépines à des traitements non pharmacologiques, les benzodiazépines ont l'avantage d'agir immédiatement.

D'autres médicaments sont-ils meilleurs ?

- Certaines molécules apparentées aux benzodiazépines sont apparues sur le marché : le **zolpidem**, la **zopiclone** et la **zaléplone**. Elles ont un effet hypnotique, et agissent sur les mêmes sites d'action au niveau du système nerveux central. Il n'est pas prouvé que ces molécules soient plus efficaces que les benzodiazépines. En outre, leur profil d'effets indésirables est comparable à celui des benzodiazépines, y compris en ce qui concerne la tolérance et la dépendance. Ces médicaments n'apportent rien de neuf.
- Pour la **valériane**, quelques études montrent un effet hypnotique modéré. Il n'est cependant pas possible de déterminer sa place exacte étant donné le peu de données disponibles concernant les principes actifs, la pharmacologie, les effets indésirables et la toxicité.
- Il va de soi que chez les patients dépressifs avec des troubles du sommeil, on prescrira plutôt des **antidépresseurs sédatifs** comme l'amitriptyline, la doxépine, la maprotiline, la miansérine ou la trazodone. Quant à la place

de ces médicaments chez des patients non dépressifs avec des problèmes d'insomnie, peu d'études ont été réalisées.

- Des produits plus anciens tels les **barbituriques et apparentés**, ainsi que le **méprobamate** sont obsolètes en raison des effets indésirables graves possibles (dépression respiratoire en cas de surdosage) et de l'apparition rapide de tolérance et de dépendance.

Choix d'une benzodiazépine dans l'insomnie

Lors de ce choix, la demi-vie peut être un critère. En fonction de la demi-vie, on classe les benzodiazépines en trois groupes: celles de courte durée d'action, celles de durée d'action intermédiaire et celles de longue durée d'action (voir liste plus loin). Il est logique qu'au début le choix se portait souvent sur des molécules à courte durée d'action, dans le but surtout d'éviter un effet résiduel. Ces molécules peuvent cependant donner lieu plus souvent à des réactions paradoxales, et les manifestations de sevrage sont également plus fréquentes et plus sévères. Les molécules à longue durée d'action ne sont pas recommandées étant donné le risque accru de sédation persistant pendant la journée, ce qui est certainement le cas lors de prises répétées. Si l'on choisit une benzodiazépine comme somnifère, la préférence sera accordée à une molécule à durée d'action intermédiaire.

Etant donné les grandes différences individuelles de sensibilité aux effets thérapeutiques et aux effets indésirables, il est important de débiter par une dose faible. Chez les personnes âgées et les personnes avec des affections hépatiques ou rénales, les doses nécessaires doivent être encore moindres.

Les benzodiazépines ne seront administrées que pendant une semaine tout au plus. Si le traitement doit être prolongé plus longtemps, une prise alternée est recommandée (par ex. prise du médicament une nuit sur deux ou sur trois).

Traitement non médicamenteux de l'insomnie

Des données récentes de la littérature indiquent que les médicaments n'ont qu'une place limitée dans la prise en charge globale de l'insomnie.

En premier lieu, le médecin doit évaluer quels sont les facteurs sous-jacents qui peuvent être traités, par ex. des troubles thyroïdiens ou pulmonaires (BPCO), des problèmes psychosociaux, des conflits relationnels, une démence débutante, une intoxication (café, alcool, drogue) ou la prise de certains médicaments (corticostéroïdes, théophylline), une perturbation du rythme nyctéméral due p. ex. à un travail en équipes ou à un décalage horaire, un syndrome d'apnées du sommeil.

Les médecins peuvent enseigner les bases d'une bonne hygiène du sommeil.

- Se coucher à des heures régulières.
- Éviter les siestes au cours des dernières heures avant le coucher.
- Veiller à utiliser un matelas et un oreiller de bonne qualité.
- Éviter de manger trop tard ou de trop grandes quantités.

- Eviter de boire du café, du thé, des boissons à base de cola, du cacao ou plus de deux verres de boisson alcoolisée avant l'heure du coucher.
- Eviter les efforts physiques intenses une heure avant le coucher.
- Aérer régulièrement la chambre et veiller à garder la température aux environs de 18°C.

En cas de réveil nocturne et de difficultés à se rendormir, il est recommandé d'effectuer une activité calme (lecture, travail manuel). Un sentiment spontané de somnolence peut ainsi favoriser le réendormissement.

De nombreuses interventions non pharmacologiques ont été testées dans l'insomnie. Avec ces traitements, le délai moyen d'endormissement est raccourci de 12% et la durée de sommeil est augmentée de 35%. Différentes méthodes peuvent être proposées parmi lesquelles relaxation ou thérapie comportementale cognitive. Les interventions non pharmacologiques sont efficaces à partir de la deuxième semaine et de façon durable, et ne présentent pas d'effets indésirables.

Médecins et autres professionnels de la santé peuvent se familiariser aux techniques de relaxation et de thérapie comportementale cognitive simple. Certaines formes rebelles doivent toutefois être adressées à des thérapeutes spécialisés dans la thérapie comportementale cognitive, faisant partie ou non d'un Centre de Santé Mentale. Il est toutefois clair que pour beaucoup de personnes, le pas vers une telle prise en charge soit difficile à faire.

Dans des cas exceptionnels, il sera nécessaire d'orienter les patients vers un centre d'étude du sommeil ou un laboratoire de neurophysiologie clinique.

Benzodiazépines dans l'anxiété

Sont-elles efficaces ?

Des études cliniques correctement conduites montrent que les benzodiazépines sont efficaces dans toutes les formes d'anxiété. Leur grand avantage est que, contrairement aux médicaments comme les antidépresseurs ou la buspirone, elles agissent immédiatement. Etant donné que l'anxiété est le plus souvent un problème permanent, l'effet anxiolytique devra aussi s'exercer pendant la journée. Cela signifie que ce seront surtout les effets sédatifs qui poseront des problèmes, et que la conduite de véhicules ou l'usage de certaines machines en seront compromis. Le problème le plus important reste toutefois la durée du traitement. Etant donné que la plupart des troubles anxieux persistent plusieurs mois à plusieurs années malgré un traitement adéquat, les benzodiazépines seront souvent utilisées pendant une période prolongée, et une dépendance physique et psychique apparaîtra après quelques semaines.

D'autres médicaments sont-ils meilleurs ?

- La **buspirone** est une des seules molécules décrites comme anxiolytique pur. Elle exerce le même effet anxiolytique que les benzodiazépines mais son effet n'apparaît qu'après quelques semaines; elle provoque moins de

sédation et de dépendance mais elle entraîne par contre plus d'effets indésirables gastro-intestinaux et neurologiques.

- Ces dernières années, plusieurs études ont montré que certains **antidépresseurs** sont efficaces dans le traitement de l'anxiété. Par rapport aux benzodiazépines, les antidépresseurs ont l'inconvénient de n'agir qu'après plusieurs semaines. Ils présentent aussi de nombreux effets indésirables. De plus en plus d'auteurs leur accordent une préférence par rapport aux benzodiazépines parce qu'ils entraînent moins de dépendance à long terme.
- Les **β -bloquants** sont surtout indiqués en cas de manifestations somatiques d'anxiété telles tremblements et palpitations.
- Certains **antipsychotiques** ont également des propriétés anxiolytiques mais ils entraînent trop d'effets indésirables (par ex. des effets extrapyramidaux aigus ou des dyskinesies tardives) pour être utilisés comme médicament de première ligne dans l'anxiété.

Choix d'une benzodiazépine dans l'anxiété

L'anxiété étant le plus souvent un problème chronique, survenant également pendant la journée, il va de soi que le choix doit se porter sur une benzodiazépine à longue durée d'action. Le diazépam est dans ce cas la molécule de référence. Assez curieusement, les études cliniques ont surtout été réalisées avec l'alprazolam, à durée d'action intermédiaire, qui comme on pouvait s'y attendre, ont donné des résultats positifs.

Prise en charge de l'anxiété

Plusieurs revues systématiques comparant les différentes thérapies ont été publiées récemment.

- Dans toutes les formes d'anxiété, la préférence est accordée à une thérapie comportementale cognitive. Dans la plupart des cas, il est nécessaire de renvoyer à un expert en thérapie comportementale, bien que, comme mentionné plus haut, la démarche soit souvent difficile à faire car mal acceptée par le patient. Les formes légères peuvent être prises en charge par le médecin traitant.
- Lorsque la thérapie comportementale ne semble pas possible ou ne donne pas de résultats satisfaisants, un traitement médicamenteux prolongé peut s'avérer nécessaire. Dans ce cas, la plupart des auteurs proposent d'instaurer un antidépresseur, en raison du risque moindre de dépendance à long terme. D'autres auteurs préfèrent cependant encore le recours aux benzodiazépines ou à la buspirone.
- Dans les formes très aiguës d'anxiété, des benzodiazépines peuvent être prescrites en même temps qu'une thérapie comportementale cognitive. L'avantage d'une telle approche est l'obtention d'un effet immédiat. Après 1 à 2 semaines, les benzodiazépines doivent être arrêtées progressivement en raison du risque de dépendance.

- Dans le syndrome obsessionnel compulsif, outre une thérapie comportementale cognitive, des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) doivent être instaurés immédiatement.

Arrêt progressif des benzodiazépines

Ces dernières années, des études ont montré, également en Belgique, que chez un bon nombre de personnes, y compris les personnes âgées, les benzodiazépines peuvent être arrêtées avec succès, à condition de le faire progressivement, et éventuellement après être passé à une benzodiazépine à longue durée d'action.

Pourquoi sevrer?

- L'utilisation prolongée de benzodiazépines peut être à l'origine d'effets indésirables tels des troubles de la mémoire, une sédation exagérée accompagnée surtout de troubles de la concentration et de la coordination, des troubles de l'équilibre, de la dépression, une instabilité émotionnelle, une anxiété accrue, et une dépendance physique et psychique.
- Il est prouvé que l'utilisation régulière de benzodiazépines n'est plus efficace après quelques semaines à quelques mois. La tolérance à l'effet hypnotique se manifeste rapidement (en quelques semaines), tandis que la tolérance aux effets anxiolytiques apparaît plus lentement (en quelques mois). Une tolérance complète aux effets indésirables des benzodiazépines sur la mémoire ou les fonctions cognitives ne semble cependant pas survenir, et de nombreuses études montrent que l'effet néfaste sur ces fonctions persiste chez les utilisateurs chroniques, avec une récupération lente voire même incomplète à l'arrêt de la benzodiazépine. A partir du moment où de la tolérance se manifeste, il est possible de voir apparaître des manifestations de sevrage entre les différentes prises.
- L'expérience clinique indique que la plupart des personnes qui ont utilisé des benzodiazépines de façon prolongée, se sentent mieux après les avoir arrêtées.

Chez qui cet arrêt peut-il être envisagé ?

Seuls les patients motivés peuvent être concernés. La chance de réussite est difficilement prévisible. Le jeune âge est un facteur favorable tandis que l'utilisation très prolongée, des doses élevées, et la gravité des plaintes pour lesquelles les benzodiazépines ont été prescrites sont des facteurs plutôt défavorables. Les patients qui prennent des doses très élevées, les patients avec des antécédents d'épilepsie, et les patients qui sont aussi devenus dépendants à d'autres médicaments, à l'alcool ou à des drogues, seront de préférence adressés à un médecin spécialisé, que ce soit ou pas en vue d'une hospitalisation.

Remplacement par une benzodiazépine à longue durée d'action

En cas d'utilisation d'une benzodiazépine de durée d'action intermédiaire ou courte, il est recommandé de passer à une benzodiazépine de longue durée d'action, par ex. le diazépam. Les benzodiazépines de durée d'action intermédiaire ou courte sont en effet rapidement éliminées, ce qui entraîne des variations importantes des concentrations plasmatiques entre les prises, pouvant donner lieu à des manifestations de sevrage.

Le remplacement par une benzodiazépine de longue durée d'action doit se faire de manière progressive. Si le patient prenait la benzodiazépine en plusieurs prises par jour, il est préférable de remplacer une dose à la fois: on débute le plus souvent par la dose prise au coucher. A moins que des doses très élevées ne soient utilisées, il est préférable de ne pas encore diminuer la dose pendant la période de remplacement. Une fois la dose équivalente atteinte, la dose de diazépam peut être progressivement diminuée. Une liste d'équivalences pouvant servir de référence lors du remplacement par le diazépam se trouve à la fin de l'article.

Schéma dégressif

L'arrêt de la prise chronique de benzodiazépines doit se faire lentement avec une diminution progressive de la dose de la benzodiazépine utilisée (ou du diazépam en cas de remplacement par celui-ci) qui s'étend sur plusieurs mois.

- La dose peut être diminuée d'un dixième de la dose de départ toutes les une à deux semaines.
- Si nécessaire, la dose atteinte peut être maintenue plus longtemps que ce qui était prévu initialement, mais elle ne sera de préférence pas réaugmentée.
- Il faut évidemment éviter de remplacer la benzodiazépine par de l'alcool ou d'autres médicaments pouvant entraîner de la dépendance.
- Etant donné le risque de manifestations de sevrage, il est souhaitable de revoir le patient régulièrement (tous les 10 jours par ex.) afin de l'encourager, d'adapter éventuellement le traitement etc.
- La suppression du dernier comprimé est souvent assez difficile pour le patient en raison de l'angoisse qu'il ressent par rapport à la façon dont il vivra sans le traitement.
- Lorsque la dose journalière de diazépam n'atteint plus que 0,5 mg (ou l'équivalent), il faut l'arrêter complètement.

Ce processus de réduction progressive des doses peut être facilité par le recours aux préparations magistrales.

Un exemple : un patient prend depuis plusieurs années 2 mg de lormétazépam tous les soirs. D'après la liste d'équivalences, cela correspond à environ 10 mg de diazépam. La prescription suivante est donnée au patient :

R/ Diazépam 10 mg, DT 10 gelules, S/ 1 le soir.

Le patient sera revu tous les 10 jours, et si l'évolution est favorable, la dose de diazépam pourra être diminuée de 10% : diazépam 9 mg etc... Une bonne collaboration avec le pharmacien trouve ici toute son importance.

Quelles sont les manifestations de sevrage ?

Les symptômes aigus sont psychiques (nervosité, insomnie, hallucinations, troubles de la concentration, agressivité...) et/ou physiques (céphalées, tics, tremblements, sudation, paresthésies, troubles gastro-intestinaux,...). La plupart des manifestations aiguës de sevrage sont des manifestations d'angoisse. Des symptômes graves tels des réactions maniaques, des manifestations psychotiques ou des convulsions sont plus rares. Certains symptômes sont plus caractéristiques d'un sevrage aux benzodiazépines, en particulier l'hypersensibilité aux stimuli sensoriels (bruit, lumière, toucher, goût, odeur) et les troubles de la perception (par ex. impression que le sol tremble, ou que les murs ou le sol sont de travers). Un sentiment de dépersonnalisation semble survenir plus fréquemment chez les sujets angoissés.

Chez 10 à 15% des patients, les manifestations de sevrage ne disparaissent qu'après plusieurs mois, voire plusieurs années. On n'en connaît pas clairement la raison. Les principaux symptômes de sevrage de longue durée sont l'angoisse, l'insomnie, la dépression, divers symptômes sensoriels et moteurs, des troubles gastro-intestinaux, ainsi que des troubles de la mémoire et des troubles cognitifs.

Un traitement adjuvant est-il nécessaire ?

Outre la thérapie comportementale classique, il existe des mesures non médicamenteuses telles la thérapie comportementale cognitive, la relaxation et la thérapie de groupe.

Il existe aussi des mesures médicamenteuses, mais celles-ci ne sont pas recommandées de manière systématique.

- Les **antidépresseurs** peuvent être utiles lorsqu'une dépression se manifeste pendant le processus de sevrage. Il faut toutefois attendre quelques semaines avant que l'effet souhaité n'apparaisse. Au début du traitement par un antidépresseur, les symptômes d'angoisse peuvent être aggravés temporairement, mais après quelques semaines, l'effet anxiolytique des antidépresseurs se manifeste. Lorsqu'un traitement antidépresseur est instauré, il doit être poursuivi pendant plusieurs mois afin d'éviter les récives. Il est important que la benzodiazépine soit tout à fait supprimée avant d'arrêter le traitement antidépresseur. L'arrêt de l'antidépresseur doit également se faire de manière progressive étant donné que l'arrêt de ces médicaments peut également donner lieu à des manifestations de sevrage quoique moins marquées.
- Les **β -bloquants** tel le propranolol à faibles doses (par ex. 20 mg 3 fois par jour), peuvent être utiles pour soulager ou contrôler des symptômes comme des palpitations ou des tremblements.

Note de la rédaction

Ce texte sur les benzodiazépines est basé entre autres sur des articles parus précédemment dans les Folia, en particulier «Le traitement du trouble panique» (Folia de février 1998), «Traitement médicamenteux de l'insomnie» (Folia d'avril 1999), «Le traitement médicamenteux du trouble anxieux généralisé» (Folia d'octobre 2001 et de mai 2002), «Risque de dépendance au zolpidem et à la zopiclone» (Folia de décembre 2001). Une autre source d'information importante pour cet article, surtout en ce qui concerne l'anxiété, a été *Clinical Evidence* (7^{ème} édition, 2002). La liste complète des références peut être obtenue sur demande à l'adresse de correspondance.

Liste d'équivalences*

Les équivalences du diazépam 10 mg sont les suivantes :

alprazolam	0,5 – 1 mg
bromazépam	4,5 – 9 mg
brotizolam	0,25 – 0,5 mg
clobazam	10 - 30 mg
clonazépam	2 mg
clorazépate	10 - 30 mg
clotiazépam	5 – 10 mg
cloxazolam	1 – 2 mg
flunitrazépam	0,5 – 2 mg
flurazépam	15 – 60 mg
kétazolam	15 -75 mg
loflazépate d'éthyle	1 – 3 mg
loprazolam	0,5 – 2 mg
lorazépam	2 - 8 mg
lormétazépam	1 – 2 mg
midazolam	7,5 – 15 mg
nitrazépam	5 – 10 mg
nordazépam	2,5 – 10 mg
oxazépam	15 – 100 mg
prazépam	30 - 60 mg
témazépam	15 – 60 mg
tétrazépam	25 – 100 mg
triazolam	0,25 – 0,50 mg

Subdivision en fonction de la demi-vie*

Courte demi-vie: midazolam, triazolam

Demi-vie intermédiaire: alprazolam, bromazépam, brotizolam, clotiazépam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, oxazépam, témazépam

Longue demi-vie: les autres benzodiazépines.

* Répertoire Commenté des Médicaments, édition 2001