

## Folia Pharmacotherapeutica janvier 2019

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

### **Opioïde + benzodiazépine (ou Z-drug): combinaison avec conséquences potentiellement graves** □

Lorsqu'on associe plusieurs médicaments ou produits à effet sédatif, il y a un risque de sédation excessive, et le risque de baisse de vigilance ou des capacités de réaction augmente encore [voir l'article "Interactions entre les médicaments et l'alcool" dans les Folia de mars 2017 pour une liste des médicaments à effet sédatif]. Plus spécifiquement, des avertissements ont été émis ces dernières années quant aux conséquences potentiellement graves (dépression respiratoire, coma, décès) en cas de combinaison d'opioïdes et de benzodiazépines (ou Z-drugs), ou d'autres produits sédatifs (y compris l'alcool). La *Food and Drug Administration* américaine a renforcé en 2016 les avertissements à ce sujet dans les RCP et les notices des opioïdes (comme analgésique ou antitussif) et des benzodiazépines (et des *Z-drugs*).<sup>1</sup>

En réponse à cela les autorités sanitaires européennes ont décidé en 2018 d'inclure des recommandations équivalentes dans les RCP et notices de ces médicaments dans les pays de l'Union Européenne<sup>2,3</sup>. Si l'on décide de prescrire des opioïdes en combinaison avec des benzodiazépines (ou des *Z-drugs*) ou d'autres produits sédatifs, la durée du traitement doit être aussi courte que possible et la posologie aussi faible que possible. Dans le groupe spécifique des patients traités pendant une longue période (parfois à vie) par la méthadone ou la buprénorphine dans le cadre d'un traitement de substitution en cas de dépendance aux opiacés, la FDA appelle à plus de prudence et de retenue dans la prescription de benzodiazépines (ou de *Z-drugs*) ou d'autres produits sédatifs.<sup>1</sup>

La raison du renforcement des recommandations par la FDA était d'une part des indications d'une augmentation du nombre d'utilisateurs aussi bien d'un analgésique opioïde que d'une benzodiazépine, et d'autre part des signes d'une augmentation du nombre d'admissions et de cas de décès par surdosage dans lesquels aussi bien un analgésique opioïde qu'une benzodiazépine sont impliqués.<sup>1</sup> Il ressortait aussi d'une étude de cohorte américaine que le risque de surdosage avec évolution fatale serait 10 fois supérieur chez les patients sous analgésique opioïde + benzodiazépine que chez ceux qui ne prenaient qu'un analgésique opioïde (7,0 pour 10 000 personnes années par rapport à 0,7 pour 10 000 personnes années).<sup>1</sup> D'autres médicaments sédatifs et l'alcool semblaient aussi être souvent impliqués dans les décès liés aux analgésiques opioïdes.<sup>1</sup>

### **Commentaire du CBIP**

Avec l'utilisation croissante des opioïdes au niveau mondial, en particulier dans le contexte de la douleur chronique non cancéreuse [voir Folia février 2018] et la problématique de l'utilisation fréquente de benzodiazépines, il est important d'être attentif aux risques liés à l'utilisation concomitante de ces médicaments, et de ne prescrire de telles combinaisons qu'exceptionnellement, après avoir évalué attentivement les risques et les bénéfices. En ce qui concerne les opioïdes, il n'existe actuellement aucune preuve solide de leur efficacité à long terme dans le traitement de la douleur chronique non cancéreuse [voir Folia septembre 2016, Folia février 2018 et Répertoire chapitre 8.3.], et l'utilité des opioïdes (codéine, dihydrocodéine, éthylmorphine), et des antitussifs en général, en cas de toux est très limitée [voir Répertoire, chapitre 4.2.1.]. Pour les benzodiazépines et les *Z-drugs*, les indications doivent également être posées de manière stricte [voir Répertoire chapitre 10.1.].

### **Sources spécifiques**

1 FDA Drug Safety Communication: FDA warns about serious risks and death when combining opioid pain or cough medicines with benzodiazepines; requires its strongest warning. Augustus 2016. Via <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm518473.htm>

. FDA Drug Safety Communication: FDA urges caution about withholding opioid addiction medications from patients taking benzodiazepines or CNS depressants: careful medication management can reduce risks.

Via <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm575307.htm>

2 Concomitant use of benzodiazepines/benzodiazepine like products and opioids. Advice from CMDh (februari 2018). Via

[http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human\\_Medicines/CMD\\_h\\_/Advice\\_from\\_CMDh/CMDh\\_372\\_2018\\_Rev0\\_02\\_2018.pdf](http://www.hma.eu/fileadmin/dateien/Human_Medicines/CMD_h_/Advice_from_CMDh/CMDh_372_2018_Rev0_02_2018.pdf)

3 AFMPS. Flash VIG-news: benzodiazépines (et apparentés) et opioïdes: risques graves associés à leur usage concomitant. Via

[https://www.afmps.be/fr/news/flash\\_vig\\_news\\_benzodiazepines\\_et\\_apparentes\\_et\\_opioides\\_risques\\_graves\\_associes\\_a\\_leur\\_usage](https://www.afmps.be/fr/news/flash_vig_news_benzodiazepines_et_apparentes_et_opioides_risques_graves_associes_a_leur_usage)

### **Colophon**

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

### **Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)**

T. Christiaens (Universiteit Gent) et

J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### **Éditeur responsable:**

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.