

## Benzodiazépines : faut-il en avoir peur ?

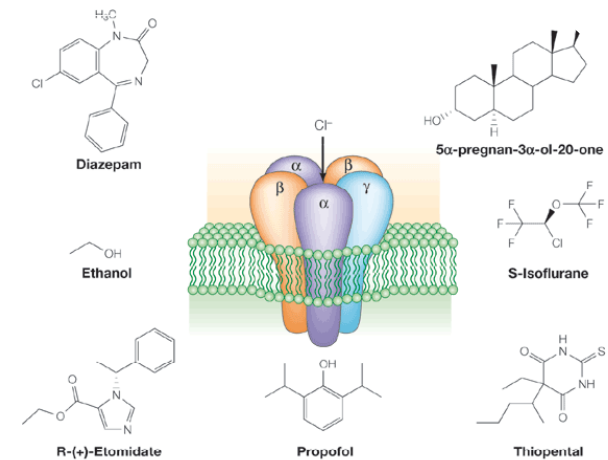
Colloque de médecine de premier recours reconnu pour la formation continue

# Benzodiazépines de la pharmacologie aux mesures légales.

M. Besson  
Unité de psychopharmacologie clinique  
Service de pharmacologie et toxicologie cliniques  
Colloque SMPR  
12 février 2014

## Benzodiazépines: mécanisme d'action

### Agonistes du récepteur GABA<sub>A</sub>

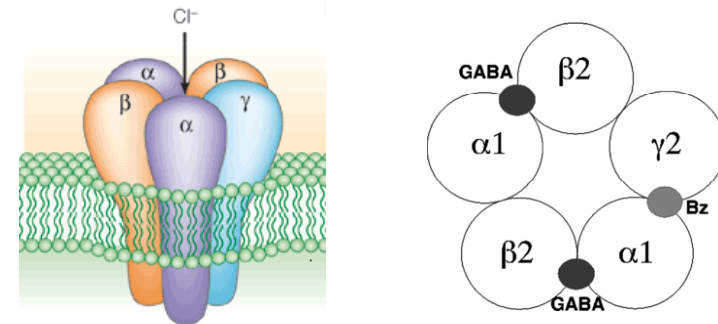


Nature Reviews | Neuroscience

## Agonismes GABA<sub>A</sub> → 6 propriétés

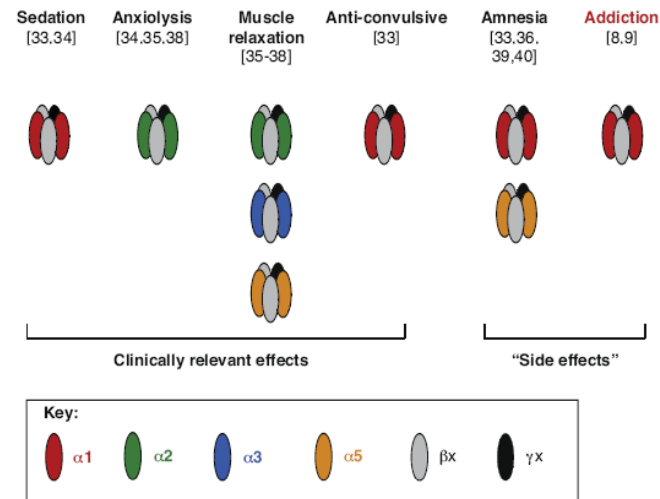
- Sédative
- Hypnotique
- Anxiolytique
- Anticonvulsivante
- Myorelaxante
- Amnésiante

## Mais, toutes 6 effets?



Les benzodiazépines se lient à l'interface entre une sous-unité  $\alpha$  et une sous-unité  $\gamma$ .

## Types de sous-unités $\alpha$ et effet



TRENDS in Neurosciences

## The « Z » drugs zolpidem, zopiclone, eszopiclone, zaleplon

- Agonistes du récepteur GABA<sub>A</sub>, sélectifs de la sous-unité  $\alpha$ 1
- ≠ benzodiazépines (sens chimique)
- Fonctionnellement « identiques »

## Caractéristiques Pharmacocinétiques susceptibles de conditionner certains effets

- Demi-vie plasmatique
  - Passage de la barrière hémato-encéphalique
- Essentiellement effet hypnotique et amnésiant

## Benzodiazépines d'usage courant

BZD	Demi-vie (h)	Doses équivalentes mg	Utilisés comme...
Midazolam <i>Dormicum</i> ®	2.5	7.5-15	hypnotique
Triazolam <i>Halcion</i> ®	2.5	0.125-0.250	hypnotique
Alprazolam <i>Xanax</i> ®	6-12	0.5	Anxiolytique
Bromazepam <i>Lexotanil</i> ®	10.20	5-6	Anxiolytique
Oxazepam <i>Seresta</i> ®	4-15	20	hypnotique
Lorazepam <i>Temesta</i> ®	10-20	1	Anxiolytique Hypnotique

## Benzodiazépines d'usage courant

BZD	Demi-vie (h)	Doses équivalentes mg	Utilisés comme...
Clorazepate <i>Tranxilium®</i>	36-200	15	Anxiolytique
Clonazepam <i>Rivotril®</i>	18-50	0.5	Anxiolytique Antiépileptique Dlr neuropathique
Diazepam <i>Valium®</i>	20-200	10	Anxiolytique Myorelaxant

## The « Z » drugs

Substance	Demi-vie (h)	Doses équivalentes mg	Utilisés comme...
Zolpidem <i>Stilnox®</i>	2	10-20	Hypnotique
Zopiclone <i>Imovane®</i>	5-6	15	Hypnotique
Eszopiclone	6	3	Hypnotique
zaleplon	2	20	Hypnotique

## En résumé

- Les BZD et les « Z » sont fonctionnellement « identiques »
- Potentiellement peuvent toutes avoir les mêmes effets et effets indésirables, CAVE: dose!
- Caractéristiques PK variables
- A considérer face aux indications reconnues et à nos habitudes de prescription
- A considérer pour éviter la polymédication

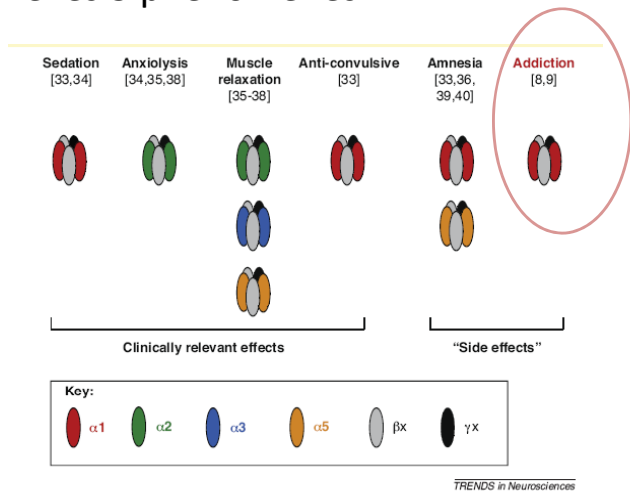
## Tolérance, dépendance, addiction

**Tolérance:** traduit une adaptation de l'organisme  
phénomène PD ou PK  
Nécessite une ↑ des dose pour un même effet.

**Dépendance « physique »:** traduit une adaptation de l'organisme  
syndrome de sevrage à l'arrêt brusque  
Sevrage: effet inverse de la molécule

**Addiction:** « trouble du comportement »  
ensemble de critères, comprenant tolérance et dépendance

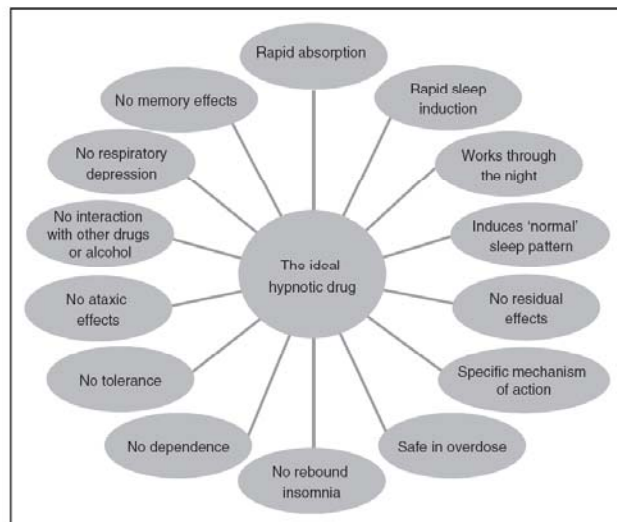
## Les agonistes GABAergiques sont susceptibles d'induire les 3 phénomènes



## Tolérance, dépendance « physique »

- S'installent en qq semaines
- Dépendent partiellement des propriétés PK
- Probablement pas identique pour tous les effets
- Explique également une meilleure résistance aux effets indésirables

## Le somnifère idéal



## Effet des BZD et des « Z » sur le sommeil.

**Table 5.** Level Ia evidence of hypnotic efficacy from subjective rating of sleep or objective polysomnographic measures

	Sleep-onset latency		Total sleep time		Sleep efficiency		Wake time after sleep onset		Sleep quality
	Self-rated	PSG	Self-rated	PSG	Self-rated	PSG	Self-rated	PSG	Self-rated
Benzodiazepines	✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓
Z-drugs	✓	✓	✓		✓	✓	✓		✓

**TABLE 3** Efficacy of Atypical Antipsychotics by Condition and Strength of Evidence

	Aripiprazole	Olanzapine	Quetiapine	Risperidone	Ziprasidone
<b>Anxiety</b>					
Generalized anxiety disorder	○	-	++	-	-
Social phobia	○	+	-	○	○
<b>Attention-deficit hyperactivity disorder</b>					
No co-occurring disorders	○	○	○	+	○
Bipolar children	-	○	○	○	○
Mentally retarded children	○	○	○	+	○
<b>Dementia</b>					
Overall	++	+	+	++	○
Psychosis	+	+-	+-	++	○
Agitation	+	++	+-	++	○
<b>Depression</b>					
MDD augmentation of SSRI/SNRI	+++ <sup>a</sup>	+ <sup>a</sup>	+++ <sup>a</sup>	++	+
MDD monotherapy	○	-	++	○	○
Eating disorders	○	--	-	○	○
<b>Insomnia</b>					
Obsessive-compulsive disorder	○	○	-	○	○
Augmentation of SSRI	○	+	--	++	-
Augmentation of citalopram	○	○	+	+	○
<b>Personality disorder</b>					
Borderline	+	+-	+	○	-
Schizotypal	○	○	○	+-	○
Post-traumatic stress disorder	○	++	+	++	○
<b>Substance abuse</b>					
Alcohol	--	-	-	○	○
Cocaine	○	-	○	-	○
Methamphetamine	-	○	○	○	○
Methadone clients	○	○	○	-	○
Tourette's syndrome	○	○	○	+	-

Symbol legend: For strength of evidence: ++ = moderate or high evidence of efficacy; + = low or very low evidence of efficacy; +- = mixed results; - = low or very low evidence of efficacy; -- = moderate or high evidence of inefficacy; ○ = no trials.

Source: Maghione M, Ruelaz M, Maher A, Hu J, et al. Off-label use of atypical antipsychotics: an update. AHRQ comparative effectiveness review no. 43. September 2011.<sup>1</sup>

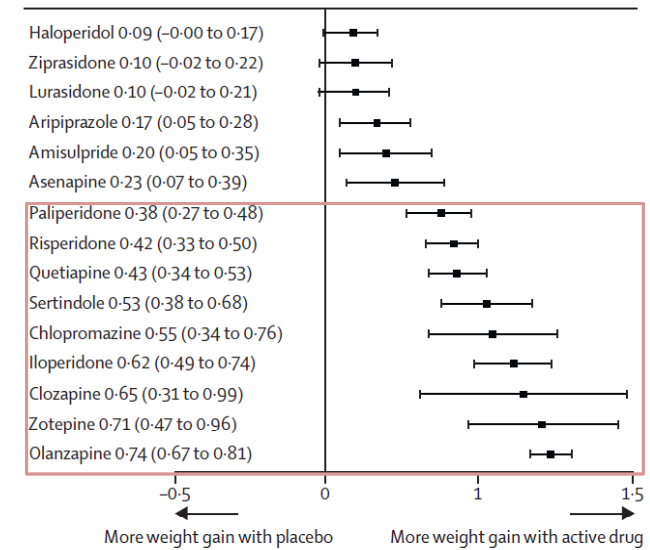
<sup>a</sup>FDA approved for this indication.

FDA = U.S. Food and Drug Administration; MDD = major depressive disorder; SNRI = serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI = selective serotonin reuptake inhibitor.

Maher A.R. et Theodore G.: Summary of the comparative effectiveness review on off-label use of atypical antipsychotics. J Manag Care Pharm. 2012

## Antipsychotiques: Prise de poids

**B** Weight gain SMD (95% CrI)



Lancet 2013; 382: 951-62

## Cadre légal de prescription et modalité de remboursement.

- Partiellement soumis au contrôle des stupéfiants
- Ordonnance « standard »
- Prescription d'une durée de 1 mois
- Prolongation à 6 mois possible
- Limite de remboursement à 120 points/3 mois: mais pas midazolam, triazolam, les « Z » (!)

## Prise en charge des personnes toxico-dépendantes

(« high dose dependence »)

Directive juillet 2013

- Autorisation de prise en charge accordée par le médecin cantonal
- Annonce via formulaire du contrôle des traitements des addiction (CTA), tout traitement de stupéfiants pour une dépendance
- Tandem médecin-pharmacien, + médecin-pharmacien remplaçant
- Pas de nécessité d'une prise devant le médecin ou le pharmacien

## Prise en charge des personnes toxico-dépendantes

(« high dose dependence »)

Directive juillet 2013

### 3 benzodiazépines admises:

Oxazepam (Seresta®, Anxiolit®)

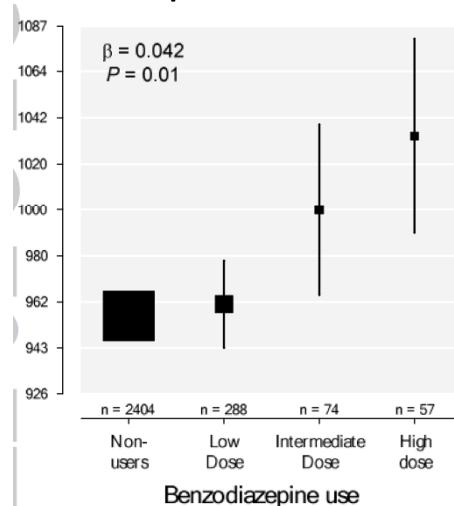
Clorazepate (Tranxilium®)

Clonazepam (Rivotril®)

## En résumé

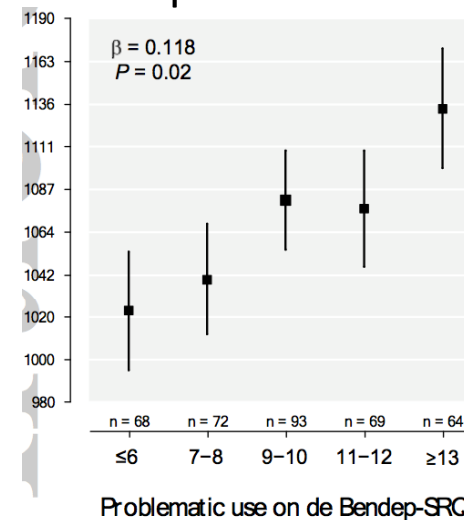
- Considérer les phénomènes de tolérance et dépendance lorsqu'on prescrit une BZD ou un « Z »
- Avertir le patient et avoir un plan de sevrage
- Penser à un « plan B » si cela ne marche pas
- La limitation de prescription à 1 mois (légale) est un laps de temps réaliste pour débuter un traitement et le réévaluer.

## Benzodiazépines et aptitude à conduire: temps de réaction



Br J Clin Pharmacol. 2013

## Benzodiazépines et aptitude à conduire, temps de réaction



Br J Clin Pharmacol. 2013

## Benzodiazépines et aptitude à conduire, en résumé:

- Diminution de la capacité d'attention même chez les patients tolérants (Br J Clin Pharmacol. 2013 ).
- BZD, « Z », tramadol sont les médicaments prescrits les plus fréquemment associés avec les accidents de la route mortels (Scand J public Health 2013).
- Pas de restriction légale.
- Devoir d'information du prescripteur.
- Bon sens du prescripteur et du patient.