

## **BULLETIN D'INFORMATION CPM N° 2 - 2005**

### **Prescription des benzodiazépines à l'hôpital**

En 2004, près de 6000 prescriptions de benzodiazépines et substances apparentées ont été faites dans l'ensemble des services disposant de Predimed (représentant 4000 séjours). La prescription simultanée d'au moins deux benzodiazépines différentes a été constatée lors de 1000 séjours environ.

Dans notre hôpital, les benzodiazépines ne sont pas toujours prescrites de façon rationnelle et, sur certaines ordonnances de sortie, les prescriptions légales ne sont parfois pas respectées (emballages de taille trop grande notamment). Ce document a pour objectif de rappeler les caractéristiques principales des benzodiazépines et quelques principes pour leur prescription rationnelle. Sauf indication contraire, les informations de ce document concernent aussi bien les benzodiazépines que leurs substances apparentées (zopiclone, zaleplon).

#### **Généralités** [1-5]

Les benzodiazépines renforcent l'activité du neurotransmetteur GABA sur l'ouverture des canaux au chlore neuronaux, augmentant ainsi l'hyperpolarisation de ces cellules et donc l'effet inhibiteur du système GABAergique. Les benzodiazépines ont plusieurs actions pharmacologiques : anxiolytiques (anxiété généralisée, anxiété situationnelle, attaques de panique, phobie sociale), hypnotiques (troubles de l'endormissement et du sommeil continu), myorelaxantes et anticonvulsivantes. L'une ou l'autre de ces actions peut être mise à profit de manière prédominante en fonction des caractéristiques de la molécule et/ou de la stratégie de commercialisation retenue par son fabricant. Les substances apparentées aux benzodiazépines n'ont pas la même structure chimique, mais agissent également sur les récepteurs GABA ; elles sont uniquement utilisées comme hypnotiques et sédatifs.

Un risque de **dépendance physique** aux benzodiazépines est attesté après quelques semaines de traitement. L'arrêt brusque du médicament peut alors donner lieu à un **phénomène de sevrage** (anxiété, troubles mnésiques et de concentration, insomnies et cauchemars, attaques de panique, phénomènes hallucinatoires, sentiments d'irréalité et de dépersonnalisation, nausées, vomissements, crampes abdominales, céphalées, douleurs, paresthésies, hyperesthésie, tremor, crises convulsives, ...). La symptomatologie est plus précoce et plus marquée avec les benzodiazépines à demi-vie brève et est influencée également par la posologie et la durée de consommation. De nombreux patients différencient mal ces symptômes des troubles ayant induit la prescription. De manière générale, le sevrage d'une benzodiazépine doit se faire progressivement, sur deux semaines ou plus.

D'autre part, certaines études montrent qu'un traitement prolongé aux benzodiazépines pourrait entraîner un trouble des fonctions cognitives persistant même après l'arrêt du traitement. Bien que ce risque soit très controversé, il devrait néanmoins inciter à la prudence lors de la prescription.

Les benzodiazépines se différencient par :

- leur *pharmacocinétique*, notamment :

- vitesse d'absorption : \* rapide (30-90 min) pour la plupart des molécules  
\* lente (2-5 h) pour chlordiazépoxyde, oxazepam et prazepam

- métabolisme : \* présence ou non de métabolites actifs  
\* différentes voies métaboliques :

**CYP3A4** : alprazolam, chlordiazépoxyde, clobazam, clonazepam, midazolam, triazolam, zolpidem, zopiclone, zaleplon

**CYP3A4 + 2C19** : flunitrazepam, clorazépate, diazepam

**glucuroconjugaison seule** : lorazepam, oxazepam

- demi-vie plasmatique

- la *pharmacodynamie* : il existe plusieurs sous-types de récepteurs GABA, pour lesquels chaque benzodiazépine a une affinité propre ; l'impact clinique de ces différences demeure toutefois incertain.

Tableau 1 : caractéristiques pharmacocinétiques des différentes benzodiazépines et substances apparentées

	DCI	Spécialité	Délai action	Demi-vie [h]	Métabolites actifs	Posologie usuelle [mg/j]	Emploi
Durée d'action courte	midazolam	Dormicum®	C	2.5 (1)	+	7.5-15	hypnotique
	triazolam	Halcion®	C	2.5	-	0.125-0.250	hypnotique
	zolpidem	Stilnox®	C	2	-	10	hypnotique
	zopiclone	Imovane®	C	5 (5)	+	7.5	hypnotique
	zaleplon	Sonata®	C	1	-	10	hypnotique
Durée d'action intermédiaire	<b>alprazolam</b>	<b>Xanax®</b>	C	15 (15)	+	0.75-1.50	anxiolytique
	<b>bromazepam</b>	<b>Lexotanil®</b>	I	20 (< 20)	+	3-9	anxiolytique
	flunitrazepam	Rohypnol®	C	24 (15-25)	+	0.5-1.0	hypnotique
	<b>lorazepam</b>	<b>Temesta®, Lorasifar® in Somnium®</b>	C	12	-	1-3	anxiolytique
	lormetazepam	Noctamid®, Loramet®	I	15 (12)	+	0.5-2.0	hypnotique
	nitrazepam	Mogadon®	C	30	-	5-10	hypnotique
	<b>oxazepam</b>	<b>Seresta®, Anxiolit®</b>	I	8	-	15-60	anxiolytique
	temazepam	Normison®	I	12	-	10-20	hypnotique
Durée d'action longue	<b>chlordiazépoxyde</b>	<b>in Librax®</b>	I	20 (50-100)	+	15-20	anxiolytique
	<b>clobazam</b>	<b>Urbanyl®</b>	C	20 (50)	+	10-30	anxiolytique
	clonazepam	Rivotril®	C	20-50	-	1-4	antiépileptique
	<b>clorazépate</b>	<b>Tranxilium®</b>	C	qq min (50-100)	+	5-30	anxiolytique
	<b>diazepam</b>	<b>Valium®, Paceum®, Stesolid®</b>	C	40 (50-100)	+	5-20	anxiolytique, myorelaxant
	flurazepam	Dalmadorm®	C	2 (80)	+	15-30	hypnotique
	<b>ketazolam</b>	<b>Solatran®</b>	I	2 (50-100)	+	15-30	anxiolytique
	<b>prazepam</b>	<b>Demetrin®</b>	L	80 (50-100)	+	10-30	anxiolytique

Remarques

Délai d'action : C = court, I = intermédiaire, L = long.

Dans la colonne « demi-vie » figurent la demi-vie de la molécule-mère et, entre parenthèse, la demi-vie du(es) métabolite(s).

Les sédatifs/tranquillisants soumis aux limitations de remboursement selon la LS sont indiqués **en gras**.

## **Prescription de benzodiazépines**

### **Recommandations pour la prescription de benzodiazépines** [2]

1. ne prescrire idéalement qu'une seule benzodiazépine, en aucun cas plus de deux
2. commencer par la posologie la plus faible possible
3. prévoir une durée limitée de la prescription, sauf exceptions
4. éviter une reconduction systématique de l'ordonnance
5. expliquer au patient le risque de dépendance associé à une prise ininterrompue et prolongée
6. favoriser les autres stratégies thérapeutiques, y.c. non médicamenteuses

### **Choix d'une benzodiazépine** [1, 2]

- benzodiazépines à demi-vie prolongée pour : anxiété généralisée, dose quotidienne unique, action régulière souhaitée
- benzodiazépines à demi-vie moyenne pour : insomnies à réveil précoce avec troubles de l'endormissement, paroxysmes anxieux, patients à métabolisme altéré (sénescence, affections hépatiques) ⇒ évite somnolence résiduelle le lendemain matin
- benzodiazépines à demi-vie brève pour : difficultés d'endormissement, prémédication lors de petites interventions

### **Adaptation des posologies** [1-4]

*Insuffisance hépatique* : préférer oxazépam, temazépam ou lorazépam (brève demi-vie, absence de métabolites actifs). Utiliser des doses faibles.

*Insuffisance rénale* : utiliser les benzodiazépines avec prudence (faibles doses) en raison du risque d'accumulation des métabolites.

*Personnes âgées* : utiliser les benzodiazépines à faibles doses, compte tenu des possibles modifications pharmacocinétiques (métabolisme et élimination modifiés) et pharmacodynamiques (plus grande sensibilité aux médicaments agissant sur le SNC).

### **Contre-indications** [1-4]

Myasthénie, insuffisances respiratoires graves, apnées du sommeil, 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> trimestres de grossesse, patients alcooliques (potentialisation des effets de l'alcool).

### **Alternatives**

Certains états anxieux prolongés ou insomnies spécifiques relèvent préférentiellement d'un traitement antidépresseur ou neuroleptique : ces indications sont à discuter avec le spécialiste.

## Ordonnance de sortie

### Recommandations pour la prescription de benzodiazépines [6-10]

1. Selon la Loi sur les Stupéfiants (LStup), l'Ordonnance sur les Stupéfiants (OStup) et l'Ordonnance de Swissmedic sur les stupéfiants (OStup-Swissmedic), toutes les benzodiazépines actuellement commercialisées sur le marché suisse font partie des produits stupéfiants soustraits partiellement au contrôle.

Conformément à l'OStup (art. 44), « les stupéfiants soustraits partiellement au contrôle doivent être prescrits :

- sur des **formules d'ordonnances normales**
- en quantité ne dépassant par le besoin nécessaire à un traitement d'une **durée d'un mois**. Si les circonstances le justifient et si les produits sont prescrits dans la mesure admise par la science (art. 11, LStup), cette durée peut être prolongée pour un traitement d'une durée maximum de six mois. En pareil cas, le médecin qui prescrit le stupéfiant doit indiquer sur l'ordonnance la durée précise du traitement. Au-delà de cette durée, une nouvelle ordonnance doit être établie. »

**Exception** [9] : dans le canton de Vaud, le **Rohypnol®** doit être prescrit sur ordonnance à souche. Ceci est également valable lors de commandes internes à la pharmacie du CHUV.

2. Selon la Liste des Spécialités (LS) publiée par l'Office Fédéral de la Santé Publique (OFSP), le remboursement des sédatifs/tranquillisants (en gras dans le tableau ci-dessus) est limité à un maximum de 120 points tous les trois mois, ce qui correspond à un montant maximal remboursé de Fr. 129.05 chaque trois mois pour tous les sédatifs/tranquillisants d'un patient (tarif en vigueur au 07.2004). Cela permet en général de couvrir les frais d'un traitement à des doses standards. Cette limitation ne concerne pas les formes injectables.

### Références

- [1] Hardman JG, Limbird LE, Gilman A. *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*. 10th edition, The Mc-Graw-Hill Companies, Inc., 2001, p. 399 + sqq
- [2] Calanca A, Bryois C, Buclin T. *Vade-Mecum de thérapeutique psychiatrique*. 9<sup>ème</sup> édition, Editions Médecine & Hygiène S.A., Genève, 2001, p. 75 + sqq
- [3] MICROMEDEX® Healthcare Series, Thomson MICROMEDEX, Greenwood Village, Colorado (expirés 06/2004)
- [4] Compendium Suisse des Médicaments, 25<sup>ème</sup> édition, Documed, 2004
- [5] Barker MJ et al. *Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use : a meta-analysis*. Arch Clin Neuropsychol. 2004 ; 19 (3) : 437-454
- [6] Loi fédérale du 3 octobre 1951 sur les stupéfiants et les substances psychotropes (Loi sur les stupéfiants, LStup), RS 812.121
- [7] Ordonnance du 29 mai 1996 sur les stupéfiants et les substances psychotropes (Ordonnance sur les stupéfiants, OStup), RS 812.121.1
- [8] Ordonnance de l'Institut suisse des produits thérapeutiques du 12 décembre 1996 sur les stupéfiants et les substances psychotropes (Ordonnance de Swissmedic sur les stupéfiants, OStup-Swissmedic), RS 812.121.2
- [9] Décision du 10 juin 1999 du chef du Département de la Santé et de l'Action Sociale
- [10] Liste des spécialités, OFSP, Berne, 01.07.2004

Document validé par Pr. P. Baumann et Dr Y. Le Bloc'h

Février 2005

Le Bureau de la CPM

**Va à :** Ensemble du corps médical du CHUV  
ICS, ICUS et ICD du CHUV