



HAL
open science

Usages et bon usage des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques

Mathilde Bonnay, Thomas Soeiro, Rachel Megard, Joelle Micallef, Benjamin Rolland, Mathieu Chappuy

► **To cite this version:**

Mathilde Bonnay, Thomas Soeiro, Rachel Megard, Joelle Micallef, Benjamin Rolland, et al.. Usages et bon usage des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques. *Annales Médico-Psychologiques, Revue Psychiatrique*, 2021, 179 (8), pp.748-756. 10.1016/j.amp.2021.08.009 . hal-03623372

HAL Id: hal-03623372

<https://hal.science/hal-03623372v1>

Submitted on 5 Jan 2024

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Cahier de développement professionnel continu

Usages et bon usage des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques

Uses and proper use of anxiolytic and hypnotic benzodiazepines

Mathilde Bonnay ¹, Thomas Soeiro ², Rachel Megard ¹, Joelle Micallef ², Benjamin Roland ^{3,4,5}, Mathieu Chappuy ^{3,4,6} *

1 : Service Pharmaceutique, Centre Hospitalier Le Vinatier, 95 Boulevard Pinel, 69500 Bron, France

2 : Aix-Marseille Université, Inserm, UMR 1106, Assistance publique - Hôpitaux de Marseille, Service de pharmacologie clinique, Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - Addictovigilance, 264 rue Saint Pierre, 13005 Marseille, France

3 : Service Universitaire d'Addictologie de Lyon, Centre Hospitalier Le Vinatier, 95 Boulevard Pinel, 69500 Bron, France

4 : Service Universitaire d'Addictologie de Lyon, Groupement Hospitalier Centre, 5 place d'Arsonval, 69003 Lyon, France

5 : Université de Lyon, UCBL1, INSERM U1028, CNRS UMR 5292, CRNL, 69500 Bron, France

6 : Centre de Soins, d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie, Groupement Hospitalier Nord, 103, Grande Rue de la Croix Rousse, 69004 Lyon, France

*Auteur correspondant : Dr Mathieu Chappuy, Service Universitaire d'Addictologie de Lyon, Centre Hospitalier Le Vinatier, 95 Boulevard Pinel, 69500 Bron, France.

Téléphone : 04 37 91 50 75 - Poste : 3458

Email : mathieu.chappuy@chu-lyon.fr

Résumé

En soixante ans, les benzodiazépines ont pris le relais des barbituriques et se sont imposées dans le monde entier. La France est l'un des plus gros consommateurs au monde avec plus de 13 % de sa population exposée à cette classe pharmacologique. Dans ce contexte de surconsommation, l'objectif de cet article est de rappeler de façon synthétique les indications mais également la balance bénéfice/risque de ces molécules dans leurs communications des autorités sanitaires concernant des utilisations chroniques délétères, force est de constater que l'exposition reste encore trop importante. Pour aider les prescripteurs et par conséquent les patients, cet article rappelle également de façon pratique les règles de bon usage, qui intègrent à la fois la bonne prescription en regard de la pathologie et à la fois la déprescription, phase trop souvent oubliée des situations chroniques.

Mots-clés : Anxiolytique ; benzodiazépine; hypnotique; prescription médicale; usage

Abstract

Since 60 years, benzodiazepines have replaced barbiturates and are now the most prescribed anxiolytic and hypnotic drugs at the international level. France is one of the largest users of benzodiazepines in the world, with more than 13% of its population exposed to this pharmacological class. At the European level, France is in 2nd place just behind Spain. Benzodiazepine use has spread for the management of sleep disorders and anxiety, because of their effectiveness and their relative safety in case of acute intoxication, compared to previous drugs. Epidemiology data show that benzodiazepine use increases with age, and reaches a peak in the elderly. Benzodiazepine use is more common in women (with a ratio of 2 women for one man of the same age). The co-prescription of 2 benzodiazepines at the same time is found in 1 user in 5. Some prescriptions do not comply with the regulations in force, in terms of duration of treatment (15%), dosage and therapeutic indication. However, the evidence of their effectiveness is limited to the legal duration of their prescription, with a risk of reversing the balance of benefits and risks in the instance of prolonged use. The main undesirable effects are due to depressive effects on the central nervous system, and consist of drowsiness, falls, or orthostatic hypotension, which occur during prolonged use, including substance use disorders. Moreover, prolonged use can lead to the occurrence of a withdrawal syndrome, as well as cognitive disorders. In the context of epidemiological overconsumption, this review aims to synthesize the evidence on the risk/benefit ratio of these molecules in their most common

indications. Moreover, this article also provides practical rules of good practice, which include in an objective of overall patient care before prescribing anxiolytic or hypnotic benzodiazepines, the reminder of non-medicinal measures such as those of lifestyle, psychotherapy and, if necessary, the use of alternative medicines. If a prescription is initiated, it will then be necessary to choose the minimum effective dosage, the minimum effective duration of treatment, and the molecule which fits the most with recommendations. Finally, deprescribing, a too-often forgotten phase of treatment, allows for a controlled cessation of treatment. Deprescribing should be performed gradually and after evaluation of the patient's degree of pharmacological dependence and of his expectations and motivations. Planned deprescribing also finds its place from the initiation of a treatment, on the basis of a therapeutic alliance with the patient, informed therefore of the benefits and risks of his treatment, and therefore of the resulting modalities such as its limited duration, comprising a decrease in doses until discontinuation. The pharmacist and the prescribing physician are two guarantors of the correct use of benzodiazepines and related drugs. They must work in a coordinated manner and have a common discourse with patients to explain to them, during their initiation, the transient benefits, risks and alternatives to these treatments. These professionals must also support patients in the deprescribing phase, a phase which is too-often overlooked in situations of chronic prescribing.

Key words: Anxiolytic; Benzodiazepine; Good practices; Hypnotic; Medical prescription

1. Introduction

En 1955, le chimiste Leo Sternbach identifie par hasard la première benzodiazépine, le chlordiazépoxyde [99]. Cette molécule est commercialisée en 1960 sous le nom de Librium[®], approuvée pour l'anxiété et les troubles du sommeil. Le diazépam suit en 1963 [67]. Dans les années suivantes, de nombreuses autres benzodiazépines ont été développées, mais ce n'est que dans les années 1970 que leur mécanisme d'action est clairement découvert : elles activent les récepteurs gamma-aminobutyriques de type A (GABA-A), à l'origine de leurs effets thérapeutiques [43, 63]. Dans les années 1990, des molécules apparentées aux benzodiazépines à visée hypnotique pour le traitement des troubles du sommeil sont apparues. On retrouve dans cette classe appelée également « Z-drugs » : la zopiclone et le zolpidem. Les Z-drugs activent également les récepteurs GABA-A, mais agissent au niveau de

sous-unités différentes. Très rapidement après leur commercialisation, les benzodiazépines ont supplanté les barbituriques, aussi activateurs GABA-A. Contrairement aux barbituriques, les benzodiazépines n'induisent pas de dépression respiratoire à dose thérapeutique [21]. De plus, elles bénéficient d'un antidote, le flumazénil, qui peut être utilisé en cas d'intoxication volontaire ou involontaire [56]. Leurs prescriptions se répandent par conséquent très rapidement dans le monde entier. Ainsi, le diazépam devient le médicament le plus prescrit aux États-Unis en 1970 [62]. Le nombre de prescriptions de benzodiazépines y a augmenté de 67 % entre 1990 et 2013 [9]. En 1993, environ 15 % des prescriptions comportaient au moins une benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique [75]. Malgré diverses mises en garde sur la surconsommation et les risques de mésusages par les autorités sanitaires françaises [3] mais également internationales [72], en 2015, 13,4 % de la population française était traitée par benzodiazépines.

Le recours aux benzodiazépines et apparentés s'est imposé en raison principalement de leur efficacité à court terme et de leur tolérance. En face, les autres traitements développés spécifiquement pour l'anxiété et l'insomnie ont eu des succès commerciaux différents. En ce qui concerne l'anxiété, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et ceux qui recapturent la sérotonine et la noradrénaline (IRSNA) ont démontré leur efficacité [10, 27, 71] et ont rapidement fait partie de l'arsenal thérapeutique des médecins [53]. La buspirone, agoniste sérotoninergique, apparaît comme moins efficace et moins bien tolérée que les benzodiazépines et antidépresseurs [20, 92]. Parmi les antiépileptiques, seule la prégabaline montre une efficacité comparable à celle des benzodiazépines [36, 100], mais seulement à des doses importantes induisant une moins bonne tolérance [31, 40, 78]. L'efficacité de l'hydroxyzine, molécule antihistaminique, est quant à elle discutée avec une préoccupation majeure concernant son usage lié à la sédation qu'elle engendre [41]. Pour les troubles du sommeil, seules les benzodiazépines et dans une moindre mesure les antidépresseurs sédatifs ont montré un intérêt. Les preuves concernant l'efficacité des antihistaminiques et des antipsychotiques sont faibles et/ou non concluantes [85]. La mélatonine permettrait une amélioration des paramètres du sommeil, toutefois son efficacité n'est pas assez probante pour être recommandée dans le traitement de l'insomnie selon les recommandations européennes [85]. Néanmoins son usage est en augmentation comme alternative aux benzodiazépines ces dernières années [50].

Pour toutes ces raisons, cet article a pour objectif de synthétiser les caractéristiques d'efficacité et de sécurité des benzodiazépines dans leurs indications les plus courantes, et de rappeler les critères de leur bon usage de façon pratique.

2. Épidémiologie nationale et mise en perspective avec les données internationales

2.1. Épidémiologie nationale

Les benzodiazépines et apparentés sont en France les médicaments les plus prescrits et consommés [81]. En 2015, 5,4 % des Français commençaient un traitement par benzodiazépine quelle que soit l'indication. En tenant compte des traitements poursuivis, c'est 13,4 % de la population française qui a été exposée au moins une fois à cette classe thérapeutique, tandis que l'utilisation concomitante d'anxiolytiques et d'hypnotiques concernait 2,7 % de la population soit un consommateur sur cinq [4]. Pour 14 à 15 % d'entre eux, les durées de traitement étaient supérieures aux recommandations [4]. Leur consommation est presque deux fois plus élevée chez les femmes que chez les hommes pour un même âge [4]. Elle augmente avec l'âge et atteint 38,3 % des femmes de 80 ans et plus [4]. Elles sont prescrites dans la majorité des cas (82 %) par des médecins généralistes [4]. Des prescriptions non conformes aux indications thérapeutiques ou aux recommandations de bonnes pratiques sont fréquemment rapportées : inadéquation avec les troubles psychiques constatés, dépassement des durées préconisées par le renouvellement des prescriptions [52, 75] ou à l'inverse, durées de traitements trop courtes et/ou sous-dosés pour leur indication [57].

À noter que si l'on met en parallèle la fréquence de prescription des benzodiazépines et la prévalence des troubles anxieux dans la population générale en France, celle-ci va de 13,6 % [1] à 21,6 % [60] sur une vie entière : sa chronicité participe donc indirectement à la longueur des prescriptions [59].

En population générale, certains cas de consommation chronique s'entourent d'une légitimité sanitaire : ils permettent l'accompagnement de maladies chroniques, la prise en charge de l'insomnie, de la douleur, du mal-être, et permettent d'éviter le recours à d'autres psychotropes [52].

Chez la personne âgée, plus d'un quart des prescriptions dépassent le temps maximal indiqué par les recommandations [4]. Le bromazépam avec sa 1/2 vie longue de 20 heures figure parmi les benzodiazépines les plus utilisées [2] alors qu'elle est considérée comme étant inappropriée depuis 20 ans selon les critères de Beers [12] et de Laroche [58].

Les benzodiazépines et apparentés sont également des médicaments très utilisés dans des populations à risque comme les usagers de drogues. Par exemple, en 2008, 28 % de ceux

rencontrés dans des CAARUD (Centres d'accueil et d'accompagnement à la réduction des risques pour usagers de drogues) déclarent en avoir consommé au cours du mois, dont 57 % en usage quotidien [52]. Les personnes atteintes de pathologies psychiatriques représentent de même une catégorie à risque de consommation de cette classe médicamenteuse. Il existe d'ailleurs chez les usagers de drogues une association entre troubles psychiatriques et abus de benzodiazépines [52]. Outre leur prévalence d'usage élevée, ces populations sont également plus à risque de développer des troubles de l'usage, ce qui constitue un facteur de mauvais pronostic dans le suivi des traitements et le pronostic de la maladie en elle-même [52].

2.2. Mise en perspectives avec les données internationales

La France fait partie des pays les plus consommateurs au monde. En comparaison aux autres pays européens, la France se situe au deuxième rang de la consommation de benzodiazépine derrière l'Espagne, qui tient le haut du podium avec une prévalence d'utilisation de 14,4 % [4]. Celle-ci est quatre fois plus faible en Allemagne et au Royaume-Uni [4, 64].

En distinguant les benzodiazépines en anxiolytiques et hypnotiques, la France reste deuxième derrière l'Espagne pour les anxiolytiques mais troisième derrière la Suède et la Norvège pour les hypnotiques.

Aux États-Unis en 2017, 12,6 % des adultes déclarent en avoir consommé au cours de l'année écoulée. Leurs caractéristiques d'usage semblent assez similaires à celles retrouvées en France : consommation plus élevée chez les femmes et augmentant avec l'âge [66].

Au Canada, cette prévalence, bien qu'un peu ancienne est estimée à 3,3 % [28]. 6,1 % des brésiliens sont exposés aux benzodiazépines au cours des 12 derniers mois [61].

3. Indications

Dans l'ensemble, les benzodiazépines ont des effets anxiolytiques, hypnotiques, anti-convulsivants et myorelaxants. En France, cependant, plus aucune molécule n'est approuvée pour cette dernière indication, depuis le retrait du tétrazépam en 2013 [5]. Les benzodiazépines actuellement autorisées sur le territoire national et leur indication figurent dans le tableau 1. Elles sont également utilisées dans la prévention et le traitement du syndrome de sevrage alcoolique [86] et la prise en charge de l'agitation au cours d'états psychotiques [8, 17]. Le clonazépam est réservé aux troubles épileptiques et ne peut être initié que par un neurologue ou un pédiatre [6]. Enfin, le midazolam est un médicament anesthésique, recom-

mandé par la Haute Autorité française de Santé (HAS) comme une option de première ligne pour la « sédation profonde et soutenue » en soins palliatifs [95]. Les indications courantes hors autorisation de mise sur le marché incluent le syndrome des jambes sans repos ou la dépression sans anxiété [76].

Par la suite, les preuves d'efficacité et de sécurité des benzodiazépines seront développées uniquement pour les indications le plus fréquemment utilisées en soins primaires à savoir : l'anxiété et l'insomnie.

- Insomnie

Sept benzodiazépines sont approuvées dans le traitement de l'insomnie (voir le tableau 1). Les Z-drugs, qui ont une demi-vie courte, sont les médicaments les plus appropriés et donc les plus prescrits dans cette indication [47]. Leur prescription est limitée à quatre semaines.

- Anxiété

Onze benzodiazépines sont indiquées pour traiter les symptômes anxieux sévères et/ou invalidants (tableau 1), tels que le trouble anxieux généralisé, le trouble panique avec ou sans agoraphobie, le trouble obsessionnel compulsif, le trouble de stress post-traumatique, et le trouble d'adaptation [45]. Leur prescription est limitée à 12 semaines.

4. Efficacité

- Insomnie

Des études ont démontré une efficacité des benzodiazépines et des Z-drugs dans l'insomnie, mais seulement pendant une courte période, c'est-à-dire quatre semaines ou moins. Par rapport au placebo, les benzodiazépines raccourcissent le délai subjectif d'endormissement d'en moyenne 15 minutes, et elles augmentent la quantité totale de sommeil subjectif d'en moyenne 39 à 49 minutes [48]. Chez les personnes âgées, les effets hypnotiques ne permettent de gagner que 25 minutes de sommeil [38]. En polysomnographie, la quantité totale de sommeil est augmentée d'en moyenne 62 minutes par rapport au placebo, sans amélioration d'aucun autre paramètre [48]. Après quatre semaines de traitement cependant, il n'y a plus d'efficacité démontrée sur l'insomnie [18]. De plus, à notre connaissance, aucune étude n'a jamais évalué l'impact de l'utilisation des benzodiazépines sur l'éveil en journée.

Les Z-drugs, quant à elles, augmentent la durée objective du sommeil de 22 minutes sans augmenter sensiblement (7 minutes) la durée subjective [49]. Elles réduisent la latence d'endormissement de 13 à 31 minutes par rapport au placebo [19]. Elles présentent des avantages modestes en termes de diminution du temps passé éveillé après l'endormissement, réduisant la durée totale des réveils nocturnes de 13 minutes en moyenne [19]. Concernant d'autres paramètres du sommeil, tels que la durée totale ou le nombre de réveils nocturnes, ces hypnotiques ne sont pas supérieurs au placebo [49].

Pour la société américaine de gériatrie, les benzodiazépines et autres sédatifs-hypnotiques tels que les Z-drugs ne sont plus recommandés pour traiter l'insomnie chez les personnes âgées et sont considérés comme inappropriés depuis 2013 [2].

- **Anxiété**

De la même manière que pour la prise en charge des troubles du sommeil, l'efficacité des benzodiazépines sur l'anxiété n'a été démontrée qu'à court terme. Ainsi, elles sont plus efficaces que les antidépresseurs pour réduire les symptômes d'anxiété généralisée pendant les premières semaines de traitement [23]. Cependant, elles induisent, au niveau cérébral, un processus de tolérance et perdent leur effet progressivement, en raison de mécanismes de neuroadaptation. Pour cette raison, l'efficacité des benzodiazépines sur les symptômes d'anxiété stagne à partir de quatre semaines de traitement [39]. Des avis d'experts récents indiquent donc qu'elles ne devraient être utilisées que dans la phase initiale du traitement dans le trouble anxieux généralisé [83]. D'autres attestent qu'en dehors des troubles anxieux et d'adaptation aigus, les benzodiazépines ne sont pas recommandées en raison des risques associés à leur utilisation chronique, et que ces troubles requièrent plutôt un soin de longue durée par des antidépresseurs sérotoninergiques [22, 90]. De plus, après trois à six mois de traitement, entre 20 et 30 % des patients signalent des symptômes de sevrage lorsqu'ils entreprennent une réduction de posologie ou un arrêt [7].

5. Sécurité

Dans la base de données française de pharmacovigilance (BNPV), les effets indésirables graves (EIG) (c'est-à-dire entraînant le décès, la mise en jeu du pronostic vital, une hospitalisation ou une prolongation d'hospitalisation, une invalidité ou une incapacité significative, des séquelles, ou des anomalies congénitales) associés à l'utilisation des benzodiazépines consistent essentiellement en des symptômes affectant le système nerveux central,

tels que la somnolence, le coma, voire la mort par survenue d'une dépression respiratoire [4]. D'autres EIG liés aux benzodiazépines consistent en des symptômes psychiatriques, ainsi que des usages problématiques (mésusage, abus, dépendance), et des chutes [4]. Aussi chez les populations à risque comme les usagers de drogues, les personnes atteintes de pathologies psychiatriques ou ayant des antécédents [97, 11], la dépendance s'accompagne de situations d'abus, de perte de contrôle, d'envie irrépressible (« craving ») et de situations de mésusages définies selon trois dimensions : le mode d'obtention (hors prescription, multiprescripteurs...), la non-conformité des modalités d'usage et ses conséquences médicales et psychosociales [52]. En population générale, il s'agit d'une dépendance pharmacologique [87], qui se produit de manière presque systématique lors d'une utilisation chronique, lorsque certaines doses sont atteintes [70] et qui se manifeste par une tolérance (augmentation des doses pour ressentir un même effet thérapeutique) et/ou par un syndrome de sevrage à l'arrêt [52, 74, 89]. Les effets indésirables peuvent survenir dès le début du traitement et se compliquer de troubles cognitifs [7], avec une altération de la mémoire épisodique, en particulier celle jouant un rôle important dans le processus d'acquisition de l'information [96]. Il y a également des effets sédatifs et d'autres connexes [26], comme un risque accru de chute, en particulier chez les personnes âgées et en cas d'hypotension orthostatique [88]. Le risque de fracture de la hanche est plus élevé dans les deux premières semaines de traitement, augmentant avec les doses et l'administration concomitante d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central [65]. Plus rarement, on peut observer un effet paradoxal d'anxiété et/ou d'agressivité [26]. L'utilisation des benzodiazépines est associée à une augmentation globale de 60 à 80 % du risque d'accidents de la route, potentialisé par la consommation concomitante d'alcool [4]. Ce risque est maximum au cours de la première semaine de traitement [44]. Une dernière catégorie d'EIG liés aux benzodiazépines est constituée des tentatives de suicide et des intoxications médicamenteuses volontaires [81], bien que ceux-ci résultent probablement plus des troubles psychiatriques sous-jacents que des véritables effets des benzodiazépines.

Les Z-drugs ont un profil de sécurité assez similaire. Le zolpidem et la zopiclone peuvent induire une amnésie [30, 48], ainsi que des accidents de la circulation [77]. Des cas de parasomnie et d'hallucinations ont été rapportés avec le zolpidem, ainsi que des comportements plus complexes, tels que la conduite ou l'alimentation pendant le sommeil [77].

Les effets indésirables survenant en cas d'utilisation chronique comprennent l'effet rebond des symptômes anxieux et d'insomnie, en raison du processus de tolérance, et les risques de syndrome de sevrage, pouvant conduire à une dépendance [68]. L'abus et le mé-

susage, fréquemment rapportés avec les benzodiazépines et les z-drugs [34, 35, 37, 79, 93, 94], constituent une autre porte d'entrée dans la dépendance. Bien que relativement rares, les réactions paradoxales, d'anxiété ou d'agressivité, se produisent principalement dans des situations d'utilisation chronique [26], ou à des doses supérieures à celles de l'autorisation de mise sur le marché [44].

Lors d'un usage chronique, les populations atteintes de schizophrénie ont un risque accru de 70 % de décès si elles sont traitées par des benzodiazépines [91]. Leur consommation est parfois associée à une augmentation de l'agressivité [33], à des symptômes psychotiques [32], ou à un risque suicidaire [13]. Cependant, le rôle causal des benzodiazépines dans l'occurrence de tels effets n'a pas été formellement démontré. Les populations âgées sont également particulièrement exposées à l'utilisation chronique des benzodiazépines, qui peuvent altérer leurs fonctions cognitives, en particulier leur mémoire [51]. De telles déficiences peuvent persister jusqu'à six mois après le sevrage [82]. L'utilisation des benzodiazépines a récemment été associée à un risque accru de démence. Les résultats d'une étude ont montré que les consommateurs avaient un risque augmenté de 50 % de développer une démence par rapport à ceux n'en ayant jamais consommé [14]. Un risque plus élevé de démence chez les consommateurs chroniques de benzodiazépines suggère même un effet causal [15,16], même si la consommation de benzodiazépines pourrait en être également un marqueur précoce de développement futur [15]. Il a été démontré que l'utilisation à vie de plus de 90 doses de benzodiazépines, soit deux fois par semaine pendant un an, augmente le risque de développer une démence de 50 % et double le risque de décès [15, 98].

6. Balance bénéfice/risque actuelle

- Insomnie

Le rapport bénéfice/risque limité des benzodiazépines et apparentés dans le traitement de l'insomnie a été souligné par plusieurs auteurs [18, 48], repris par les instances officielles. Ainsi en 2014, la commission de transparence de la Haute Autorité de Santé (HAS) française a revu à la baisse le service médical rendu d'un certain nombre de benzodiazépines et Z-drugs dans les troubles du sommeil [4, 47], et ce en raison de leur efficacité limitée et de leurs effets indésirables potentiels, en particulier en cas d'usage chronique. Le bénéfice actuel est passé de « important » à « faible ». De même, la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis a récemment révisé cette balance bénéfice/risque des Z-drugs dans les

troubles du sommeil [30] et a publié de nouvelles mises en gardes à l'intention des patients [29].

- Anxiété

Dans les troubles anxieux sévères et/ou invalidants, le bénéfice des benzodiazépines demeure « important » [4, 45]. Aux États-Unis, elles ne sont pas recommandées en première ligne pour les troubles anxieux, car les interventions non pharmacologiques, telles que les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), ont une meilleure balance bénéfice/risque et doivent être mises en œuvre avant toute pharmacothérapie [54].

Récemment certains auteurs [54] ont montré la nécessité de limiter la durée de traitement des benzodiazépines et apparentés en se basant sur des arguments pharmacodynamiques et pharmacocinétiques. Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, leur balance bénéfice/risque n'est pas meilleure et ce quelles que soient leurs indications. Par conséquent, elles sont incluses, selon les critères de Beers, sur la liste des médicaments potentiellement inappropriés [2].

7. Principes de bon usage pour l'instauration, le suivi, et l'arrêt du traitement

Malgré les nombreuses communications à destination des professionnels de santé et des patients par les différentes agences sanitaires (ANSM, HAS), les chiffres présentés auparavant montrent une exposition aux benzodiazépines encore trop importante. Ce constat souligne l'importance de rappeler les principes de bon usage pour l'instauration, le suivi et l'arrêt du traitement. Pour aider les professionnels de santé dans cette démarche, le tableau 2 synthétise de façon pratique les points clés de cette démarche.

Tout d'abord, il convient, avant d'avoir recours à une instauration de traitement, d'évaluer la situation du patient : de rechercher et prendre en charge spécifiquement une dépression ou un autre trouble psychique à l'origine de manifestations d'anxiété et d'insomnie, de rechercher une origine somatique ou toxique à ces mêmes manifestations [24], puis, une fois la nécessité d'une prise en charge confirmée, d'envisager d'abord avec le patient la mise en place d'approches non médicamenteuses [24, 55, 84], basées sur des règles hygiéno-diététiques, et sur une offre de psychothérapie comme la thérapie cognitivo-comportementale, qui a montré son efficacité [54]. En cas d'échec, un traitement par benzodiazépine ou apparenté est possible, en association avec une prise en charge psychologique adaptée.

La durée de la prescription doit être la plus courte possible [24, 55, 84]. L'utilisation intermittente est à privilégier (<1 semaine pour une insomnie à court terme par exemple) [55]. Les durées préconisées dans le cadre de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ne doivent, dans tous les cas, pas être dépassées [24, 55, 84] : respectivement de quatre semaines au maximum pour la prise en charge des troubles du sommeil [47], et de douze pour celle des troubles anxieux [45]. La dose doit être celle minimale active, sans jamais associer deux molécules quelle que soit l'indication et y compris de demi-vies différentes [24, 55, 84].

Le prescripteur et son patient doivent d'ailleurs, avant la mise en place de la prescription, envisager ces éventuels effets indésirables et anticiper la déprescription de la benzodiazépine et apparenté, avant même que le rapport bénéfice risque devienne négatif [84]. La mise en œuvre de l'arrêt doit donc être questionnée à chaque demande de renouvellement de traitement [46]. Si la proposition n'est pas acceptée par le patient, il faut renouveler l'information lors d'une prochaine consultation.

Il convient de sensibiliser l'ensemble des acteurs de santé : le médecin et le pharmacien. En effet ils jouent tous deux, via la réalisation « d'interventions minimales », un rôle d'informations. La prévention et la sensibilisation mises en place par le pharmacien peuvent passer par le ciblage des patients à risque, l'émission d'instructions orales, de conseils. En médecine de ville, la réalisation de consultations spécialisées, de brochures/fascicules sur les risques des benzodiazépines ou encore de lettres de contrôle chez les patients ciblés doit également être promue et soutenue par les pouvoirs publics [69].

L'arrêt du traitement est précédé d'une évaluation des attentes et de la dépendance du patient [80] afin d'adapter la prise en charge [46]. Il est progressif, sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois, et rythmé par des consultations médicales de suivi [46]. Toute diminution de posologie devra être considérée comme positive [46]. Les recommandations canadiennes [42] ainsi que britanniques [72] montrent en plus l'importance d'interventions simples telles que les lettres d'arrêt par les cliniciens, le soutien et l'information du patient dans cette « décision partagée » d'arrêt, de même que le recours à la psychothérapie, notamment lors de l'arrêt d'un traitement chronique [42]. Des algorithmes de déprescription, fondés par l'institut de recherche canadienne Bruyère synthétisent ces grandes lignes directrices [25].

Il convient également de tenir compte des contraintes réglementaires associées à certaines benzodiazépines et apparentés : le clonazépan (Rivotril®) est de prescription restreinte aux neurologues et pédiatres depuis 2012. De même, sa prescription requiert, tout comme

celle du zolpidem (Stilnox[®]) et du clonazépam (Tranxène[®]) une ordonnance sécurisée [84] pour limiter les risques de falsification de prescription dans un contexte d'abus et de mésusage (qui devront, comme la réglementation l'impose, être déclarés à l'un des 13 centres d'addictovigilance selon le lieu d'exercice du prescripteur. Le formulaire de déclaration est disponible à l'adresse suivante : https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/choixSignalementPS.

Chez la personne âgée (de plus de 65 ans) et de manière spécifique [24, 45, 47], il est préférable d'utiliser les substances d'action intermédiaire (dites à « demi-vie courte ») et sans métabolite actif car il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites. De même, les doses doivent être réduites de moitié par rapport à celles recommandées chez l'adulte. La prescription de benzodiazépine doit tenir compte en somme de différents paramètres tels que l'absence d'étude ayant évalué spécifiquement leur efficacité dans cette population, les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamique liées à l'âge entraînant une sensibilité accrue aux effets indésirables, ainsi que la plus grande fréquence des comorbidités et de polymédication. Tous ces éléments justifient la nécessité d'entreprendre le plus tôt possible un arrêt de la consommation chez cette catégorie de la population. Tous les effets indésirables même connus doivent être déclaré à l'un des 31 centres de pharmacovigilance en fonction du lieu d'exercice du prescripteur. Le formulaire de déclaration est disponible à l'adresse suivante : https://signalement.social-sante.gouv.fr/psig_ihm_utilisateurs/index.html#/choixSignalementPS.

8. Conclusion/Consensus

Succédant aux barbituriques, les benzodiazépines et les Z-drugs apparentées se sont imposés à travers le monde. Malgré les nombreux rappels sur le bon usage de la part des autorités de santé ces dernières années, la consommation française reste parmi les plus importante au monde. Si leur efficacité a été prouvée sur une courte période, c'est l'usage au long court (au-delà de l'autorisation de mise sur le marché) qui pose problème. En effet, en chronique, leurs effets indésirables prédominent et inversent la balance bénéfice/risque de cette classe pharmacologique. Cependant, les médecins peinent à faire arrêter ces benzodiazépines aux patients. Le rappel des recommandations de bon usage ainsi que les propositions pratiques décrites dans cet article peuvent constituer une aide dans ce combat à la déprescription. En plus du médecin et du patient, cette démarche globale doit également impliquer les pharmaciens qui ont un rôle primordial à jouer dans l'éducation thérapeutique des patients,

ainsi que les autorités sanitaires pour donner des moyens aux professionnels de santé de combattre cette chronicité de consommation. Rappeler régulièrement que nous sommes les plus grands consommateurs au monde et les règles de bon usage ne suffit plus, il faut passer à l'action.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts

Points principaux à retenir

- Les benzodiazépines et apparentés sont les médicaments les plus prescrits et consommés en France. Leur consommation augmente avec l'âge.
- Les preuves de leur efficacité dans leurs indications les plus courantes n'ont été faites que pour des durées de traitement correspondant à la durée réglementaire maximale de leur prescription.
- Elles présentent des effets indésirables aigus et chroniques, à titre notamment de troubles psychiatriques, de troubles de l'usage de substances et de syndrome de sevrage à l'arrêt, qui doivent *de facto* limiter leur prescription au long cours et amener chaque médecin et pharmacien à prévoir leur déprescription dès leur initiation, sur la base d'une décision partagée et éclairée, et à réévaluer leur intérêt lors de chaque consultation.
- La prise en charge des troubles anxieux et du sommeil est complexe et repose dans un premier temps sur des mesures d'hygiène de vie et sur de la psychothérapie, à travers notamment les thérapies cognitives et comportementales, qui ont fait preuve de leur efficacité.
- En population générale, le choix de la molécule doit toujours s'orienter vers celles à demi-vie courte ou intermédiaires et sans métabolites actifs (indispensable avec la population âgée). Concernant la posologie, viser la dose minimale active sur une durée la plus courte possible. L'association de deux molécules benzodiazépines ou apparentés entres eux est proscrite quelle que soit l'indication.

Références

- [1] Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2004;(420):21-7.
- [2] American Geriatrics Society 2012 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:616-31.
- [3] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France - Communiqué. [Cité le 02/04/2021]. Disponible sur : <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Communique-CommuniquePoints-presse/L-Afssaps-dresse-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Communique>
- [4] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information ; 05/04/2017. [Cité le 27/03/2021]. Disponible sur : <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-dInformation>
- [5] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Retrait de tous les lots des spécialités à base de tétrazépam ; 08/07/2013. [Cité le 25/03/2021]. Disponible sur : <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Retraits-de-lots-et-deproduits/Retrait-de-tous-les-lots-des-specialites-a-base-de-tetrazepam>
- [6] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Rivotril® (clonazépam) : Modification des conditions de prescription et de délivrance - Point d'information ; 18/10/2011. [Cité le 07/02/2021]. Disponible sur : <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rivotril-R-clonazepam-Modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-Point-d-information>
- [7] ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France ; 08/01/2014. [Cité le 25/03/2021]. Disponible sur : <https://archiveansm.integra.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>

- [8] Aubanel S, Bruiset F, Chapuis C, Chanques G, Payen JF. Therapeutic options for agitation in the intensive care unit. *Anaesth Crit Care Pain Med* 2020;39:639-46.
- [9] Bachhuber MA, Hennessy S, Cunningham CO, Starrels JL. Increasing Benzodiazepine Prescriptions and Overdose Mortality in the United States, 1996–2013. *Am J Public Health* 2016;106:686–8.
- [10] Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2015;30:183–92.
- [11] Barberot P, Gibaja V, Benkhedda C, Dobre D, Tournebize J, Kahn JP. Identification de cas d’abus/dépendance par le réseau français d’addictovigilance : une étude pilote du CEIP-A et du centre psychothérapeutique de Nancy. *Thérapies* 2019;74:389–97.
- [12] Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med* 1997;157:1531-6.
- [13] Bénard-Larivière A, Pariente A. Usages et mésusages des benzodiazépines en population en France. *La Presse Médicale* 2018;47:878–81.
- [14] Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population-based study. *BMJ* 2012;345:e6231.
- [15] Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, et al. Benzodiazepine use and risk of Alzheimer’s disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205.
- [16] Billioti de Gage S, Pariente A, Bégaud B. Is there really a link between benzodiazepine use and the risk of dementia? *Expert Opin Drug Saf* 2015;14:733–47.
- [17] Bounds CG, Nelson VL. Benzodiazépines. [Mise à jour 2020 nov 22]. : StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2021 Janv. Disponible sur : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470159/>
- [18] Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, Bialy L, Tubman M, Ospina M, et al. Manifestations and Management of Chronic Insomnia in Adults: Summary. *Evidence Report Technology Assessment* 2005;(125):1–10.
- [19] CBIP. Insomnie chez l’adulte Une directive “evidence based” pour la première ligne. *Folia Pharmacotherapeutica* 2019;46:1-6.
- [20] Chessick CA, Allen MH, Thase M, Batista Miralha da Cunha AB, Kapczinski FF, de Lima MS, et al. Azapirones for generalized anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(3):CD006115.

[21] Comité Supérieur d'Hygiène. Avis du Comité Supérieur d'Hygiène concernant les substances sédatives et hypnotiques émis par le groupe de travail spécifique et approuvé par courrier en date du 18.04.2002 (CSH. 7.600) ;18/04/2002. [Cité le 05/03/2021]. Disponible sur :

https://www.health.belgium.be/sites/default/files/uploads/fields/fpshealth_theme_file/4432389/Avis%20du%20CSH%20concernant%20les%20substances%20s%C3%A9datives%20et%20hypnotiques%20%28avril%202002%29%20%28CSH%207600%29.pdf

[22] Corfdir C, Pelissolo A. Bon usage des traitements médicamenteux dans les troubles anxieux [Drug treatment of anxiety disorders]. Rev Prat 2019;69:981-4.

[23] Cowen PJ. Pharmacotherapy for anxiety disorders: drugs available. Adv Psychiatr Treat 1997;3:66–71.

[24] Department of health (Ireland). Benzodiazepines: Good Practice Guideline for Clinicians. Dept. of Health and Children; 26/10/2020. [Cité le 02/02/2021] Disponible sur : <https://www.gov.ie/en/publication/353af4-benzodiazepines-good-practice-guidelines-forclinicians/>

[25] Deprescribing.org. Algorithme de déprescription des benzodiazépines et “Z-drugs” (BZRA) ; 03/2016. [Cité le 27/01/2021]. Disponible sur : <https://deprescribing.org/wpcontent/uploads/2018/05/deprescribing-algorithm-benzodiazepines-2018-fr.pdf>

[26] DiMascio A. The effects of benzodiazepines on aggression: Reduced or increased? Psychopharmacologia 1973;30:95–102.

[27] Drugs for anxiety disorders. Med Lett Drugs Ther 2019;61:121-6.

[28] Esposito E, Barbui C, Patten SB. Patterns of benzodiazepine use in a Canadian population sample. Epidemiol Psychiatr Soc 2009;18:248-54.

[29] FDA: Food and Drug Administration. Taking Z-drugs for Insomnia? Know the Risks ; 30/04/2019. [Cité le 07/03/2021]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/consumers/consumerupdates/taking-z-drugs-insomnia-know-risks>

[30] FDA: Food and drug administration. FDA adds Boxed Warning for risk of serious injuries caused by sleepwalking with certain prescription insomnia medicines ; 30/04/2019. [Cité le 07/03/2021]. Disponible sur : <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fdaadds-boxed-warning-risk-serious-injuries-caused-sleepwalking-certain-prescription-insomnia>

- [31] Feltner DE, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Bielski R. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:213-20.
- [32] Fiorillo A, Dell'Osso B, Albert U, Atti AR, Carmassi C, Carrà G, et al. Bridging the gap between education and appropriate use of benzodiazepines in psychiatric clinical practice. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:1885-909.
- [33] Fond G, Boyer L, Favez M, Brunel L, Aouizerate B, et al. Medication and aggressiveness in real-world schizophrenia. Results from the FACE-SZ dataset. *Psychopharmacology* 2016;233:571-8.
- [34] Frauger E, Pauly V, Thirion X, Natali F, Pradel V, Reggio P, et al. Estimation of clonazepam abuse liability: a new method using a reimbursed drug database. *Int Clin Psychopharmacol* 2009;24:318-24.
- [35] Frauger E, Pauly V, Pradel V, Rouby F, Arditti J, Thirion X, et al. Evidence of clonazepam abuse liability: results of the tools developed by the French Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network. *Fundam Clin Pharmacol* 2011;25:633-41.
- [36] Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol* 2017;32:49-55.
- [37] Gentile G, Lapeyre-Mestre M, Micallef J. Combatting the misuse of benzodiazepines and related Z drugs in French general practice: a clinical review. *BJGP Open* 2020;4:bjgpopen20X101014.
- [38] Glass J, Lanctôt KL, Herrmann N, Sproule BA, Busto UE. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ* 2005;331:1169.
- [39] Gomez AF, Barthel AL, Hofmann SG. Comparing the efficacy of benzodiazepines and serotonergic anti-depressants for adults with generalized anxiety disorder: a meta-analytic review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018;19:883-94.
- [40] Greist JH, Liu-Dumaw M, Schweizer E, Feltner D. Efficacy of pregabalin in preventing relapse in patients with generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebocontrolled 26-week study. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:243-51.
- [41] Guaiana G, Barbui C, Cipriani A. Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD006815.
- [42] Guaiana G, Barbui C. Discontinuing benzodiazepines: best practices. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2016;25:214-6.

- [43] Haefely WE. Pharmacology of the benzodiazepine receptor. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1989;238:294–301.
- [44] Hall R, Zisook S. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1981;11:99S-104S.
- [45] HAS : Haute Autorité de Santé. Fiche BUM : Quelle place pour les benzodiazépines dans l’anxiété ? ; 17/07/2018. [Cité le 16/01/2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete
- [46] HAS : Haute Autorité de Santé. Fiche Mémo : Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire ; 06/2015. [Cité le 29/01/2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf
- [47] HAS : Haute Autorité de Santé. Place des benzodiazépines dans l’insomnie ; 14/04/2017. [Cité le 16/01/2021]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2015058/fr/quelleplace-pour-les-benzodiazepines-dans-linsomnie
- [48] Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, Cheng C, King D. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ* 2000;162: 225–33.
- [49] Huedo-Medina TB, Kirsch I, Middlemass J, Klonizakis M, Siriwardena AN. Effectiveness of non-benzodiazepine hypnotics in treatment of adult insomnia: meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *BMJ* 2012;345:e8343.
- [50] Hughes LD, Raitt N, Riaz MA, Baldwin S-J, Erskine K, Graham G. Primary care hypnotic and anxiolytic prescription: Reviewing prescribing practice over 8 years. *J Fam Med Prim Care* 2016;5:652-7.
- [51] INSERM. Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. Benzodiazépines : trop de patients à risque d’effets indésirables ; 17/05/2016. [Cité le 07/03/2021]. Disponible sur : <https://www.inserm.fr/actualites-et-evenements/actualites/benzodiazepines-trop-patientsrisque-effets-indesirables>
- [52] INSERM: Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale. Médicaments psychotropes: consommations et pharmacodépendances - Synthèse de l’expertise collective; 2012. [Cité le 06/04/2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-ensante/expertises-collectives/medicaments-psychotropes-consommations-etpharmacodépendances>
- [53] Isomura K, Nordsletten AE, Rück C, Ljung R, Ivarsson T, Larsson H, Mataix-Cols D. Pharmacoepidemiology of obsessive-compulsive disorder: A Swedish nationwide cohort study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016;26:693-704.

- [54] Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessivecompulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14: S1.
- [55] Kennedy KM, O’Riordan J. Prescribing benzodiazepines in general practice. *Br J Gen Pract* 2019;69:152-3.
- [56] Krisanda TJ. Flumazenil: an antidote for benzodiazepine toxicity. *Am Fam Physician* 1993;47:891–5.
- [57] Lagnaoui R, Depont F, Fourrier A, Abouelfath A, Begaud B, Verdoux H, et al. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;60:523-9.
- [58] Laroche ML, Bouthier F, Merle L, Charmes JP. Médicaments potentiellement inappropriés aux personnes âgées : intérêt d'une liste adaptée à la pratique médicale française [Potentially inappropriate medications in the elderly: a list adapted to French medical practice]. *Rev Med Interne* 2009;30:592-601.
- [59] Lépine JP. The epidemiology of anxiety disorders: prevalence and societal costs. *J Clin Psychiatry* 2002;63 Suppl 14:4-8.
- [60] Leray E, Camara A, Drapier D, Riou F, Bougeant N, Pelissolo A, et al. Prevalence, characteristics and comorbidities of anxiety disorders in France: results from the « Mental Health in General Population » survey (MHGP). *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr* 2011;26:339-45.
- [61] Madruga CS, Paim TL, Palhares HN, Miguel AC, Massaro LTS, Caetano R, et al. Prevalence of and pathways to benzodiazepine use in Brazil: the role of depression, sleep, and sedentary lifestyle. *Braz J Psychiatry* 2019;41:44-50.
- [62] Maletzky BM, Klotter J. Addiction to Diazepam. *International Journal of the Addictions* 1976;11:95–115.
- [63] Maramai S, Benchekroun M, Ward SE, Atack JR. Subtype Selective γ -Aminobutyric Acid Type A Receptor (GABA A R) Modulators Acting at the Benzodiazepine Binding Site: An Update. *J Med Chem* 2020;63:3425-46.
- [64] Marsden J, White M, Annand F, Burkinshaw P, Carville S, Eastwood B, et al. Medicines associated with dependence or withdrawal: a mixed-methods public health review and national database study in England. *Lancet Psychiatry* 2019;6:935-50.
- [65] Martin P, Tamblyn R, Ahmed S, Tannenbaum C. A drug education tool developed for older adults changes knowledge, beliefs and risk perceptions about inappropriate benzodiazepine prescriptions in the elderly. *Patient Educ Couns* 2013;92:81–7.

- [66] Maust DT, Lin LA, Blow FC. Benzodiazepine Use and Misuse Among Adults in the United States. *Psychiatr Serv* 2019;70:97-106.
- [67] Mehdi T. Benzodiazepines Revisited. *BJMP* 2012;5: a501.
- [68] Ministère des Solidarités et de la Santé. Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé ; 13/06/2016. [Cité le 04/03/2021]. Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante>
- [69] Naccache F, Vorspan F. Stratégies de sevrage de benzodiazépines en ambulatoire. *Revue de la littérature [Benzodiazepine cessation in ambulatory practice. A review]*. *Presse Med* 2018;47:899-912.
- [70] NHS Fife, Baldacchino A, Hutchings L. Guidelines for benzodiazepine prescribing in benzodiazepine dependence. Kirkcaldy: NHS Fife; 2013.
- [71] NICE : National Institute for Health and Care Excellence. Social Anxiety Disorder: Recognition, Assessment and Treatment ; 22/05/2013. [Cité le 02/03/2021]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/cg159>
- [72] NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Benzodiazepine/Hypnotics de- Prescribing ; 09/2019. [Cité le 27/01/2021]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/sharedlearning/benzodiazepine-hypnotics-deprescribing>
- [73] NICE: National Institute for Health and Care Excellence. Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia; 28/04/2004. [Cité le 02/03/2021]. Disponible sur : <https://www.nice.org.uk/guidance/ta77>
- [74] O'Brien C. Addiction and dependence in DSM-V. *Addiction* 2011;106:866–7.
- [75] Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Paris (France) : Assemblée nationale ; 2006. [Cité le 22/02/2021]. Disponible sur : <http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp>
- [76] Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Tajika A, Watanabe N, Streiner D, et al. Antidepressants plus benzodiazepines for adults with major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;6:CD001026.
- [77] Olsen L. Hypnotic hazards: adverse effects of zolpidem and other z-drugs. *Aust Prescr* 2008;31:146–9.
- [78] Pande AC, Feltner DE, Jefferson JW, Davidson JR, Pollack M, Stein MB, et al. Efficacy of the novel anxiolytic pregabalin in social anxiety disorder: a placebo-controlled, multicenter study. *J Clin Psychopharmacol* 2004;24:141-9.

- [79] Pauly V, Frauger E, Pradel V, Nordmann S, Pourcel L, Natali F, et al. Monitoring of benzodiazepine diversion using a multiindicator approach. *Int Clin Psychopharmacol* 2011;26:268-77.
- [80] Péliissolo A, Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Troubles anxieux et dépressifs chez 4 425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale [Anxiety and depressive disorders in 4,425 long term benzodiazepine users in general practice]. *Encephale* 2007;33:32-8.
- [81] Pennel L, Dematteis M. Du médicament à la drogue, une question d'usage. *Ann Méd Psychol* 2018;176:796–800.
- [82] Puustinen J, Lähteenmäki R, Polo-Kantola P, Salo P, Vahlberg T, Lyles A, et al. Effect of withdrawal from long-term use of temazepam, zopiclone or zolpidem as hypnotic agents on cognition in older adults. *Eur J Clin Pharmacol* 2014;70:319–29.
- [83] Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2015;16:1669–81.
- [84] Revet A, Yrondi A, Montastruc F. Règles de bon usage des benzodiazépines. *Presse Médicale* 2018;47:872-7.
- [85] Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, Bjorvatn B, Dolenc Groselj L, Ellis JG, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res* 2017;26:675-700.
- [86] Rolland B, Paille F, Gillet C, Rigaud A, Moirand R, Dano C, et al. J. Pharmacotherapy for Alcohol Dependence: The 2015 Recommendations of the French Alcohol Society, Issued in Partnership with the European Federation of Addiction Societies. *CNS Neurosci Ther* 2016;22:25-37.
- [87] Rozaire C, Guillou Landreat M, Grall-Bronnec M, Rocher B, Vénisse JL. Qu'est-ce que l'addiction ? *Archives de politique criminelle* 2009;31:9.
- [88] Seppala LJ, Wermelink AMAT, de Vries M, Ploegmakers KJ, van de Glind EMM, Daams JG, et al. Fall-Risk-Increasing Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis: II. Psychotropics. *Journal of the American Medical Directors Association* 2018;19:371.e11371.e17.
- [89] Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med* 2017;376:1147–57.
- [90] Starcevic V. The reappraisal of benzodiazepines in the treatment of anxiety and related disorders. *Expert Rev Neurother* 2014;14:1275–86.

- [91] Tiihonen J, Mittendorfer-Rutz E, Torniainen M, Alexanderson K, Tanskanen A. Mortality and Cumulative Exposure to Antipsychotics, Antidepressants, and Benzodiazepines in Patients with Schizophrenia: An Observational Follow-Up Study. *AJP* 2016;173:600–6.
- [92] Tyrer P, Owen R. Anxiety in primary care: Is short-term drug treatment appropriate? *J Psychiatr Res* 1984;18:73-8.
- [93] Victorri-Vigneau C, Dailly E, Veyrac G, Jolliet P. Evidence of zolpidem abuse and dependence: results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:198-209.
- [94] Victorri-Vigneau C, Gérardin M, Rousselet M, Guerlais M, Grall-Bronnec M, Jolliet P. An update on zolpidem abuse and dependence. *J Addict Dis* 2014;33:15-23.
- [95] VIDAL. Accompagnement de la fin de vie au domicile : le midazolam injectable dispensé en ville d'ici juin 2020 ; 11/02/2020. [Cité le 07/04/2021]. Disponible sur : <https://www.vidal.fr/actualites/24322-accompagnement-de-la-fin-de-vie-au-domicile-le-midazolam-injectable-dispense-en-ville-d-ici-juin-2020.html>
- [96] Vorspan F, Barré T, Pariente A, Montastruc F, Tournier M. Faut-il limiter la durée des traitements par benzodiazépines ? *Presse Médicale* 2018; 47:892–8.
- [97] Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The epidemiology of benzodiazepine misuse: A systematic review. *Drug and Alcohol Dependence* 2019;200:95–114.
- [98] Weich S, Pearce HL, Croft P, Singh S, Crome I, Bashford J, et al. Effect of anxiolytic and hypnotic drug prescriptions on mortality hazards: retrospective cohort study. *BMJ* 2014;348:g1996.
- [99] Wick JY. The History of Benzodiazepines. *Consult Pharm* 2013;28:538–48.
- [100] Williams T, McCaul M, Schwarzer G, Cipriani A, Stein DJ, Ipser J. Pharmacological treatments for social anxiety disorder in adults: a systematic review and network meta-analysis. *Acta Neuropsychiatr* 2020;32:169-176

Tableau 1 : Benzodiazépines et apparentés (Z-drugs) commercialisés en France au 01/04/2021.

Substance active	Nom commercial	Demi-vie (h)
Anxiolytiques		
Oxazépam	Seresta®	4
Alprazolam	Xanax® + génériques	10 – 20
Lorazépam	Temesta® + génériques	10 – 20
Bromazépam	Lexomil® + génériques	20
Clobazam	Urbanyl®	20
Clorazébate dipotassique	Tranxène®	30 – 150
Clotiazépam	Veratran®	4h
Nordazépam	Nordaz®	30 – 150
Prazépam	Lysanxia® + génériques	30 – 150
Diazépam	Valium® + génériques	32 – 47
Loflazébate d'éthyle	Victan®	77
Hypnotiques		
Estazolam	Nuctalon®	17
Loprazolam	Havlane®	8
Lormétazépam	<i>Anciennement Noctamide® /</i> génériques	10
Midazolam	<i>Anciennement Hypnovel® /</i> génériques	1,5 – 2,5
Nitrazépam	Mogadon®	16 – 48
Hypnotiques Z-drugs		

Zolpidem	Stilnox® + génériques	0,7 –
Zopiclone	Imovane® + génériques	2,5
Anticonvulsivant		
Clonazépam	Rivotril®	20 - 60

**Tableau 2 : Résumé de la prise en charge des patients sous benzodiazépines
anxiolytiques ou hypnotiques.**

Étape 1 : le bon diagnostic		
Signes d'appels	Diagnostics	Diagnostics différentiels
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Troubles anxieux</u> : <p>Troubles psychologiques avec symptômes cognitifs, physiques et comportementaux → troubles avec détresse qui nuisent aux capacités du patient</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Troubles du sommeil</u> : <p>Insomnie d'endormissement ou insomnie d'entretien du sommeil liés à des facteurs externes (nuisances sonores...), émotionnels, iatrogènes, psychiatrique... → Retentissements patient</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Trouble anxieux généralisé - Trouble phobique - Trouble de stress post-traumatique - Trouble obsessionnel compulsif - Trouble de panique avec/sans agoraphobie - Insomnie transitoire - Insomnie court terme - Insomnie chronique - Insomnie d'endormissement 	<ul style="list-style-type: none"> - Dépression (surtout si anxiété > 6 mois) → antidépresseur (ISRS) - Troubles psychiatriques - Origine somatique (hyperthyroïdie...) - Origine toxique : consommation/sevrage (cannabis, alcool, caféine...) - Cause sous-jacente
<i>Élimination des diagnostics différentiels requérant une prise en charge spécialisée</i>		
Étape 2 : approche non médicamenteuse		
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Troubles anxieux</u> : 	<p>Mesure d'hygiène de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Horaires réguliers de coucher et repas - Activité physique régulière et adaptée (sport ou marche) - Repas équilibrés - Pas de substances psychoactives (tabac, alcool, drogues) → majoration du trouble - Aménagement emploi du temps, conserver interaction sociale avec proches <p>Psychothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Auto-assistance : savoir reconnaître et gérer son anxiété - Thérapies Cognitivo-Comportementale (efficacité prouvée) 	

<ul style="list-style-type: none"> • <u>Troubles du sommeil :</u> 	<p>Autres : yoga, sophrologie, acupuncture, hypnothérapie...</p> <p>Mesure d'hygiène de vie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Heure régulière du coucher et du lever, pas de sieste l'après-midi - Éviter les écrans (smartphone, tablette...) dans l'heure précédant le coucher - Pas d'activité sportive intense le soir - Limiter aliments gras ou sucré + stimulants (café, tabac, drogues...) et alcool - Chambre à coucher uniquement pour dormir ou activité intime (ne pas lire ou regarder la télé dans son lit) à une température fraîche (18/19°C) - Si pas endormi en 20 min, se lever, boire de l'eau ± se rendre aux toilettes puis se recoucher <p>Psychothérapie :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Thérapies Cognitivo-Comportementale (efficacité prouvée) <p>Autres : yoga, sophrologie, acupuncture, hypnothérapie...</p>
Si échec → Étape 3 : approche médicamenteuse	
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Troubles anxieux :</u> <p><i>Toujours en association avec l'approche non médicamenteuse</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Troubles du sommeil :</u> <p><i>Toujours en association avec l'approche non médicamenteuse</i></p>	<p>Explications du traitement, de ses effets pharmacologiques et indésirables</p> <p>Prévenir que le traitement ne durera pas plus de 12 semaines décroissance incluse (perte d'efficacité dès 2 à 4 semaines de traitement)</p> <p>Jamais deux benzodiazépines en même temps</p> <p>Dose la plus faible possible et sur la durée la plus courte (> 65 ans → demi-dose)</p> <p>Favoriser les 1/2 vies courtes ou intermédiaires sans métabolites actifs</p> <p>Explications du traitement, de ses effets pharmacologiques et indésirables</p> <p>Prévenir que le traitement ne durera pas plus de 4 semaines décroissance incluse</p> <p>Jamais deux benzodiazépines en même temps</p> <p>Dose la plus faible possible et sur la durée la plus courte (> 65 ans → demi-dose)</p> <p>Favoriser Z-drugs si insomnie (d'endormissement : zolpidem, d'entretien : zopiclone)</p>
Étape 4 : déprescription médicamenteuse	
<ul style="list-style-type: none"> • <u>Troubles anxieux et Troubles du sommeil :</u> <p><i>Toujours en association avec l'approche non médicamenteuse</i></p>	<p>Les raisons doivent être expliquées au patient (risques versus efficacité réduite)</p> <p>Des symptômes de sevrage (y compris majoration de l'anxiété ou de l'insomnie) peuvent réapparaître mais ils seront transitoires.</p> <p>Réduction progressive selon formes galéniques (environ - 25 % /1 à 2 semaines).</p> <p>Accentuer le suivi du patient pendant la décroissance.</p> <p>Plan de prise avec le patient et lien avec le pharmacien d'officine.</p>