

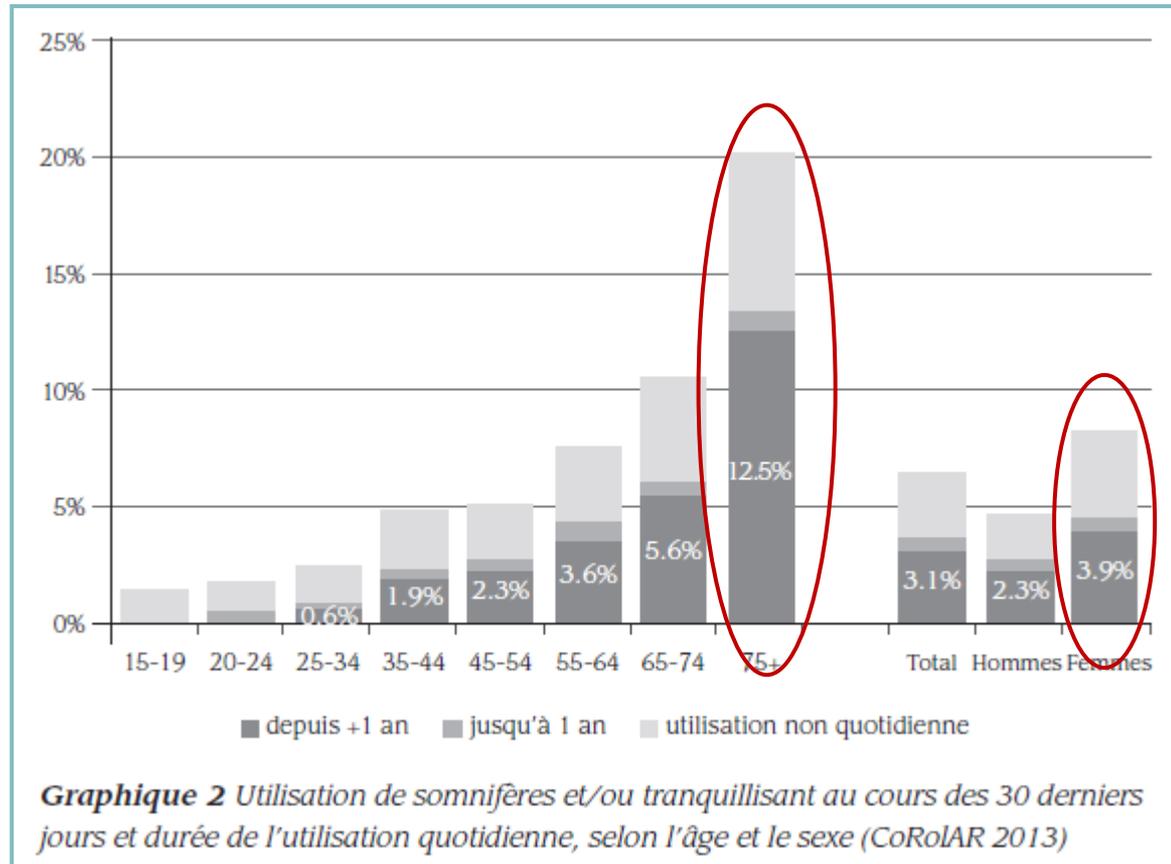


# Flash info médicament

Les benzodiazépines: généralités

# Prévalence d'utilisation des somnifères/tranquillisants

- Globalement: utilisation quotidienne > 1an = **3.1** % de la population
- Augmente avec l'âge
- Chez les  $\geq 75$  ans, utilisation quotidienne de > 1 an **12.5%**
- Prévalence > ♀

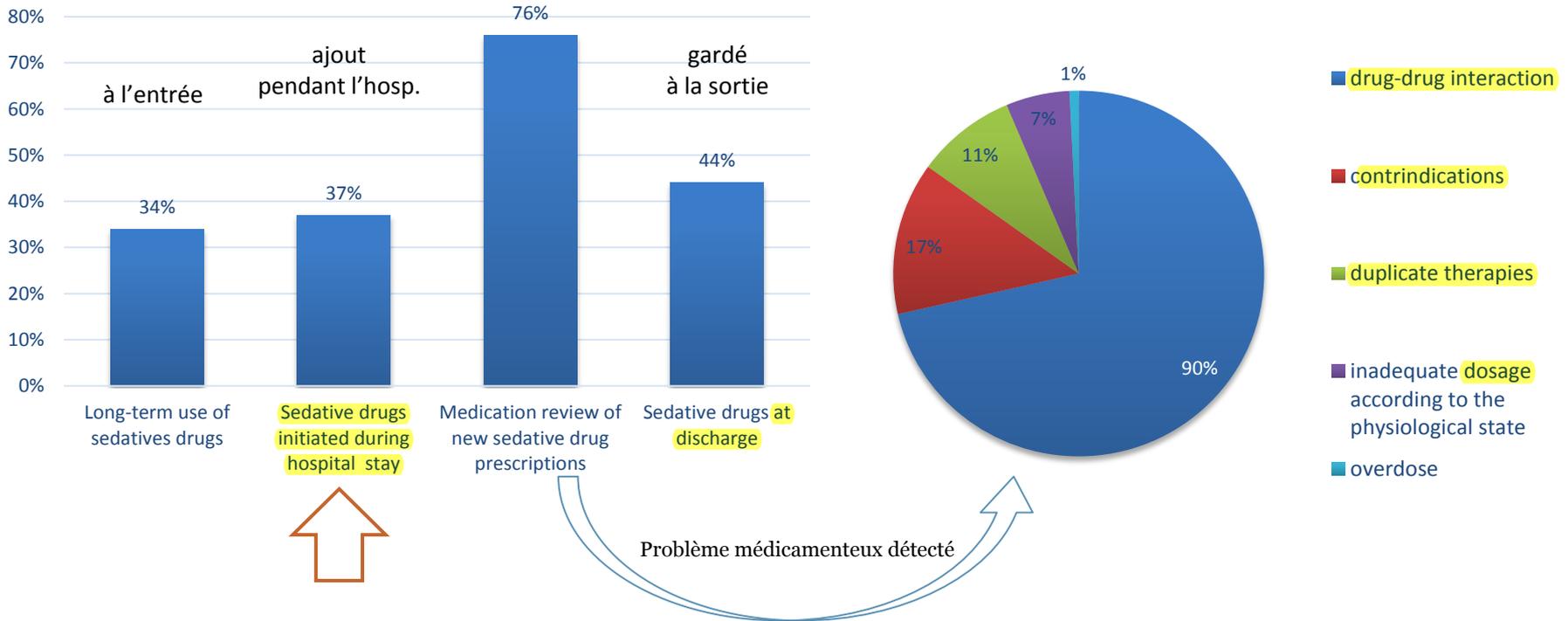


# Utilisation des somnifères à l'HRC?

Utilisation des somnifères dans un service de médecine interne

→ Etude menée à l'HRC (Service de médecine Samaritain)

117 prescriptions ; 3 mois

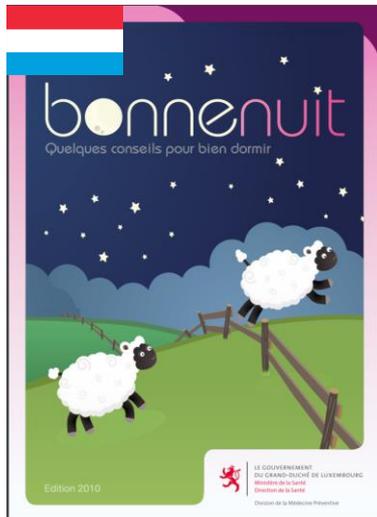


# Sensibilisation cantonale...



- Service de la Santé Publique Vaud
- campagne de sensibilisation 2013

→ **diminuer la prescription et l'utilisation chronique de somnifères chez les personnes âgées**



Direction générale de la santé

Paris, le 25 septembre 2012

## Communiqué de presse

### Des mesures contre le mésusage des benzodiazépines

La Haute Autorité de Santé lance une campagne d'information auprès des professionnels de santé visant à une utilisation raisonnée des benzodiazépines chez les personnes âgées. Il s'agit d'une première mesure d'un plan d'action coordonné avec la Direction générale de la santé contre le mésusage de ces produits et impliquant aussi l'ANSM.

# ...et internationale

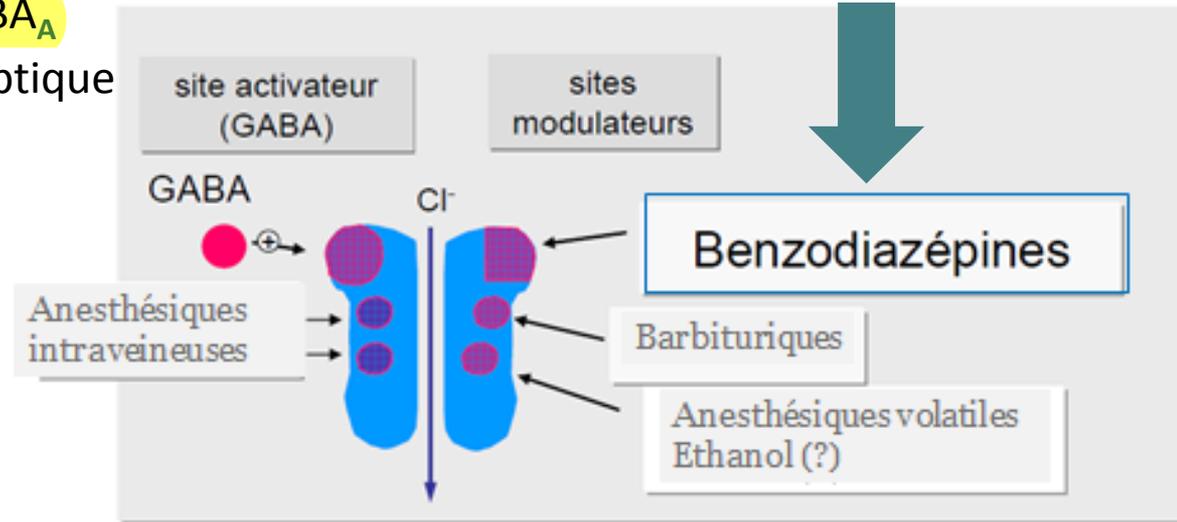
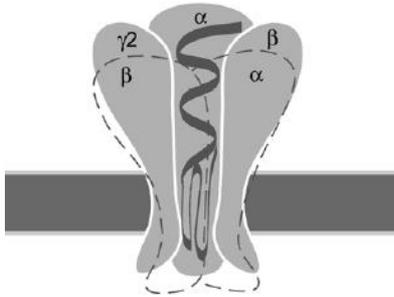
# Mécanisme d'action

SNC: Récepteur-Canal à Cl<sup>-</sup> - → **GABA<sub>A</sub>**

Localisation: membrane post-synaptique

Structure du récepteur GABA<sub>A</sub>:

-5 sous-unités: 2 α; 2β; 1γ



● Activateur  
● Modulateur

➔ **Renforce l'activité du GABA** (l'acide γ-aminobutyrique) sur l'ouverture des canaux au chlore: stabilisation du potentiel membranaire

**1** mécanisme d'action unique pour **4** propriétés communes:

**Sédatives**

**Myorelaxantes**

**Anxiolytiques**

**Anticonvulsivantes**

## Z-drug : zolpidem / zopiclone (Zoldorm®, Stilnox® / Imovane®)

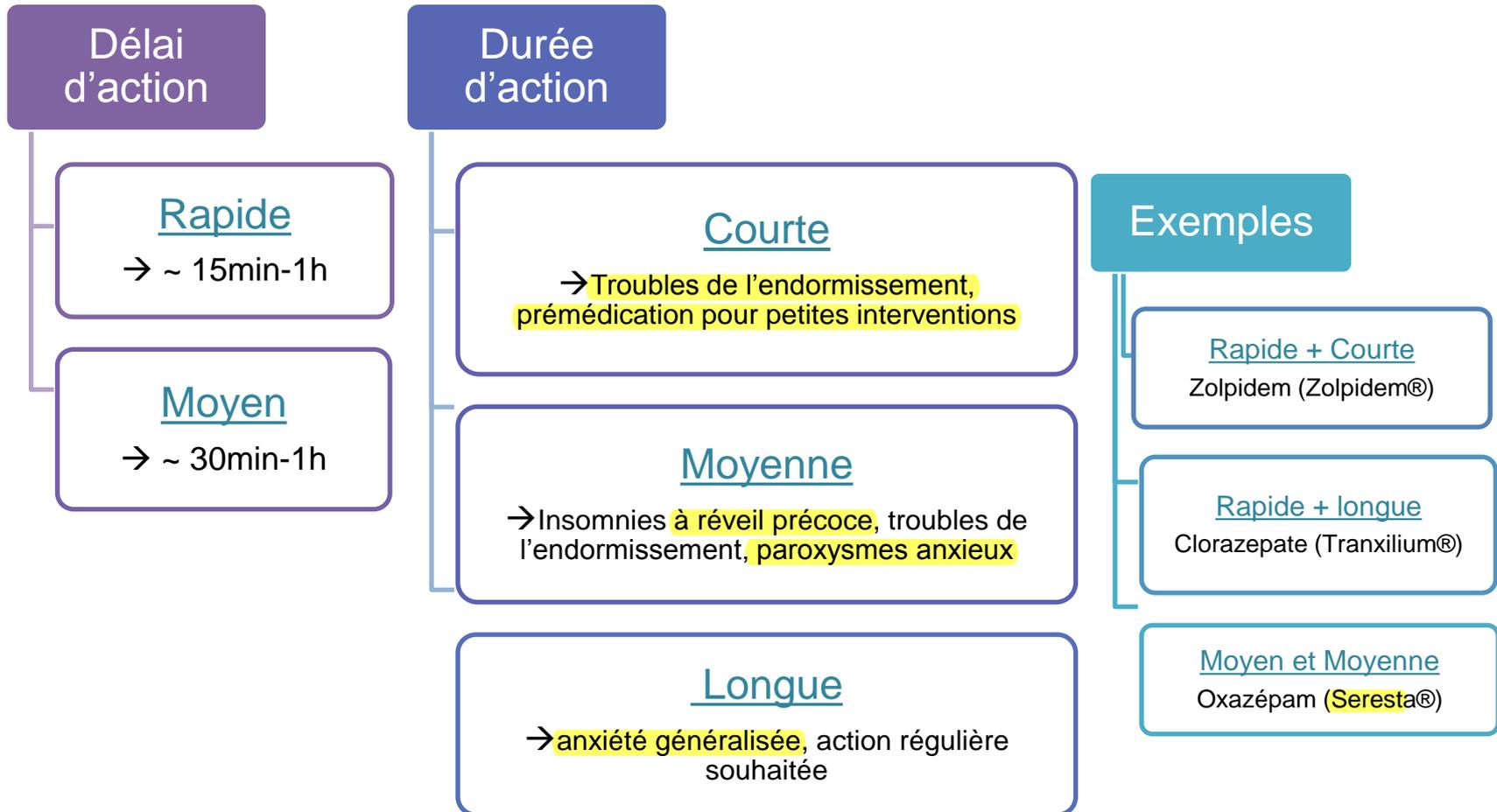
- Modulation GABA<sub>A</sub>
- Action rapide et demi-vie courte
- Seraient moins à risque de dépendance et avec moins de sédation résiduelle

## Clomethiazole (Distraneurine®)

- Modulateur GABA<sub>A</sub>

Enfin → mêmes effets indésirables que les BZD!

# Les différences pharmacocinétiques



# Benzodiazépines et analogues document Phel

Substance Spécialités liste Phel	Peak levels (heures)	Délaï action	Durée D'action	1/2 vie (heures)	Voie métabolique et métabolites	1/2 vie des métaboli te	Indications principales	Remarques	
<b>Alprazolam</b> Xanax (cpr)	1-2 (retard: 5- 11)	<b>Rapide</b> (15min-1h)	<b>Moyenne</b>	12-15	Oxydation <b>métabolites actifs</b>	15	anxiété, crise panique	Prudence: patients âgés, IH et patients obèses Interactions : CYP3A4	<b>TRANQUILISANTS</b>
<b>Bromazepam</b> Lexotanil (cpr)	1-4	<b>Rapide</b> (15-30min)	<b>Moyenne</b>	16-20	Oxydation et glucuroconjugaison <b>métabolites actifs</b>	8-30	anxiété	Prudence: patients âgés	
<b>Clorazépate</b> Tranxilium (caps)	0.5-2	<b>Rapide</b> (~15min)	<b>Longue</b>	non significat if (qqes min)	Oxydation <b>métabolites actifs</b>	30-150	anxiété, convulsions	Prudence : patients âgés (dose initiale doit être plus faible) Interaction : diminution du taux sanguin par les antiacides, CYP 3A4 et 2C19	
<b>Diazépam</b> Valium (cpr, amp)	0.5-3 (po) 1-2 (im) 1.5h (ir)	<b>Rapide</b> (1-5 min iv variable im; 3-7 min ir ~15min p os)	<b>Longue</b>	20-80	Oxydation <b>métabolites actifs</b>	50-100	anxiété, convulsions, sédation	Prudence : IR, patients âgés, IH, patients obèses et nouveaux-né (utiliser des petites doses et titrer en fonction de la réponse)	
<b>Diazépam</b> (clyst)									
<b>Lorazepam</b> Temesta (cpr, amp)	1-4 (po) 0.5-3 (im) 5-10 min (iv)	<b>Rapide</b> (15-30min)	<b>Moyenne</b>	10-20	conjugaison	-	anxiété, insomnie, sédation, convulsions	Prudence : IR sévère (1/2 vie prolongée)	
<b>Oxazépam</b> Seresta (cpr)	2-4	<b>Moyen</b> (0.5-1h)	<b>Moyenne</b>	8-10	conjugaison	-	anxiété, insomnie, sédation, convulsions sevrage alcoolique	Prudence : femme (élimination peut être retardée)	
<b>Clonazépam</b> Rivotril (amp, cpr, gttes)	1-4 (po) 3 (im)	<b>Rapide</b> (15-40min)	<b>Longue</b>	16-60	Oxydation et autres métabolites inactifs	-	convulsions	Prudence : IR utiliser des petites doses et titrer en fonction de la réponse Interactions : CYP 3A4	
<b>Clométhiazole</b> Distraneurine (caps, sir)	1-1.5	<b>Moyen</b> (2h caps) <b>Rapide</b> (sirop:20- 30min)	<b>Courte</b>	4-8	CYP métabolites inactifs	-	sédation, insomnie sevrage alcoolique	Prudence : patients âgés, cirrhotiques (1/2 vie prolongée) Interactions : CYP 3A4, 2A6	

# Benzodiazépines et analogues document Phel

Substance Spécialités liste Phel	Peak levels (heures)	Délai action	Durée D'action	1/2 vie (heures)	Voie métabolique et métabolites	1/2 vie des métaboli- te	Indications principales	Remarques
<b>Flurazépam</b> Dalmadom (cpr)	0.5-1	Rapide (~15min)	<b>Longue</b>	non significat if	Oxydation <b>métabolites actifs</b>	40-113	insomnie	Prudence : patients âgés (élimination des métabolites actifs est ralentie) Interactions : CYP 3A4, 2C9
<b>Midazolam</b> Dormicum (cpr, amp, in)	0.5-2 (po) 12 min (in) 1.5-5min (iv) 5-15min (im)	Rapide (20-30min)	Courte	1-6	Oxydation <b>1 métabolite actif</b>	1	sédation, insomnie convulsions	Prudence : IR sévère (adapter la dose), patients âgés, obèses, cirrhotiques et insuffisants cardiaques congestifs (élimination retardée) Interactions : CYP3A4
<b>Nitrazépam</b> Mogadon (cpr)	0.5-3	Moyen (20-60min)	Moyenne	16-55	nitro-réduction -	-	insomnies, convulsions	Prudence : patients âgés (élimination retardée)
<b>Triazolam</b> Halcion (cpr)	1-2	Rapide (15-30min)	Courte	1.5-5.5	Oxydation <b>1 métabolite actif</b>	4	insomie	Prudence : IR, IH (adapter dose) et patients obèses (1/2 vie augmentée) Interactions : CYP 3A4
<b>Flunitrazépam</b> Rohypnol (cpr)	0.75-2	Rapide (20-50min)	<b>Longue</b>	16-35	<b>métabolites actifs</b>	10-28	insomnie	Prudence: IR (adapter la dose) Informations : l'effet sédatif n'est pas corrélé avec la 1/2 vie
<b>Zolpidem</b> Zolpidem (cpr)	0.5-3	Rapide (30min)	Courte	1.5-4.5	Oxydation métabolites inactifs	-	insomnie	Prudence : patients âgés (1/2 vie prolongée), IH (adapter dose) Interactions : CYP3A4, 2C9, 1A2, 2D6, 2C19
<b>Zopiclone</b> Imovane (cpr)	1.5-2	Rapide (30min)	Courte	3.8-6.5	Oxydation <b>1 métabolite actif</b>	3.5-6	Insomnie	Prudence: patients âgés et IH (élimination retardée) Interactions : CYP3A4
<b>Hydrate de chloral</b> Nervifène (sol)	0.5	Rapide (15min-1h)	Moyenne	4-12	déshydrogénation <b>1 métabolite actif</b>	8-10	insomnie, anxiété	Prudence: patients en néonatalogie (élimination retardée) Contre indiqué : IR sévère

HYPNOTIQUES, SEDATIFS

Abréviations: IR = Insuffisance rénale, IH = insuffisance hépatique, po = per os, im = intramusculaire, ir = intrarectale, iv = intraveineux, in = intranasale ; Durée d'action : Courte = < 4h, Moyenne = 6-24h, Longue = >24h

Références: 1Micromedex 2015; 2 Virani, Bezchlibnyk-Butler et al., Clinical Handbook of psychotropic Drugs 2012, 19th edition; 3UpToDate 2015 ; 4SwissmedicInfo 2015; 5PIC News N° 31 : utilisation des benzodiazépines à l'hôpital, N. Schaad, 2002; 6F. Stiefel, A. Berney, C. Mazzocato, Psychopharmacology in supportive care in cancer: a review for the clinician I. Benzodiazepines. Support Care Cancer 7:379-385; 7J. Donzé, Breviamed: Bréviare clinique des médicaments, 2011; 8The renal Drug Handbook, Ashley and Currie, 3th edition, 2009; 9Bultin d'information CPM n°2-2005: Prescription des benzodiazépines à l'hôpital, CHUV-CPM02-2005; 10

Source:

[https://www.phel.ch/jcms/phel\\_19746/benzodiazepines-et-analogues-de-la-liste-phel](https://www.phel.ch/jcms/phel_19746/benzodiazepines-et-analogues-de-la-liste-phel)

# Effets indésirables

Court terme

Long terme

- 
- Performances psychomotrices
  - Somnolences, oubli, confusion
  - Vertiges
  - Faiblesse musculaire/Chutes
  - **Accidents de la route**
  - Dépression respiratoire (IV>PO)

- **Déficits cognitifs**
- **Troubles de la mémoire**
- Tolérance
- Dépendance physique

**▫ Sujet âgées: fracture de hanche : + 50%**  
**→ Sources d'hospitalisation et de mortalité**

**Mais aussi...**

- **Effet paradoxal (excitations, hallucinations, cauchemars)**

# Risques lors d'un arrêt brutal

**!Syndrome de sevrage!  
apparaît:**

- < 24 h après arrêt des BZD à demi-vie courte
- 48 h pour BZD demi-vie moyenne
- 5 à 10 jours pour BZD à longue demi-vie

Anxiété, insomnie, tremblements, nausée, manque d'appétit, transpiration, dépression, risque de crise d'épilepsie

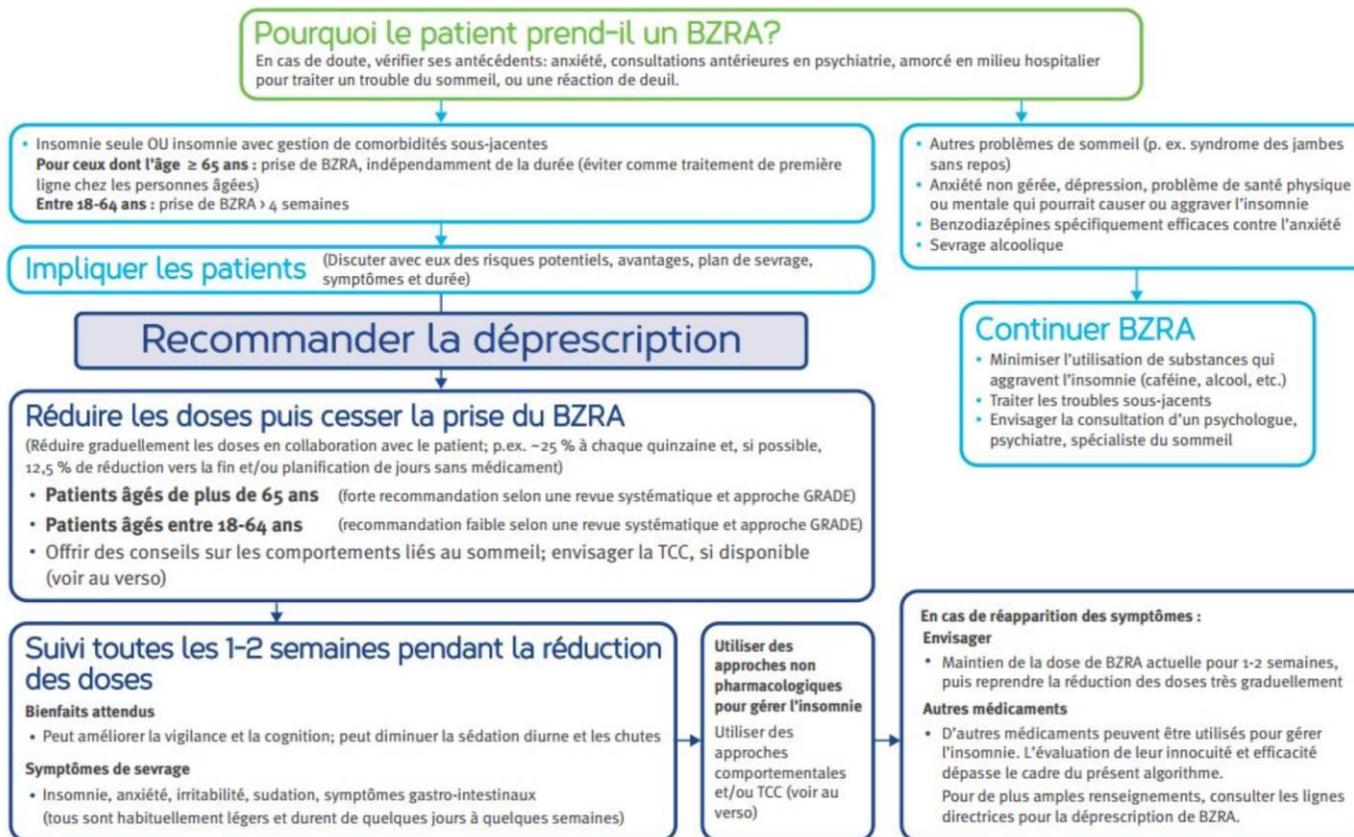
Durée: Quelques jours **à quelques semaines...**



# BDZ : Quand et comment desprescrire ?

Mars 2016

[deprescribing.org](http://deprescribing.org) | Algorithme de déprescription des benzodiazépines et "Z-drugs" (BZRA)



© Utilisation libre, avec citation des auteurs. Usage non commercial. Ne pas modifier ou traduire sans permission.

Document sous licence internationale Creative Commons Attribution-Non Commerciale-ShareAlike 4.0.  
Contact : [deprescribing@bnyere.org](mailto:deprescribing@bnyere.org) ou visiter le site [deprescribing.org](http://deprescribing.org) pour de plus amples renseignements.

Pottler K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski C, Welch V, Holbrook A, Boyd C, Swenson JR, Ma A, Farrell B (2016). Evidence-based clinical practice guideline for deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Unpublished manuscript.



deprescribing.org

INSTITUT DE RECHERCHE

Bruyère  
RESEARCH INSTITUTE



# Recommandations pratiques pour la prescription

## 1/2

- ✓ Favoriser d'autres stratégies non médicamenteuses:

### Rappels des premiers choix :

- Anxiété: Le traitement de fond<sup>2</sup>: Antidépresseurs ou prégabaline (**Lyrica®**). BDZ = traitement de la crise (4 sem. max.).
- Troubles du sommeil : Fiches sommeil:
  - ✓ Médecins :  
[https://www.pHEL.ch/jcms/pHEL\\_27253/probleme-de-sommeil-fiche-medecins-hrc](https://www.pHEL.ch/jcms/pHEL_27253/probleme-de-sommeil-fiche-medecins-hrc)
  - ✓ Soignants :  
[https://www.pHEL.ch/jcms/pHEL\\_27255/probleme-de-sommeil-fiche-soignants-hrc](https://www.pHEL.ch/jcms/pHEL_27255/probleme-de-sommeil-fiche-soignants-hrc)

1. Taylor D, Barns TRE, Young AH, South London and Maudsley NHS Trust. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry*. 13th edition. ed. Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons Inc.; 2018.

2. Riemann, D., Baglioni, C., Bassetti, C., Bjorvatn, B., Dolenc Groselj, L., Ellis, J. G., . . . Spiegelhalder, K. (2017). European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res*, 26(6), 675-700. doi:10.1111/jsr.12594

# Recommandations pratiques pour la prescription

## 2/2

- ✓ Si prescription justifiée: **une seule BZD**
- ✓ Commencer à la **posologie la plus faible**
- ✓ **Privilégier** molécule sans métabolite actif et glucuroconjuguée: **lorazepam** (Temesta<sup>®</sup>) et **oxazepam** (Seresta<sup>®</sup>)
- ✓ Prévoir **une durée limitée** de prescription (4 semaines max) et préférer «en réserve».
- ✓ Vérifier les interactions
- ✓ **Personnes âgées : Prudence !** (fragilité, polymédication, polymorbidité) : Commencer à moitié dose, et dose pleine très exceptionnellement (ex: zolpidem = 5mg)

# Aparté sur les ruptures d'approvisionnement en BDZ injectables

## Benzodiazépines administrées par voie injectable

	HORS-COMMERCE	EN COMMERCE			
	Tranxilium® (clorazépate)	Temesta® (lorazépam)	Valium® (diazépam)	Midazolam® (midazolam)	Rivotril® (clonazepam)
<b>Indications officielles</b>	Anxiété, agitation	Anxiété, agitation	Anxiété, agitation, sédation, convulsions, spasticité	Sédation	Convulsions
<b>Délai d'action</b>	court	moyen	court	court	court
<b>Temps de demi-vie</b>	30-150h avec les métabolites actifs	10-20h	30-80h avec les métabolites actifs	<2h	16-60h Pas de métabolites actifs
<b>Posologie habituelle</b>	Per os: 5-30 mg Injectable: 50-100 mg	Per os et injectable : 1-4 mg	Per os: 5-20 mg Injectable : 2-20 mg	Per os : 7.5-15 mg Injectable : 1-2.5 mg selon indications	Per os : 0,5-4 mg Injectable : 0,5-4 mg selon indications
<b>Biodisponibilité</b>	~ 90-95%	~ 90%	> 90%	~ 40-50%	~ 90%
<b>Administration</b>	Per os IM IVD lente et Perf. IV (uniquement SI adulte)	Per os IM IVD lente	Per os IM IVD lente et Perf. IV (urgences et SI adulte) Rectale	Per os IM IVD lente et Perf IV (urgences et SI adulte) SC (soins palliatifs) Rectale Intra-nasale	Per os IM (exceptionnelle) IVD lente et Perf IV SC (soins palliatifs) Notes :IM et SC : dilution avec soluté fourni à 0.5 mg/ml obligatoire !
<b>Remarques</b>	Perfusion non recommandée (absence d'informations sur la stabilité de Tranxilium dans les solutés pour perfusion. Risque: formation de précipité avec perte d'efficacité et administration du précipité.) ATTENTION: Reconstitution de la solution injectable exclusivement avec le solvant fourni.	IV: Administrer sur une voie centrale ou sur une grosse veine car très irritant. Excipients à effets notoires dans Temesta® injectable : alcool benzylique et propylène glycol.	IM : peu recommandée car absorption lente et irrégulière. Excipients à effets notoires dans Valium® injectable : benzoate/acide benzoïque, alcool benzylique, propylène glycol, éthanol.	Pédiatrie: Préférer la voie rectale à la voie IM (Évite douleur de l'injection).	IM : non recommandée : à réserver si voie IV impossible. IVD: Administration très lente, sur veine de gros calibre (pour éviter risque de thrombophlébite). Injections: Diluer obligatoirement ! Risques: formation de microcristaux, qui peuvent provoquer des microembolies s'il est injecté pur. Excipients à effets notoires dans Rivotril® injectable : acide acétique, éthanol, alcool benzylique et propylène glycol.

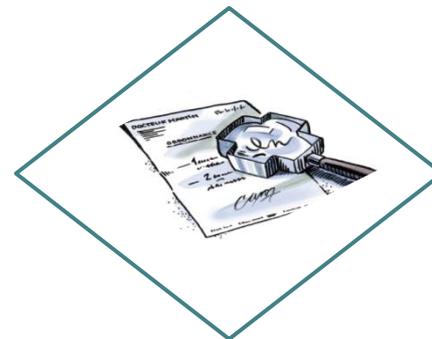
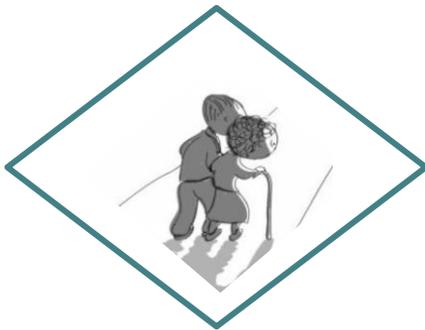
**Mise en garde générale sur l'injection des benzodiazépines:** Une administration trop rapide peut provoquer une hypotension et une dépression respiratoire. Pour plus de détails sur les modalités d'administration veuillez-vous référer à FAMI (RefMed®) ou appeler l'assistance pharmaceutique au 021 923 42 14  
Références: Compendium; FAMI (RefMed®); tableau des BZD PHEL

[https://www.phel.ch/jcms/phel\\_25700/benzodiazepines-administrees-par-voie-injectable](https://www.phel.ch/jcms/phel_25700/benzodiazepines-administrees-par-voie-injectable)

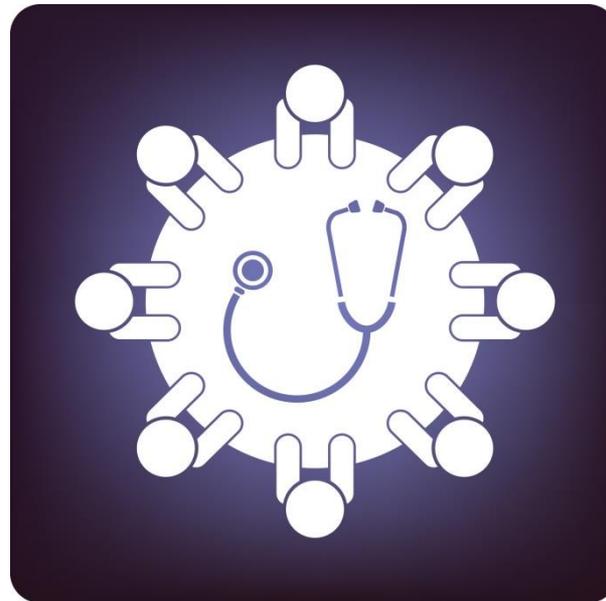
Temesta® injectable: encore en manque.

# Messages clés

- **Evaluer les bénéfices et les risques lors de l'introduction** ou de la poursuite du traitement
- **Anticiper la sortie de l'hôpital** et initier un arrêt dégressif
- Si la prescription après la sortie est justifiée: **une durée de traitement** selon l'indication de la prescription pour les ordonnances de sorties
- Discuter d'une possible déprescription d'un traitement au long cours
- **Une altération de la durée et de la structure du sommeil est inévitable chez le sujet âgé et ne justifie en principe pas de prescription médicamenteuse.**



# MERCI



**Assistance pharmaceutique de la Phel: 4214**