ARTICLE ACCRÉDITÉ

Un programme de déprescription et de sevrage progressif des benzodiazépines et Z-drugs est disponible en Belgique

Benzodiazepine and Z-drug deprescription and tapering program available in Belgium

DEBARGE M.-H.

Service de Psychiatrie, CHU HELORA-Hôpital de Mons

RÉSUMÉ

La consommation des benzodiazépines et apparentés (BZRA) en Belgique est l'une des plus élevée d'Europe. Bien que les BZRA ne soient pas indiqués en première intention dans l'insomnie chronique, ces traitements sont très couramment utilisés. Les BZRA à durée d'action intermédiaire et les Z-drugs ne sont indiqués qu'en deuxième intention après échec des thérapies cognitivo-comportementales, à la dose la plus faible et pour la période la plus courte possibles (maximum 1 semaine) chez l'adulte.

Les résultats d'une enquête de l'AFMPS (2020) sur la consommation des benzodiazépines dans l'insomnie révèlent que la majorité des patients se trouvent en situation de mésusage. Plus du 1/3 (38 %) présentent des signes de dépendance psychologique au traitement. Selon cette enquête, la plupart des personnes souffrant de dépendance tentent de stopper leur consommation mais sont souvent confrontées à des échecs.

Les risques liés aux BZRA sont en lien avec leurs mécanismes d'action. Leur utilisation incorrecte ou abusive est associée à de nombreux effets secondaires et peut entraîner tolérance et dépendance avec des conséquences particulièrement graves chez le sujet âgé en raison du risque accru de chutes et de fractures de hanche.

C'est dans ce contexte qu'une réflexion a conduit au développement d'un programme pluridisciplinaire de sevrage progressif des BZRA. Ce plan s'adresse aux patients présentant un usage chronique (à partir de 3 mois d'utilisation) des BZRA contre l'insomnie. L'objectif de ce plan de « sevrage » est d'obtenir l'arrêt total de la consommation ou de stabiliser le patient à une dose inférieure.

Rev Med Brux 2024 ; 45 : 46-50

Doi : 10.30637/2024.23-034

Mots-clés : insomnie, somnifères, benzodiazépines Z-drugs, dépendance, mésusage

ABSTRACT

The consumption of benzodiazepines and related drugs (BZRA) in Belgium is one of the highest in Europe. Although BZRAs are not indicated as first-line treatment for chronic insomnia, these treatments are commonly used. Intermediate-acting BZRAs and Z-drugs are only indicated as second-line treatment after failure of cognitive-behavioral therapy, at the lowest dose and for the shortest period possible (maximum 1 week) in adult.

The results of an FAMHP survey (2020) on the consumption of benzodiazepines for insomnia reveal that the majority of patients are in a situation of misuse. More than 1/3 (38 %) show signs of psychological dependence on treatment. According to this survey, most people suffering from addiction try to stop their use but are often facing failure.

The risks linked to BZRAs are related to their mechanisms of action. Their incorrect or abusive use is associated with numerous side effects and can lead to tolerance and dependence with particularly serious consequences in the elderly due to the increased risk of falls and hip fractures.

It is in this context that reflection led to the development of a multidisciplinary program for progressive weaning of BZRA. This plan is aimed at patients with chronic use (from 3 months of use) of BZRAs against insomnia. The objective of this "withdrawal" plan is to completely stop consumption, or to stabilize the patient at a lower dose.

Rev Med Brux 2024; 45: 46-50

Doi: 10.30637/2024.23-034

Key words: insomnia, sleeping drugs, benzodiazepines, Z drugs, dependence, misuse, weaning

INTRODUCTION

La consommation des benzodiazépines et apparentés (BZRA) est très élevée au niveau européen. Selon l'Agence nationale française de la Sécurité des Médicaments (ANSM), en 2015, 13,4 % de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine[1]. Des enquêtes belges de santé menées en 2013 et en 2018 ont estimé qu'environ 16 % de la population belge âgée de 15 ans et plus avait consommé un ou plusieurs psychotropes sur ordonnance au cours des deux semaines précédant l'enquête. Parmi ces médicaments, les BZRA étaient les plus couramment utilisés (12,4 %). L'usage des BZRA augmente progressivement avec l'âge et concerne à partir de 75 ans, un homme sur quatre et une femme sur trois[2]. Une enquête récente menée par l'AFMPS a mis en évidence une situation préoccupante : plus d'un 1/3 des patients présentaient des signes de dépendance psychologique au traitement. Selon cette enquête, la plupart des patients souhaitaient arrêter leurs traitements mais ces tentatives aboutissaient très souvent à des échecs[3]. Une autre étude révèle que « 95 % des utilisateurs à long terme ne parviennent pas à cesser leur consommation de benzodiazépines. Une brève intervention médicale ou paramédicale peut aider, mais le taux d'abstinence culmine à 40 %. Pour les utilisateurs à long terme, le retrait de l'utilisation de BZD est très difficile »[4].

BENZODIAZÉPINES ET Z-DRUGS : EFFETS ET RECOMMANDATIONS DANS L'INSOMNIE

Les benzodiazépines sont utilisées pour quatre propriétés : anxiolytique, hypnotique et sédative, antiépileptique et myorelaxante. Ce sont des agonistes des récepteurs GABA. Ils se lient à l'interface entre les sous unités α et γ. Leurs effets sont basés sur le renforcement des effets du GABA, un neurotransmetteur inhibiteur. Les Z-drugs sont chimiquement différentes et sélectives de la sous-unité α1 mais fonctionnellement identiques. On distingue les benzodiazépines de durée d'action courte (T1/2 ‹ 10h), moyenne (T1/2 10-20h) et longue (T1/2 › 20h).

Selon des recommandations européennes, les BZRA ne sont recommandés « qu'en deuxième intention si la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) pour l'insomnie n'est pas suffisamment efficace ou n'est pas disponible »[5]. Parmi les BZRA, aucun produit n'a l'indication « insomnie chronique ». Il est recommandé d'envisager l'administration d'une benzodiazépine à durée d'action intermédiaire ou d'une Z-drug à la dose la plus faible et pour la période la plus courte possibles (maximum 1 semaine) chez l'adulte. Les produits ayant une longue demi-vie doivent être évités. Les somnifères ne sont pas recommandés chez les personnes âgées en raison des effets indésirables et du risque accru de chutes et de fractures de hanche[4,6].

Les techniques cognitives comportementales pour l'insomnie TCC-I sont recommandées en première ligne dans les troubles du sommeil et l'insomnie à la fois sous forme isolée ou en comorbidité. « La TCC-I vise à améliorer le sommeil et à gérer les pensées dysfonctionnelles liées à l'anxiété de ne pas dormir telles que la restriction du sommeil, le contrôle des stimulus, l'intention paradoxale, la relaxation et la restructuration cognitive »[4]. Des études comparant des interventions TCC-I, la BZRA et un placebo pour l'insomnie chronique montrent toutes que la TCC-I était l'intervention la plus efficace pour le sommeil. La TCC-I augmente les chances de réussite du sevrage des BZRA[7].

RISQUES LIÉS À L'UTILISATION DES BENZODIAZÉPINES ET Z-DRUGS

Les BZRA peuvent entraîner de nombreux effets secondaires tels que des troubles mnésiques, de la confusion et une diminution de la vigilance. Les personnes âgées sont les plus vulnérables car ces médicaments peuvent entraîner des pertes d'équilibre, des chutes ou des fractures. On note que les Z-drugs ont les mêmes effets indésirables que les benzodiazépines : effets résiduels, dépendance et symptômes de sevrage. On rapporte des troubles de comportement comme du somnanbulisme et des conduites automatiques avec le zolpidem, surtout à des doses élevées.

Les benzodiazépines ont tendance à perdre leur efficacité au fil du temps (tolérance). L'usage prolongé de ces traitements engendrent une dépendance psychologique et/ou physiologique (dépendance physique) nécessitant la répétition de l'administration d'une substance pour éviter l'apparition des symptômes de sevrage. Les symptômes de sevrage se développent dans les heures jusqu'à quelques jours voire quelques semaines suivant l'arrêt ou la réduction de l'utilisation de benzodiazépines : hyperactivité autonome, tremblements, insomnie, nausées ou vomissements, hallucinations ou illusions visuelles, tactiles ou auditives transitoires, agitation psychomotrice, céphalées, anxiété, convulsions.

Les tentatives spontanées d'arrêt de la consommation provoquent un syndrome de sevrage chez 50 à 80 % des utilisateurs[8], caractérisé par une augmentation de l'insomnie ou de l'anxiété, de l'irritabilité, des maux de tête, des douleurs musculaires et abdominales, une hypersensibilité sensorielle, une perte de poids importante et des convulsions. La gravité des symptômes de sevrage dépend de divers facteurs tels que le type de benzodiazépine (T1/2), la dose, la durée du traitement et si le médicament est brusquement arrêté. Ces symptômes sont plus graves après le sevrage de BZD à demi-vie courte. Ces symptômes entraînent des rechutes, renforçant la dépendance psychologique[9].

Sevrage des benzodiazépines et Z-drugs

Malgré l'existence des effets délétères liés à l'utilisation prolongée, de nombreux patients poursuivent ces traitements à long terme. « Certains patients aimeraient stopper ces traitements, mais s'inquiètent de l'insomnie. Les personnes qui voudraient arrêter

de les prendre voient l'amélioration potentielle de la pensée et de la mémoire, de même que l'obtention d'un sommeil plus naturel. D'autres patients hésitent à arrêter, surévaluent l'effet thérapeutique et minimisent les risques »[3].

Compte tenu des risques d'effets indésirables associés à ces traitements, une réflexion a été menée en Belgique afin de permettre de mieux comprendre la situation et de proposer des solutions. C'est dans ce contexte que plusieurs enquêtes ont été menées. Les résultats ont servi de base au développement d'un programme de sevrage pluridisciplinaire.

UTILISATION DES BENZODIAZÉPINES EN BELGIQUE

Une enquête en ligne a été menée par l'AFMPS en mai 2020 sur l'utilisation des BZRA utilisés dans le cadre des troubles du sommeil[5] chez des patients adultes, ne séjournant pas dans un hôpital ou une maison de repos et de soins. L'objectif était d'identifier l'utilisation incorrecte/abusive, d'examiner le niveau de dépendance subjective et de savoir si les patients ont tenté des alternatives pour traiter leur insomnie. Les résultats montrent que la majorité des 550 participants se trouvent en situation de mésusage : 92 % des patients sont des utilisateurs à long terme (1 mois d'utilisation ou plus) et 84 % des utilisateurs à très long terme (6 mois d'utilisation ou plus). Parmi les patients âgés de plus de 65 ans, 84 % utilisent un somnifère depuis plus d'un an, contre 72 % dans les groupes d'âges plus jeunes. Plus d'un 1/3 (38 %) présentaient des signes de dépendance psychologique au traitement, 43 % d'hommes pour 36 % de femmes. Par ailleurs, 75 % des patients ont souhaité arrêter le traitement, 67 % ont déjà essayé d'arrêter et 46 % trouvaient très difficile voire impossible de l'arrêter. Cependant, 40 % des patients ne se sont jamais inquiétés de leur consommation de somnifères. La majorité des patients ont essayé des méthodes alternatives. Plus de 60 % des patients ont essayé des solutions non médicamenteuses : hygiène de sommeil, phytothérapie, homéopathie ou compléments alimentaires. La thérapie ou le soutien des proches ont été mentionnés par près de 20 % des patients. Près de la moitié des patients (48 %) utilisaient le zolpidem, le lormetazepam (23 %) et le lorazepam (12 %) étant les seuls autres produits mentionnés par plus de 10 % des patients.

Les résultats de cette enquête indiquent également une utilisation de doses quotidiennes inquiétantes pour certains patients. Si la prise d'une dose supérieure à celle recommandée ne concerne qu'une minorité de patients (16 %), 5 % déclarent prendre plus du double de la dose recommandée. Deux utilisateurs de zolpidem et un de zopiclone ont déclaré une dose quotidienne plus de dix fois supérieure à la dose recommandée. On constatait un pourcentage plus élevé de doses supérieures à celles recommandées dans les groupes d'âges plus jeunes (< 65 ans), 17 % contre 12 % pour les patients de 65 ans ou plus, et chez les hommes, 23 % contre 12 %.

DÉPRESCRIPTION

« La déprescription désigne le processus planifié et supervisé de *réduction de la dose* ou d'*arrêt* d'un médicament qui pourrait causer un tort ou ne plus être bénéfique. La déprescription vise à alléger le fardeau pharmacologique et à réduire les torts tout en maintenant, voire en améliorant la qualité de vie »[10].

PLAN DE SEVRAGE PROGRESSIF DES BENZODIAZÉPINES DISPONIBLE DEPUIS LE 1ER FÉVRIER 2023 EN BELGIQUE

Suite à différentes concertations entre médecins, pharmaciens, associations professionnelles (APB, SSPF) et autorités, un programme de sevrage progressif a été développé afin de réduire le mésusage des BZRA. L'objectif de ce plan « sevrage » est d'obtenir l'arrêt total de la consommation ou de la stabiliser à une dose inférieure à celle qu'utilise le patient, en s'efforçant d'atteindre le niveau le plus bas possible.

Le plan de sevrage s'adresse à des patients répondant aux critères suivants :

- Être âgé d'au moins 18 ans ;
- Utilisation chronique (≥ 3 mois) d'une seule BZRA en une seule prise par jour à une dose ne dépassant pas 3 fois la DDD (*Defined Daily Dose*). Si plusieurs benzodiazépines sont utilisées, il faut d'abord que le patient réduise sa consommation à une seule benzodiazépine. La conversion au diazépam peut être une option. La dose quotidienne maximale prescrite de diazépam est de 30 mg ;
- Avoir donné son consentement eHealth (partage des données relatives à la santé) ;
- Suivre le programme en milieu ambulatoire dans la même pharmacie de son choix durant toute la durée du programme.

Pour que le plan commence, le patient doit signer un formulaire d'accord[11] avec son médecin généraliste. Le patient amène ensuite ce formulaire à son pharmacien. Dans ce document, le médecin spécifie :

- Le nom de la molécule ;
- Le choix du sevrage en 5, 7 ou 10 paliers :
  - 5 paliers : 100 % – 80 % – 60 % – 40 % – 20 %
  - 7 paliers : 100 % – 80 % – 60 % – 40 % – 30 % – 20 % – 10 %
  - 10 paliers : 100 % – 90 % – 80 % – 70 % – 60 % – 50 % – 40 % – 30 % – 20 % – 10 % ;
- La durée des paliers : 10, 20 ou 30 jours.

La durée du plan peut être prolongée au maximum de 2 fois 30 jours pour un délai de maximum un an. Le médecin réalise une prescription de médicaments pour chaque palier ; cette prescription indique le nom de la molécule, le dosage (exprimé en mg ou % par rapport au dosage habituel), le nombre de gélules. Le pharmacien réalise des préparations magistrales avec réduction progressive des doses. Il peut le faire pour chaque molécule du tableau 1, en transformant la spécialité en gélules à raison d'un palier à la fois.

Le pharmacien peut avoir un entretien d'initiation avec le patient et un entretien de suivi. Le programme est remboursé par l'INAMI[12]. Le patient a à sa charge uniquement les conditionnements de la spécialité utilisée en pharmacie pour réaliser les préparations magistrales.

Tableau 1

Molécules autorisées pour la prescription d'un programme de sevrage remboursé, avec une dose journalière maximale durant les 3 derniers mois et le facteur de conversion pour le diazépam.

Liste alphabétique	Durée d'action	Dose maximale journalière (mg)	Facteur de conversion vers le diazepam
alprazolam	ML	3	× 10
bromazépam	ML	30	× 1
brotizolam	UC	0,75	× 40
clobazam	L	60	× 0,5
clorazépate	L	60	× 0,75
clotiazépam	ML	30	× 2
diazépam	L	30	× 1
ethylloflazépate	L	6	× 5
flunitrazépam	C	3	× 10
loprazolam	C	3	× 10
lorazépam	ML	7,5	× 5
lormetazépam	C	3	× 10
nitrazépam	L	15	× 1
nordazépam	L	45	× 1
oxazépam	C	150	× 0,3
prazépam	L	90	× 0,5
triazolam	UC	0,75	× 80
zolpidem	C	30	× 1
zopiclone	C	22,5	× 1,33

Source : CBIP

UC = durée d'action ultracourte (T1/2 ‹ 5h) ; C = courte durée d'action (T1/2 : 5 à 10h) ; ML = durée d'action mi-longue ou intermédiaire (T1/2 : 10 à 20h) ; L = longue durée d'action (T1/2 › 20h) (7).

En résumé, pour initier le programme

- Le formulaire d'accord[11] est complété et signé par le médecin et remis au patient ;
- Le patient remet le formulaire signé au pharmacien de son choix, qui le signe et le conserve ;
- Le pharmacien propose un entretien d'initiation et de suivi et l'accompagne tout au long du suivi.

CONCLUSION

Les troubles liés à l'utilisation des BZRA contre l'insomnie sont considérables, en particulier chez les personnes âgées. Les données actuelles semblent indiquer que la plupart des patients présentant un mésusage de ces produits souhaitent arrêter mais n'y parviennent pas. C'est dans ce contexte qu'une réflexion pluridisciplinaire a conduit au développement d'un programme de sevrage ambulatoire, disponible depuis le 1er février 2023. Il s'adresse aux personnes utilisant les BZRA de façon chronique contre l'insomnie et qui souhaitent réduire ou arrêter ces substances. Ce programme est initié par le médecin généraliste en collaboration avec le pharmacien du patient. Le retrait des BZRA chez les utilisateurs à long terme est très difficile. Afin d'augmenter les chances de succès de ce programme, des alternatives non médicamenteuses devraient être envisagées en priorité dans la prise en charge de problèmes de sommeil et de l'insomnie chez l'adulte.

Conflits d'intérêt : néant.

SCANNEZ CE QR-Code pour répondre aux questions et obtenir 0,5 point d'accréditation

BIBLIOGRAPHIE

1. ANSM Rapport (05/04/2017). Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France Avril 2017.
2. Gisle L, Drieskens S, Demarest S, Van der Heyden J. Santé mentale. Enquête de santé. Bruxelles, Belgique : Sciensano ; Numéro de rapport : D/2020/14.440/3 (2018).
3. AFMPS : Kiridis S, Sawchik J, Maenhaut N, Sabbe M, Wuillaume F, Hamdani J. Survey on the use of benzodiazepines and Z-drugs to treat insomnia in Belgium. Survey performed in 2020.
4. Chapoutot M, Peter-Derex L, Bastuji H, Leslie W, Schoendorff B, Heinzer R *et al.* Cognitive behavioral therapy and acceptance and commitment therapy for the discontinuation of long-term benzodiazepine use in insomnia and anxiety disorders. Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021;18:10222.
5. 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. 2017:675-700.
6. Folia Pharmacotherapeutica. (Consulté en ligne le 25/03/23). Juin 2019. [Internet]. Insomnie chez l'adulte. Une directive "evidence based" pour la première ligne. https://www.cbip.be/fr/articles/query?number=F46F06B
7. Natsky AN, Vakulin A, Chai-Coetzer CL, Lack L, McEvoy RD, Lovato N *et al.* Economic Evaluation of Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia (CBT-I) for Improving Health Outcomes in Adult Populations: A Systematic Review. Sleep Med Rev. 2020;54:101351.
8. Tyrer P, Owen R, Dawling S. Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. Lancet. 1983;1(8339):1402-6.
9. Lapierre YD. Benzodiazepine Withdrawal. Can J Psychiatry. 1981;26:93-5.
10. Pottie K, Thompson W, Davies S, Grenier J, Sadowski CA, Welch V *et al.* Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. Can Fam Physician. 2018;64(5):339-51.
11. APB. (Consulté en ligne le 25/03/23). Formulaire médecin patient pharmacien. [Internet]. https://www.apb.be/APB_LIBRARY/PUBLIC/Formulaire%20m%C3%A9decin%20patient%20pharmacien%20sevrage%20BENZO.pdf
12. INAMI. (Consulté en ligne le 25/03/23). Tarifs-Programme de sevrage aux benzodiazépines et produits apparentés à partir du 1er février 2023. [Internet]. https://www.inami.fgov.be/fr/themes/soins-de-sante-cout-et-remboursement/les-prestations-de-sante-que-vous-rembourse-votre-mutualite/prestations-de-soins-individuelles/honoraires-prix-et-remboursements/honoraires-prix-et-remboursements-programme-de-sevrage-aux-benzodiazepines-et-produits-apparentes-z-drug

Travail reçu le 28 avril 2023 ; accepté dans sa version définitive le 13 octobre 2023.

AUTEUR CORRESPONDANT :

M.-H. DEBARGE
CHU HELORA - Hôpital de Mons
Service de Psychiatrie
Boulevard Kennedy, 2 – 7000 Mons
E-mail : marie-helene.debarge@helora.be