

« Bon usage des hypnotiques »

Delphine Abadie, Maryse Lapeyre-Mestre et Anne Roussin

1- Rappel pharmacologique sur les principaux médicaments hypnotiques disponibles (mécanisme d'action, indications évaluées, pharmacocinétique et données de pharmacologie clinique)

2- Données factuelles concernant les caractéristiques de l'usage des hypnotiques dans la population, et les conséquences de cet usage.

Matinales de Pharmacologie Clinique, 12 Avril 2014

Qu'attend-t-on d'un médicament hypnotique ?

On distingue deux types d'insomnie chronique, l'insomnie primaire sans comorbidité et l'insomnie secondaire liée à une pathologie somatique ou psychique, à un trouble du rythme circadien, à des facteurs toxiques et/ou environnementaux (alcool, café, tabac, autres psychostimulants, médicaments, bruit...). L'âge du patient est à prendre en compte dans l'appréciation de la plainte d'insomnie.

Dans tous les cas d'insomnie, il convient de s'assurer que le patient insomniateur a bien compris et observe les règles essentielles concernant les horaires de coucher et de lever, les conditions d'environnement (bruit, lumière, température), le temps passé au lit, l'activité physique, la prise inopportune de stimulants.

La prescription d'hypnotiques ne doit s'inscrire que dans une stratégie à court terme. Une stratégie d'arrêt de ces médicaments doit être établie d'emblée avec le patient.

Quels sont les médicaments commercialisés avec l'indication hypnotique ?

-  **Hypnotiques**
 - Agonistes des récepteurs de la mélatonine : mélatonine
 - Antihistaminiques H1
 - ~~Antihistaminiques H1 + benzodiazépine~~
 - ~~Antihistaminiques H1 + méprobamate~~
- +  Benzodiazépines et apparentés

1- Circadin® (mélatonine) est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus. Liste II

2008: « Compte-tenu de la faiblesse des données cliniques d'efficacité présentées, la Commission de la Transparence a attribué un Service Médical Rendu Faible dans la prise en charge de l'insomnie primaire ».

➡ Non remboursable dans les indications de l'AMM.

2- Antihistaminiques H1 : doxylamine, prométhazine et alimémazine :

Effets recherchés liés à l'effet anti-H1 :

Essai clinique randomisé de doxylamine (15 mg) versus zolpidem (10 mg), chez 338 patients avec insomnie primaire : efficacité similaire des deux substances sur le sommeil après 2 semaines de traitement et pas de syndrome de sevrage (*Schadeck B, 1996*).
Pas de donnée d'efficacité d'un traitement plus long par la doxylamine dans l'insomnie chronique.

Effets indésirables liés :

1- à l'effet atropinique :

- CI : Antécédents personnels ou familiaux de glaucome aigu par fermeture de l'angle iridocornéen et Troubles urétrorprostatiques à risque de rétention urinaire.
- attention aux interactions médicamenteuses

2- à l'effet anti-H1 :

Doxylamine :



Alimémazine et prométhazine :



Mésusage et dépendance aux antalgiques codéinés et aux antiH1 sédatifs demandés spontanément à l'officine (*Roussin et al, Plos One, 2013*)

N° of case	Sex/Age (years)	Dose used daily (mg)	Duration of use (years)	Associated psychoactive drug	Adverse event: rebound insomnia associated to withdrawal	Has tried to decrease doses used but did not stop	Persistent desire or unsuccessful efforts to control doxylamine use
1	F/27	30	1.5		yes	no	yes
2	F/69	30	<0.5		yes	yes	yes
3	M/59	15	18		yes	yes	yes
4	F/70	15	4	clorazepate dipotassium-acepromazine-aceprometazine	missing data	missing data	missing data
5	F/81	15	2		yes	yes	missing data
6	M/35	15	0.5		yes	yes	missing data
7	F/51	15	0.5		yes	yes	missing data
8	F/42	15	0.5		yes	yes	desires to stop but it is not a major concern
9	F/56	15	<0.5		yes	yes	yes
10	F/45	15	<0.5		no	no	yes
11	M/45	15	<0.5		yes	yes	missing data
12	F/47	15	<0.5	escitalopram and alprazolam	yes	no	yes
13	F/MV	15	<0.5		yes	yes	missing data
14	F/59	15	<0.5		no	yes	missing data
15	F/88	15	0.5	zopiclone	yes	no	no
16	M/52	7.5	5		yes	yes	yes
17	M/62	7.5	5	zopiclone, meprobamate, and valproic acid	no	yes	yes
18	M/62	7.5	2 to 5		yes	yes	missing data
19	F/82	7.5	2		yes	no	no
20	F/66	7.5	2		yes	no	missing data
21	F/59	7.5	1.5		yes	no	no
22	M/58	7.5	<0.5		yes	yes	desires to stop but it is not a major concern
23	F/72	7.5	<0.5		yes	no	yes
24	F/82	4	2 to 5		never stopped	yes	missing data
25	F/56	4	2		no	yes	missing data
26	F/65	missing data	4	valerian-passiflora-hawthorn-horehound	yes	yes	yes

<p>Les BZD sont :</p> <p>sédatives anxiolytiques anticonvulsivantes amnésiastes</p>	<p>Les BZD entraînent :</p> <p>somnolence pharmacodépendance incoordination amnésie et suggestibilité</p>
--	--

ANXIOLYTIQUES

Diazépam - VALIUM®
Bromazépam - LEXOMIL®
Nordazépam - NORDAZ®
Oxazépam - SERESTA®
Chlorazépate - TRANXENE®
Clobazam - URBANYL®
Clotiazépam - VERATRAN®
Alprazolam - XANAX®
Loflazépate - VICTAN®
Prazépam - LYSANXIA®
Lorazépam - TEMESTA®

ANESTHESIQUES

Midazolam -

HYPNOTIQUES

Nitrazépam - MOGADON®
Lormétazépam - NOCTAMIDE®
~~Flunitrazépam - ROHYPNOL®~~
Temazépam - NORMISON®
Loprazolam - HAVLANE®
Estazolam - NUCTALON®

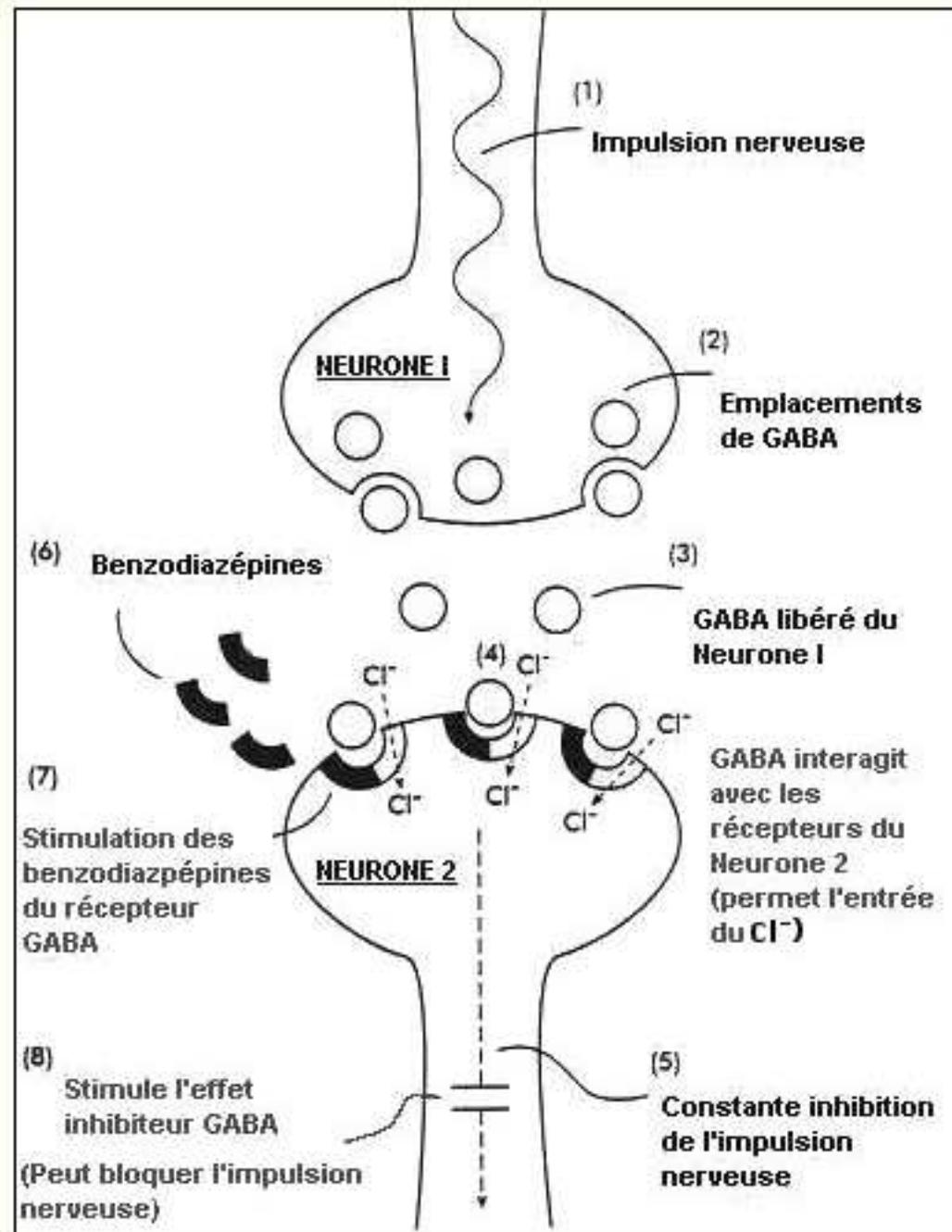
ANTICONVULSIVANT

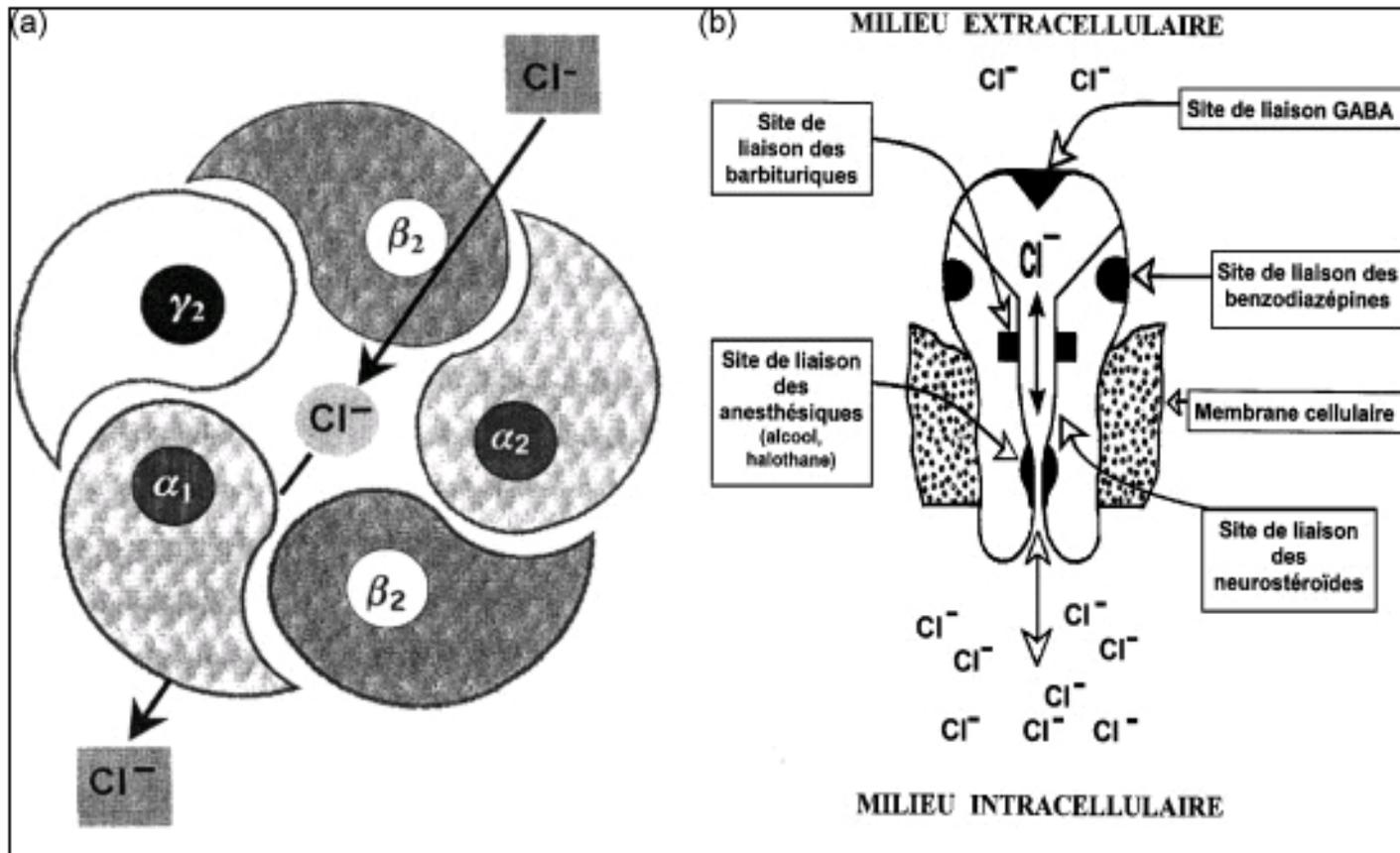
Clonazépam- RIVOTRIL®
Midazolam- BUCCOLAM®

MYORELAXANT

~~Tétrazépam - MYOLASTAN®~~

Heather Ashton
Clinique de
sevrage des
benzodiazépines,
UK





Représentation schématique du récepteur GABA_A. (a) Organisation en rosette du récepteur. (b) Vue latérale du récepteur et sites de liaison de différents médicaments.

(P. Landry et al., *Annales médico-psychologiques* Volume 166, numéro 7 pages 585-594 (août 2008))

La liaison d'une benzodiazépine à la sous-unité α_1 , localisée surtout dans le tronc cérébral : sédation

liaison avec la sous-unité α_2 , localisée dans le système limbique : réponse anxiolytique

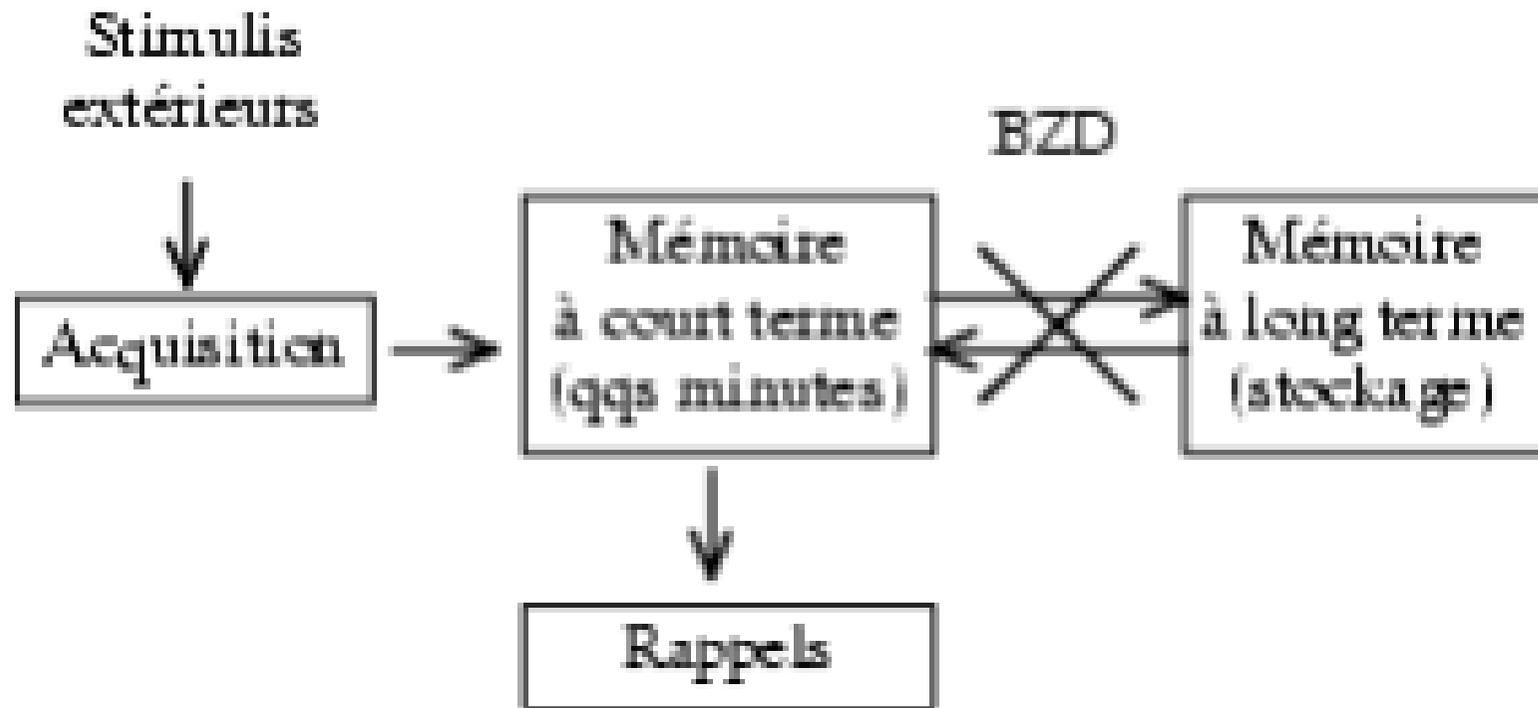
L'effet anxiolytique s'accompagne également d'une facilitation de l'action par levée de l'inhibition anxieuse.

L'effet sédatif est soumis à une tolérance rapide, et s'atténue habituellement après quelques jours de traitement.

La participation de l'effet sédatif à l'anxiolyse ne peut être écartée.

Tous les produits capables d'augmenter la transmission GABA-ergique possèdent une activité **anticomitiale**

L'effet myorelaxant est lié à l'action inhibitrice centrale des benzodiazépines sur le contrôle du tonus musculaire : effet dose dépendant, observé surtout à des posologies importantes



Effets des BZD sur la mémorisation

D'après site web, Pharmacorama

Syndrome amnésie-automatisme

- Début de traitement (BZD effet rapide à forte dose)
- comportement automatique, désinhibition, amnésie antérograde
- triade automatisme/désinhibition/amnésie déclenchée le plus souvent par un réveil imprévu, peu de temps après la prise de la bzd hypnotique

➤ **Soumission chimique**

Réactions paradoxales

- Chez certains sujets
- irritabilité, agressivité, excitation, confusion, hallucinations
- Euphorie avec instabilité psychomotrice
 - même avec les molécules non benzodiazépiniques (zolpidem)

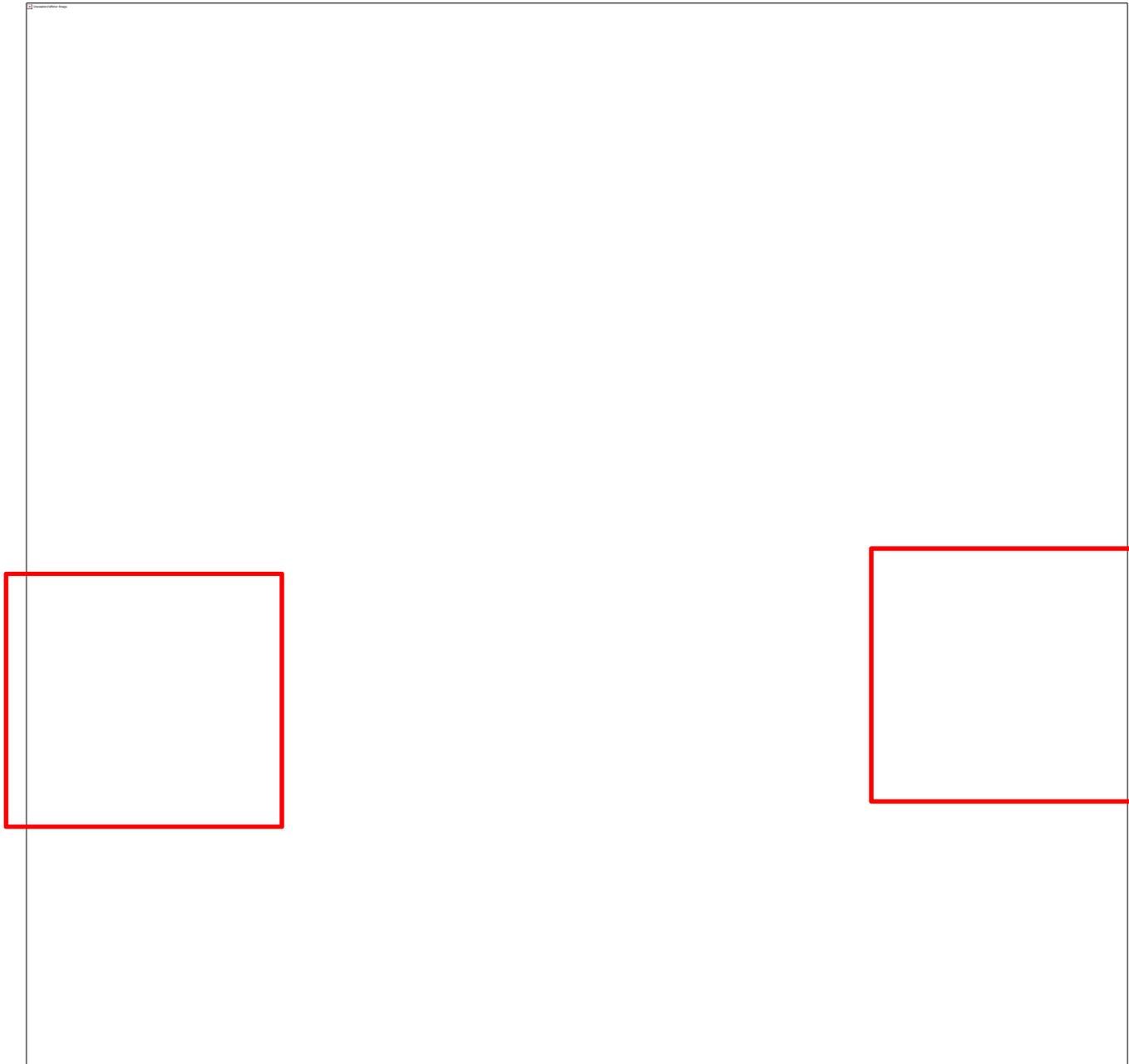
Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines

Pour la plupart des benzodiazépines per os, l'effet apparaît 30 minutes à deux heures après leur ingestion.

LIPOSOLUBILITE ET DUREE D'ACTION

La grande affinité des benzodiazépines pour les lipides favorise non seulement leur distribution dans le cerveau mais également leur redistribution vers les tissus adipeux périphériques.

TRANSFORMATION EN METABOLITES ACTIFS ET DUREE D'ACTION



Caractéristiques pharmacocinétiques des BZD

(P. Landry et al., Annales médico-psychologiques Volume 166, numéro 7 pages 585-594 (août 2008)) + rapport ANSM)

Nom générique	Début d'action	Liposolubilité ^[39] a	Demi-vie (heure)	Métabolites actifs
Alprazolam	1–2 heures	0,54	9–20	Oui
Bromazépam	0,5–4 heures	0,24	8–30	Non
Chlordiazépoxyde	1–4 heures	–	4–29	Oui
Clonazépam	1–4 heures	0,28	19–60	Non
Clorazépate	0,5–2 heures	0,79	1,3–120	Oui
Diazépam	1–2 heures	1,00	30–200	Oui
Flurazépam	0,5–1 heures	–	40–250	Oui
Lorazépam	1–6 per os 45–	0,48	8–24	Non
Lormétazépam			10h	Non (de longue durée)
Loprazolam			3- 15h	Oui
Midazolam	0,5–1minutes intraveineuse	–	1–4	Oui
Nitrazépam	0,5–7 heures	0,29	15–48	Oui
Oxazépam	1–4 heures	0,45	3–25	Non
Témazépam	2,5 heures	0,50	3–25	Non
Triazolam	1–2 heures	0,64	1,5–5	Non
Zolpidem (zopiclone)	0.5		0.7-3 (5)	Non

■ Action courte ($T_{1/2} < 5$ heures), intermédiaire ($T_{1/2} = 5$ à 24 heures) ou longue ($T_{1/2} > 24$ heures). La demi-vie des métabolites actifs peut contribuer à la durée d'action de la molécule mère. **$\frac{1}{2}$ vie \neq temps d'élimination**

■ Les benzodiazépines avec des métabolites actifs peuvent s'accumuler et causer plus d'effets indésirables, notamment, au niveau mnésique à moyen et long terme que les molécules sans métabolites actifs.

CONSOMMATION CHRONIQUE DES BENZODIAZEPINES

- Tolérance rapide aux effets sédatifs
- Réapparition de l'anxiété à l'arrêt du traitement
- Sevrage désagréable
- Peur d'arrêter le traitement
- Non-précision de la durée du traitement par le médecin
- « effet planant », de détachement de la réalité

-pharmacodépendance, fréquente dès que les traitements dépassent quelques semaines, avec dépendance psychique et physique.

-La tolérance pourrait être due à un changement induit au niveau des récepteurs.

- Le syndrome de sevrage peut survenir très vite avec des dérivés à demi-vie courte et se manifeste sous forme d'irritabilité et d'agressivité ; avec les autres dérivés, il peut être sévère avec tremblements, vertiges et surtout anxiété aiguë, insomnies et parfois convulsions, voire hallucinations.

Syndrome de sevrage des benzodiazépines

Céphalées, douleurs et faiblesse musculaires, agitation, tremblements, anorexie, nausées, sueurs, diarrhée, rebond d'anxiété prononcé, rebond d'insomnie, irritabilité, cauchemars,

Plus sévèrement : changements d'humeur, dépression, dépersonnalisation, désorientation, hallucinations, psychose paranoïde, hypersensibilité au bruit, à la lumière, paresthésies, dysgueusie (impression de goût métallique), hyperthermie, rhabdomyolyse, délirium et/ou convulsions.

Usage des benzodiazépines hypnotiques dans la population Française

Caractéristiques et conséquences

Combien de Français
consomment des
benzodiazépines
hypnotiques?



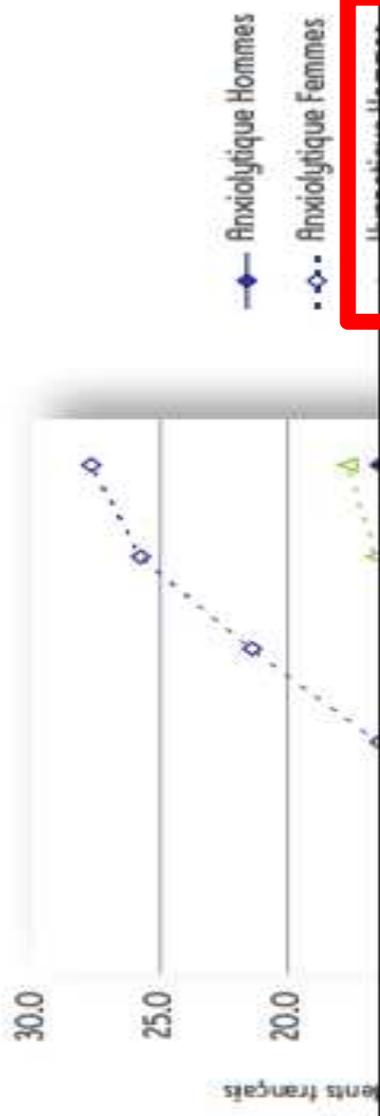
En 2012:

- 6,6 % de la population Française

- Soit **4,2 MILLIONS DE FRANÇAIS**

Quel est le profil type de
l'utilisateur d'hypnotiques
(BZD et apparentés)?

Figure 13: prévalence d'utilisation d'un traitement par benzodiazépine en 2012



Facteurs associés à l'utilisation de benzodiazépines et apparentés

Résidents de maisons de retraite

Etude IQUARE

- ❑ *Etude réalisée dans 175 maisons de retraite sur 6275 résidents tirés au sort, ayant pour objectif d'évaluer les facteurs associés à l'exposition aux BZD et apparentés**
- ❑ Principaux résultats:
 - ❑ Age moyen des patients: 86 ans, majoritairement des femmes (74%)
 - ❑ **Plus de la moitié (53%) des pensionnaires exposés à une BZD ou apparenté**
 - ❑ **Facteurs significativement associés à l'exposition aux BZD et apparentés:**
 - ❑ **Présence d'une pharmacie à usage intérieur dans l'établissement**
 - ❑ **Avoir été hospitalisé au cours de l'année précédente**
 - ❑ Autres: être une femme, avoir des troubles du comportement...
 - ❑ **Moindre exposition des déments par rapport aux non déments**

* De Souto Barreto et al, JAMDA, 2013, 14, 29

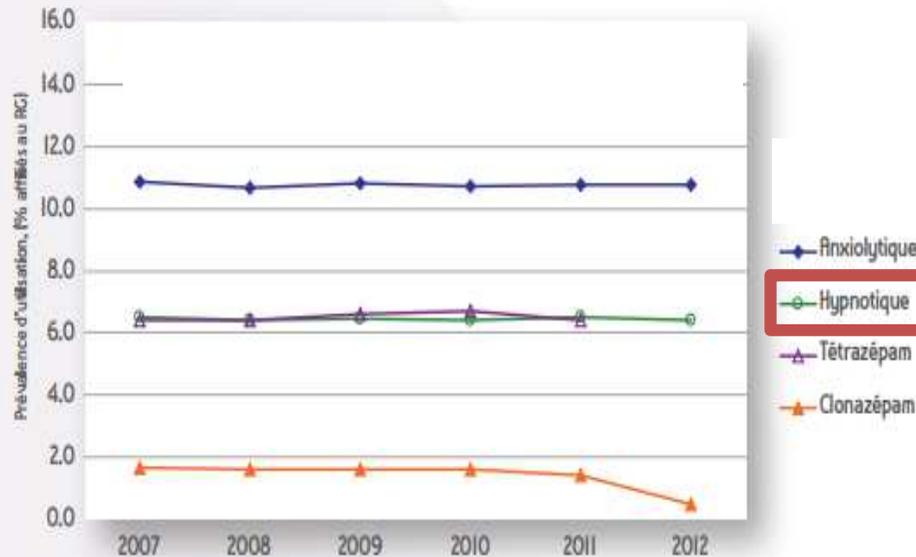
La consommation de
benzodiazépines hypnotiques
a-t-elle varié au cours de ces
dernières années?

Nombre de patients exposés aux BZD hypnotiques

Figure II : évolution de la prévalence annuelle d'expositi ne ou app de 2007 à 2012 (sujets affiliés au régime général (RG) un



1 patient sur 5 prend à la fois BZD hypnotique + BZD anxiolytique

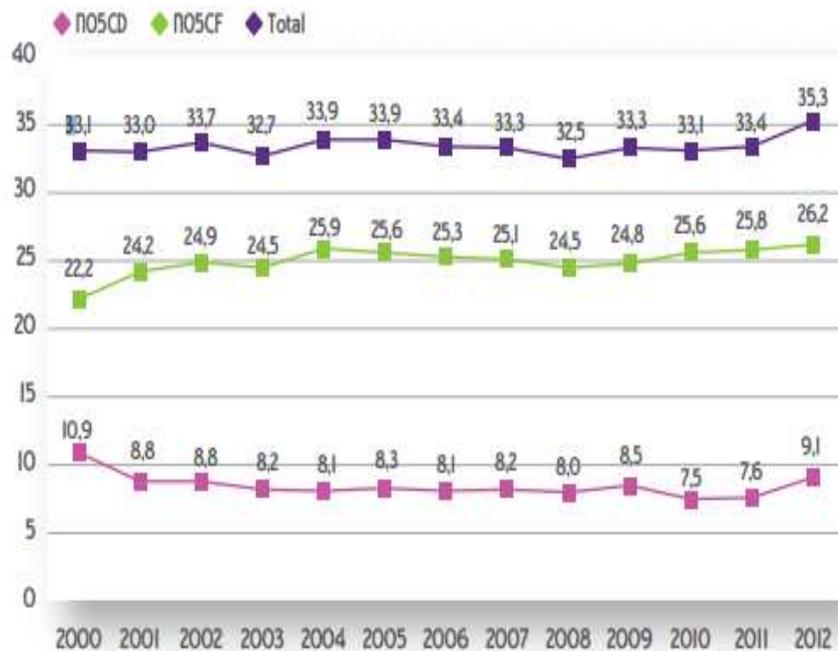


Nombre de patients exposés stable

Quantité consommée de BZD hypnotiques

⇒ Les benzodiazépines hypnotiques

Figure 10 : consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j) - (N05CD : benzodiazépines hypnotiques, N05CF : zopiclone et zolpidem)



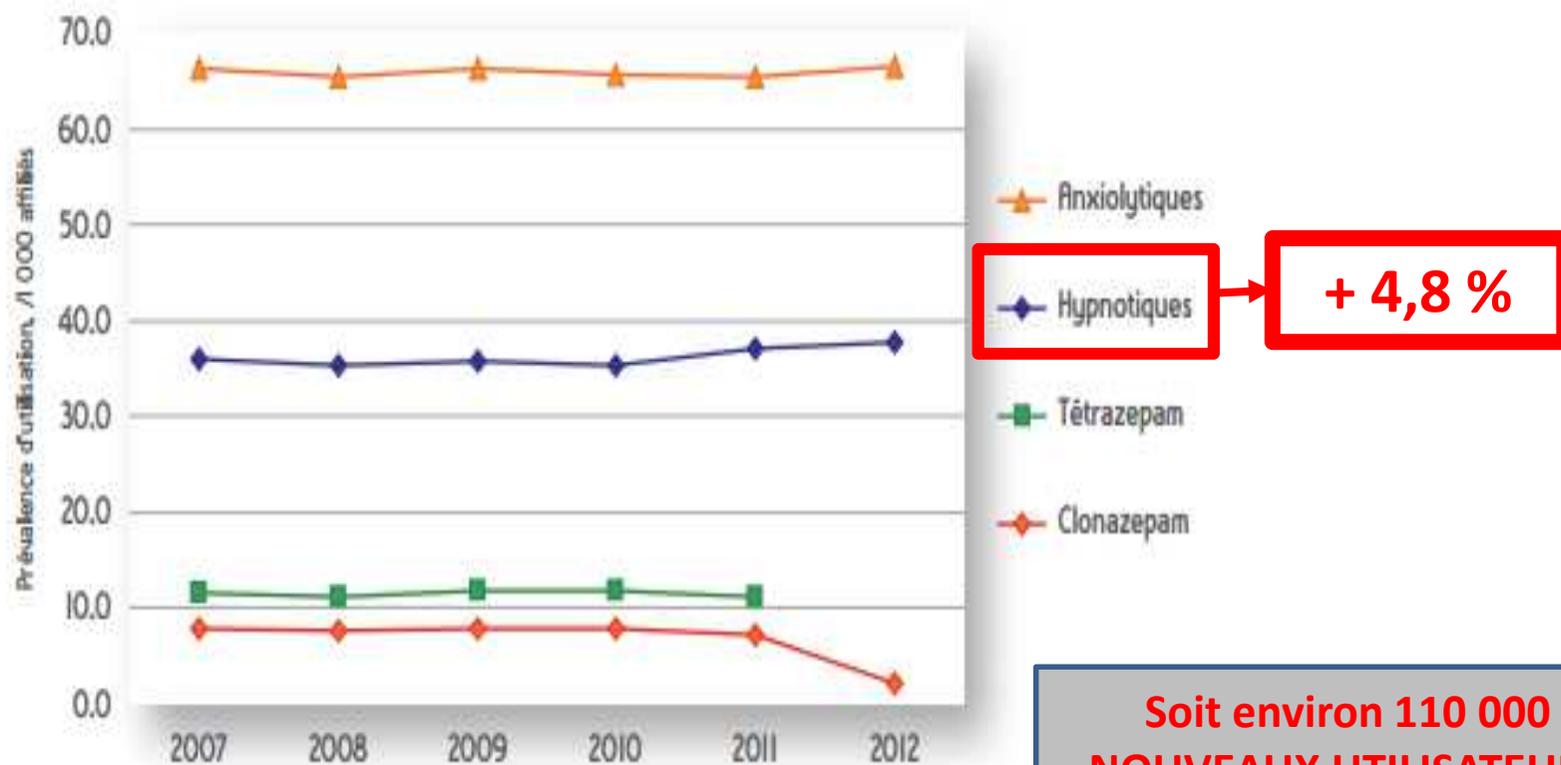
→ En 2012, niveaux de consommation les plus élevés jamais atteints depuis 12 ans pour les apparentés aux BZD

Total

Apparentés aux BZD : zopiclone et zolpidem

BZD hypnotiques

Figure I4 : évolution de la prévalence des utilisateurs « réguliers »



**Soit environ 110 000
NOUVEAUX UTILISATEURS
« REGULIERS »!**

Les **doses recommandées** d'hypnotiques de type benzodiazepines et apparentés sont elles respectées?

35% des utilisateurs « réguliers » → doses supérieures à celles recommandées dans l'AMM

Utilisation en France des hypnotiques de type benzodiazépines et apparentés

Ce qu'il faut retenir...

- Beaucoup de patients traités,
- Pendant des durées trop longues,
- A des posologies trop importantes.

Usage des benzodiazépines
hypnotiques dans la
population Française
Caractéristiques et conséquences

**Quels sont les effets
indésirables les plus
fréquemment rapportés avec
les benzodiazépines
hypnotiques?**

Figure 19: principaux EIGs rapportés pour les benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques



Effets résiduels sur le réveil

Le réveil matinal peut être rendu difficile avec les hypnotiques, quels qu'ils soient.

benzodiazépines à demi-vie courte :

- rebond d'anxiété diurne
- humeur dépressive
- rebond d'insomnie au petit matin.

Quels sont les facteurs de
risque de chute sous
benzodiazépines?

Benzodiazépines et chutes

- Age?
 - Risque très souvent rapporté pour la personne âgée
 - Or nombreux autres facteurs de risque présents dans cette population
 - Mais existe aussi (et surtout!) chez les jeunes!*
 - Etude portant sur les médicaments impliqués dans les chutes rapportées au réseau Français des CRPV
 - Risque de chute avec les benzodiazépines ayant une demi-vie longue
 - × 6,6 (IC95%: 3,1-14) chez les moins de 65 ans
 - × 4,4 (IC95%: 2,2-8,6) chez les 65 -80 ans
 - × 2,4 (IC95%: 1,3-4,3) chez les plus de 80 ans
- Initiation/modification du traitement

Dose

**Pharmacoepidemiology and drug safety, 2005, 14, 11*



Les apparentés aux benzodiazépines (zopiclone, zolpidem) sont aussi concernés!

Les BZD augmentent-elles
le risque de **démence**?

Benzodiazépines et **démence**

- Résultats controversés
- Biais protopathique
- Aucune étude réalisée chez les jeunes

Quoi qu'il en soit, à éviter autant que possible chez le dément!

Quels sont les risques des
benzodiazépines sur la
conduite automobile?

Benzodiazépines et conduite automobile (1/3)

- Mise en évidence dans plusieurs études internationales d'un **lien positif entre consommation de BZD et risque d'accident de la route**
 - Risque présent à tout âge
- Récente étude Française visant à évaluer le lien entre la prise de benzodiazépines hypnotiques et le risque d'accident de la route *
 - Analyse ayant porté sur 72 685 conducteurs impliqués dans un accident de la route entre 2005 et 2008, dont 34 896 jugés « responsables »
 - 282 conducteurs exposés aux benzodiazépines jugés « responsables »
 - **Risque d'être responsable d'un accident de la route multiplié par 1,39 (IC95% 1,08-1,79) en cas d'utilisation de BZD hypnotiques**

* *Orriols et al, Clin Pharm Ther, 2011, 89, 595*

Benzodiazépines et conduite automobile (2/3)

FDA U.S. Food and Drug Administration
Protecting and Promoting *Your* Health

Home Food

Drugs
Home Drugs

Drug Safety and Information

- Drug Alerts and Recalls
- Importing Prescription Drugs
- Medication Guides
- Drug Safety Communications
- Drug Shortages
- Postmarket Drug Safety Information for Patients and Providers
- Information by Drug Class
- Medication Errors
- Drug Safety Podcasts
- Safe Use Initiative
- Drug Recalls
- Drug Supply Chain Integrity
- Multistate outbreak of fungal meningitis and other infections

Le lendemain de la prise du zolpidem

- Evaluation de la conduite sur simulateurs
- Dosages sanguins du zolpidem

→ **EFFET REMANENT DU ZOLPIDEM SUR LA VIGILANCE AVEC ALTERATION DE LA CONDUITE**

Safety Communication issued 5-14-2013.

Safety Announcement	Drug Facts	Additional Info for Patients	Additional Info for Health Care Professionals
Data Summary	Dosing Recommendations	Insomnia Medicines	

Safety Announcement

[1-10-2013] The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is notifying the public of new information about zolpidem, a widely prescribed insomnia drug. FDA recommends that the bedtime dose be lowered because new data show that blood levels in some patients may be high enough the morning after use to impair activities that require alertness, including driving. Today's announcement focuses on zolpidem products approved for bedtime use, which are marketed as generics and under the

Benzodiazépines et conduite automobile (3/3)

- Ré-évaluation au niveau européen en Juillet 2013 **des médicaments à base de zolpidem (STILNOX et génériques)** du fait du risque d'accidents de la circulation et de somnambulisme
- Modification du RCP
 - la dose doit être prise en une seule fois,**
 - le médicament ne doit pas être réadministré au cours de la nuit,**
 - la dose la plus faible possible doit être utilisée et elle ne doit pas excéder 10 mg/jour,
 - le médicament doit être pris au moment du coucher avec un intervalle de 7 à 8 heures avant la conduite de véhicules.

Informier le patient

En cas d'insomnie chronique, il faut recommander un traitement discontinu et informer le patient de la nécessité d'une prise en charge médicale ne se limitant pas à l'administration d'un médicament sédatif.

Lorsque le sujet ne se couche pas immédiatement après l'ingestion du médicament, l'effet sédatif peut être responsable d'accidents ou de chutes, surtout chez les sujets âgés.

En cas d'arrêt du traitement, avertir le patient qu'il est possible que son sommeil soit altéré la nuit suivant l'arrêt. Il doit persister pour éviter de devenir dépendant de ce médicament.

PHARMACODEPENDANCE AU ZOLPIDEM

La survenue d'une pharmacodépendance n'a pas été rapportée lorsque le zolpidem est utilisé à dose thérapeutique et pendant des périodes brèves, inférieures à quelques semaines.

Néanmoins, ce risque existe en cas d'usage à forte posologie et/ou en cas d'administration prolongée. Des cas de toxicomanie au zolpidem ont été rapportés.

La pharmacodépendance au zolpidem serait proche de celle décrite avec les benzodiazépines. Elle serait favorisée par l'existence d'une toxicomanie ou d'une consommation excessive d'alcool. En cas d'arrêt brutal du zolpidem, il existe un risque de survenue de manifestations de sevrage : insomnie, anxiété, irritabilité, myalgies ; dans les cas graves : confusion mentale, dépersonnalisation, hallucinations et crises convulsives.

CONCLUSION

- **Utilité et importance des BZD et apparentés dans l'arsenal thérapeutique**
- **rapport bénéfice/risque favorable**
- **prescriptions et dispensations inappropriées des BZD constituent un des éléments importants du mésusage**