

**UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES**

ANNEE: 2014

THESE 2014 - TOU3 - 2062

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
Par

Melle Marie GRAVIER
Née le 23 octobre 1989 à ALBI (81)

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Toulouse le 11 septembre 2014

USAGE ET MESUSAGE DES BENZODIAZEPINES ET APPARENTÉES
A VISEE HYPNOTIQUE – CAS PARTICULIER DE L'ARRET DE
COMMERCIALISATION DU ROHYPNOL®

Directeur de thèse : Madame le professeur Frédérique FALLONE

JURY

Président : Madame le professeur Catherine MULLER
1^{er} assesseur : Madame le professeur Frédérique FALLONE
2^{ème} assesseur : Madame le docteur HEREDIA RODIER
3^{ème} assesseur : Monsieur le docteur Axel BARTHES

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord Madame Fallone pour avoir accepté d'être ma directrice de thèse et de m'avoir proposé ce sujet sur le Rohypnol®.

Je remercie Madame Muller de me faire l'honneur d'être la présidente de mon jury pour cette thèse et pour vos enseignements très instructifs pendant mes années d'études.

Je remercie mon maître de stage de 6^{ème} année, Monsieur Barthès d'avoir bien voulu faire parti de mon jury et pour tout ce qu'il m'a appris sur le métier de pharmacien.

Je remercie le Docteur Régine d'avoir bien voulu m'accueillir dans les locaux de l'ANPAA à Toulouse et de m'avoir informé sur les entretiens avec des personnes addictes.

Je remercie le Docteur Heredia-Rodier pour son entretien concernant la prise en charge des patients qui mésusent les benzodiazépines à l'hôpital Marchant.

Merci à toute l'équipe de la pharmacie Barthès pour votre soutien dans la réalisation de ce travail et pour votre sympathie.

Merci à tous les pharmaciens et membres des autres pharmacies où j'ai pu travailler et où j'ai été accueilli pour des stages durant mes études.

Merci à mon chéri d'être auprès de moi et de l'attention que tu me portes.

Merci à mes parents de m'avoir bien entourée durant toutes ses longues années de pharmacie et d'avoir toujours cru en moi.

Merci à mon frère Nicolas d'avoir toujours été là et bon courage pour me supporter 24h/24 pendant 1 an.

Merci à mes grands parents pour votre soutien et surtout merci mamie de m'avoir toujours faits de très bons plats et desserts.

Merci à mes taties pour votre soutien et encouragement, même si à cause de vous, j'ai l'audition qui baisse.

Merci à tous mes cousins et cousines. Toujours de très bons moments passés avec vous.

Merci à ma binôme Louise pour ses appels interminables et sa joie de vivre.

Merci à Fanny et Mireille, futures PH, pour leur amitié passée et future et surtout merci mimi d'avoir eu le courage de relire ma thèse en entier.

Merci à « ma jumelle » Marie, pour toutes ces années de bonheurs et de m'avoir hébergé à chaque fois sur Toulouse.

Merci Lisa, Bastien, et Anne-laure d'avoir partagé une expérience formidable avec vous au Togo lors de nos études.

Merci à Hélène, ma voisine d'exams depuis la première année, pour ta gentillesse.

Merci à Anne de me supporter depuis le collège. Maintenant on est pharmaciennes ensemble !

Merci à Marie, l'osthéo pour ton soutien dans les bons et mauvais moments. Je sais que tu seras toujours là pour moi.

Merci à mes nouveaux consœurs et confrères pharmaciens de ma promotion pour ces bons moments passés ensemble et vive la série A!

Merci Angélique, Céline, Marion et Elodie pour ces moments inoubliables.

Merci à tous les membres du CF d'Ambialet d'avoir pu décompresser avec vous.

Merci à tous mes amis de l'escalade pour ces journées mémorables sur les falaises.

Thanks a lot my friends around the world for have good times with you.

Merci à tous mes amis d'enfance d'avoir été toujours présent et de m'avoir fait changer les idées dans les moments difficiles.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES.....	6
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	7
INTRODUCTION	9
1. LE SOMMEIL	10
1.1. DEFINITION DU SOMMEIL	10
1.2. LES DIFFERENTES PHASES DU SOMMEIL	11
1.3. DEFINITION DE L'INSOMNIE.....	13
1.4. CLASSIFICATION DE L'INSOMNIE.....	13
1.5. LE DIAGNOSTIC DES TROUBLES DU SOMMEIL	17
1.6. LA PRISE EN CHARGE.....	19
1.7. LES TRAITEMENTS POSSIBLES	23
a) Antihistaminiques sédatifs:.....	23
b) Antidépresseurs sédatifs :	24
c) Mélatonine :.....	24
d) Les thérapies cognitives et comportementales (TCC):.....	25
e) Phytothérapie :	28
f) Aromathérapie :.....	32
g) Homéopathie :.....	33
h) L'acupuncture :.....	34
i) La photothérapie :	34
j) Les compléments alimentaires :	35
k) La gemmothérapie	35
l) L'oligothérapie	36
2. BENZODIAZEPINES ET APPARENTÉES A USAGE HYPNOTIQUE.....	37
2.1. DEFINITION	37
2.2. STRUCTURES CHIMIQUES.....	38
2.3. PHARMACOCINETIQUE	39
2.4. INDICATIONS.....	41
2.5. MECANISME D'ACTION	42
2.6. BENZODIAZEPINES APPARENTÉES (Z-DRUGS).....	46
2.7. EFFETS INDESIRABLES.....	49
a) Effets indésirables liés au médicament	49
b) Effets indésirables liés à l'individu	52
2.8. TOLERANCE, PHARMACODEPENDANCE ET SEVRAGE	54
2.9. CONTRE INDICATIONS ET PRECAUTIONS D'EMPLOI.....	64
2.10. LES PATIENTS VULNERABLES.....	65
2.11. INTERACTIONS.....	69
2.12. MISE SUR LE MARCHE DES BENZODIAZEPINES	70
2.13. CONSOMMATION DE BENZODIAZEPINES EN FRANCE DEPUIS LES ANNEES 2000 .	72
2.14. BENEFICES/RISQUES DES BENZODIAZEPINES.....	79

3. LES DERIVES D'UTILISATION DES BENZODIAZEPINES.....	84
3.1. DEFINITIONS DES PRINCIPALES DERIVES D'UTILISATION	84
3.2. LES CONSEQUENCES DE LA CONSOMMATION NON THERAPEUTIQUE DES BENZODIAZEPINES.....	85
3.3. LE SUIVI DE CES DERIVES PAR L'ADDICTOVIGILANCE ET LE CEIP	87
3.4. IMPACT SUR LA SANTE PUBLIQUE.....	89
3.5. LES MESURES PRISES POUR LUTTER CONTRE LE MESUSAGE ET LE DETOURNEMENT DES BZD.....	91
3.6. ROLE DU PHARMACIEN.....	92
4. ROHYPNOL® : LES RAISONS DE SON ARRET DE COMMERCIALISATION	100
4.1. HISTORIQUE	100
4.2. UTILISATION THERAPEUTIQUE DU FLUNITRAZEPAM	103
4.3. ABUS ET USAGES DETOURNES	106
a) <i>Evaluation de l'abus et du détournement du Rohypnol® en France</i>	107
b) <i>Les raisons de l'abus et du détournement du Rohypnol®</i>	109
c) <i>Profil des usagers du Rohypnol® de manière abusive et mode de consommation:</i>	117
d) <i>Les conséquences de l'abus et du détournement du Rohypnol®</i>	119
4.4. ARRET DE COMMERCIALISATION : QUEL IMPACT SUR LA SANTE PUBLIQUE ?	120
CONCLUSION	126
BIBLIOGRAPHIE	127
ANNEXES	135

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

ACT: Action Communautaire et Toxicomanie
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (remplacé par l'ANSM depuis mai 2012)
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
ANPAA : Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARS : Agence Régionale de Santé
BIP31 : Bulletins d'Information de Pharmacologie dans le département de l'Haute Garonne
BZD : Benzodiazépine
CAARUD : Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues
CEIP : Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
CNAMTS : Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes
CREDES : Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé
CRPV : Centre Régional sur la PharmacoVigilance
CSAPA : Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie
CSST : Commission de la Santé et de la Sécurité du Travail
DED : Dose Equivalente de Diazépam
DGS : Direction Générale de Santé
DQD : Dose Quotidienne Définie
DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux
DSM-IV-TR : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux 4^{ème} édition, Texte Révisé
DSM-V : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux 5^{ème} édition
DTH : Doses Thérapeutiques Habituelles
DTM : Dosage Thérapeutique Maximal
GABA : Acide Gamma-Aminobutyrique
HAS : Haute Autorité de Santé
HE : Huile Essentielle
ICSD : International Classification of Sleep Disorders
INPES : Institut National de Prévention et d'Education pour la Santé
OMEDIT : Observatoire du Médicament, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible
QSP : Quantité Suffisante Pour
RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit
SFTG : Société de Formation Thérapeutique du Généraliste
SMR : Service Médical Rendu
TCC : Thérapies Cognitives et Comportementales
TTS : Temps Total du Sommeil

LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1: Temps de sommeil déclaré et nécessaire pour être en forme selon l'âge et le sexe. INPES 2010, France (3).....	10
Figure 2: Schéma d'un cycle du sommeil.....	11
Figure 3: Les critères d'insomnie primaire selon le DSM-IV.....	15
Figure 4: Critères diagnostiques du trouble d'insomnie selon le DSM-V (7).....	16
Figure 5: Arbre décisionnel des troubles mineurs du sommeil à l'officine.....	19
Figure 6: Arbre décisionnel suite à une plainte d'insomnie (inspiré de M. Billiard Quotidien du Médecin et réalisé par la SFTG en collaboration avec l'HAS).....	22
Figure 7: Formule chimique du noyau commun des benzodiazépines.....	39
Figure 8: Schéma d'un récepteur GABA-A.....	43
Figure 9: Schéma de l'impact de la sécrétion de GABA au niveau de la synapse neuronale et effet des benzodiazépines sur l'influx nerveux.....	44
Figure 10 : Cercle vicieux de l'insomnie (53).....	66
Figure 11: Consommation totale de BZD depuis les années 2000 jusqu'en 2012 (en doses définies journalières pour 1000 habitants par jour).....	73
Figure 12: Consommation d'hypnotiques en France de 2000 à 2012. (En rose : benzodiazépines hypnotiques ; en vert : Zopiclone et Zolpidem ; en bleu : Total de la consommation. [En doses définies journalières pour 1000 habitants par jour]).....	74
Figure 13: Les différents niveaux de consommation des hypnotiques dans huit pays européens (en doses définies journalières pour 1000 habitants par jour) (67).....	75
Figure 14: Evolution des niveaux de consommation des hypnotiques dans certains pays européens (en doses définies journalières pour 1000 habitants par jour) entre 2005 et 2009 (67).....	75
Figure 15: Evolution des ventes de Rohypnol® en nombre de milligrammes vendus de 1993 à 2001 selon l'AFSSAPS(89).....	102
Figure 16: Comprimé de Rohypnol® 1 mg commercialisé par le laboratoire ROCHE avant juin 1998 (101).....	112
Figure 17: Comprimé de Rohypnol® 2 mg commercialisé par le laboratoire ROCHE jusqu'en 1996 (102).....	113
Figure 18: Comprimé de Rohypnol® 1 mg commercialisé par le laboratoire ROCHE après juin 1998 (103)(102).....	114

Figure 19: Autres exemples de formes de Rohypnol® distribués sur le marché noir(102)(104).....	114
Figure 20: Proportion moyenne du nombre de sujets utilisant les benzodiazépines hors AMM entre 2007 et 2012(69).....	116
Tableau 1: Les différents troubles du sommeil selon le DSM-IV	15
Tableau 2: Benzodiazépines et apparentées commercialisées en France en 2014	38
Tableau 3: Caractéristiques des BZD hypnotiques. (DED10 : dose équivalente approximative de 10 mg de Diazépam ; DQD : dose quotidienne définie ; DTH : doses thérapeutiques habituelles ; DTM : Dosage thérapeutique maximal recommandé dans des troubles sévères)	39
Tableau 4: Tableau d'équivalence de doses entre les benzodiazépines	45
Tableau 5: Liste des symptômes pouvant apparaître lors d'un sevrage aux benzodiazépines.....	60
Tableau 6: Choix d'une benzodiazépine ou d'un apparenté en cas d'insomnie, chez le sujet âgé de plus de 65 ans et polypathologique ou après 75 ans (51).....	67
Tableau 7: Tableau représentant la proportion d'utilisateurs de BZD hypnotiques et anxiolytiques selon la durée du traitement	76
Tableau 8: Résultats de l'enquête OPPIDUM réalisée en 2011(94).....	107

Introduction

Nous passons un tiers de notre vie à dormir, un bon sommeil est donc indispensable pour avoir une bonne santé. De nos jours, les troubles du sommeil sont devenus un vrai problème de santé publique en France : environ 30% de la population adulte souffre d'insomnie qu'elle soit occasionnelle ou chronique (1). Cependant la prise en charge des troubles du sommeil n'est souvent pas adéquate et conduit à une prescription quasi systématique de benzodiazépines ou apparentés hypnotiques. Malgré l'absence de preuves solides d'efficacité sur les troubles du sommeil, le niveau de consommation de ces molécules en France est très élevé.

Alors qu'au début de leur commercialisation, les benzodiazépines et apparentés ont été présentées comme comportant un potentiel d'abus et de dépendance relativement faible, les données des centres de pharmacovigilance, de pharmacodépendance et d'addictovigilance ont clairement prouvé que l'abus et la dépendance étaient loin d'être négligeable et pouvaient conduire à des mésusages ayant des conséquences graves pour les utilisateurs.

Le Rohypnol® commercialisé en 1985 a vite été détourné de son usage initial et est aujourd'hui aussi connu sous le nom de « drogue du viol ». Les effets amnésiants de cet hypnotique puissant ont pu être utilisés à des fins criminelles et délictuelles. Le détournement fréquent de cette molécule a finalement conduit, après de nombreuses restrictions, à son arrêt de commercialisation en 2013.

En premier lieu dans cet ouvrage, nous allons définir le sommeil normal et les troubles qui peuvent l'atteindre. Le diagnostic, la prise en charge et les différents traitements alternatifs aux hypnotiques vont être évoqués. Dans une seconde partie, nous présenterons les benzodiazépines et apparentés à usage hypnotique de leur mise sur le marché à aujourd'hui. Leurs principaux effets indésirables et le rapport bénéfice/risque de ces médicaments vont être décrits. Ensuite, nous développerons le mésusage et le détournement des benzodiazépines et apparentées, en montrant l'intérêt d'une bonne prise en charge des troubles du sommeil. Les mesures prises pour lutter contre ces dérives et le rôle du pharmacien face à ces abus vont être détaillés. Et enfin, la dernière partie sera consacrée aux raisons et conséquences de l'arrêt de commercialisation du Rohypnol®.

1. Le sommeil

1.1. Définition du sommeil

Dans les représentations humaines, le sommeil a longtemps été considéré comme un arrêt de l'activité physique et mentale ce qui est désormais réfuté par les connaissances scientifiques. D'après le Larousse médical, le sommeil est : « un état physiologique temporaire, immédiatement réversible, reconnaissable par la suppression de la vigilance et le ralentissement du métabolisme. » (2) Il est très difficile d'établir des normes en matière de sommeil, en raison de la variabilité des profils interindividuels. Les besoins varient selon l'âge et le sexe comme l'atteste une enquête de l'INPES en France en 2010 (Figure 1).

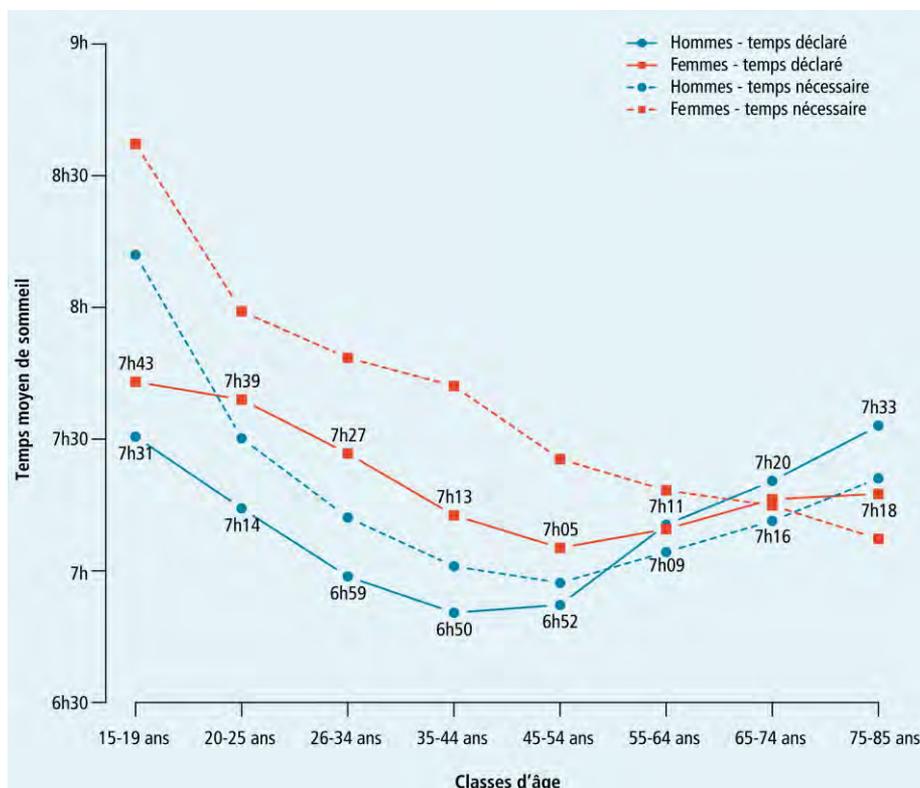


Figure 1: Temps de sommeil déclaré et nécessaire pour être en forme selon l'âge et le sexe. INPES 2010, France (3).

En moyenne, un adulte a besoin d'environ 7 heures et demi de sommeil par 24h. Il n'existe à priori personne dont le besoin de sommeil descend en dessous de la barre des trois heures. La privation de sommeil peut entraîner des perturbations comportementales et physiologiques sévères.

1.2. Les différentes phases du sommeil

Le sommeil normal est un phénomène périodique qui se régule selon un rythme circadien, par des cycles veille-sommeil. Différentes horloges permettent d'obtenir des cycles réguliers : l'horloge interne ou biologique, l'horloge cosmique (jour-nuit) et l'horloge sociale.

Les différents stades d'un cycle du sommeil sont :

- l'éveil calme
- le sommeil lent ou profond
- le sommeil paradoxal
- la phase intermédiaire

Durant la nuit, 5 à 6 cycles réguliers de 90 minutes à 120 minutes selon les personnes se succèdent. (figure 2)

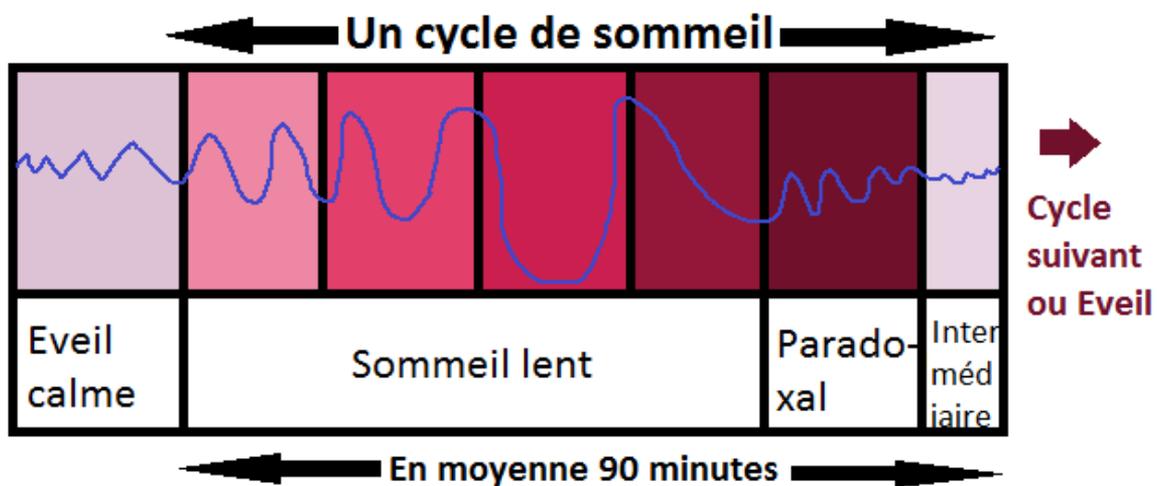


Figure 2: Schéma d'un cycle du sommeil

La durée du sommeil, le délai d'endormissement, la fréquence des réveils nocturne, etc. varient avec l'âge, l'heure du coucher, le travail, l'activité diurne, l'état psychique.

Plusieurs facteurs modifient la distribution des stades de sommeil :

- Facteur génétique : Chaque individu a une durée de sommeil qui lui est propre. Une dizaine de « gènes horloge » a été découverte, le premier isolé naturellement baptisé « clock » influence la rythmicité des cycles. En clinique on distingue aisément les courts dormeurs (4h < temps total de sommeil (TTS) < 6h30, représentant 10% des adultes), des longs dormeurs (TTS > 9 heures, représentant 15% des adultes), à partir de la durée moyenne de sommeil.
- Rythme circadien : En fonction des horaires préférentiels de sommeil du sujet, nous pouvons distinguer les sujets du matin (endormissement avant 22 heures) et ceux du soir (après minuit). Cela se confirme au plan physiologique par le dosage de la cortisolémie, ou encore par les courbes de température corporelle.
- Sommeil précédent : En cas de dette, le sommeil est plus prolongé et le réveil moins facile.
- Température externe : Une température trop élevée ou trop froide peut provoquer sueurs ou frissons.
- Bruit ambiant.
- Consommation de différentes substances excitantes : caféine, tabac, alcool...
- Prise de médicaments : amphétamines, antidépresseurs, antiparkinsoniens, bêtabloquants, corticoïdes.
- Excès alimentaires.
- Age : C'est un facteur important, modifiant sensiblement l'hypnogramme tout au long de notre vie. Les assoupissements nocturnes et les éveils nocturnes prolongés sont plus fréquents en vieillissant. Le sommeil nocturne est raccourci et décalé : l'heure du coucher et de réveil est plus précoce. Le délai moyen d'endormissement augmente avec les années. L'efficacité est ainsi diminuée (temps passé au lit comparé aux heures dormies).
- Cas particulier de la grossesse : on note une somnolence diurne au cours du premier trimestre de la grossesse, probablement en rapport avec la sécrétion de progestérone, suivie au cours des 6 derniers mois par des difficultés d'endormissement et une fragmentation du sommeil.

1.3. Définition de l'insomnie

L'**insomnie** se définit comme une difficulté à initier le sommeil, une difficulté à maintenir le sommeil (réveils fréquents, éveils matinaux précoces), ou une impression de sommeil non réparateur. Elle est associée à des retentissements diurnes à l'état de veille : fatigue, sensation de manque d'énergie, perte de concentration, baisse de la vigilance, manque de mémoire, morosité ou irritabilité, troubles cognitifs, erreurs dans la réalisation des tâches, céphalées de tension, sensation de malaise général. Lors d'insomnie chronique, les symptômes doivent être présents depuis au minimum un mois.

1.4. Classification de l'insomnie

Il existe plusieurs classifications internationales des troubles du sommeil. La classification internationale des troubles du sommeil, l'ICSD, établie par un groupe d'expert de l'American Academy of Sleep Medicine, est utilisée par la HAS (Haute autorité de santé) dans ses recommandations. (4) Cette classification décrit les principaux critères de diagnostic et les critères spécifiques de tous les troubles de l'insomnie :

- Insomnie par hygiène du sommeil inadéquate

L'insomnie, présente depuis au moins 1 mois, est en rapport avec des horaires impropres, des consommations ou des activités inappropriées par rapport au sommeil.

- Insomnies d'ajustement

Il s'agit d'insomnies occasionnelles, transitoires ou de court terme, d'une durée de quelques jours à 3 mois, liées à des événements stressants ou à des situations nouvelles équivalant à un stress, parfois récidivantes ou pouvant néanmoins se chroniciser.

- Insomnies chroniques sans comorbidité (ex-insomnies primaires)

- Insomnie psychophysiologique : Elle est caractérisée par un conditionnement mental et physiologique qui s'oppose au sommeil, indépendamment de pathologies anxieuses ou dépressives.
- Insomnie paradoxale ou par mauvaise perception du sommeil : Les plaintes d'insomnie coexistent avec les résultats normaux des enregistrements de sommeil.

- Insomnie idiopathique : Elle débute dans l'enfance. Il est évoqué un déséquilibre des transmissions chimiques entraînant une perturbation du système veille sommeil.
- Insomnies chroniques avec comorbidité (ex-insomnies secondaires)
 - Insomnie liée à une pathologie mentale : états dépressifs, troubles bipolaires, troubles anxieux généralisés, attaques de panique, troubles compulsifs, etc.
 - Insomnie liée à une pathologie physique : pathologies douloureuses, hyperthyroïdie, épilepsie, cardiopathies, troubles respiratoires, reflux gastro-œsophagien, neuropathies dégénératives, etc.
- Insomnie liée à un médicament ou une substance perturbant le sommeil

En rapport avec la prise de psychostimulant (caféine, nicotine, cocaïne, etc.), alcool, médicament prescrit (cortisone, dopamine, composant amphétaminique, etc.), aliment ou toxique, ou même hypnotique, etc.

Dans la pratique, la classification du DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – 4^{ème} édition) est privilégiée (Tableau 1 et figure 3). La définition du DSM-IV-TR (4^{ème} édition, texte révisé) distingue l'insomnie primaire de l'insomnie secondaire. Comme indiqué ci-dessous, l'insomnie primaire est définie par la présence de symptômes évoluant depuis plus d'un mois et entraînant une altération du fonctionnement quotidien. Alors que, dans l'insomnie secondaire, l'insomnie est reliée dans ce cas à d'autres affections somatiques ou psychiatriques, ou à la prise d'une substance ayant des effets perturbateurs sur le sommeil (5).

Troubles primaires	Dyssomnies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Insomnie Primaire</i> ▪ <i>Hypersomnie Primaire</i> ▪ <i>Narcolepsie</i> ▪ <i>Trouble du Sommeil lié à la Respiration</i> ▪ <i>Trouble du Sommeil lié au Rythme Circadien</i> ▪ <i>Dyssomnie non spécifiée.</i>
	Parasomnies	<ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Cauchemars</i> ▪ <i>Terreurs Nocturnes</i> ▪ <i>Somnambulisme</i> ▪ <i>Parasomnies non spécifiées</i>
Trouble en rapport avec un autre trouble mental		<i>États dépressifs, troubles bipolaires, troubles anxieux généralisés, attaques de panique, troubles compulsifs, etc.</i>
Trouble dû à une affection médicale générale		<i>Hyperthyroïdie, pathologies douloureuses, épilepsie, cardiopathies, troubles respiratoires, reflux gastro-œsophagien, neuropathies dégénératives, etc.</i>
Trouble induit par une substance psychostimulante		<i>Psycho-stimulants, alcool, hypnotiques, médicaments prescrits, etc.</i>

Tableau 1: Les différents troubles du sommeil selon le DSM-IV

<p>A) La plainte essentielle est une difficulté d'endormissement ou de maintien du sommeil, ou un sommeil non réparateur, depuis plus d' 1 mois.</p> <p>B) La perturbation du sommeil (ou la fatigue diurne associée) est à l'origine d'une souffrance psychologique marquée ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.</p> <p>C) Il n'y a pas d'autre trouble du sommeil (syndrome d'apnée du sommeil, narcolepsie, trouble des rythmes circadiens, parasomnies).</p> <p>D) La perturbation ne survient pas exclusivement au cours d'un trouble psychiatrique.</p> <p>E) La perturbation n'est pas liée aux effets directs d'une substance (médicamenteuse ou toxique) ou d'une affection médicale générale.</p>
--

Figure 3: Les critères d'insomnie primaire selon le DSM-IV

Dans la dernière version du DSM, le DSM-V (5^{ème} édition), des modifications ont été effectuées. (figure 4) Désormais on ne parle plus d'insomnie mais de « troubles d'insomnie » en raison des difficultés à définir le rôle exact des pathologies associées à l'insomnie (cause ou conséquence de l'insomnie). Des critères de durée et de fréquence des symptômes ont été introduits, ce qui permet de distinguer les insomnies aiguës, des insomnies sub-chroniques et des insomnies chroniques.(6)

Trouble d'insomnie (DSM-V)

- A. La plainte principale est une insatisfaction concernant la quantité ou la qualité de sommeil. Chez une personne âgée ayant un trouble cognitif ou chez l'enfant, la plainte peut être formulée par un aidant ou un autre membre de la famille.
- B. Rapport subjectif d'un ou plusieurs des symptômes suivants :
- Difficulté à initier le sommeil ; chez l'enfant, ce symptôme peut se manifester par une difficulté à s'endormir sans la présence d'un parent
 - Difficulté à maintenir le sommeil caractérisée par des éveils fréquents ou problème à se rendormir après un éveil nocturne ; chez l'enfant, il s'agit d'un problème à se rendormir sans la présence d'un parent
 - Réveil matinal précoce avec incapacité à se rendormir
 - Résistance à aller se coucher (enfant)
- C. La plainte de sommeil est accompagnée d'une détresse importante ou d'une perturbation du fonctionnement diurne avec la présence d'au moins un des symptômes suivants :
- Fatigue ou manque d'énergie
 - Somnolence diurne
 - Difficultés cognitives (ex : attention, concentration, mémoire)
 - Perturbation de l'humeur (ex : irritabilité, dysphorie)
 - Problèmes comportementaux (ex : hyperactivité, impulsivité, agressivité)
 - Problème occupationnel ou académique
 - Problème interpersonnel ou social
 - Impact négatif sur l'aidant naturel ou sur le fonctionnement familial (ex : fatigue, somnolence)
- D. L'insomnie est présente au moins trois nuits par semaine
- E. L'insomnie est présente au moins pour une durée de trois mois
- F. Les difficultés de sommeil sont présentes en dépit de circonstances adéquates pour dormir

Durée :

- Insomnie aiguë (<1 mois)
- Insomnie sous-chronique (1-3 mois)
- Insomnie chronique (>3 mois)

Conditions comorbides :

- Trouble psychiatrique
- Trouble médical
- Autre trouble

Figure 4: Critères diagnostiques du trouble d'insomnie selon le DSM-V (7)

❖ L'insomnie occasionnelle :

Les troubles du sommeil sont parfois passagers et apparaissent dans un contexte de difficultés personnelles (sociales, familiales, professionnelles...), de perturbations de l'environnement (lumière, bruit, partenaire, animal domestique...), de perturbations imposées du rythme veille-sommeil (travail aux « trois-huit »...), ou encore de stress réactionnel à un traumatisme grave. Lorsque l'insomnie est engendrée en réaction à un stress (examen, entretien...), elle cessera rapidement à l'arrêt du facteur stressant. Cependant, lors d'un choc émotionnel difficile (séparation, décès...), il sera plus difficile de contrôler cette insomnie qui pourra devenir chronique.

❖ L'insomnie chronique :

L'insomnie chronique est un problème de santé publique clairement identifié en France comme dans le monde entier, de par sa fréquence et ses conséquences physiques et psychologiques. Elle devient handicapante pour les personnes car la fréquence des troubles du sommeil est plus importante : plus de 3 nuits par semaine depuis plus de 3 mois. (8) Les conséquences de l'insomnie chronique au plan de la santé individuelle consistent en une altération du fonctionnement diurne, physique, psychique et social, et induisent une qualité de vie globalement comparable à celle des personnes ayant une maladie chronique.

1.5. Le Diagnostic des troubles du sommeil

Les troubles du sommeil nécessitent un diagnostic différentiel précis, permettant de distinguer les différentes formes d'insomnies et d'en comprendre l'origine, pour choisir le traitement le plus approprié. Le rôle du pharmacien et celui du médecin sont de première importance pour conseiller et orienter le malade.

Derrière une plainte liée au sommeil, peuvent se cacher de multiples causes : des douleurs, une anxiété, des troubles psychiatriques, un stress, des causes médicales en particulier neurologiques ou encore des problèmes urinaires.

L'insomnie ne devra pas être confondue avec des troubles du sommeil majeurs. Par exemple, un sommeil nocturne fragmenté, associé à un ronflement, un excès de poids et une somnolence diurne importante, conduit à rechercher un syndrome d'apnées du sommeil.

Ainsi, il est important avant d'envisager un traitement, de poser un diagnostic étiologique.

Lors de la consultation, le médecin par l'interrogatoire évaluera le contexte psychologique sous-jacent, les contraintes concernant les horaires, et la charge de travail du patient. Il prendra également connaissance des traitements en cours et de sa consommation de stimulants (café, alcool).

Le médecin distinguera le type d'insomnie du patient:

- l'insomnie d'endormissement : mettre plus de 30 minutes pour s'endormir ;
- l'insomnie de maintien du sommeil : se réveiller au moins 30 minutes pendant la nuit ou se réveiller au moins deux fois par nuit avec des difficultés pour se rendormir ;

- l'insomnie par réveil précoce : se réveiller au moins une heure avant l'heure choisie.

Le diagnostic de l'insomnie est principalement clinique, mais parfois les explorations complémentaires sont utiles pour préciser le type et trouver l'étiologie du trouble :

- Un **agenda du sommeil** peut être réalisé par le dormeur qui le complète chaque matin, d'après le souvenir de sa nuit. Il décrit nuit après nuit les éléments importants du sommeil (délais d'endormissement, éveils nocturnes, heure du réveil, somnolence diurne et sieste). Cet agenda rend compte de manière subjective des horaires du sommeil du sujet.
- L'**actimètre** est un appareil qui enregistre tous les mouvements du dormeur, même de faible amplitude. Il donne ainsi une indication sur les horaires de sommeil et les éveils dans la nuit.
- Une exploration plus complète peut être réalisée par des **enregistrements polygraphiques** (électroencéphalogramme, électro-oculogramme, électromyogramme).

Les personnes les plus concernées par l'insomnie sont les personnes âgées de plus de 50 ans. Avec l'âge, le sommeil se modifie : la qualité du sommeil se dégrade et l'organisation temporelle change. Le sommeil de la personne âgée est fractionné, parfois avec plusieurs siestes dans la journée. En général, les jeunes ne se souviennent pas des phases de réveil (d'environ 3 minutes) entre les cycles du sommeil. La mémorisation de ces phases donne à certaines personnes une impression de mauvais sommeil, malgré une durée totale du sommeil inchangée, voire augmentée. Des cauchemars fréquents donnent également l'impression d'un mauvais sommeil. Ces ressentis entraînent les personnes à se plaindre d'insomnie sans que cela en soit réellement une. En effet, dans 80 à 90% des cas, les plaintes relatives au sommeil ne relèveraient pas de l'insomnie. (9) Lorsque des troubles du sommeil apparaissent avec l'âge, il faut rechercher une cause associée qui peut permettre d'expliquer ces troubles.

1.6. La prise en charge

La prise en charge de l'insomnie sera initialement non médicamenteuse et comprendra des règles hygiéno-diététiques, des informations sur le sommeil, l'identification des facteurs de stress et une réévaluation périodique. Un traitement par hypnotique n'est envisagé que pour soulager des répercussions diurnes, ainsi que dans le cas d'insomnie aiguë sévère. Dans certaines situations, les règles hygiéno-diététiques suffisent à rétablir un sommeil normal. A l'officine, le pharmacien informe et conseille le patient sur les différentes règles d'hygiène à suivre en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire. Si l'insomnie est chronique, le pharmacien doit orienter le patient vers son médecin traitant pour une prise en charge médicale. (figure 5)

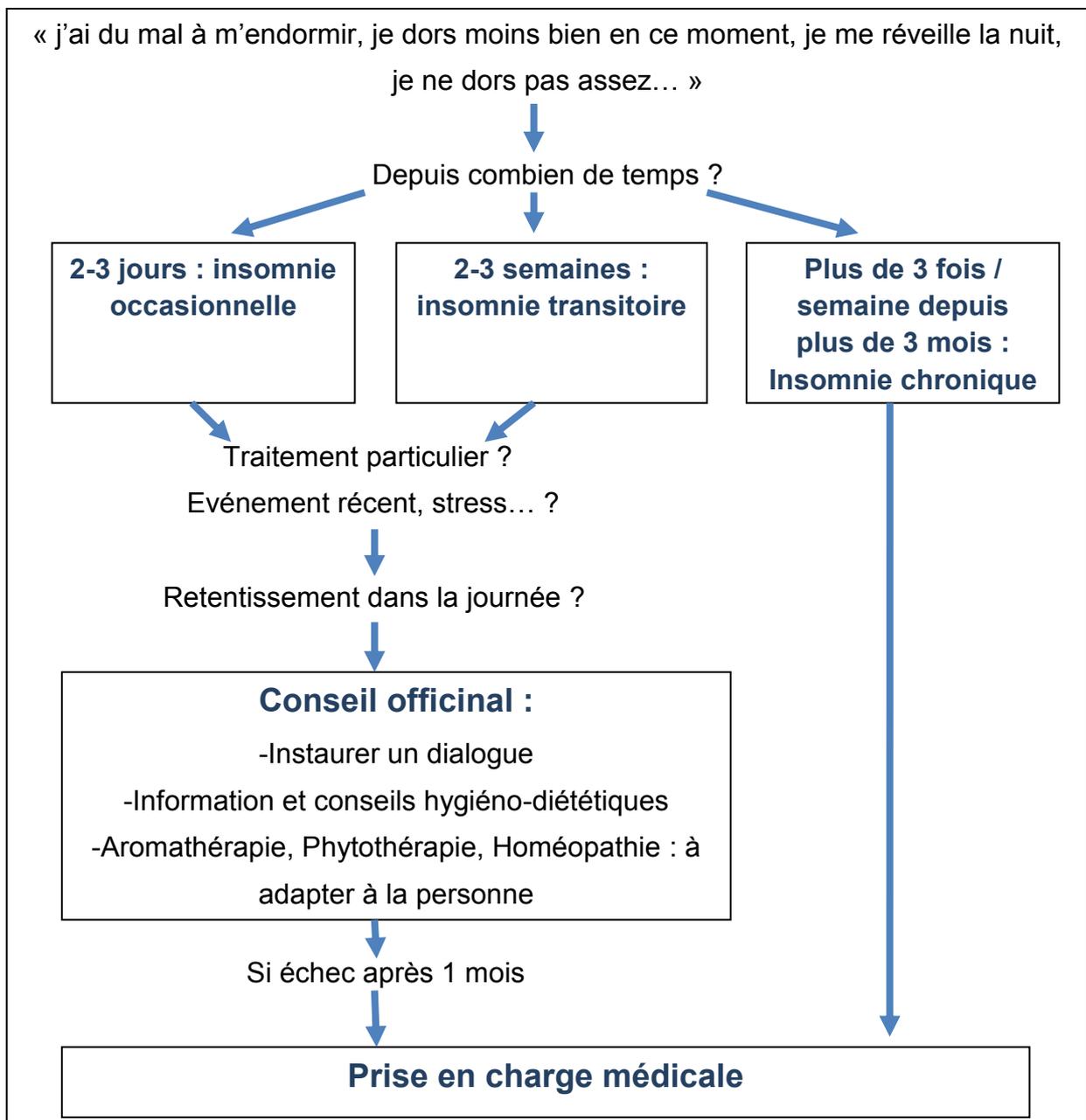


Figure 5: Arbre décisionnel des troubles mineurs du sommeil à l'officine

Les conseils que l'on peut donner au patient en cas d'insomnie sont:

- Se coucher et se lever à la même heure chaque jour et éviter de décaler le sommeil dans la journée, même après une mauvaise nuit de sommeil.
- Eviter de faire la sieste pendant la journée néanmoins si l'on en ressent le besoin, il faut limiter sa durée à 20 minutes.
- Eviter la consommation de stimulants (café, thé, vitamine c ou boissons contenant de la caféine) et en particulier dans les 4 à 6 heures qui précèdent le coucher.
- Eviter les activités physiques ou stimulantes au moins une heure avant le coucher ; par contre une activité physique soutenue dans la journée est favorable au sommeil.
- Eviter de fumer et de boire de l'alcool pendant la soirée (l'alcool aide parfois à s'endormir, mais il provoque des réveils nocturnes).
- Eviter toute nourriture épicée ou repas abondants avant le coucher ; une légère collation est susceptible d'aider à l'endormissement.
- Prendre un bain, lire ou écouter de la musique douce pendant la soirée.
- Eviter de regarder un écran lumineux avant de se coucher (télévision, ordinateur...).
- Boire une infusion avant d'aller se coucher.
- Aérer tous les jours la chambre à coucher pour renouveler l'air et l'organiser pour qu'elle soit :
 - ➔ Confortable (qualité du couchage),
 - ➔ Calme (réduire les bruits ou utiliser des bouchons d'oreille),
 - ➔ A bonne température (régler le chauffage),
 - ➔ Dans l'obscurité.
- Eviter de dormir avec son animal domestique : même si ce dernier peut être un réconfort pour la personne, les propriétaires reconnaissent mal dormir avec leur animal.
- En cas de réveil pour aller aux toilettes dans la nuit, il faut essayer de ne pas boire les deux heures avant de se coucher, pour éviter le risque de chute
- En cas d'insomnie, se lever et pratiquer une activité calme (lecture), puis retourner se coucher dès que le sommeil revient.

De nombreux traitements peuvent être proposés en fonction du type d'insomnie diagnostiqué par le médecin. (figure 6)

Le pharmacien ou le médecin généraliste peut orienter le patient vers un médecin spécialiste des troubles du sommeil pour prendre le temps de rechercher la cause de l'insomnie. La recherche de la cause avant de démarrer un traitement est primordiale, c'est pourquoi le généraliste devrait orienter le patient systématiquement vers un spécialiste, car le généraliste n'a pas forcément le temps et les connaissances nécessaires pour diagnostiquer le type d'insomnie. Le spécialiste questionne tout d'abord le patient sur son insomnie, ensuite il peut utiliser des outils pour mieux connaître le sommeil, sa qualité et sa durée (agenda du sommeil, actimétrie, enregistrements polygraphiques). Les traitements des troubles du sommeil seront soit médicamenteux (BZD hypnotiques, anxiolytiques...) ou non (thérapie cognitivo-comportementale, phytothérapie...). (figure 6)

La prise en charge pourra se faire dans un centre du sommeil qui traite tous les troubles du sommeil : insomnie, hypersomnie, apnée du sommeil, narcolepsie, syndrome des jambes sans repos, ronflements, troubles du rythme veille-sommeil, somnambulisme et terreurs nocturnes.

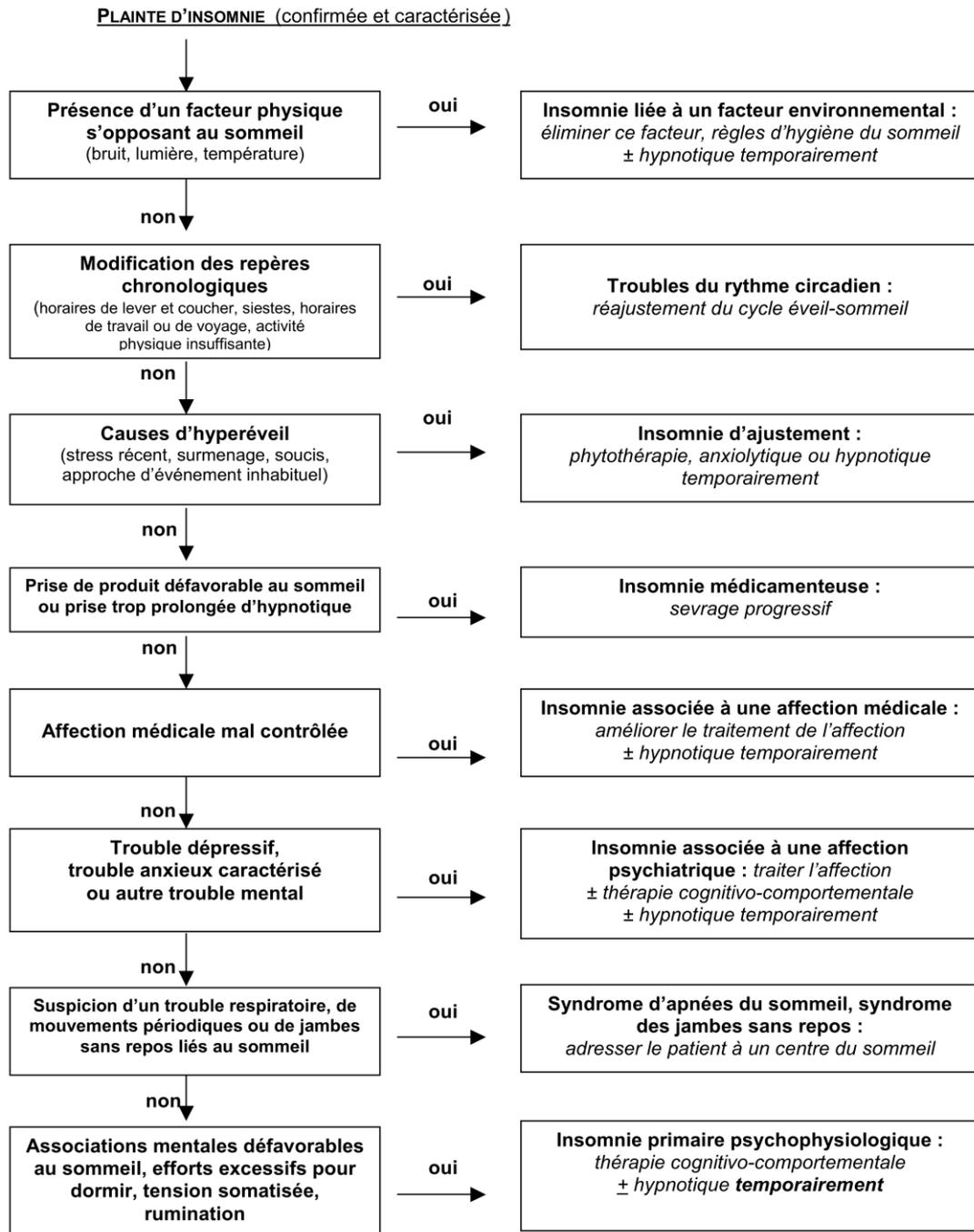


Figure 6: Arbre décisionnel suite à une plainte d'insomnie (inspiré de M. Billiard *Quotidien du Médecin* et réalisé par la SFTG en collaboration avec l'HAS)

1.7. Les traitements possibles

Outre les benzodiazépines hypnotiques, de nombreux traitements sont disponibles qu'ils soient médicamenteux ou non.

a) Antihistaminiques sédatifs:

L'effet de ces molécules provoque un effet sédatif modéré reconnu. En France la doxylamine (Donormyl®), la diphénhydramine (Nautamine®), l'alimémazine (Théralène®) ou la prométhazine (Phénergan®) sont disponibles. Ils agissent par blocage des récepteurs H1 à l'histamine impliqués dans les mécanismes de l'éveil et de la vigilance. L'efficacité de ces médicaments est inconstante.

Des études ont montré leur efficacité à court terme mais aucune étude n'a prouvé l'efficacité à long terme de ces molécules dans la prise en charge des insomnies. (10)

La doxylamine et la diphénhydramine sont une option dans les troubles du sommeil, en traitement de courte durée.

Les « hypnotiques » antihistaminiques ont des durées de vie longues. Par exemple, la demi-vie de la doxylamine est de 10H, ce qui implique des précautions particulières à prendre (risque d'accumulation).

Les effets indésirables de ces molécules associent des effets anti cholinergiques (sensations vertigineuses, fatigue, bouche sèche) et un retentissement sur les fonctions cognitives (tels que des troubles de la mémoire, de la concentration ou de l'attention). Le risque de chute est présent chez la personne âgée. Les antihistaminiques sédatifs atropiniques exposent à des troubles urinaires, notamment en cas d'hypertrophie prostatique, et à de rares crises de glaucome aigu par fermeture de l'angle en cas d'angle iridocornéen étroit.

La plupart des antihistaminiques H1 sédatifs et atropiniques sont éliminés par voie rénale, c'est pourquoi une insuffisance rénale expose à leur accumulation, avec majoration dose-dépendante de leurs effets.

Parmi les antihistaminiques H1, les dérivés des phénothiazines (alimémazine, prométhazine) sont à éviter en raison de leurs propriétés neuroleptiques qui exposent à des effets indésirables majeurs notamment extrapyramidaux, cardiaques et endocriniens.

Chez la femme enceinte, quand ce type de molécules paraît souhaitable, la doxylamine est le premier choix. C'est le sédatif le mieux étudié pendant la grossesse, et selon les nombreuses données disponibles, il n'est pas apparu d'augmentation de malformations chez les nouveau-nés de mères ayant pris ce médicament pendant la grossesse. En cas d'utilisation de la doxylamine en fin de grossesse et jusqu'à l'accouchement, mieux vaut en informer les soignants afin d'assurer la surveillance du nouveau-né et d'adapter la prise en charge en cas d'effets indésirables sédatifs (troubles de la succion) ou atropiniques (tremblements...).

b) Antidépresseurs sédatifs :

Traiter avec succès l'insomnie est important, sachant que certaines études récentes tendent à démontrer qu'une insomnie chronique pourrait constituer un facteur précurseur de dépression. (11) Cependant, il y a peu de données sur l'utilisation de ces médicaments chez le patient insomniaque non dépressif. Aucune autorisation de mise sur le marché en France n'a été attribuée dans l'indication « insomnie » pour ces molécules. En tenant compte des effets indésirables importants de ces molécules (effets anti cholinergiques, hypotensions orthostatiques, retentissement sexuel, mouvements périodiques des membres inférieurs...), surtout chez les personnes âgées, il est préférable de réserver ces médicaments aux cas d'insomnies associées à une dépression. (12)

c) Mélatonine :

La mélatonine, ou hormone du sommeil, est produite naturellement par l'épiphyse qui joue un rôle crucial dans le cycle veille-sommeil. Elle est normalement libérée dès la tombée de la nuit pour faciliter l'endormissement. Chez les personnes âgées, la production de mélatonine est souvent insuffisante, ce qui peut entraîner des troubles du sommeil. Certaines études récentes ont mis en évidence l'intérêt de la mélatonine ou de ses agonistes dans le traitement à court terme de l'insomnie. (13)

Ainsi, le Circadin®, premier médicament à base de mélatonine à être commercialisé en Europe, a obtenu une AMM en 2008 en France. Son indication est la suivante : en monothérapie, il est prescrit dans le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez les

patients de 55 ans et plus. La posologie indiquée est de 2mg une fois par jour, 1 à 2h avant le coucher. Le traitement peut être poursuivi pendant une période allant jusqu'à 13 semaines.

Les risques d'interactions médicamenteuses, pharmacocinétiques (métabolisme hépatique par le cytochrome P450 (CYP1A1/1A2)) et pharmacodynamiques, notamment avec d'autres psychotropes, peuvent être limitant.

La prudence s'impose lors de l'administration de la mélatonine chez l'insuffisant rénal et chez l'insuffisant hépatique.

Selon la commission de la transparence ayant validé son AMM, les données par rapport à l'efficacité et la tolérance du CIRCADIN® sont favorable à court terme. Néanmoins, les résultats cliniques obtenus ne concernent pas les personnes de plus de 65 ans poly-pathologiques ou très âgées, souvent poly-médicamentées. Le service médical rendu est au final considéré comme faible.

Bien que le bénéfice de la mélatonine par rapport au placebo soit plus petit que les autres traitements pharmacologiques indiqué dans l'insomnie, la mélatonine peut avoir un rôle dans le traitement des troubles du sommeil étant donné ses effets indésirables non graves et peu fréquents (Irritabilité, nervosité, agitation, rêves anormaux, anxiété, maux de tête, douleurs abdominales, sécheresse de la peau...)(14)

Le Circadin® peut être envisagé lors d'un sevrage à une benzodiazépine ou apparentée, à condition que sa prescription ne soit pas systématique car son efficacité à long terme reste à prouver.

d) Les thérapies cognitives et comportementales (TCC):

La TCC cherche à modifier un comportement ou un schéma de pensée inadéquat sans qu'il soit nécessaire de déterminer leurs conditions de survenue. Il s'agit de thérapies brèves orientées sur un problème précis du présent, à appliquer au quotidien. Il s'établit ainsi un contrat thérapeutique entre le patient et le soignant.

Le contrat thérapeutique précise :

- Les objectifs (comportement, problème soulevé, diagnostic retenu),
- La durée prévisible de la thérapie,
- Le rythme des consultations,
- Les méthodes proposées au patient.

Dans le cadre de l'insomnie, la TCC inclura une composante comportementale, cognitive et éducative.

En général, le déclenchement et l'évolution de l'insomnie dans le temps, reposent sur l'interaction de facteurs :

- **prédisposants** : Ce sont les facteurs qui existent avant même l'apparition des troubles et qui rendent les sujets plus vulnérables que d'autres vis-à-vis de l'insomnie chronique: facteurs biologiques (hyperactivation, hyperexcitabilité, dérégulation chronobiologique), facteurs psychologiques (anxiété, événements traumatiques répétés, histoire personnelle, maladie psychiatrique) et des facteurs sociaux (horaires professionnels, partenaires...)
- **précipitants** : Il s'agit des situations qui vont déclencher l'épisode initial d'insomnie aiguë (vie stressante, modification de l'environnement, changement du rythme de vie...).
- **perpétuants** (ou de maintien): L'apparition de ces facteurs en réponse à l'épisode initial d'insomnie va donc contribuer à perpétuer le trouble et à transformer l'insomnie aiguë en insomnie chronique (abus d'alcool, abus de caféine, sédatifs, siestes, horaires irréguliers de coucher ou de lever...).

Pour la plupart des personnes, le sommeil redevient normal lorsque l'évènement précipitant disparaît ou avec l'adaptation du sujet à la situation perturbatrice. Chez d'autres sujets, différents facteurs de maintien (comme une augmentation du temps passé au lit) contribuent à entretenir les difficultés de sommeil de façon durable.

Le principal objectif des TCC est de désamorcer les facteurs de maintien, afin de favoriser le retour à un rythme veille-sommeil de meilleure qualité. De façon plus concrète, la TCC vise à corriger les mauvaises habitudes de sommeil :

- en réduisant l'activation physiologique et cognitive au coucher, par exemple en signalant d'éviter le travail sur ordinateur avant de dormir ;
- en rectifiant les croyances erronées, par exemple en informant que le temps nécessaire moyen pour une personne adulte est de 7h-7h30 ;
- en mettant en place une meilleure hygiène de sommeil, par exemple en rappelant qu'il faut éviter de boire du café ou du thé six heures avant l'heure du coucher.

Les principales techniques de TCC utilisées seule ou combiné sont les suivantes :

- **Restriction du temps au lit :**

Tout d'abord, il faut calculer la moyenne du temps dormi par nuit, la moyenne du temps passé au lit et l'efficacité du sommeil, sur la base d'un agenda du sommeil complété par le patient pendant au moins une semaine.

Ensuite, il faut déterminer une fenêtre de sommeil correspondant à la moyenne du temps dormi et déterminer l'heure de lever selon les préférences du patient et le type d'insomnie. En fonction de l'efficacité du sommeil, la fenêtre de sommeil hebdomadaire pourra être ajustée.

- **Le contrôle par le stimulus :**

Il vise à renforcer un conditionnement associant la chambre à coucher et le sommeil, et à régulariser le cycle veille-sommeil en s'appuyant sur des conseils à donner au patient tels que :

- Se coucher seulement quand on sent le sommeil arriver, même si c'est plus tard que prévu, tout en évitant les activités stimulantes, physiques ou mentales ;
- Réserver son lit pour le sommeil et les activités sexuelles ;
- Après 20 minutes sans endormissement, se lever et faire une activité tranquille dans une autre pièce et n'y retourner que pour dormir ;
- Se lever tous les jours à la même heure, quelle que soit la durée du sommeil de la nuit précédente, afin d'acquérir un rythme veille-sommeil constant ;
- Eviter de faire la sieste.

- **Hygiène du sommeil :**

Le sommeil peut être affecté par plusieurs facteurs associés au style de vie (alimentation, exercice, consommation d'alcool) ou par des facteurs environnementaux (bruit, lumière, température). L'influence de ces facteurs est rarement suffisante pour constituer la principale cause de l'insomnie, mais ils sont susceptibles d'exacerber les difficultés de sommeil engendrées par d'autres causes.

Les recommandations de base à adopter sont :

- Eviter la caféine de quatre à six heures avant l'heure du coucher ;
- Eviter de fumer à l'heure du coucher et lors des éveils nocturnes ;
- Eviter de consommer de l'alcool avant l'heure du coucher, car il occasionne un sommeil plus fragmenté et des réveils matinaux prématurés ;
- Favoriser l'activité physique durant la journée ou en début de soirée et l'éviter en fin de soirée, car cela peut avoir un effet stimulant ;

- Privilégier un environnement confortable, sombre et calme dans la chambre à coucher.

- **Thérapie cognitive :**

L'objectif est d'aider le patient à remettre en question son interprétation de la situation : identifier ses croyances dysfonctionnelles face au sommeil et les remplacer par des croyances plus nuancées de la situation afin de diminuer l'activation (cognitive, émotionnelle et physiologique) et l'attention excessive placée sur les indices liés au sommeil et à l'insomnie.

- **Relaxation :**

C'est l'approche non pharmacologique la plus connue et la plus utilisée dans le traitement de l'insomnie. Elle peut être très profitable, mais elle exige une pratique quotidienne pendant au moins deux à quatre semaines. Initialement, il est préférable de se familiariser avec la technique durant la journée afin d'éviter l'anxiété de performance et des attentes trop élevées. (15) Les techniques de relaxation sont en général réalisées par des psychiatres et des psychothérapeutes, spécialisés en TCC.

Les thérapies cognitivo-comportementales ont révélé de bons résultats dans l'ensemble des études s'y étant intéressées, à la fois concernant l'amélioration de la qualité du sommeil et la facilitation à diminuer un traitement par benzodiazépine chez des patients insomniaques chroniques. (16) Cependant, les TCC restent globalement encore peu utilisées. Pourtant, ces méthodes constituent une bonne alternative pour l'amélioration de la qualité du sommeil des patients. Ces thérapies permettent de recenser les événements qui posent problème à la personne. Elles sont en général mises en œuvre lorsque le patient a la volonté de se sevrer d'une benzodiazépine ou d'une molécule pharmacodépendante et permettent d'éviter les rechutes (17). Aujourd'hui ces thérapies ciblent de plus en plus le côté émotionnel.

e) **Phytothérapie :**(18)

De nombreuses plantes sont réputées favoriser l'endormissement, mais pour la plupart d'entre elles, on manque de preuves d'efficacité clinique et de données quant à leurs risques potentiels.

En général pour traiter les troubles du sommeil, il est conseillé de répartir la prise de plante en deux temps : une prise se fait à demi-dose 2 à 3 heures avant le

coucher afin de préparer l'organisme au sommeil et une dose totale 30min avant le coucher. Cette méthode permet de diminuer la dose totale administrée avec une diminution de l'accoutumance et une augmentation de l'efficacité dans la durée.

Les plantes aux vertus sédatives sont :

- **la Passiflore (*Passiflora incarnata*)**: Elle contient des alcaloïdes qui stimulent la production de sérotonine. Elle a une action inductrice du sommeil, et est : régulatrice de l'humeur, anxiolytique, antalgique et antispasmodique. Elle convient aux troubles du sommeil de l'hyperactif stressé. (Modalités de prise : 1 cuillère à café par tasse d'eau bouillante, infusion de 10 à 15 min, 1 à 4 tasses par jour).

- **l'Aubépine (*Crataegus laevigata, Crataegus oxyacantha*)**: Elle a des propriétés sédatives mais également normo-tensives et une action anti-arythmique cardiaque. (Modalités de prise : 1 cuillère à café par tasse d'eau bouillante, infusion de 15 min, 2 à 4 tasses par jour).

- **la Valériane (*Valeriana officinalis*)** : Elle a une action calmante et anxiolytique. Cette plante est à privilégier chez un adulte agité, nerveux qui se plaint d'un mauvais sommeil ou de difficultés à s'endormir. La valériane aide à raccourcir le temps d'endormissement, améliore la qualité du sommeil et diminue les réveils nocturnes. Elle a fait l'objet de plusieurs études dans la prise en charge des troubles du sommeil, mais la plupart d'entre elles présentent des problèmes méthodologiques et ne permettent pas de tirer des conclusions quant à son efficacité. (19) Dans l'état actuel des connaissances, les extraits de valériane semblent avoir une efficacité sur la qualité du sommeil supérieure au placebo. (20) En ce qui concerne l'innocuité de la valériane, il faut signaler que certains constituants de la racine de valériane (valépotriates) peuvent être responsables d'effets mutagènes et cytotoxiques. (21)

La prudence est donc d'utiliser des extraits aqueux et hydro-alcooliques de titre faible qui ne contiennent pas ces composants toxiques. Ceux-ci sont indétectables dans les préparations de valériane enregistrées en tant que médicament dans la plupart des pharmacies en France. (21)

En raison de l'odeur désagréable de la plante sèche, il faut privilégier les gélules (1 à 2 g de plante totale par prise), la teinture (20 à 50 gouttes par prise) ou la suspension de plantes fraîches de Valériane : 50 à 120 gouttes dans une boisson associées à 100 gouttes de Mélisse en teinture mère après le repas du soir.

L'avantage d'associer la mélisse à la valériane est que la mélisse masque le goût amer de la valériane.

- **la Mélisse (*Melissa officinalis*):** Utilisée en tant que sédatif nerveux, elle est indiquée dans les cas d'insomnie avec anxiété.

La posologie est d'une gélule de 300mg de poudre de plante après le repas du soir et d'une gélule au coucher. La mélisse est disponible aussi sous forme de teinture mère (150 gouttes dans une boisson après le repas du soir) ou sous forme de suspension de plante fraîche (80 gouttes dans une boisson après le repas du soir).

- **le Houblon (*Humulus lupulus*):** Il est utilisé pour lutter contre la nervosité et l'agitation, pour favoriser le sommeil et stimuler l'appétit. Cette plante, rarement utilisée seule, est souvent associée avec la Valériane. (Modalités de prise : 0,5 g par tasse d'eau bouillante, infusion de 10 min, 2 à 3 tasses par jour). Le houblon est à éviter en cas de cancer ou d'antécédent de cancer hormono-dépendant en raison de son activité oestrogéniques (présence d'isoflavones).

- **l'Eschscholtzia ou Pavot de Californie (*Eschscholtzia californica*):** C'est une plante sédative, légèrement anxiolytique et analgésique que l'on peut utiliser dans plusieurs situations: en cas de difficulté à trouver le sommeil, aussi bien chez l'enfant de plus de 6 ans que chez l'adulte, en cas d'insomnie de la deuxième partie de la nuit, en cas d'anxiété légère accompagnée de troubles psychosomatiques (oppression respiratoire, perception excessive des palpitations cardiaques, énurésie) ou quand l'insomnie s'accompagne de douleurs articulaires liées à l'arthrose par exemple. Cette plante est à éviter en cas de cancer ou d'antécédent de cancer hormono-dépendant en raison de son activité oestrogénique liée à la présence de phytoestrogènes (isoflavones). (Modalités de prise : 1 à 2 g par tasse d'eau bouillante, infusion de 15 min, 2 à 3 tasses par jour).

- **le Tilleul (*Tilia cordata*):** Cette plante calme et favorise l'arrivée du sommeil. (Modalités de prise : 1 g par tasse d'eau bouillante, infusion de 15 min, 2 à 3 tasses par jour).

- **la Verveine odorante (*Aloysia triphylla*):** Elle est utilisée pour lutter contre les troubles du sommeil et les troubles de l'endormissement ainsi que pour faciliter la digestion. (Modalités de prise : 1 g par tasse d'eau bouillante, infusion de 15 min, 2 à 3 tasses par jour).

- **le Coquelicot (Papaver rhoeas)**: Il est utilisé en cas de difficultés à s'endormir ou de sommeil agité, et en cas de gorge sensible. (Modalités de prise : 2 g par tasse d'eau bouillante, infusion de 15 min, 2 à 3 tasses par jour).

- **l'Oranger (Citrus aurantium)**: La fleur d'oranger est une plante médicinale présentant un effet calmant. Elle peut être utilisée lors de troubles du sommeil ou de tensions nerveuses. (Modalités de prise : 2 g par tasse d'eau bouillante, infusion de 10 min, 2 à 3 tasses par jour).

Une vingtaine de plantes sont autorisées, en France, dans la composition de médicaments du fait de leur « utilisation traditionnelle » en cas de troubles mineurs du sommeil. Or, en l'absence d'essais randomisés, l'efficacité et l'innocuité de ces plantes ne peut être ni affirmée, ni infirmée. Ainsi, la prise d'une infusion vespérale à base d'une de ces plantes permet de ménager un moment de détente avant le coucher, voire d'installer un rituel favorable, sans effet indésirable notable mais sans certitude de réelle efficacité. (21)

Vu l'importance de l'effet placebo dans la prise en charge des troubles du sommeil, l'utilisation à court terme de plantes dont le profil d'effets indésirables paraît acceptable peut constituer une alternative intéressante à des substances aux effets indésirables plus marqués ou entraînant une dépendance. Selon la revue Prescrire, en cas de mauvais sommeil d'apparition récente, en complément des conseils généraux, le recours à un placebo ou à des plantes aide parfois le patient à améliorer son sommeil. (22)

Certaines plantes traditionnellement utilisées dans le traitement des troubles du sommeil ont une balance bénéfices-risques défavorable et sont donc à écarter et à déconseiller :

- Le Cimicifulga (*Actaea racemosa*) qui peut provoquer des atteintes hépatiques ;
- La Ballote (*Ballota nigra*) qui est toxique pour le foie ;
- L'Anémone pulsatile (*Pulsatilla vulgaris*) qui expose à des effets indésirables neurologiques, rénaux et est tératogène chez l'animal.

Deux spécialités composées de phytothérapie ayant une indication dans le sommeil sont commercialisés :

- Euphytose[®]: ce médicament se compose d'extraits secs de valériane, de passiflore, d'aubépine et de ballotte. Il ne doit pas être utilisé de façon prolongée. En effet, la commission nationale de pharmacovigilance a relevé des effets indésirables chez les patients prenant cette spécialité : il existe un risque d'hépatotoxicité qui pourrait être lié à la présence de la ballotte, plante qui présenterait des métabolites secondaires proches de ceux de la germandrée petit-chêne (plante hépatotoxique).(23)

- Tranquital[®]: ce médicament est traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la nervosité, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. Il contient des extraits secs de valériane et d'aubépine.

f) Aromathérapie:(18)

Les huiles essentielles (HE), concentrées de molécules aromatiques et thérapeutiques, sont habituellement contre indiquées chez les enfants de moins de 30 mois et déconseillées pendant la grossesse, l'allaitement et chez l'épileptique.

Certaines d'entre elles peuvent aider à mieux gérer les troubles du sommeil :

- **HE de lavande officinale** : Cet antispasmodique puissant et sédatif favorise un sommeil plus rapide et réparateur. Il sera conseillé de l'utiliser 30 min avant le coucher.

Plusieurs utilisations sont possibles :

* En massage sur la face interne des poignets, sur le plexus solaire ou le long de la colonne vertébrale (2 gouttes)

* Dans l'eau du bain (2 gouttes)

* Sur la taie d'oreiller (2 gouttes)

* En diffusion dans l'atmosphère (2 gouttes).

- **HE de mandarine** : Elle est relaxante et sédative et est spécifique des difficultés d'endormissement.

(Conseil d'utilisation : 1 goutte au dîner et 2 gouttes 30 min avant le coucher, ou en diffusion pendant 15 min avant d'aller au lit).

Il existe un risque de photosensibilisation en cas d'application sur la peau: c'est pourquoi il ne faut pas d'exposition solaire dans les 3 heures suivant l'application.

Cette HE est à privilégier chez les enfants.

- **HE de marjolaine à coquilles:** C'est l'huile essentielle de choix chez l'adulte dans le cadre de l'insomnie. (Conseil d'utilisation : diluer 2 gouttes d'HE dans 5 gouttes d'huile végétale neutre, puis effectuer un massage du plexus solaire, le soir au coucher).

- **HE de camomille noble:** Elle est extrêmement apaisante et sédative. Elle est recommandée dans les insomnies dues à un choc nerveux ou en préparation d'une intervention chirurgicale. (Conseil d'utilisation : 3 gouttes en massage sur le plexus solaire et la face interne des poignets 30 min avant le coucher).

g) Homéopathie :(18)

Aucune étude scientifique n'a prouvé avec certitude leur action sur le sommeil, les études disponibles étant limitées dans leur interprétation du fait d'une faible méthodologie (absence de test en double aveugle). Cependant l'effet placebo peut être utile chez l'enfant ou l'adulte, surtout s'il accompagne des mesures non médicamenteuses. La prescription homéopathique n'est donc pas non plus à négliger si elle permet d'éviter de prescrire des molécules aux effets indésirables avérés. (24)

Les spécialités et les souches les plus fréquemment utilisés sont :

- **Sédatif[®] PC :** C'est un complexe homéopathique qui se présente sous forme de comprimés à sucer. La posologie est de 2 comprimés, 3 fois par jour, à distance des repas. Il agit à la fois sur le stress et les troubles du sommeil.
- **Homéogène 46[®] :** Cette spécialité se présente sous forme de comprimés et est indiquée chez l'adulte et l'enfant de plus de 1 an. La posologie est de 2 comprimés, 3 fois par jour, à distance des repas. Elle est utilisée dans les troubles légers du sommeil et les états nerveux.
- **L72[®] (Lehning):** Cette spécialité est un complexe homéopathique en gouttes agissant sur les troubles mineurs du sommeil (à partir de 2 ans). La posologie est de 30 gouttes avant le dîner et 60 gouttes au coucher chez l'adulte.
- **Quiétude[®] sirop:** C'est un complexe homéopathique utilisé chez l'enfant de plus de 1 an, en cas de nervosité passagère et en cas de troubles mineurs du sommeil. (1 dose de 5 ml matin et soir)
- **Passiflora 9CH ou Passiflora composée :** La prise est de 3 granules au coucher et de 3 granules en cas de réveils nocturnes. Cette souche sera utilisée en cas d'état nerveux et anxieux.

- Stramonium 15CH : Il est utilisé en cas de cauchemars ou terreurs nocturnes. (5 granules le soir)
- Arsenicum album 15CH : Il est utilisé lors d'insomnie anxieuse entre 1 heure et 3 heures du matin. (5 granules le soir)
- Kalium phosphoricum 15CH : Il est utilisé lors d'insomnie au milieu de la nuit chez un patient émotif, surmené par le travail intellectuel. (5 granules le soir)
- Gelsemium 15CH : Il est utilisé lors d'insomnie après une émotion ou par trac d'anticipation. (5 granules le soir)
- Ignatia amara 15CH : La prise se fera lors d'une bonne ou mauvaise nouvelle qui bouleverse la personne sensible et qui ne retrouve pas son calme pour s'endormir. Les symptômes peuvent être : boule dans la gorge, nœuds à l'estomac, crampes aggravant l'agitation et l'inconfort. (5 granules le soir)
- Chamomilla 15CH : Il est utilisé chez l'enfant coléreux, agité mais heureux et calmé quand on l'agite ou le berce, qui a sommeil mais ne peut s'endormir et transpire de la tête en s'endormant. Cet état peut être observé lors de la dentition. (5 granules le soir)
- Coffea cruda 9CH : Il est utilisé chez l'enfant qui se réveille, ne pleure pas mais veut jouer et ne veut plus dormir. Il peut également être utilisé chez l'adulte insomniaque par hyperactivité cérébrale mais sans agitation physique parallèle. (5 granules le soir)

h) L'acupuncture :

Une amélioration de la qualité du sommeil a été rapportée avec l'acupuncture, sans effet démontré sur la durée totale du sommeil, sur le délai d'endormissement ou sur le nombre de réveils nocturnes. Les effets indésirables de l'acupuncture sont en général bénins, sous réserve du respect des règles d'hygiène. Les effets indésirables sévères rapportés ont été : malaises, infections, traumatismes d'organes profonds. (25)

i) La photothérapie :

Cette technique médicale utilisant la lumière, pourrait avoir un rôle favorable dans les troubles du sommeil à composante circadienne. Les séances de photothérapie peuvent être réalisées par des médecins psychiatres, des

neurologues ou par des psychologues. Elle permet de régler l'horloge biologique en recalant les phases de veille et de sommeil. La photothérapie nécessite cependant d'éliminer certaines contre-indications (glaucome, rétinopathie, médicaments sensibilisant à la lumière).

j) Les compléments alimentaires :

Les compléments alimentaires proposés contre les troubles du sommeil contiennent essentiellement des plantes aux propriétés sédatives.

Il existe un certain nombre de compléments alimentaires contenant de la mélatonine vendus en vente libre et sur internet sans avoir d'AMM ni d'efficacité prouvée. Cependant, la mélatonine peut interagir avec certains traitements. C'est pourquoi, ces produits sont à conseiller avec prudence par le pharmacien.

- Novanuit® sommeil : Ce complément alimentaire agit sur 3 axes du sommeil:
 - Une action relaxante grâce à l'extrait de Passiflore.
 - Une action sur la phase d'endormissement grâce à un apport en mélatonine, qui contribue à réduire le temps d'endormissement. L'efficacité est prouvée pour une prise de 1 mg / jour.
 - Une action sur la qualité du sommeil par une diminution des réveils nocturnes grâce aux extraits de Pavot de Californie et de Mélisse.
- Granio + Somdor®, Marque verte® Stress et sommeil... : Ces spécialités contiennent du tryptophane : c'est un acide aminé, précurseur de la sérotonine, hormone très importante pour le passage de l'état de veille au sommeil. La présence du tryptophane va favoriser l'endormissement.

k) La gemmothérapie

La gemmothérapie utilise des tissus embryonnaires végétaux en croissance tel que des jeunes pousses, des bourgeons, des radicules, préparés par macération dans un mélange d'eau, de glycérine et d'alcool pour obtenir un extrait que l'on nomme « macérat glycéринé ». Par exemple, le bourgeon de Tilleul est inducteur de sommeil physiologique. Il peut être donné aux jeunes enfants comme aux adultes à la posologie de 1mg/Kg/jour chez l'enfant et 50 à 100 gouttes par jour pour un adulte.

l) L'oligothérapie

L'oligothérapie est une médecine complémentaire de la médecine allopathique, qui ne se substitue pas à elle. Elle consiste à administrer des oligo-éléments à faible dose dans l'organisme pour améliorer l'état de santé général d'un patient, contribuant ainsi à éviter le recours à des traitements plus lourds. L'oligothérapie agit aussi bien sur la cause du problème que sur les symptômes.

Nous pouvons citer 2 spécialités :

-L'Oligostim Aluminium® est indiqué chez l'enfant de plus de 6 ans au cours des troubles mineurs de l'adaptation scolaire. Chez l'adulte, il peut être utilisé pour des troubles légers du sommeil. La posologie est d'1 à 2 comprimés par jour, à laisser fondre sous la langue, à distance des repas. (26)

-L'Oligosol® Lithium peut être administré en cas de syndrome anxio-dépressif associé. La posologie est d'une ampoule le soir, trois fois par semaine.

2. Benzodiazépines et apparentées à usage hypnotique

2.1. Définition

Les benzodiazépines sont des médicaments psychotropes, au même titre que les neuroleptiques et les antidépresseurs, leur prescription, délivrance et usage doivent être encadrés.

Les BZD se caractérisent par leurs effets thérapeutiques qu'elles présentent toutes à des degrés divers :

- Anxiolytique
- Sédatif, hypnotique
- Anticonvulsivant
- Myorelaxant

En France, 20 molécules sont commercialisées : 11 disponibles en tant qu'anxiolytiques, 6 benzodiazépines hypnotiques, 2 apparentées et 1 benzodiazépine anticonvulsivante (tableau 2).

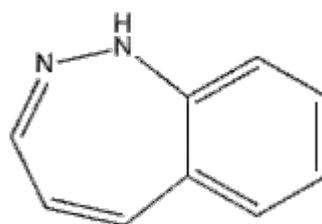
Substance active	Nom des spécialités commercialisées
Anxiolytiques	
Alprazolam	Xanax
Bromazépam	Lexomil
Clobazam	Urbanyl
Clorazépate potassique	Tranxène
Clotiazépam	Veratran
Diazépam	Valium
Ethyl loflazépate	Victan
Lorazépam	Temesta
Nitrazépam	Nordaz
Oxazépam	Seresta
Prazépam	Lysanxia
Hypnotiques	
Estazolam	Nuctalon
Loprazolam	Havlane
Lormétazépam	Noctamide
Midazolam	Hypnovel, Versed
Nitrazépam	Mogadon
Témazépam	Normison
Apparentées aux benzodiazépines	
Zolpidem	Stilnox
Zopiclone	Imovane
Anticonvulsivants	
Clonazépam	Rivotril
Midazolam	Buccolam

Tableau 2: Benzodiazépines et apparentées commercialisées en France en 2014

Les benzodiazépines améliorent la continuité du sommeil en diminuant la latence d'endormissement, en réduisant le nombre et la durée des éveils nocturnes, en allongeant la durée totale du sommeil de 30 à 45 minutes et en améliorant l'efficacité du sommeil. Néanmoins, elles procurent un sommeil non physiologique. L'architecture du sommeil est modifiée : elles favorisent l'augmentation du sommeil lent léger, la diminution du sommeil lent profond et très profond, et la réduction modérée et transitoire du sommeil paradoxal.

2.2. Structures chimiques

Les BZD doivent leur nom à une structure chimique commune : le noyau benzodiazépine, qui correspond à l'association d'un cycle de benzène C₆H₆ (benzo-) et d'un cycle diazépine contenant deux atomes d'azote N (-diaz).



benzodiazépine

Figure 7: Formule chimique du noyau commun des benzodiazépines

Les dénominations communes internationales comportent toutes le même suffixe « -azépam ». Les BZD sont le plus souvent prescrites et commercialisées pour leurs propriétés anxiolytiques et/ou hypnotiques. Les benzodiazépines hypnotiques se différencient des anxiolytiques par la nature des radicaux sur leur base. Ces substituants varient d'une molécule à l'autre ce qui leur confère leur activité spécifique et des paramètres pharmacocinétiques différents.

2.3. Pharmacocinétique

Les benzodiazépines à travers le monde peuvent être classées différemment en fonction de leurs caractéristiques (tableau 3).

Substance active	DED ₁₀	DQD	DTH		DTM	Puissance	Début de l'action (en prise orale)	Durée d'action (y compris métabolites)	Métabolite actif à demi-vie > 48 h
			Min	Max					
<i>Hypnotique</i>									
Brotizolam	0,25-0,5	0,25	0,125	0,25	0,5	Élevée	Rapide	Courte	–
Estazolam	1-2	3	0,5	2	4	Intermédiaire	Lent	Intermédiaire	–
Flunitrazépam	0,5-1	1	0,5	1	2	Élevée	Rapide	Courte/ Intermédiaire	–
Flurazépam	15-30	30	15	30	30	Intermédiaire	Rapide	Longue	Desalkylflurazépam (50-160)
Loprazolam	1-2	1	0,5	1	2	Élevée	Intermédiaire	Intermédiaire	–
Lormetazépam	1-2	1	0,5	2	4	Intermédiaire	Rapide	Courte	–
Midazolam (en l.v.)	5-7,5	20	2	20	0,35 mg/kg	Élevée	Ultrarapide (< 15 min)	Très courte (< 6 heures)	–
Nitrazépam	5-10	5	2,5	10	20	Intermédiaire	Rapide	Intermédiaire	–
Quazépam	20	15	7,5	15	30	Intermédiaire	Lent	Longue	Desalkylflurazépam (50-160)
Témazépam	20	20	10	20	40	Faible	Intermédiaire	Courte	–
Triazolam	0,25-0,5	0,25	0,125	0,25	0,5	Élevée	Rapide	Très courte	–

Tableau 3: Caractéristiques des BZD hypnotiques. (DED₁₀ : dose équivalente approximative de 10 mg de Diazépam ; DQD : dose quotidienne définie ; DTH : doses thérapeutiques habituelles ; DTM : Dosage thérapeutique maximal recommandé dans des troubles sévères)

La conversion des BZD selon leur dose équivalente approximative (DED) permet d'aider le médecin lors de l'instauration d'un sevrage, notamment en cas de prise de plusieurs substances. La dose quotidienne définie (DQD), établie par l'OMS (organisation mondiale de la santé), est peu utile en clinique, mais présente un

intérêt dans les études épidémiologiques. La connaissance des doses thérapeutiques habituelles (DTH) et du dosage maximal recommandé (DTM) permet de dépister les abus et d'éviter l'atteinte de la concentration plasmatique maximale.

Le T_{max} (temps nécessaire pour atteindre le pic plasmatique, conditionné par la voie d'administration et la liposolubilité), la demi-vie d'élimination et la présence de métabolites actifs sont des paramètres importants à connaître pour choisir la benzodiazépine la plus adaptée aux troubles du patient.

Les demi-vies d'élimination varient beaucoup d'un hypnotique à un autre, ainsi les benzodiazépines peuvent être classées en trois grands groupes.

- **Les benzodiazépines d'action prolongée** (demi-vie > 24 heures)
 - Mogadon®, nitrazépam (23 heures)
 - Rohypnol®, flunitrazépam (19 heures)
- **Les benzodiazépines d'action intermédiaire** (demi-vie de 5 à 24 heures)
 - Nuctalon®, estazolam (17 heures)
 - Havlane®, loprazolam (8 heures)
 - Noctamide®, lormétazépam (10 heures)
 - Normison®, témazépam (8 à 10 heures)
- **Les benzodiazépines d'action courte** (demi-vie < 5 heures)
 - Hypnovel®, Versed®, midazolam (2 heures)

Les BZD à longues durées d'action ont des métabolites actifs permettant un allongement de leur durée de vie et donc de leur action pharmacologique, au risque d'avoir une accumulation dans l'organisme en cas d'administration répétée, notamment chez les sujets âgés. Il faut un temps égal à cinq demi-vies pour que plus de 90% du produit soit éliminé dans l'organisme. Par ailleurs, une durée d'action élevée conduit à un risque de sédation diurne.

Lorsque la durée d'action est brève, le risque d'accumulation est faible mais il y a un risque d'effet rebond, surtout si la benzodiazépine est de forte puissance. Une dose élevée et un arrêt brutal du traitement accentue ce risque.

Pour un traitement à visée hypnotique, il est préférable de s'orienter vers une BZD à demi-vie courte ou intermédiaire, afin que les effets se limitent à la nuit et n'occasionnent pas ou peu de somnolence chez le patient au cours de la journée. Il

est préconisé de choisir la molécule en fonction de la nature des troubles du sommeil : pour des troubles de l'endormissement, on privilégiera une molécule d'action rapide et courte, pour des réveils nocturnes fréquents ou des réveils précoces, il est conseillé d'utiliser un hypnotique avec un délai et une durée d'action intermédiaire et enfin, pour des insomnies à la fois d'endormissement et des réveils nocturnes, une BZD avec délai d'action court et demi-vie intermédiaire sera conseillée.

Les benzodiazépines sont rapidement absorbées à partir du tractus digestif avec des pics plasmatiques atteints en une heure à une heure et demie. Le début de l'action après la prise est mesuré par la latence du pic plasmatique. Une absorption rapide est à l'origine d'un effet très rapide ou aussi appelé effet « flash » qui est inducteur d'abus.

Une fois absorbées, 90 à 98% des benzodiazépines se fixent aux protéines plasmatiques et se distribuent aux différents compartiments de l'organisme, dont le système nerveux.

Elles sont ensuite biotransformées dans le foie, puis éliminées par la bile et les urines. Leur durée d'action est fonction de la demi-vie plasmatique (temps nécessaire pour que la concentration plasmatique diminue de moitié).

2.4. Indications

En France, les benzodiazépines et apparentées peuvent être indiquées dans 3 situations :

- insomnie occasionnelle : traitement de 2 à 5 jours
- insomnie transitoire : traitement de 2 à 3 semaines
- insomnie chronique : traitement après évaluation précise et répétée de l'état du patient.

Le traitement doit être le plus bref possible et ne doit pas dépasser 4 semaines, y compris la période de sevrage (diminution des doses). Il est recommandé de restreindre leur usage à des prises ponctuelles uniquement, ou à une durée maximale de dix jours consécutifs, suivie de plusieurs jours voire plusieurs semaines en l'absence de tout traitement. Malgré des recommandations

de durée de traitement très brèves, ces médicaments sont souvent pris pendant plusieurs mois avec l'accord du médecin. De plus, la posologie journalière est parfois supérieure à celle recommandée par l'AMM. Les patients ne respectant pas la posologie, peuvent prendre deux comprimés le même soir et aucun le jour suivant, par exemple.

Les hypnotiques traitent les patients seulement de façon symptomatique, c'est pourquoi il est très important d'apporter un soutien aux patients en leur donnant des conseils au début et pendant leurs traitements. La prescription de BZD ne devra pas être faite sous la demande du patient, seul le médecin décide du traitement le mieux adapté.

Les benzodiazépines anxiolytiques peuvent être utilisées lorsque l'anxiété est un des facteurs dominants de l'insomnie. Parfois, l'effet placebo associé à une dose minimale suffit au patient à maintenir un sommeil de qualité.

2.5. Mécanisme d'action

Les principaux effets des benzodiazépines sont dus à une facilitation de la transmission gabaergique. Le neuromédiateur GABA (acide gamma-aminobutyrique) diminue l'excitabilité du système nerveux central par un message inhibiteur. Le GABA est synthétisé par les neurones GABAergiques à l'aide de l'enzyme glutamate décarboxylase (GAD). 40% des millions de neurones cérébraux étant sensibles au GABA, celui-ci permet d'obtenir une action apaisante de façon globale sur le cerveau du fait de sa quasi-omniprésence au sein du système nerveux central.

Il existe plusieurs types de récepteurs GABA. Les récepteurs GABA-A et GABA-B sont des récepteurs à canaux ioniques (récepteurs ionotropes) et les récepteurs GABA-C sont couplés à une protéine G (récepteurs métabotropiques). L'action des BZD résulte de la sensibilisation des récepteurs GABA-A suite à leur liaison sur des sites spécifiques. Le récepteur ionotrope GABA-A est composé de deux sous-unités α , deux sous-unités β , et une sous-unité γ disposées en rosette autour d'un pore central et insérées dans la membrane du neurone. Le site de liaison des BZD se situe à l'interface entre la sous-unité α et la sous-unité γ .

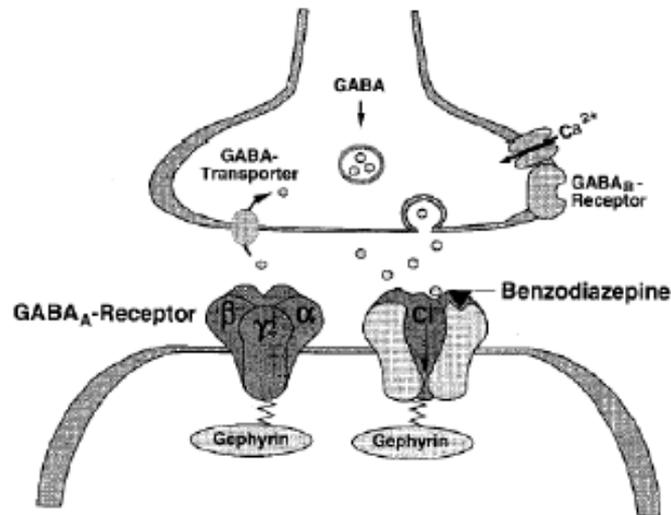
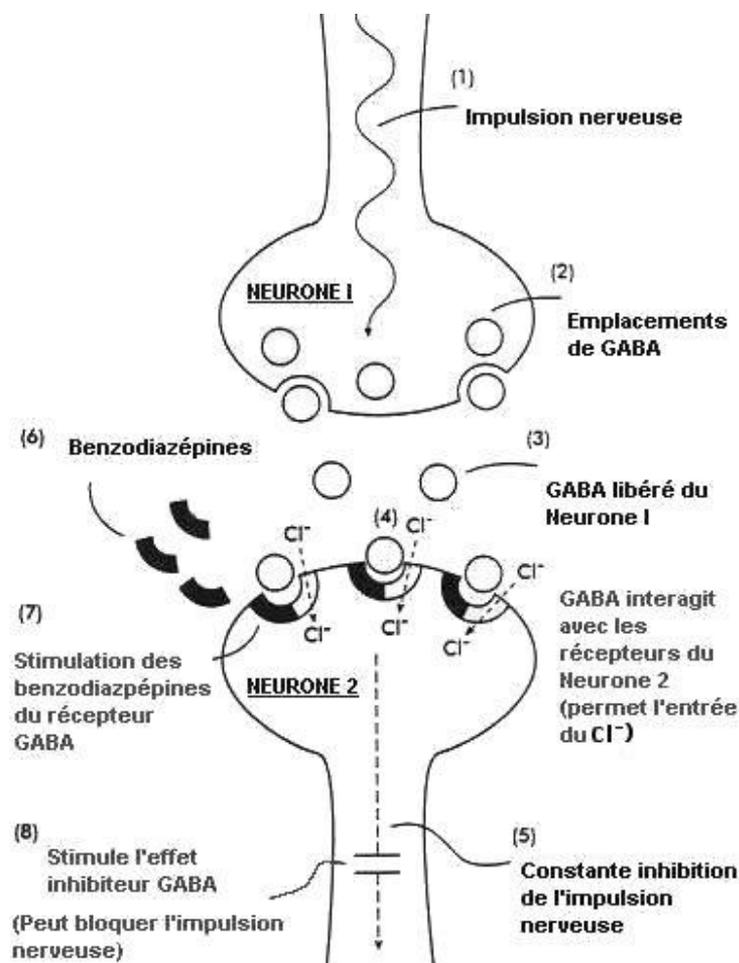


Figure 8: Schéma d'un récepteur GABA-A

La diversité des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines (anxiolyse, myorelaxation, sédation, effet hypnotique et anticonvulsivant) s'expliquerait par le type de sous-unité sur laquelle la molécule se fixe (alpha, bêta ou gamma) ainsi que l'isoforme de la sous-unité et le site d'action dans le système nerveux central (cervelet, moelle épinière, cortex). La sous-unité $\alpha 1$ serait responsable de la sédation, de l'amnésie antérograde, et en partie de l'effet anticonvulsivant. Les effets anxiolytiques et myorelaxants sont quant à eux médiés par les récepteurs $\alpha 2$ (présents principalement au niveau du système limbique) et les récepteurs $\alpha 3$. Enfin, les récepteurs $\alpha 5$ (situés dans l'hippocampe) sont impliqués dans le processus de mémorisation.

La liaison des BZD se traduit par une plus grande activité du GABA qui augmente la fréquence d'ouverture du canal Cl⁻ et par conséquent, augmente l'entrée d'ions chlorures inhibiteurs dans les neurones post-synaptiques. Ces ions négatifs hyperpolarisent le neurone, le rendant ainsi moins réceptif aux autres neurotransmetteurs lesquels devraient normalement l'exciter.



- (1,2,3) L'impulsion nerveuse provoque la libération de GABA au niveau de la synapse
- (4) Le GABA se fixe sur les récepteurs à la surface du neurone 2, permettant l'entrée d'ions chlorure dans le neurone
- (5) L'entrée d'ions chlorure entraîne le ralentissement ou l'arrêt de l'influx nerveux
- (6) Les benzodiazépines se fixent sur leur site spécifique au niveau des récepteurs GABA
- (7) Les benzodiazépines entraînent une entrée d'ions chlorures plus importante
- (8) L'effet inhibiteur du GABA est potentialisé, ainsi les BZD ont permis de bloquer l'impulsion nerveuse

Figure 9: Schéma de l'impact de la sécrétion de GABA au niveau de la synapse neuronale et effet des benzodiazépines sur l'influx nerveux

La puissance d'une BZD se caractérise par son affinité pour le récepteur GABA-A. Une forte affinité témoignerait d'un plus grand risque de pharmacodépendance, qui est encore majoré en cas de demi-vie brève. L'affinité peut être appréciée à l'aide des équivalences de doses entre les différentes molécules. Plus la dose équivalente est faible, plus la BZD sera puissante (tableau 4).

BZD (et molécules apparentées)	Equivalence approximative
Alprazolam	0,5
Bromazépam	5,5
Clobazam	20
Clonazépam	0,5
Clorazépate dipotassique	15
Diazépam	10
Estazolam	1,5
Flunitrazépam	1
Loprazolam	1,5
Lorazépam	1
Lormétazépam	1,5
Nitrazépam	10
Nordazépam	10
Oxazépam	20
Prazépam	10,5
Témazépam	20
Zolpidem	20
Zopiclone	15

Tableau 4: Tableau d'équivalence de doses entre les benzodiazépines

Suite à une exposition chronique aux benzodiazépines il existe des altérations de la neurotransmission GABAergique, contribuant aux symptômes de tolérance, de dépendance et de syndrome de sevrage. L'usage prolongé d'une benzodiazépine modifie l'expression génique et réduit la synthèse des ARN messagers codant pour les sous-unités α_1 , α_2 , α_3 et, possiblement, β . Cette modification dans la composition du récepteur GABA est en fait une autorégulation du récepteur et expliquerait le phénomène de tolérance aux benzodiazépines. (27) Chez l'animal le développement d'une tolérance est associé à un rétrocontrôle négatif des récepteurs des benzodiazépines dans le cerveau, entraînant ainsi une diminution des récepteurs GABA-A. (28)

Les aspects pharmacodynamiques sont très similaires pour toutes les benzodiazépines et le clinicien n'a pas à en tenir compte dans son choix de

traitement. C'est pourquoi, les aspects pharmacocinétiques constituent les éléments les plus significatifs à considérer dans le choix d'une benzodiazépine.

2.6. Benzodiazépines apparentées (Z-drugs)

Le zolpidem (Stilnox®) 10 mg et le zopiclone (Imovane®) 3,75 et 7,5 mg sont très largement utilisés. Ils représentent plus de 77% de la consommation française de benzodiazépines hypnotiques et apparentées. (29)

Ils font partis de la famille chimique des cyclopyrrolones (zopiclone) ou des imidazopyridines (zolpidem). Bien qu'ils possèdent des structures chimiques différentes des BZD, leur mécanisme d'action et leur effet sont proches. Le zolpidem présente une affinité préférentielle pour la sous unité $\alpha 1$ du récepteur GABA-A tandis que le zopiclone se lie de manière non sélective aux récepteurs GABA.

La demi-vie du zolpidem étant de 2,4h et celle du zopiclone étant de 6h, le zolpidem sera donc préférentiellement utilisé pour des insomnies d'endormissement, tandis que le zopiclone est plus adapté pour des réveils nocturnes.

Chez l'adulte de moins de 65 ans, la posologie est d'un comprimé par jour. Chez l'adulte de plus de 65 ans ou insuffisant hépatique : la posologie est d'un demi-comprimé par jour.

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines maximum, pour éviter une dépendance au produit. Les modalités d'arrêt progressif du traitement, pour minimiser l'effet rebond concernant l'insomnie doivent être évoquées avec le patient.

Le zolpidem et le zopiclone ont une action agoniste partielle sur les récepteurs GABAergiques. Ils présentent donc des effets indésirables de nature identique aux BZD mais moins fréquents.

Les effets indésirables sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Effets indésirables neuro-psychiatriques

- amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,
- troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,

- sensations ébrieuses, céphalées, ataxie,
- confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,
- modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés

Éruptions cutanées, prurit, urticaires superficielles ou profondes (angioœdème).

Effets indésirables généraux

Hypotonie musculaire, asthénie.

Effets indésirables oculaires

Diplopie.

Effets indésirables gastro-intestinaux

Troubles gastro-intestinaux.

Contrairement aux BZD classiques, il n'y a pas ou très peu d'effet rebond ou de dépendance avec le zolpidem, ce qui serait probablement due au fait que cette molécule ne supprime pas le sommeil paradoxal. (30)

Pour le zopiclone, l'effet indésirable le plus souvent observé est une amertume buccale. Très rarement, avec l'Imovane®, il peut y avoir une augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines, pouvant exceptionnellement réaliser un tableau d'atteinte hépatique.

Le zolpidem et le zopiclone sont susceptibles d'entraîner, tout comme les BZD, une altération des performances cognitives, ainsi qu'une augmentation du risque d'accidents de la route (31) et de chutes avec fractures de la hanche. Ainsi, il est important de rappeler que la prise doit avoir lieu immédiatement avant le coucher et les conducteurs de voiture et les utilisateurs de machines doivent être prévenus du risque possible de somnolence.

Les apparentés ne doivent jamais être utilisés dans les situations suivantes:

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants,
- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),

- myasthénie,
- enfant de moins de 15 ans,
- 1^{er} trimestre de la grossesse.

Les benzodiazépines apparentées sont à éviter pendant l'allaitement, la grossesse et chez l'enfant, par principe de précaution, comme les données sont peu nombreuses.

Le zopiclone et le zolpidem ne doivent pas être associés à l'alcool, car il y a une majoration de l'effet sédatif de ces produits provoquant une altération de la vigilance.

Il faut prendre en compte les interactions possibles des « Z-drugs » : l'association avec la clozapine (neuroleptique) majore le risque de collapsus et d'arrêt cardio-respiratoire, la rifampicine (antibiotique) entraîne une diminution de l'efficacité des deux produits, certains macrolides (antibiotiques), le kétoconazole (antifongique), le nelfinavir et le ritonavir (antirétroviraux) conduisent à une majoration des effets sédatifs.

Les apparentés se différencient des BZD par plusieurs caractéristiques :

- les apparentés présentent une **action plus proche du sommeil physiologique**, avec un meilleur respect de la qualité du sommeil, et de la qualité de la vigilance diurne ;
- Ils entraînent une **réduction du délai d'endormissement** et du **nombre des éveils** et une **augmentation de la durée totale du sommeil** ;
- la fonction de **mémoire** est **mieux respectée** qu'avec les BZD hypnotiques. (30)

Le zopiclone et le zolpidem semblent notamment moins délétères sur les apnées du sommeil légères et modérées. (32)

L'énumération de ces avantages auprès des professionnels de santé explique leur prescription en masse par les prescripteurs. Cependant, la non-supériorité de ces molécules par rapport aux BZD a été mise en évidence dans plusieurs rapports. (4,33)

D'une manière générale, le zolpidem et le zopiclone sont aujourd'hui perçus par la plupart des médecins généralistes comme étant tout aussi efficaces et plus

sûrs que les BZD en particulier chez les patients âgés. Selon eux, ils entraîneraient beaucoup moins d'effets indésirables, principalement en ce qui concerne la tolérance, la dépendance et la somnolence résiduelle, avec toutes les conséquences pouvant s'ensuivre. Cependant, les professionnels de santé doivent être vigilants car de nombreux cas d'abus et de dépendance ont été signalés avec ces molécules dans le monde entier.(34)

Du côté des patients en revanche, ces derniers ne déclarent pas ressentir de différences significatives entre les BZD et les molécules apparentées que ce soit en termes d'effets thérapeutiques ou d'effets indésirables perçus.

Le zolpidem et le zopiclone sont apparus comme une véritable innovation à la fin des années 80. Susceptibles d'induire moins de dépendance et d'effet rebond, ils sont en fait très proches des benzodiazépines et ne révolutionnent pas fondamentalement le traitement des troubles du sommeil.

2.7. Effets indésirables

Ils dépendent de trois facteurs : la dose, les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament et la susceptibilité du patient.

a) Effets indésirables liés au médicament

Les effets indésirables à **court terme** comprennent des effets sédatifs diurnes qui se manifestent par une somnolence, une baisse des performances et une fatigue. Ces troubles résiduels de la vigilance observés le lendemain matin, peuvent engendrer des accidents de la route. Egalement, les performances psychomotrices peuvent être altérées avec difficultés de concentration, hypotonie et risque de chutes. Des troubles de la coordination et de l'équilibre peuvent dans un moindre cas survenir symptomatiquement avec des vertiges et des céphalées.

L'utilisation de ces médicaments chez les sujets atteints du syndrome d'apnée du sommeil augmente la fréquence des apnées, du fait de leur effet myorelaxant sur la musculature striée.

A moyen terme, les benzodiazépines sont sujettes au développement d'une tolérance ce qui amène à une élévation progressive de la dose quotidienne, pour obtenir un effet identique. Le patient peut consommer de manière abusive l'hypnotique ou bien l'associer à d'autres somnifères. Dans ce cas, le sommeil

devient plus mauvais qu'en l'absence de tout hypnotique. Habituellement, la tolérance aux effets sédatifs se développe au bout d'une ou deux semaines.

A long terme, un phénomène de dépendance psychologique et physique peut survenir. Ces dépendances peuvent être à l'origine, à l'arrêt du traitement, d'un syndrome de sevrage qui se manifeste par divers symptômes très évocateurs. Ainsi, le patient sera anxieux, irritable, nauséux, peut présenter des céphalées, avec des modifications de perception et peut développer une insomnie qui sera la cause de troubles plus profonds. De ce fait pour éviter la dépendance, il sera conseillé de limiter l'administration de l'hypnotique dans le temps. Mais idéalement, il serait préférable d'associer les règles d'hygiène de sommeil à une prise discontinue de médicaments puisque une dépendance peut apparaître même dans une courte durée d'utilisation.

Les principaux effets indésirables lors de l'utilisation des BZD à court et à long terme sont :

- ❖ Une **sur-sédation** peut être remarquée chez certains patients. Elle est liée aux effets sédatifs et hypnotiques des benzodiazépines. Les symptômes incluent une somnolence, des troubles de la concentration, un manque de coordination, une faiblesse musculaire, des étourdissements et une confusion mentale. Cet état de somnolence, couramment désigné sous le nom d'« effet gueule de bois », est plus prononcé avec les molécules à longue demi-vie et est fréquemment associé à un risque augmenté d'accidents domestiques ou du travail.

- ❖ La consommation de BZD au volant provoque aujourd'hui des **accidents de la circulation** (35). Environ 1.03% des accidents de la route survenant en France seraient imputables aux BZD. Par conséquent, il est nécessaire de bien informer les patients au comptoir. En France, depuis 2005, une classification à trois niveaux du pictogramme indiquant le niveau de risque est apposée sur le conditionnement externe des médicaments susceptibles « d'altérer les capacités à conduire un véhicule ». Tous les médicaments de la famille des benzodiazépines relèvent des niveaux de risque les plus élevés de cette classification mise en œuvre par l'ANSM (Annexe 1).

- ❖ Les prises de BZD prescrites en cas d'insomnie peuvent engendrer des **troubles de mémoire**. Ces effets néfastes pourraient perdurer malgré l'arrêt du traitement. Les BZD entraînent un déficit spécifique de la mémoire "épisodique", soit le souvenir d'événements récents, les circonstances dans lesquels ils sont survenus et leur séquence dans le temps. Toutefois la mémorisation des mots, l'aptitude à se souvenir d'un numéro de téléphone pendant quelques secondes ainsi que les souvenirs lointains sont préservés. Dans tous les cas, quelque soit leur demi-vie, les benzodiazépines ont toutes des conséquences cognitives défavorables avec un effet amnésiant. Prises au moment du coucher, les BZD provoquent une **amnésie antérograde**, c'est-à-dire des difficultés à mémoriser les événements survenus après leur administration. Cette amnésie n'est en fait qu'une accentuation de l'amnésie physiologique de l'endormissement.

- ❖ L'insomnie est un des symptômes connus, voire précurseur des troubles anxio-dépressifs. Or les benzodiazépines sont fréquemment prescrites pour traiter l'insomnie dans un contexte d'anxio-dépression. Dans ce contexte, elles ne doivent pas être utilisées seules dans cette indication, puisqu'elles risquent de majorer le **risque suicidaire** et l'émoussement émotionnel. Ainsi, une étude de cohorte canadienne à grande échelle a démontré que les sujets jeunes, de sexe masculin, sous benzodiazépines et ne prenant pas d'antidépresseurs, étaient particulièrement exposés au risque suicidaire. (36) D'après les différentes études épidémiologiques réalisées, il ressort que trois classes de médicaments sont massivement impliquées dans les intoxications médicamenteuses volontaires. Il s'agit des antalgiques non opioïdes/anti-inflammatoires non stéroïdiens (principalement le paracétamol), des BZD et des antidépresseurs. (37) La co-ingestion d'alcool augmenterait également l'impulsivité et ainsi le risque suicidaire.

- ❖ Chez certains sujets, l'utilisation des BZD associe à des degrés divers des **troubles du comportement**. Ces troubles pouvant être induits par les benzodiazépines sont :
 - aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité
 - idées délirantes, hallucinations

- état confusion-onirique, symptômes de type psychotiques
- désinhibition avec impulsivité
- euphorie, irritabilité
- suggestibilité.

Il peut également survenir des troubles du comportement inhabituels, avec auto ou hétéro-agressivité, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient.

❖ Chez les consommateurs de BZD, même après une seule prise, la molécule affecte l'**équilibre** du corps de la personne et la **stabilité** en position debout. La co-administration d'alcool aggrave ces symptômes.(38)

❖ Il a été démontré qu'une **insomnie rebond** apparaissait lors du **sevrage** des hypnotiques benzodiazépines à action courte. Cette insomnie va être qualifiée de plus mauvaise encore que celle avant la prise d'hypnotiques. L'effet rebond se caractérise par une augmentation de la durée du sommeil paradoxal. Les patients sont sujets à des cauchemars ce qui rend difficiles le sevrage.

La fréquence du phénomène de rebond dépend plus de la dose du médicament que de la durée du traitement. Le syndrome de sevrage apparaît après un arrêt brutal de l'administration des hypnotiques à des doses thérapeutiques standards ou élevées chez des malades dépendants. Ainsi toute tentative de sevrage devra se faire sous surveillance médicale avec diminution progressive des doses.

L'effet rebond est habituellement observé dans les 24h après l'arrêt d'une benzodiazépine à demi-vie courte et s'estompe en 1 à 3 semaines.

b) Effets indésirables liés à l'individu

Pendant la grossesse, il n'existe pas de risque malformatif connu associé à la prise de benzodiazépines. Mais les données concernant un éventuel risque tératogène des benzodiazépines restent imprécises et controversées. Chez la femme enceinte, la prise d'un médicament expose simultanément la mère et l'enfant à naître à des effets indésirables. Si les BZD sont prises au 2ème et 3ème trimestre de grossesse, en particulier à fortes doses, ou lors de prises jusqu'à

l'accouchement, différents types d'évènements transitoires ont été observés selon les données du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT):

- Une diminution des mouvements actifs fœtaux et/ou de la variabilité du rythme cardiaque fœtal. Ces signes sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution du traitement.

- Des signes d'imprégnation tels qu'une hypotonie axiale et des troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids peuvent survenir, même à faibles doses. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer de 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine.

Dans le cas d'utilisation chronique de BZD pendant la grossesse, l'accouchement peut être prématuré et la croissance intra-utérine du fœtus peut être perturbée. Un faible poids à la naissance en témoigne également. (39) De plus, il est possible que ces enfants soient sujets plus tard à des troubles de l'attention, à de l'hyperactivité, à des difficultés d'apprentissage, et qu'ils présentent un spectre de troubles autistiques. Un syndrome de sevrage néonatal est possible lors de traitements chroniques, même à faibles doses, poursuivis jusqu'à l'accouchement ou arrêtés brutalement quelques jours avant. Ce syndrome est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations néonatales, survenant à distance de l'accouchement. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important.

Dans les situations exceptionnelles où des doses très élevées de benzodiazépines sont utilisées juste avant l'accouchement, une dépression respiratoire ou des apnées ainsi qu'une hypothermie peuvent également apparaître chez le nouveau-né, notamment en cas de prise unique d'une dose élevée avant l'accouchement. (40)

L'usage des benzodiazépines est également à éviter lors de l'**allaitement** car ces molécules passent dans le lait maternel.

Chez la **personne âgée**, la prise de sédatifs expose à des effets indésirables spécifiques : déficit des fonctions cognitives et motrices, états confusionnels, insomnies réactionnelles, fatigues résiduelles, chutes et fractures.

L'apparition d'états de **confusion mentale** est plus fréquente chez les personnes âgées, même après administration de faibles doses de BZD. La perturbation de la **mémoire** est particulièrement problématique. En effet, les BZD

sont susceptibles d'entraîner des altérations de la mémoire à long terme, et seraient à l'origine d'un déclin cognitif, en particulier chez cette catégorie de personnes.

L'apparition de **démence** de type Alzheimer ou autre pourraient être liées à un usage de longue durée des BZD. Une étude de cohorte française, publiée en 2012, et réalisée sur 1063 sujets de plus de 65 ans non institutionnalisés suivis pendant près de 20 ans, a montré que le risque de démence est augmenté chez les nouveaux consommateurs de benzodiazépines. (41) Ces résultats devront être complétés, notamment à partir de données issues de populations plus jeunes.

Le risque le plus avéré des benzodiazépines chez les personnes âgées est le **risque de chute**. La consommation de BZD et l'incidence des fractures de la hanche chez le sujet âgé est retrouvée dans de nombreux travaux, quelle que soit la demi-vie de la molécule (42). Des études montrent que tous les psychotropes multiplient par deux ou trois le risque de chute chez les sujets de plus de 65 ans. Le risque de chute augmente significativement d'un facteur de deux à quatre, en fonction du nombre de médicaments. En effet les sujets âgés métabolisent moins rapidement les médicaments, ce qui peut induire une accumulation progressive des substances psychoactives. Ce qui augmente ainsi la sensibilité aux effets indésirables des BZD et apparentés. Malgré des risques supplémentaires chez cette partie de la population, la consommation de BZD augmente chez les sujets de plus de 80 ans. (43)(44)

2.8. Tolérance, pharmacodépendance et sevrage

a) La **Tolérance** ou l'accoutumance à une molécule se caractérise par la diminution de la sensibilité aux effets thérapeutiques d'un médicament, après une exposition prolongée de celui-ci. Il y aurait une désensibilisation des récepteurs GABA-A par diminution du nombre de sites de fixation aux benzodiazépines sur ces récepteurs et par diminution de certaines sous-unités du récepteur GABA-A ($\alpha 1$, $\gamma 2L$, $\gamma 2S$). Il y aurait également l'intervention des systèmes glutamatergique, sérotoninergique, dopaminergique, cholinergique et neurostéroïde. Lors d'une utilisation régulière de la molécule, la dose prescrite à l'origine produit ainsi progressivement moins d'effet. Pour pallier à cette tolérance qui se manifeste chez les patients à divers degrés, la posologie est souvent augmentée ou bien le patient prend une autre BZD pour obtenir l'effet souhaité. L'accoutumance s'ajoute donc parfois à la

dépendance. En pratique, l'accoutumance à l'effet hypnotique des benzodiazépines et apparentés semble apparaître en quelques jours à quelques semaines d'utilisation, avec une diminution, voire une disparition de l'effet hypnotique. Cependant, il est toutefois reconnu que le développement de cette tolérance dépend de la dose administrée ainsi que de la fréquence d'administration. Elle surviendrait plus précocement avec des BZD d'action rapide. Par ailleurs, une tolérance croisée partielle existe entre les différentes benzodiazépines.

En pratique clinique, la tolérance n'est pas toujours une réalité pour tous et certains consommateurs chroniques déclarent parfois une efficacité continue.

b) La pharmacodépendance est le désir obsessionnel de se procurer et de s'administrer une substance pour ressentir les effets perçus comme agréables ou pour éviter les effets désagréables liés à la privation. C'est un désordre chronique d'origine cérébrale entraînant la rechute. Elle est caractérisée par des changements neurobiologiques.

Selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, 4^{ème} édition, texte révisé (DSM-IV-TR) la dépendance est définie comme un mode d'utilisation d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins trois manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois (5):

- La tolérance :
 - o augmentation de la quantité de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - o effet diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de substance
- Le sevrage :
 - o syndrome de sevrage caractéristique de la substance ;
 - o prise de la substance pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage ;
- Prise en quantité plus importante ou période de traitement plus prolongée que prévu ;
- Désir persistant ou efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler la substance ;

- Beaucoup de temps passé pour obtenir la substance (consultation de plusieurs médecins, simulation de symptômes en vue d'obtenir une prescription, approvisionnement par l'intermédiaire de tiers, par l'étranger, par internet), à utiliser le produit, ou à récupérer de ses effets ;
- Abandon des activités sociales, professionnelles ou de loisirs à cause de l'utilisation de la substance ;
- Maintien de la consommation du produit bien que la personne soit consciente de ses problèmes psychologique ou physique causé ou exacerbé par la substance.

Il est difficile d'appliquer cette définition dans le cas des benzodiazépines. En effet, dans le cas des BZD, la dépendance peut survenir à partir de trois à six semaines de traitement, même à doses thérapeutiques, voire plus précocement si le sujet est exposé à de fortes doses, ou à des BZD de puissance élevée et de courte demi-vie. Un abus minime peut ainsi aboutir à une pharmacodépendance avec une perte de liberté de s'abstenir de consommer. Le retentissement sur les activités (anxiété, irritabilité, perte de concentration...) est difficile à évaluer car les personnes se procurent avec une grande facilité le produit (facilité de prescription par le généraliste, ordonnance falsifiée, marché noir...).

Deux formes de dépendance existent :

-une dépendance à faible dose : concerne les personnes qui ont commencé par un « petit » somnifère et n'arrivent plus à s'en passer. Les doses ne sont pas augmentées fortement et il n'y a pas d'ivresse ni d'amnésie antérograde. L'arrêt brutal de la BZD peut conduire à des convulsions et au long cours, des troubles de la mémoire et des difficultés de concentration peuvent apparaître, aggravant l'affaiblissement des fonctions intellectuelles lié à l'âge.

-une dépendance à forte dose, de type toxicomaniaque. Souvent, les toxicomanes ou les usagers des drogues illicites recourent aux benzodiazépines. En effet, elles leur permettent de se donner du courage pour agir, pour faire des actions dangereuses pour les autres ou pour soi-même. L'amnésie antérograde associée à leur utilisation aide à se livrer à la prostitution, à des agressions, sans réellement s'en rendre compte. Les benzodiazépines hypnotiques sont ainsi utilisées en tant qu'outils de soumission ou d'auto-soumission.

La pharmacodépendance peut être physique et/ou psychique favorisée par les traitements prolongés, les doses élevées et en cas d'antécédents d'autres dépendances médicamenteuses, alcoolique ou autre.

Par rapport à toutes les autres molécules pharmacodépendantes, la dépendance physique des benzodiazépines est en général modérée mais variable selon la molécule, tandis que la dépendance psychologique est forte.

La **dépendance physique** se caractérise par un état d'excitation croissant qui peut parfois aller jusqu'à des convulsions. On appelle l'apparition de ces symptômes le syndrome d'abstinence ou de sevrage. La modification de l'état physiologique du sujet nécessite l'administration continue du médicament pour éviter l'apparition de ces syndromes. La dépendance physique dépend de la molécule et n'est pas retrouvée chez tous les patients.

La **dépendance psychique** commence par un comportement névrotique puis peut aller jusqu'à un comportement compulsif. L'addiction peut se développer chez certains patients consommateurs de BZD. Celle-ci serait favorisée par :

- de fortes doses de BZD,
- l'utilisation d'une BZD de puissance élevée et de courte demi-vie,
- une durée de traitement supérieure à 4 mois,
- l'usage concomitant d'antidépresseurs,
- un âge avancé,
- des antécédents de dépendance à des sédatifs ou hypnotiques ou à l'alcool,
- un niveau d'anxiété élevé avant de débiter le traitement,
- des antécédents de traumatismes dans l'enfance ou de violences à l'âge adulte.

Selon le DSM-V, la dépendance et l'addiction sont différenciables. La dépendance désigne un mécanisme physique et une adaptation physiologique à une administration répétée du médicament et se distingue de l'addiction, qui fait d'avantage référence à un mode de comportement, évoquant une perte de contrôle face à la substance, en dépit de conséquences négatives que cela est susceptible d'engendrer. (6)

La notion d'addiction impliquerait en outre une utilisation à visée non médicale et sous-entend la notion de « craving », c'est-à-dire une envie impérieuse de consommer à nouveau la substance lorsque celle-ci disparaît, soit par plaisir, soit pour palier à une sensation d'inconfort.

Parmi les benzodiazépines, celles qui sont les plus addictives sont les plus sédatives : c'est-à-dire celles dont l'action est la plus brève et les plus fortement dosées. Les BZD les plus susceptibles d'entraîner une dépendance chez les consommateurs chroniques sont l'alprazolam, le clonazépam, le lorazépam, le flunitrazépam et le triazolam.

c) Le **syndrome de sevrage** ou syndrome de manque, encore appelé syndrome d'abstinence, est un tableau clinique provoqué par l'arrêt de consommation ou la diminution de la prise d'une substance psychoactive chez un individu dépendant physiquement de cette substance. Ce syndrome de sevrage peut se développer même à dose thérapeutique. Il se produit quand il y a une baisse de la concentration dans le sang ou dans les tissus de toute substance provoquant une dépendance, lorsqu'une personne a cessé de la prendre. Le syndrome de sevrage s'explique par une hypoactivité de la fonction inhibitrice du neuromédiateur GABA, accompagné ainsi d'un regain de l'activité nerveuse excitatrice. Il est responsable de 80 à 95% des reprises après arrêt des benzodiazépines et est parfois la cause d'un usage prolongé.(45)

Les symptômes observés sont en général le contraire des effets thérapeutiques du médicament ou bien ils peuvent mimer les symptômes pour lesquels le médicament a été pris à l'origine. Ce syndrome cause une souffrance cliniquement significative et un retentissement sur le fonctionnement social ou professionnel. Dans le cas des BZD, les symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement peuvent être la réapparition brutale de l'insomnie et/ou de l'anxiété parfois mal tolérée. Plus rarement, des épisodes de convulsions et des hallucinations peuvent survenir. Les facteurs prédictifs de rebond ou d'apparition de symptômes de sevrage sévères sont :

- une dose élevée
- une diminution de posologie trop rapide
- un traitement de trop longue durée
- un niveau élevé d'anxiété ou une dépression lors de l'arrêt
- une surconsommation régulière d'alcool ou d'autres substances psychoactives
- un sevrage avec une BZD à demi-vie courte
- une co-morbidité psychiatrique (non prise en charge)
- un diagnostic de trouble de panique.

Les premiers signes apparaissent 3 à 7 jours en moyenne ou moins encore pour les benzodiazépines à demi-vie courte, après un traitement de six mois à dose thérapeutique ou après un traitement à doses élevées. Ils peuvent apparaître après réduction de 50% des doses pour les patients prenant une benzodiazépine à long terme. Il disparaît habituellement entre 3 à 6 semaines après l'arrêt bien que certains patients présentent des effets prolongés. Chez ces derniers, les symptômes sont observés après des mois ou même des années après l'arrêt. 15% des personnes qui ont utilisé des BZD à long terme présentent un syndrome de sevrage prolongé. Beaucoup de ces personnes ont pris des benzodiazépines pendant plus de 20 ans et ont eu de mauvaises expériences lors du sevrage. Les symptômes les plus susceptibles d'être de longue durée sont : l'anxiété, l'insomnie, la dépression, divers symptômes sensoriels et moteurs, des troubles gastro-intestinaux, une mauvaise mémoire et des troubles cognitifs. Les raisons pour lesquelles ces symptômes persistent chez certaines personnes ne sont pas claires.(46)

La HAS a établi une liste non exhaustive des symptômes les plus rapportés lors de l'arrêt des BZD. Ces symptômes peuvent être séparés en 2 groupes :

- **Symptômes psychologiques** : anxiété, excitabilité, insomnie et cauchemars, crises de panique, agoraphobie, phobie sociale, distorsions de la perception, dépersonnalisation, déréalisation, hallucinations, idées fausses, dépression, obsessions, pensées paranoïaques, irritabilité, troubles de mémoire et de la concentration.
- **Symptômes physiques** : maux de tête, douleur / raideur, picotements, engourdissements, sensation altérée (membres, visage, tronc), faiblesse, fatigue, symptômes pseudo-grippaux, contractions musculaires, secousses, tics, «chocs électriques», tremblements, vertiges, étourdissements, acouphènes, hypersensibilité à la lumière, au son, au toucher, au goût, aux odeurs, symptômes gastro-intestinaux, changement d'appétit / poids, sécheresse de la bouche, goût métallique.

Intensité	Symptôme	
Modérés	Anxiété, nervosité	
	Insomnie	
	Irritabilité	
	Fatigue	
	Dysphorie	
	Diaphorèse	
	Etourdissement	
	Goût métallique dans la bouche	
	Agitation	
	Impatience	
	Faiblesses ou raideurs musculaires	
	Diarrhée	
	Céphalées	
	Léthargie	
	Trouble de concentration	
	Perte d'appétit	
	Manque de motivation	
	Sensibilité accrue aux bruits et aux odeurs	
	Sévères	Vertiges
		Nausées, vomissements
Tremblements		
Fasciculations		
Cauchemars		
Hypotension orthostatique		
Tachycardie, palpitations		
Délire		
Dépersonnalisation		
Distorsion perceptuelle		
Mauvaise ou incoordination motrice		
Confusion		
Convulsion		

Tableau 5: Liste des symptômes pouvant apparaître lors d'un sevrage aux benzodiazépines

La notion de sevrage est à distinguer de celle de l'effet rebond. Tout d'abord ils diffèrent par le temps écoulé après l'arrêt des BZD pour qu'apparaissent les symptômes, ainsi que par l'intensité des symptômes observés après l'arrêt. Lors d'un effet rebond, l'insomnie sera de nouveau présente chez le patient, après quelques heures ou quelques jours d'arrêt du traitement, tandis que les symptômes

de sevrage peuvent apparaître pendant la réduction de posologie et peuvent durer jusqu'à quelques jours après la dernière prise. De plus, le sevrage fait référence à des symptômes dont l'apparition est due à l'arrêt brutal d'une substance, alors que l'effet rebond correspond à une exacerbation des symptômes initiaux (avant de débiter la prise du médicament). Certains symptômes sont caractéristiques du syndrome de sevrage comme l'hypersensibilité à la lumière et au son, des acouphènes, des sentiments de "chocs électriques", des tremblements, des myoclonies, des changements de perception. (47)

La **réalisation d'un sevrage** chez un patient est limitée par de nombreux facteurs. Pour ceux qui ont consommés des BZD au long cours, tenter un sevrage est une tâche souvent décrite comme coûteuse en temps et en énergie, et au résultat incertain. En effet, les conseils et les recommandations sont difficiles à appliquer, en particulier chez les personnes âgées ayant développées une dépendance physique et psychique à leur dose journalière. De plus, les généralistes n'ont pas forcément le temps pendant la consultation pour aborder un sevrage. Pour le médecin, tenter un sevrage médicamenteux est complexe du fait d'un manque d'information sur les alternatives possibles (médicamenteuses et non médicamenteuses). Lors de la formation initiale ou continue des médecins généralistes les modalités de mise en œuvre d'un sevrage ne sont pas vues avec précision.

Le syndrome de sevrage est moins fréquent quand sont associés à la prescription :

- L'arrêt progressif de la benzodiazépine
- Une information du patient à propos des effets indésirables de ce traitement, les signes de sevrage, les principes physiologiques du sommeil
- La réalisation de la stratégie d'endormissement du type « contrôle par le stimulus ».

L'idéal est bien sûr de prévoir l'arrêt du traitement dès son instauration et de s'interroger à chaque renouvellement d'ordonnance sur la persistance de l'indication et sur l'éventuelle apparition d'une tolérance thérapeutique, voire d'une dépendance. Dans le cadre d'une consommation à long terme, le prescripteur doit fournir au patient des brochures d'informations, et éventuellement un questionnaire d'autoévaluation. Des programmes thérapeutiques alternatifs pour gérer le stress,

l'anxiété et les troubles du sommeil peuvent être proposés au patient. Toutes ces démarches peuvent aider le sevrage mais il faut savoir que dans deux tiers des cas, les utilisateurs refusent de faire une pause médicamenteuse. Le médecin doit rester conscient également de la consommation associée de drogues, alcool, nicotine ou de médicaments illicites.

Chez les patients qui ont une consommation faible ou moyenne, sans dépendance avérée, la proposition d'un sevrage est plus controversée. Le praticien fait une analyse bénéfice/risque en repérant les risques liés à l'utilisation du produit :

-Existe-t-il une aggravation de l'état de santé général ? (troubles respiratoires par exemple)

-Est-ce que le patient présente des troubles de l'humeur ? (dysphorie, indifférence affective)

-Est-ce que le patient souffre de déficits cognitifs ?

-Est-ce qu'il utilise le produit dans des situations à risques ?

-La BZD est-elle toujours efficace ou produit-elle un effet inverse ?

-Est-ce que le trouble ne pourrait pas être traité d'une autre manière ?

-L'âge du patient et son état général constituent-ils des facteurs de risque ?

Les chances de réussite du traitement sont évaluées en analysant l'attachement du patient à son traitement et sa motivation d'initier un sevrage.

Dans tous les cas, en cas de sevrage, il faut éviter un arrêt forcé : les patients rechutent très fréquemment et sont exposés à un risque de décès par overdose en reprenant directement la même quantité qu'avant le sevrage. Des entretiens de motivation avec le praticien facilitent la mise en place du sevrage.

Denis et al. (48) dans une méta-analyse ont conclu que le sevrage progressif (sur 10 semaines) semble préférable au sevrage brusque car le nombre d'abandons est plus faible et la procédure est jugée plus favorable par les patients. Un suivi rapproché doit être effectué durant toute la période de sevrage. Un soutien psychologique, voire psychothérapeutique, en groupe ou en individuel, augmente les chances de réussite par rapport au sevrage dégressif isolé, et permet également de favoriser le maintien de l'abstinence. (12) Pour aider le patient à réduire puis à arrêter la prise d'une benzodiazépine, la technique de l'entretien motivationnel

semble utile. Elle a été évaluée dans des contextes de dépendance à des psychotropes. Elle repose sur trois approches de base :

- la collaboration entre le patient et le soignant,
- l'évocation des motivations propres du patient,
- le respect de son autonomie.

Quatre principes servent de guide à l'intervention motivationnelle du soignant :

- exprimer l'empathie envers le patient,
- lui faire prendre conscience de son ambivalence,
- prendre en compte ses résistances,
- valoriser son sentiment d'efficacité personnelle.

Dans la plupart des cas, le sevrage se fait sans substitution mais des molécules peuvent être utilisées comme la mélatonine qui est proposée en cas d'insomnies de rebond majeures chez certains patients.

Il est souvent préférable de faire le sevrage avec la même molécule que celle initialement prise par le patient mais dans le cas de l'utilisation d'une benzodiazépine à durée d'action courte ou de molécules multiples, on conseille de passer à une BZD de demi-vie moyenne ou longue. Chez les personnes âgées, les molécules utilisées sont : de durée d'action intermédiaire à demi-vie très longue. Pour éviter des variations trop importantes du taux plasmatique, il convient de répartir la dose quotidienne en prenant un tiers ou un quart de leur dose le matin. L'intérêt d'un traitement discontinu n'a pas été évalué sur une prescription au long cours, mais cet usage peut offrir une solution de recours envisageable pour les patients réfractaires à un sevrage total, ou devant des difficultés ponctuelles ou situationnelles à gérer son sommeil.

Dans l'idéal, la durée du sevrage devrait s'étaler sur une période allant de 6 à 8 semaines. Cependant, plus la dose et la durée du traitement ont été élevées, plus le sevrage est lent et il peut même, dans certains cas, s'étaler sur plusieurs mois. Afin de prévenir les rechutes, le patient doit être informé si possible des différentes dénominations communes internationales et des princeps des BZD qui se trouvent sur le marché français, cela dans le but de veiller à la non prescription de substances similaires. Le taux de rechutes, de 1 à 5 ans après le retrait, varie entre

8% et 57% selon les études, mais est probablement minimisé en utilisant un programme de sevrage individualisé.(46)

Aujourd'hui, les benzodiazépines sont surconsommées, mais lors d'un sevrage, il est nécessaire paradoxalement d'utiliser une benzodiazépine. Le problème réside lors de l'arrêt définitif de la BZD. Le pas est souvent difficile à franchir par les patients. C'est pourquoi, il peut être conseillé au patient de remplacer le comprimé d'hypnotique par la prise de granules d'homéopathie, d'huile essentielle, d'infusion, de complément alimentaire ou même de comprimé placebo.

2.9. Contre indications et précautions d'emploi

a) Les principales **contre-indications** des benzodiazépines sont :

- l'insuffisance respiratoire sévère
- le syndrome d'apnée du sommeil
- la myasthénie
- l'insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique
- l'hypersensibilité aux benzodiazépines.

b) **Les mises en garde** des benzodiazépines et apparentés concernent :

- la possibilité de tolérance avec diminution de l'efficacité
- la possibilité de dépendance
- la possibilité de phénomènes de rebond à l'arrêt du traitement
- la survenue d'une amnésie antérograde
- la survenue d'une réaction d'automatisme : délire onirique, comportement inapproprié, agressivité et modifications de la conscience.

En cas d'insuffisance cardio-respiratoire, de myasthénie, et d'antécédents de dépendance à d'autres substances (alcool, drogues), les benzodiazépines sont à utiliser avec prudence.

En cas d'épisode dépressif majeur, les BZD ne doivent pas être prescrites seules car elles peuvent majorer l'état dépressif et augmenter le risque suicidaire.

Les conducteurs de véhicule doivent être avertis des possibilités de modification de la vigilance diurne et donc du danger potentiel associé.(49)

Les benzodiazépines doivent être utilisées avec grande prudence chez les personnes âgées, chez les insuffisants hépatiques ou rénaux pour prévenir le risque d'accumulation.

En cas d'arrêt du traitement, celui-ci doit se faire de manière progressive.

2.10. Les patients vulnérables

a) La personne âgée

Les personnes avec un âge avancé devraient éviter la prise de BZD car avec l'âge, les personnes sont plus sujettes aux chutes et aux fractures, à la confusion, à la perte de mémoire et aux problèmes psychiatriques. L'incidence élevée de l'insomnie avec le vieillissement s'accompagne malheureusement d'une utilisation accrue de médicaments hypnotiques chez les personnes âgées. Les utilisateurs prolongés sont surtout les personnes âgées qui ont un sommeil non réparateur, une détresse psychologique élevée et des pathologies chroniques. Le sommeil du sujet âgé étant plus fragile, il est de fait plus sensible aux facteurs environnementaux. Ainsi, toute modification des rituels d'endormissement peut engendrer une perturbation du sommeil, lors de l'institutionnalisation ou d'une hospitalisation, par exemple. Les résidents en foyer de soins sont particulièrement concernés par ces prescriptions chroniques de benzodiazépines. (50)(51) La consommation débute le plus souvent avant l'entrée en institution. Les médecins ont trop souvent l'habitude de continuer le traitement par hypnotique, sans rechercher une autre alternative. Plusieurs facteurs physiologiques (symptômes de sevrage) et psychologiques (anxiété d'anticipation, la peur d'insomnie rebond) peuvent perpétuer le cercle vicieux et conduire à une insomnie dépendante des hypnotiques. (52) (figure 10) L'arrêt est généralement bénéfique particulièrement chez les personnes âgées car il est suivi par l'amélioration du fonctionnement psychomoteur et cognitif.

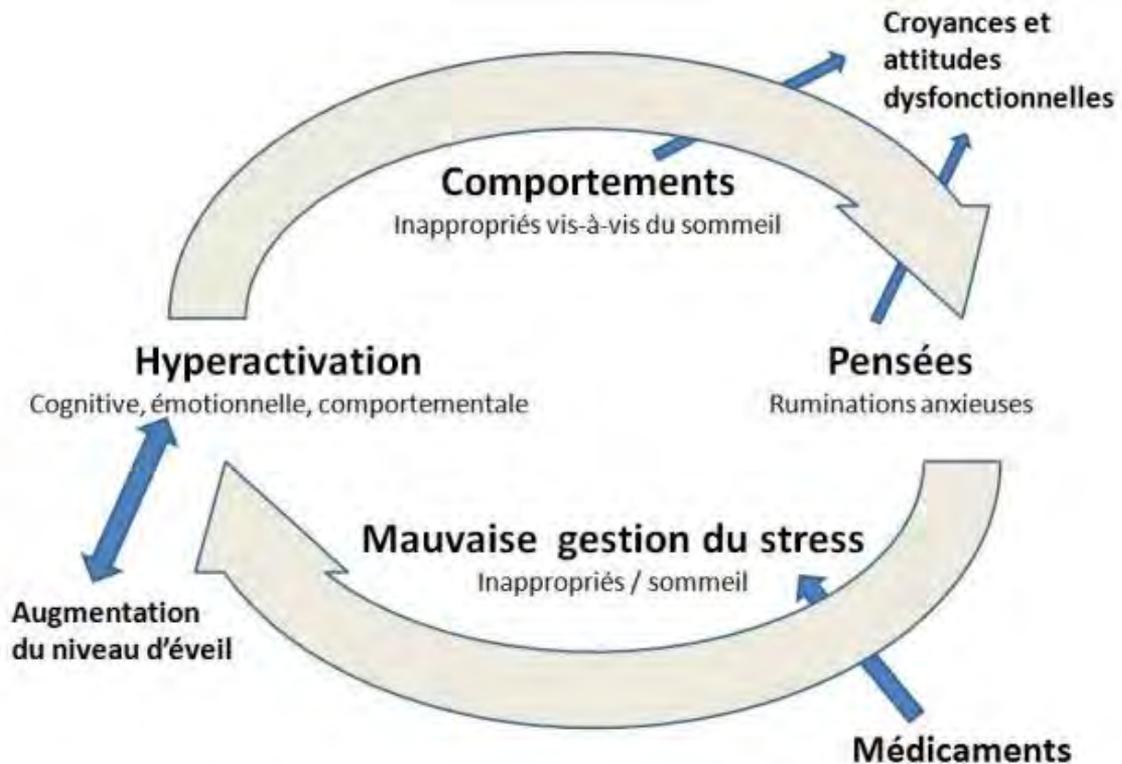


Figure 10 : Cercle vicieux de l'insomnie (53)

Plusieurs facteurs entrent en jeu lors de la prise en charge de l'insomnie. Les particularités cliniques de ces personnes sont :

- les modifications physiologiques du sommeil (plus léger, plus fragmenté, plus étalé sur le nyctémère) ;
- les conséquences diurnes de l'insomnie plus marquées qu'à l'âge moyen (ralentissement psychomoteur) ;
- un métabolisme moins performant ralentissant la pharmacocinétique des médicaments ;
- une plus grande fréquence des comorbidités ;
- une Insuffisance rénale physiologique.

Chez les personnes âgées, la prise en charge thérapeutique est à différencier de celle accordée aux plus jeunes (53) :

- L'objectif général est la promotion de l'éveil diurne, en stimulant la pratique d'activités physiques ou intellectuelles, un horaire de coucher tardif, le respect d'horaires de lever, la limitation ou l'arrêt de la sieste, l'exposition à la lumière naturelle, etc., de façon à entretenir ou restaurer le cycle éveil-sommeil (chronothérapie).

- En cas de comorbidités :
 - d'une part, il importe de repérer les situations génératrices d'insomnie (syndrome d'apnées du sommeil, état douloureux, dépression), ainsi que les médicaments pouvant perturber le sommeil (modification de la dose, de l'horaire ou du médicament) ;
 - d'autre part, les thérapeutiques sont à hiérarchiser en fonction des pathologies très souvent multiples présentes chez le même individu ; la polymédication nécessite une grande vigilance quant au risque d'interactions médicamenteuses, surtout en cas d'autres traitements psychotropes ou antalgiques majeurs, agissant sur le système nerveux central.
- Pour les insomnies elles-mêmes, lorsqu'elles sont chroniques, les traitements non pharmacologiques sont conseillés si possible en priorité, éventuellement combinés de façon ponctuelle avec l'utilisation d'hypnotiques.
- Lorsque l'usage d'hypnotiques paraît nécessaire (insomnies sévères), le choix de produits à demi-vie courte et à demi-doses par rapport à celles de l'adulte jeune est préconisé (tableau 6).

À privilégier	Benzodiazépines à « demi-vie courte » (< 20 heures)				
	Nom en DCI	Nom commercial	Demi-vie ^a (heures)	Métabolite actif	Dose recommandée
	Zolpidem	Stilnox ®	2,5	non	5 mg
	Zopiclone	Imovane ®	5	non	3,75 mg
	Témazépam	Normison ®	5 à 8	non	7,5 – 15 mg
	Loprazolam	Havlane ®	8	non	0,5 mg
	Lormétazépam	Noctamide ®	10	non	0,5 – 1 mg
! À éviter !	Benzodiazépines à « demi-vie longue » (≥ 20 heures)				
	Flunitrazépam	Rohypnol ®	16 à 35	oui	-
	Nitrazépam	Mogadon ®	16 à 48	non	-
	Clorazépate dipotassique	Noctran ® ⁹	30 à 150	oui	-

Tableau 6: Choix d'une benzodiazépine ou d'un apparenté en cas d'insomnie, chez le sujet âgé de plus de 65 ans et polypathologique ou après 75 ans (51)

b) La femme enceinte

Les mesures non médicamenteuses sont à privilégier chez une femme enceinte ou qui pourrait l'être, gênée par un mauvais sommeil. La prise de BZD doit être évitée, surtout en fin de grossesse, pour les raisons évoquées plus haut (détresse respiratoire, syndrome de sevrage...).

Si l'éventualité d'une grossesse se présente, même sans projet précis, par exemple en cas d'arrêt ou d'absence de contraception, il faut rappeler les règles de prudence

concernant les prises de médicaments (prescrits ou en automédication, médicaments ou plantes) en cas d'insomnie. Il est essentiel d'avertir les femmes enceintes que l'automédication (achat de médicaments sans ordonnance ou prise de médicaments sous forme orale, de collyre, pommade, crème ou gel pour application locale, disponibles dans la pharmacie familiale comme les AINS) doit être évitée durant la grossesse.

Avant toute prise de médicaments, il est recommandé aux femmes enceintes de prendre conseil auprès de leur médecin, sage-femme ou pharmacien. La HAS recommande (54):

- De limiter la prescription de médicaments pendant cette période aux seuls cas où le bénéfice du traitement est supérieur au risque pour le fœtus.
- Pour le traitement d'une affection aiguë ou chronique chez une femme enceinte, il faut utiliser le traitement le mieux évalué au cours de la grossesse et programmer les éléments de surveillance chez la mère et l'enfant.
- Si le traitement est nécessaire, expliquer à la femme enceinte le choix de la thérapeutique maternelle envisagée : bénéfices attendus, nocivité moindre pour l'enfant, conséquences éventuelles sur le fœtus.

Lorsqu'une femme en âge de procréer souffre d'insomnie associée à un état dépressif ou à un trouble anxieux, elle est fréquemment polymédicamentée, le traitement hypnotique étant en général associé à d'autres psychotropes. En cas de projet de grossesse, cette situation peut nécessiter, d'une part, une concertation avec un psychiatre et, d'autre part, un recours à l'avis d'un Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) ou du Centre de Recherche sur les Agents Tératogènes (CRAT). Un document a été publié en 2014, pour proposer des solutions aux femmes enceintes (sevrage, désintoxication), dépendantes aux benzodiazépines hypnotiques. (55)

Si une insomnie apparaît en cours de grossesse :

- soit elle relève d'une cause particulière (telle une lombalgie par exemple, à rechercher et à traiter), l'insomnie pouvant alors céder avec le traitement de la pathologie associée ;
- soit le traitement de la cause ne suffit pas ou bien il s'agit d'une insomnie isolée : les solutions non médicamenteuses sont alors à privilégier (phytothérapie, aromathérapie, acupuncture, hypnose...).

c) Les enfants et les adolescents :

Les BZD ne sont pas à conseiller chez les jeunes. (56) Cependant, les données de consommation montrent qu'un certain nombre d'adolescents consomment ces médicaments. L'étude ESCAPAD réalisée en 2011, indique que 10,7% des adolescents de 17 ans ont déjà consommé un somnifère. (57)

Le midazolam peut être utilisé en soins intensifs pédiatriques dans la prise en charge des convulsions. Le syndrome de sevrage affecte 20% des enfants exposés à cette molécule. (58) Les symptômes (tremblements, agitation, pleurs inconsolables, insomnie) sont liés à la durée de perfusion et à la dose totale. La reconnaissance d'un symptôme de sevrage est difficile en pédiatrie car il ressemble aux signes cliniques d'une sédation insuffisante (agitation, anxiété, trouble du mouvement). (59)

d) Les personnes co-dépendantes : alcool/drogues

Alors que le sevrage des benzodiazépines peut être difficile, il peut l'être d'autant plus si l'utilisateur est dépendant à d'autres drogues et/ou à l'alcool. Par exemple, les alcooliques chroniques sont vulnérables aux prescriptions de BZD à long terme effectuées pour raccourcir la durée des symptômes de sevrage et pour améliorer la mauvaise humeur et les troubles anxieux induits par la consommation chronique d'alcool. (60) L'utilisation des benzodiazépines comme drogues récréatives concerne la moitié des utilisateurs d'opiacés, d'amphétamines, de cocaïne et d'alcool. La consommation illicite de benzodiazépines, notamment par les consommateurs d'opiacés, est particulièrement répandue et constitue un problème important pour ceux sous traitement ou non. Ces consommateurs deviennent rapidement dépendants aux benzodiazépines et présentent des syndromes de sevrage qui peuvent être graves.

2.11. Interactions

Les benzodiazépines présentent des interactions avec d'autres dépresseurs du système nerveux central :

- dérivés morphiniques : analgésiques, antitussifs, traitement de substitution comme la buprénorphine
- les neuroleptiques
- les barbituriques

- les anxiolytiques
- les antihistaminiques H1 sédatifs
- les antihypertenseurs centraux
- le baclofène
- le thalidomide
- le pizotifène.

Ces molécules sédatives potentialisent les effets des BZD et majorent ainsi la dépression centrale.

L'association avec des antidépresseurs sédatifs potentialise l'effet des BZD.

Le risque de dépression respiratoire avec les dérivés morphiniques est également majoré : le patient prenant de la buprénorphine doit être prévenu que l'association peut entraîner une dépression respiratoire fatale.

Leur association avec l'alcool est fortement déconseillée du fait de la majoration des effets sédatifs et de l'altération de la vigilance.

Par ailleurs, les benzodiazépines doivent être utilisées avec précaution avec

- la cimétidine (inhibiteur enzymatique) à cause du risque accru de somnolence ;
- les inhibiteurs de la pompe à protons car ils peuvent ralentir le métabolisme des benzodiazépines ;
- la phénytoïne car il peut y avoir des variations imprévisibles des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

2.12. Mise sur le marché des benzodiazépines

Ces molécules apparaissent dans les années 1950 comme anxiolytiques et hypnotiques. Elles ont été commercialisées à la suite des barbituriques qui aujourd'hui sont réservés à certaines indications, comme l'épilepsie. En effet, les barbituriques entraînent des risques importants en cas d'interactions médicamenteuses et de surdosage, et sont responsables d'une pharmacodépendance élevée. Dès leur commercialisation, les benzodiazépines trouvent une place importante dans l'arsenal thérapeutique en offrant une plus grande sécurité d'emploi. En 1955, Leo Sternbach, chimiste de Hoffmann-La Roche identifie par hasard la première benzodiazépine, le chlordiazepoxide qui devient la première BZD synthétisée et commercialisée sous le nom de Librium® en 1957. (61) En 1965, né le nitrazépam ou Mogadon®, depuis tombé en désuétude suite à

l'apparition du diazépam (Valium®) en 1973. Ce dernier est présenté comme ayant un plus grand spectre d'activité que le Librium® et une toxicité plus faible. Les BZD ont initialement permis de diminuer la prescription des barbituriques. Dès leur apparition en thérapeutique, elles ont été perçues comme des « pilules miracles » puisqu'elles permettaient de soulager de manière rapide les symptômes de l'anxiété et d'induire le sommeil à des doses peu élevées. Par rapport aux barbituriques, la dose thérapeutique s'est éloignée de la dose toxique et la pharmacodépendance s'est minimisée mais est toujours présente. A la fin des années 70, les benzodiazépines font partie des molécules les plus prescrites. Au début des années 80, leur succès fut accompagné par l'industrie pharmaceutique qui diversifia cette famille de molécules avec l'apparition des Z-drug, présentées comme étant plus efficaces et avec peu d'effets indésirables.

Après ces années d'enthousiasme général, l'abus et la dépendance des consommateurs commencent à préoccuper les prescripteurs. Dans les années 90, les autorités et les sociétés savantes s'inquiètent des raisons d'une consommation toujours croissante de BZD, et sur leurs effets indésirables surtout neurologiques. Ainsi, la prescription en France devient réglementée (arrêté du 7 octobre 1991) : la durée de prescription sera limitée à quatre semaines pour tous les hypnotiques, à l'exception du flunitrazépam, où le détournement d'usage est plus important, qui sera prescrit seulement pour deux semaines. Lorsque l'état du patient le justifie, une nouvelle prescription est possible ; la durée totale du traitement demeurant à l'appréciation du médecin. (62) Mais malgré cette restriction, le niveau de la consommation en France des médicaments anxiolytiques et hypnotiques reste très élevé car ces molécules se sont déjà imposées dans les habitudes de prescription des médecins et de consommation des patients. Selon l'étude du Centre de Recherche, d'Etudes et de Documentation en Economie de la Santé (CREDES), « Consommation de pharmacie en Europe - 1992 » qui visait à mieux connaître la consommation médicamenteuse en France, Allemagne, Royaume Uni et Italie, la France apparaît comme le premier consommateur de psychotropes qu'il s'agisse de tranquillisants (anxiolytiques), de somnifères (hypnotiques) ou d'antidépresseurs. (63) En 1996, dans un rapport commandité par le ministre de la santé, le psychiatre E. Zarifian mettait l'accent sur certaines lacunes autour de la prescription et de la consommation de psychotropes : banalisation de l'utilisation des psychotropes, manque de formation des médecins, manque d'études autonomes de suivi sur les

effets délétères des psychotropes, absence de mesures efficaces prises par les pouvoirs publics. Il préconisait une optimisation de l'usage des psychotropes à travers de nombreuses propositions.(64)

2.13. Consommation de benzodiazépines en France depuis les années 2000

En 2001, la France est un des pays les plus consommateurs de BZD, comme en témoigne l'étude ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) menée dans six pays européens (France, Allemagne, Belgique, Espagne, Pays-Bas et Italie). En effet, cette étude retrouve une prévalence d'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques pendant un an de 19 % en France (n=2894), alors qu'elle est évaluée à 11 % pour l'ensemble des six pays étudiés. (65)

En décembre 2013, l'ANSM a dressé un état des lieux de la consommation des BZD en France et de son évolution (66).

A partir des années 2000 jusqu'en 2010, la consommation des BZD a globalement diminué. (figure 11) Cette baisse peut s'expliquer par une diminution de l'utilisation au long court des BZD grâce au renforcement des conditions de prescription (limitée à 4 semaines). De plus, les autorités de santé ont élaborées, dès 2006, des recommandations et des outils pour aider les professionnels de santé exerçant en ville à améliorer le diagnostic autour du sommeil et leur permettre de diminuer les prescriptions inappropriées de somnifères. (9) En 2010 comme en 2012, la consommation de BZD a ré-augmenté, en raison de la progression de la consommation de BZD anxiolytiques même si une baisse importante avait été observée avec le tétrazépam et le clonazépam.

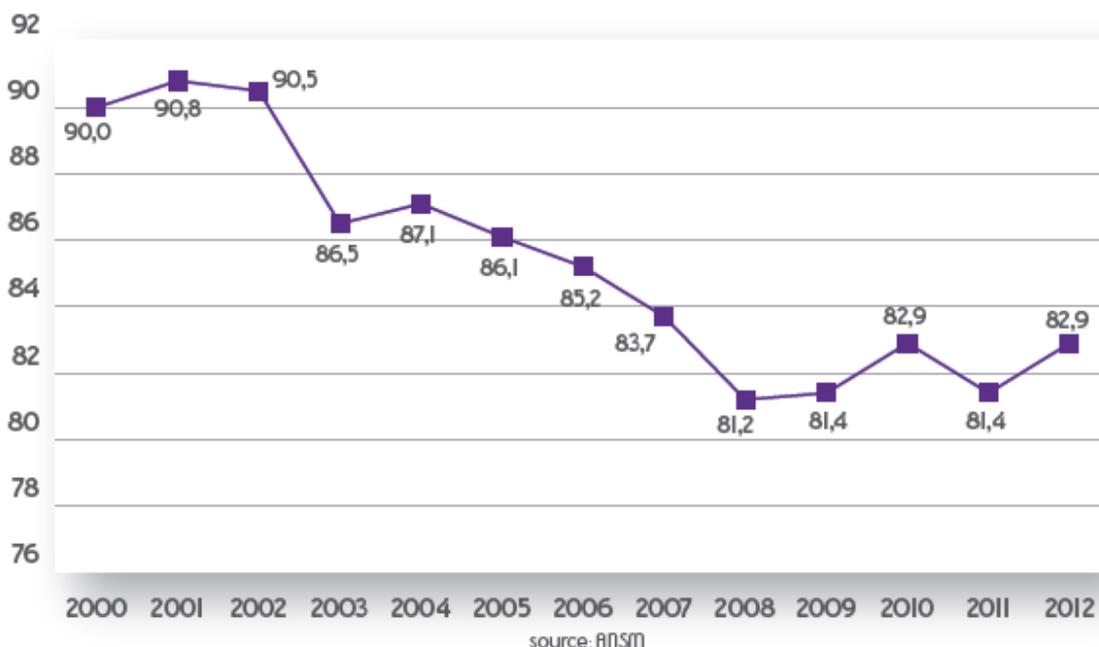


Figure 11: Consommation totale de BZD depuis les années 2000 jusqu'en 2012 (en doses définies journalières pour 1000 habitants par jour)

Pour les hypnotiques, la consommation dans son ensemble est plutôt stable voire à la hausse, depuis les années 2000. (figure 12) Les dérivés de benzodiazépines (loprazolam, lormétazépam, nitrazépam, témazépam, estazolam) sont aujourd'hui de moins en moins prescrits au profit de l'utilisation des apparentés (zolpidem, zopiclone). Réputés comme ayant moins d'effets indésirables, notamment au niveau de la dépendance, et respectant mieux l'architecture du sommeil, ils se sont créés une place de premier choix dans la prise en charge des insomnies par les différents prescripteurs. Les ventes de zolpidem et de zopiclone se révèlent très importante et représentent aujourd'hui les trois quart de la consommation française. Cependant, leur supériorité a récemment été démentie : l'utilisation au long cours entraine les mêmes effets que ceux des BZD. (67) Ceci, pourrait contribuer à une baisse de leur consommation.

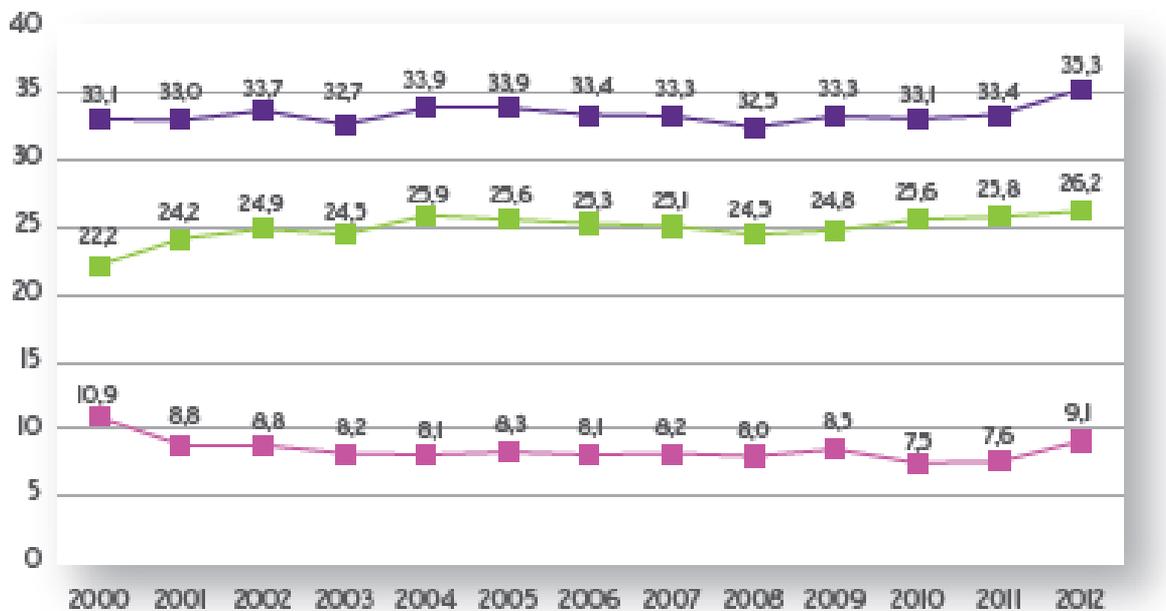


Figure 12: Consommation d'hypnotiques en France de 2000 à 2012. (En rose : benzodiazépines hypnotiques ; en vert : Zopiclone et Zolpidem ; en bleu : Total de la consommation. [En doses définies journalières pour 1000 habitants par jour])

En 2012, 11,5 millions de français ont consommé au moins une fois une benzodiazépine soit environ un français sur six. Parmi ces consommateurs, 4,2 millions ont consommé une benzodiazépine hypnotique. 22,2% des consommateurs ont recours à deux benzodiazépines simultanément. L'alprazolam (Xanax®) est devenue la BZD la plus consommée, suivie par le zolpidem (Stilnox®) et le bromazépan (Lexomil®). 131 millions de boîtes de BZD ont été vendues en 2012, soit près de 4% de la consommation totale de médicaments.

La France est le deuxième pays européens consommateur d'hypnotiques après la Suède avec 50.7 millions de boîtes vendues en officine (figure 13). Cependant, en Suède, la consommation d'hypnotiques est beaucoup plus importante que celle des anxiolytiques, tandis que dans notre pays elle est à peu près équivalente.

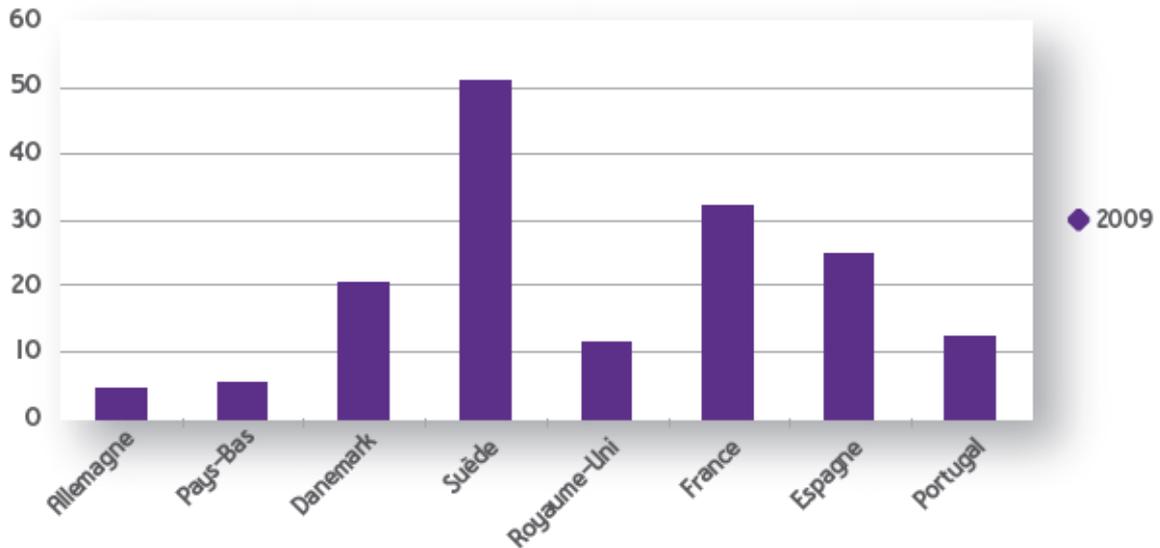


Figure 13: Les différents niveaux de consommation des hypnotiques dans huit pays européens (en doses définies journalières pour 1000 habitants par jour) (67)

La consommation d'hypnotiques reste relativement stable dans les autres pays européens à l'exception des Pays-Bas et du Danemark (figure 14). Aux Pays-Bas, en 2009, la prise en charge des médicaments, y compris des génériques a été modifiée, ce qui explique cette baisse.

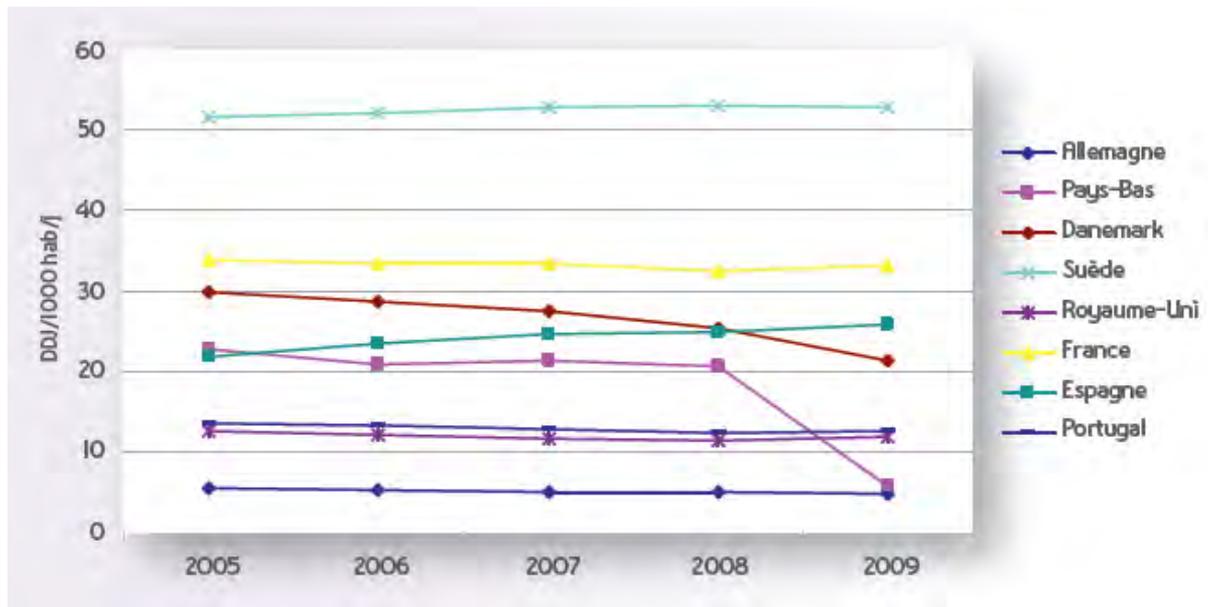


Figure 14: Evolution des niveaux de consommation des hypnotiques dans certains pays européens (en doses définies journalières pour 1000 habitants par jour) entre 2005 et 2009 (67)

D'après les dernières données de l'ANSM (68):

- les femmes sont plus fréquemment sujettes aux troubles du sommeil, ce qui explique leur consommation supérieure de BZD ou apparentés (64.2%),
- la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques augmente avec l'âge,

-l'âge médian des patients bénéficiant d'un traitement par benzodiazépines est de 56 ans,

-environ un tiers des femmes de plus de 65 ans consomment une benzodiazépine anxiolytique et 18% une benzodiazépine hypnotique,

-le nombre de consommateurs d'hypnotiques dits « réguliers » est en augmentation,

-le temps de traitement médian est de 5 mois pour une benzodiazépine anxiolytique et de 4 mois par an pour un hypnotique ou apparenté,

-55% des consommateurs d'hypnotiques, les utilisent plus de 3 mois consécutifs.

Ainsi, les femmes et les personnes âgées ont une consommation supérieure d'hypnotique. De plus, la durée du traitement est encore trop longue et non représentative des recommandations.

Le tableau ci-dessous (tableau 7) détaille la répartition des utilisateurs de BZD anxiolytiques et hypnotiques selon le nombre de jours de traitement. La majorité des patients utilisent correctement leur traitement (durée <1 mois) mais 23% des consommateurs les utilisent de manière chronique, sans remise en question de leur réelle nécessité.

<i>Durée de traitement</i>	<i>Pourcentage d'utilisateurs de BZD hypnotiques et anxiolytiques</i>
1-15 jours	44%
16-30 jours	13%
1-3 mois	14%
3-6 mois	6.7%
>6 mois	23%

Tableau 7: Tableau représentant la proportion d'utilisateurs de BZD hypnotiques et anxiolytiques selon la durée du traitement

Chez les sujets de 65 ans et plus, alors que le temps de traitement par une benzodiazépine anxiolytique et hypnotique devrait être plus faible, il est augmenté. Contrairement aux indications, environ 50% des sujets traités par une benzodiazépine anxiolytique et hypnotique, le sont plus de 2 ans, avec ou sans interruption de traitement.

Près de 90% des prescriptions de benzodiazépines sont réalisées par des médecins libéraux, sans diagnostic précis des troubles du sommeil. 9 prescriptions sur 10 de benzodiazépines émanent de généralistes, parfois sur simple demande du patient. (69) Seulement 5% des hypnotiques sont prescrit par des psychiatres, spécialistes des troubles du sommeil.

Les médecins généralistes prescrivent ces spécialités y compris chez des patients qu'ils connaissent peu ou à l'issu d'un interrogatoire rapide. Or ces patients devraient bénéficier d'un diagnostic plus approfondi par un médecin spécialiste des troubles du sommeil. Les médecins généralistes acceptent couramment la demande d'hypnotique du patient et la durée ainsi que la posologie du médicament prescrit sont de moins en moins détaillées sur l'ordonnance. Très souvent, le médecin généraliste prolonge le traitement par les benzodiazépines faute de pouvoir traiter les causes des troubles du sommeil comme le ferait un spécialiste. Dans l'idéal, le traitement devrait être réévalué régulièrement, afin qu'il soit ajusté aux besoins du patient, et il ne devrait pas être poursuivi si cela n'est plus indiqué, même si le patient en fait la demande. Ainsi, dans le cas où le médecin généraliste doit prolonger une première prescription de BZD, celui-ci devrait orienter le patient vers un spécialiste pour une prise en charge adaptée, même si celle-ci ne passe pas par une prise en charge médicamenteuse. Environ 7% des patients consultent plus de 12 fois par an pour obtenir des BZD hypnotiques et environ 16% des consommateurs d'anxiolytiques et 17% des consommateurs d'hypnotiques prennent leur traitement sans l'interrompre (délai entre 2 délivrances inférieur à 64 jours)(68). Par ailleurs, plus de la moitié (55%) des patients ayant eu un arrêt de traitement des benzodiazépines reprendra (au moins une fois) un nouveau traitement dans les 24 mois qui suivent, avec un délai de survenue médian proche de 21 mois. (29) Ainsi, ces données démontrent que certains patients prennent ces molécules de façon chronique et deviennent dépendants à ces molécules. Dès que le patient rechute, il fait appel à ces produits. Il existe plusieurs raisons responsables de la consommation chronique des benzodiazépines :

- un sevrage désagréable (dépendance physique)
- la peur d'arrêter le traitement
- la non précision de la durée du traitement par le médecin
- le phénomène sociologique
- la dépendance psychique.

Les doses de BZD utilisées sont le plus souvent celles recommandées par l'AMM mis à part pour 35% des utilisateurs de BZD hypnotiques qui utilisent des doses supérieures. (68)

Les raisons pouvant expliquer la surconsommation de BZD sont l'importante prévalence des troubles du sommeil en France, l'influence des industries pharmaceutiques, l'enseignement délivré aux étudiants en médecine et en pharmacie ainsi que le comportement des patients qui insistent pour avoir leur prescription difficilement refusable par le médecin. (70)

Une polémique importante entoure le recours aux médicaments psychotropes en général. En effet, les chiffres montrent que les français font parti des premiers consommateurs de psychotropes. Il semblerait qu'une bonne couverture sociale et un remboursement en quasi-totalité des médicaments encouragent la consommation. Cependant le montant du remboursement des médicaments n'est pas forcément une des raisons de la surconsommation des BZD, car l'Allemagne par exemple a le même type de remboursement que la France en ce qui concerne ces molécules et pourtant c'est un des pays où la consommation des psychotropes est la plus basse. (71) Selon le rapport de l'assemblée nationale en 2006, la surconsommation des BZD en France, ne découle pas d'une meilleure couverture sociale mais d'un mésusage dans l'utilisation de ces molécules (chronicité). (72)

Dernièrement, en juillet 2014, la Commission de la Transparence a revu à la baisse le SMR (service médical rendu) des benzodiazépines hypnotiques et produits apparentés indiqués dans les troubles sévères du sommeil avec insomnie. Elle préconise une baisse du taux de remboursement (actuellement à 65 %) (Annexe 2). La Commission de la Transparence recommande une prescription de BZD à la plus faible dose et pour la plus courte période possible, en seconde intention après échec des thérapies cognitivo-comportementales. La HAS (Haute Autorité de santé), rejoignant le constat récent de l'ANSM, souligne qu'en France, la consommation des benzodiazépines hypnotiques s'étend trop souvent sur plusieurs mois, alors que la durée de prescription de ces médicaments est limitée à quatre semaines.

Les répercussions de l'insomnie sont d'ordre économique pour la société : les remboursements pour les hypnotiques et les sédatifs par l'assurance-maladie en 2005 ont atteint plus de 110 millions d'euros.(69)

La baisse du taux de remboursement associée aux autres mesures, notamment aux mesures d'information à l'attention des professionnels de santé et des usagers, apparaît comme un levier supplémentaire pour lutter contre la consommation chronique de ces médicaments.

2.14. Bénéfices/risques des benzodiazépines

L'information du patient sur le fonctionnement du sommeil et la recherche de facteurs de survenue des troubles du sommeil sont les premières étapes pour aider un patient gêné par un mauvais sommeil. Ensuite, lorsque le médecin veut prescrire un hypnotique, il doit en premier lieu faire le ratio avantages/inconvénients parmi les nombreux somnifères disponibles (BZD, antihistaminiques sédatifs, antidépresseurs sédatifs, mélatonine...), pour choisir le plus adapté au patient.

Lors d'une première prescription de BZD en cas de difficultés d'endormissement, une substance ayant une demi-vie et un délai d'action ni trop rapide, ni trop long, c'est à dire d'action intermédiaire, et sans métabolite actif, tels que l'oxazépam (Seresta®), BZD anxiolytique ou le témazépam (Normison®) peuvent être prescrits. En cas d'anxiété associée, une BZD de demi-vie plus longue telle que le nitrazépam est une option, mais avec un risque d'effet résiduel, voire d'accumulation chez certains patients. L'effet clinique du zolpidem et celui de la zopiclone, qui ont une demi-vie courte, sont voisins de celui des BZD. Ils n'ont pas une meilleure balance bénéfices-risques. Les apparentés sont fréquemment prescrit, car ils procureraient une activité hypnotique meilleure que les BZD avec peu d'effets indésirables, cependant aucune étude n'a démontré leur supériorité.

Les benzodiazépines d'action rapide et courte telles que le flunitrazépam (Rohypnol®) et le triazolam (ex-Halcion®) sont catégoriquement à écarter car elles exposent plus que les autres à des amnésies, somnambulismes et conduites automatiques, et ont parfois conduit à des comportements délictueux tels que la soumission chimique.

La prescription des BZD est soumise à plusieurs recommandations :

- la prescription initiale doit être la plus courte possible. Elle doit être accompagnée d'explications claires à propos de la perte d'efficacité sur la durée et la survenue possible d'effets indésirables tels que la somnolence diurne, les vertiges, le risque de chute, les symptômes de sevrage, le rebond d'insomnie...
- le choix de la molécule est également important, à courte ou longue demi-vie suivant les troubles. On évitera les associations en primo-prescription pour éviter une sur-sédation et un risque de chute accru.
- au vu des observations précédentes et selon les recommandations actuelles, le prescripteur doit privilégier en instauration une **molécule à courte demi-vie, sans métabolite actif** (en particulier chez les personnes âgées polypathologiques).
- l'arrêt doit être programmé et inscrit dès la première ordonnance.

Selon le Dr Régine, médecin à l'ANPAA de Toulouse, lorsque le patient a vraiment besoin d'une BZD hypnotique, la durée du traitement sera seulement d'une semaine. Il faut conseiller au patient de prendre qu'un demi-comprimé pour commencer. Si cela n'est pas suffisant, il prendra un comprimé, la nuit suivante. De plus, il faut lui recommander de ne pas prendre le comprimé tous les soirs, c'est-à-dire de faire des pauses de quelques jours et de le reprendre quand le patient en ressent le besoin. La molécule la plus prescrite en pratique est le Stilnox®.

Nous ne listerons pas ici tous les cas de figure pour lesquels une benzodiazépine doit être utilisée, le prescripteur restant le seul juge. Toutefois une évaluation étiologique des troubles du sommeil du patient, associé à des explications claires et détaillées des bénéfices et limites du traitement prescrit et ses alternatives médicamenteuses, sont essentielles. Les benzodiazépines hypnotiques sont prescrites dans le but de provoquer ou de maintenir un sommeil le plus proche possible du sommeil physiologique.

L'hypnotique idéal devrait permettre d'induire et de maintenir, sans effets secondaires et sans risque, un sommeil normal. Les caractéristiques de cet hypnotique idéal seraient :

- une absorption rapide (10 - 15 minutes)
- une durée d'action d'au moins 5 à 7 heures, qui correspond à la durée du sommeil convenable,
- la préservation de l'architecture du sommeil, sans diminution du sommeil lent profond ou du sommeil paradoxal,
- l'absence d'interaction avec d'autres traitements et avec l'alcool,
- l'absence d'insomnie rebond et de dépendance,
- la préservation d'une bonne vigilance diurne,
- l'absence d'augmentation progressive des doses pour garder son efficacité,
- l'absence de dépression respiratoire, de troubles de la mémoire.

Cet hypnotique idéal n'existe pas et n'existera probablement jamais, la solution de l'insomnie reste avant tout d'accepter le fait que l'on ne dorme pas. Le médicament hypnotique n'est qu'une solution à très court terme.

Une méta-analyse de 2005 (24 études, 2417 participants) évaluant le bénéfice/risque d'un traitement au long cours par benzodiazépines chez des personnes de plus de 60 ans, arrive à la conclusion que la prise de ces hypnotiques, comparativement à un placebo, a réduit l'insomnie, a amélioré la qualité du sommeil, a augmenté sa durée... mais a donné des effets indésirables de type troubles de mémoire, désorientation, troubles de l'équilibre, somnolence... Au total, selon les auteurs, les inconvénients du traitement contrebalancent les bénéfices. (73)(74)

Ce rapport bénéfice/risque est d'autant plus défavorable que des techniques non médicamenteuses permettent d'obtenir des résultats au moins aussi bons dans la prise en charge de l'insomnie. Au final, aucune étude n'a montré l'intérêt d'une prescription d'hypnotiques au long cours dans l'insomnie chronique. Certaines études indiquent que leurs effets cliniques mesurés s'estompent rapidement et que le bénéfice devient minime au-delà de 5 semaines de traitement continu. (75)

Cependant, la balance bénéfices-risques de ces médicaments est parfois acceptable, à la posologie minimale et sur une courte période, sous réserve d'une mise en garde du patient vis-à-vis du risque de dépendance et de troubles de la mémoire.

En pratique, les primo-prescriptions comme le renouvellement des benzodiazépines dans les troubles du sommeil (entre autres) doivent être l'objet d'une réévaluation systématique et d'un dialogue avec le patient.

Si le patient décide d'arrêter la BZD, il est recommandé au patient de consulter pour qu'il connaisse les modalités d'arrêt. Il doit être informé de la nécessité de décroissance progressive des doses et de la possibilité d'une période de rebond qui peut être inconfortable.

Dans certains cas particuliers, il est nécessaire de consulter un spécialiste du sommeil afin d'avoir un avis concernant :

- les insomnies rebelles, avec ou sans escalade thérapeutique ;
- les insomnies inexplicables, atypiques ou évoquant une situation particulièrement complexe.

Dans ces deux cas, le diagnostic d'un psychiatre peut aussi être sollicité avant le recours à un centre d'exploration du sommeil (Annexe 3).

Les benzodiazépines sont nécessaires pour la santé de certains patients mais peuvent aussi présenter des risques non anodins à court et à long terme tels qu'une modification du comportement, des troubles de mémoire, une dépendance, des risques de chute ou d'accident...

Pour limiter la consommation des benzodiazépines et les risques qui en découlent dans la population française, les autorités sanitaires dont l'ANSM ont mis en place depuis 20 ans un certain nombre d'actions, sur le plan réglementaire mais aussi par l'information et la communication auprès des patients et des professionnels de santé. Le mésusage et les effets délétères établis justifient l'action concertée par la Direction Générale de la Santé (DGS), la Haute Autorité de Santé (HAS) et l'Agence Nationale du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) pour sécuriser l'usage des benzodiazépines en France. Ainsi, la HAS incite par une campagne d'information, à la réduction de la prescription des somnifères et à une meilleure prise en charge des troubles du sommeil chez les personnes âgées. En ce sens, la HAS et l'ANSM ont diffusé des recommandations et des outils d'aide à l'arrêt des BZD en 2007 et 2011. (76)(77) (Annexe 4) L'ANSM a rappelé aux professionnels de santé la nécessité de bien évaluer l'intérêt de la première prescription de BZD, de limiter les posologies et la durée du traitement, de ne pas

associer plusieurs BZD entres elles et de réévaluer régulièrement la pertinence du traitement. Depuis 10 ans, il est observé une stabilisation de la consommation pour les BZD hypnotiques et apparentés, et une diminution des benzodiazépines anxiolytiques. Cependant les risques liés à leur usage persistent et l'existence d'un lien entre benzodiazépines et démence est encore en cours d'étude.

3. Les dérives d'utilisation des benzodiazépines

3.1. Définitions des principales dérives d'utilisation

-**Le mésusage** : c'est une mauvaise utilisation des recommandations du résumé des caractéristiques du produit :

- en prenant le médicament par une autre voie d'administration,
- en prenant le médicament à des doses supérieures ou pendant un temps plus long que recommandé.

D'après le Dr Rodier, médecin addictologue à l'hôpital Marchant à Toulouse, les patients mésusent les BZD hypnotiques soit en augmentant la dose, soit en augmentant la durée de traitement, soit en augmentant le nombre de prise par jour. Par exemple, certains patients pris en charge par ce médecin pouvait prendre plusieurs fois par jour du Stilnox® en consommant jusqu'à 30 comprimés par jour. Ce mésusage était en général associé à la consommation importante d'alcool ou de drogue (cocaïne).

-**L'abus** : est définie, selon le code de la santé publique, par l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique. (78) Deux types d'abus peuvent être distingués : l'abus « **quasi-thérapeutique** » et l'usage **récréationnel**.

Le 1er se présente sous la forme de dépassements minimes des doses prescrites et/ou de durées de traitements supérieures aux recommandations. Il peut être retrouvé chez des patients avec ou sans antécédents d'abus de substance.

Lors d'un usage « récréationnel », le recours aux BZD a alors lieu en dehors du cadre médical, le plus souvent dans le but de « planer », pour abaisser ou moduler l'activité intellectuelle et échapper à la réalité, de la même manière que n'importe quel autre produit psychoactif. Dans ce contexte, les doses de médicaments ingérées par les patients sont des doses bien supérieures à celles classiquement utilisées en médecine et qualifiées de supra-thérapeutiques, et il est fréquent de retrouver la co-ingestion d'autres substances comme l'alcool ou les opiacés. De plus

les BZD agissant rapidement (court délai d'action) représentent des molécules de choix, en raison du court délai d'apparition des effets « planants ».

Si l'usage récréationnel est une pratique qui reste isolée chez le sujet âgé consommateur chronique, elle est en revanche plus répandue au sein des patients polydépendants.

-L'usage détourné : c'est l'utilisation volontaire à des fins :

- récréatives : perceptions, sensations, humeur, conscience
- d'amélioration des performances physiques ou intellectuelles
- de soumission chimique : accomplir un acte délictuel ou criminel.

-L'addiction peut être définie comme le processus qui caractérise le comportement d'un individu obtenant une jouissance dans la consommation d'une substance, dans la pratique d'une activité dont il ne parvient pas à se priver. Il s'y essaie pourtant de manière réitérée, parfaitement conscient que cette consommation a des conséquences négatives sur sa santé d'abord, sur son état psychologique, son comportement relationnel, familial et social ensuite.

Une addiction au geste, par exemple le fait de s'injecter quelque chose ou le fait de fumer quelque chose, peut être une des caractéristiques de l'addiction à une substance.

3.2. Les conséquences de la consommation non thérapeutique des benzodiazépines

L'abus qui selon le DSM-IV-TR, peut entraîner une ou plusieurs des manifestations suivantes :

- Utilisation répétée d'une substance conduisant à **l'incapacité de remplir des obligations majeures**, au travail, à l'école, ou à la maison (par exemple, absences répétées, mauvaise performance au travail, négligence des tâches ménagères...)
- Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être **physiquement dangereux** (par exemple, lors de la conduite d'une voiture alors que la personne est sous l'influence de la substance)

-**Problèmes judiciaires** répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance)

-Utilisation de la substance malgré des **problèmes interpersonnels ou sociaux**, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple, dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

Des **complications psychiatriques** peuvent survenir suite à la consommation des BZD :

-syndromes confusionnels : troubles de la mémoire, de la vigilance et de l'orientation dans le temps et dans l'espace. Ils apparaissent plus particulièrement, par exemple, lorsqu'il y a association du Rohypnol® avec de l'alcool. La fatigue et la déshydratation sont des facteurs de risques de ces syndromes.

-états dépressifs : ils dépendent beaucoup de la personnalité sous-jacente de l'individu et du contexte (environnemental, familial, professionnel). Ils peuvent prendre la forme de vrais syndromes mélancoliques, de tableaux dépressifs moins intenses voire de dysphories. Cet état dépressif fait souvent suite au sevrage et est fréquemment à l'origine de rechutes. L'un des risques majeurs de ces états dépressifs est le passage à l'acte suicidaire.

-psychoses aiguës : troubles de la pensée, troubles cognitifs et phénomènes hallucinatoires.

Une des conséquences délétères de la prise de médicaments en quantités supérieures aux doses thérapeutiques est l'**intoxication**.

Dans le cas des BZD, elle se présente sous la forme d'une dépression du système nerveux central allant de la simple somnolence au coma, dépendamment de la dose ingérée. Les intoxications les plus bénignes se manifestent par une confusion mentale, un état léthargique, alors que dans les cas plus graves on assiste à une ataxie, une hypotonie, ou encore une dépression respiratoire plus ou moins sévère.

Le flumazénil (Anexate®) est un antagoniste permettant de neutraliser les effets sur le système nerveux central des BZD et molécules apparentées, et dont l'action est médiée par une inhibition compétitive. Son administration permet ainsi de traiter une intoxication par ces agents.

Les BZD peuvent servir à la **soumission chimique** qui se définit comme l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace.

Ainsi, la prise de BZD permet au sujet de se livrer à des actes qu'il oublie au fur et à mesure qu'il les commet. (71) D'après l'enquête nationale sur la soumission chimique réalisée par le Dr Samira Djeddar du CEIP Fernand Widal à Paris, les BZD font parties des molécules les plus fréquemment citées (100 mentions sur 258 dossiers observés de 2003 à 2005). (79)

Les consommateurs peuvent rechercher des phénomènes de potentialisation en associant l'**alcool**, c'est-à-dire en obtenant des effets plus puissants avec l'association que la simple somme des deux.

Ces personnes arrivent à des ivresses de caractère dramatique en associant l'alcool et les benzodiazépines hypnotiques à action rapide.

Les benzodiazépines peuvent être associées à des **substances illicites** et revendus sur les sites fréquentés par les toxicomanes.

Ces produits sont également absorbés massivement pour combler un **syndrome de manque**, ce qui aboutit à des surdoses mortelles dans certains cas.

L'addiction aux BZD peut avoir des conséquences graves : par exemple, l'injection répétée de Stilnox® en intra radial peut aboutir à des **nécroses** au niveau des extrémités par l'accumulation de résidus solides lié à une mauvaise filtration du produit. La nécrose peut évoluer en gangrène où la seule issue sera l'amputation du membre.

3.3. Le suivi de ces dérives par l'addictovigilance et le CEIP

Les benzodiazépines et apparentées font l'objet d'une surveillance active par les Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) et le réseau d'addictovigilance de l'ANSM (80)(81)(68). L'addictovigilance correspond à la surveillance des cas d'abus et de dépendance liés à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif qu'elle soit médicamenteuse ou non. Un réseau national

de surveillance, par l'intermédiaire des CEIP est mis en place pour recueillir et analyser ces cas. L'évaluation des données recueillies a permis de mettre en évidence 3 types de risques :

- le risque d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné ;
- le risque d'usage criminel, en particulier de soumission chimique ;
- le risque de prescription hors-AMM.

Les données de ces centres permettent aux autorités de santé d'établir des plans d'actions et des recommandations pour les professionnels de santé ainsi que du grand public, en fonction des résultats.

La déclaration de cas d'abus graves et de pharmacodépendance grave en lien avec la prise d'une substance psychoactive est obligatoire par tout professionnel de santé. Les déclarations sur les BZD sont nombreuses, elles ont permis de faire ajouter dans le RCP le risque de dépendance auquel elles exposent.

❖ **Le risque de pharmacodépendance, d'abus et d'usage détourné :**

Le réseau français d'addictovigilance, a mis en évidence un usage abusif et un usage détourné de certaines benzodiazépines, notamment par le biais d'enquêtes spécifiques réalisées dans les centres de soins aux toxicomanes.

Les hypnotiques sont la troisième classe de médicaments à risque d'abus après les antalgiques et les traitements de substitution aux opiacés.

En 2012, les 5 benzodiazépines faisant le plus l'objet d'abus par les patients suivis par les médecins généralistes sont le bromazépam, le zolpidem, l'oxazépam, l'alprazolam, et le diazépam. Tandis que les 5 benzodiazépines les plus fréquemment consommées par les patients suivis dans des structures spécialisées dans les soins aux toxicomanes sont l'oxazépam, le diazépam, la zopiclone, le bromazépam et le clonazépam. Ces différences peuvent s'expliquer par une disponibilité différente des BZD dans les structures de soins par rapport aux BZD disponible en officine.

Le CEIP (Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) de Toulouse dirigé par le docteur M. Lapeyre-Mestre, réalise chaque année une enquête de surveillance et de recueil des ordonnances suspectes (OSIAP, Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible). (Annexe 5) Ce recueil permet d'identifier les médicaments susceptibles d'être utilisés de façon abusive et de quantifier leur potentiel de pharmacodépendance. OSIAP constitue une base de

données conséquente, avec un recul de plus de dix ans sur la surveillance de l'abus et du détournement médicamenteux, et contribue à la mise en place de mesures réglementaires et de prévention, ainsi qu'à évaluer leur impact. Le zolpidem (Stilnox®) (Annexe 6) est la substance la plus fréquemment citée entre 2005 et 2011, suivie du bromazepam et de la buprenorphine. Entre 2001 et 2004, le zolpidem arrivait en 2^{ème} position après le flunitrazepam (Rohypnol®) dont le détournement avait conduit l'AFSSAPS à soumettre cette molécule au régime des stupéfiants. (82)

❖ **Le risque d'usage criminel, en particulier de soumission chimique :**

Les benzodiazépines sont les substances les plus fréquemment impliquées dans les cas de soumission chimique. Dans les résultats de l'enquête 2011, le clonazepam, le zolpidem et le bromazepam, sont les molécules les plus souvent retrouvées.

❖ **Le risque de prescription hors-AMM :**

Les outils de surveillance de l'utilisation des médicaments ont mis en évidence l'existence de prescriptions hors AMM pour certaines benzodiazépines. C'est en particulier le cas du clonazepam, indiqué dans le traitement de l'épilepsie mais majoritairement prescrit dans d'autres indications, notamment la douleur, les troubles du sommeil et les troubles anxieux. Les apparentés aux BZD sont également parfois prescrits hors AMM à une posologie supérieure aux recommandations (2 comprimés par jour au lieu d'un).

3.4. Impact sur la santé publique

La consommation des benzodiazépines est un problème de santé publique d'une part à cause de l'apparition d'importants effets indésirables et des problèmes de consommation chronique, de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage développés par les patients et d'autre part à cause du mésusage, de l'abus et du détournement de ces substances.

Les médicaments hypnotiques deviennent de plus en plus banalisés de la part du personnel soignant mais aussi du côté des patients. Les BZD sont considérées par les patients comme relativement « sûres » et « peu dangereuses ».

Il est évident que les BZD posent un problème de santé publique, chez les personnes âgées mais pas seulement, notamment en termes d'apparition d'effets indésirables (effets sédatifs, troubles de la mémoire et du comportement, risque d'accidents et de chute). Cela nous amène à une réflexion sur l'efficacité même de ces molécules, par une évaluation de la balance bénéfice/risque pas toujours favorable. Une étude épidémiologique réalisée à partir des données de la cohorte EVA, montre que la prévalence de consommation est de 15% chez les personnes âgées, ce qui éclaire sur la nécessité de sensibiliser les praticiens et les patients à une bonne utilisation des benzodiazépines chez les sujets âgés. (83)

Les benzodiazépines, fréquemment consommées au long cours, constituent le traitement le plus utilisé en cas d'insomnie, malgré les mises en garde de la communauté scientifique ces dix dernières années qui recommandent une prise de courte durée ou ponctuelle pour éviter le développement d'une tolérance, d'une pharmacodépendance ou de syndrome de sevrage.

Les mésusages sont fréquents et les résultats de récentes études scientifiques suggèrent que les effets secondaires de ces molécules pourraient être plus importants que ceux bien connus des médecins et des patients, toutes classes d'âge confondues.(84)

Les benzodiazépines soulagent de multiples malaises mais participent aussi à un nombre croissant de toxicomanies.

Le choix qui se porte sur les benzodiazépines plutôt que sur l'alcool, ou le cannabis, pour rechercher des effets psychodysléptiques n'est sûrement pas fortuit. Même si les prises de produits sont de plus en plus souvent associées, le regard que l'on porte sur un consommateur de comprimés (qui donne l'apparence de se soigner), est certainement moins lourd et socialement plus acceptable que le fumeur de haschisch (ou de tout autre dérivé cannabique) ou le buveur excessif d'alcool.

C'est pourquoi, il devient fondamental de renforcer les actions d'informations, de dépistage et de prévention car l'instauration d'un traitement par BZD hypnotique

n'est en aucun cas un événement anodin, aussi bien en raison des effets pharmacologiques immédiats que pour les conséquences sur le long terme.

Selon la HAS, le constat d'une consommation élevée des benzodiazépines en France sans en connaître la justification exacte, l'observation des conséquences délétères de ces médicaments sur les individus ayant un impact sur la collectivité (accidents, chutes, dépendance, toxicomanie,...) comparé à leur faible efficacité individuelle conduit à conclure à un effet potentiellement négatif de ces médicaments sur la santé publique.

3.5. Les mesures prises pour lutter contre le mésusage et le détournement des BZD

Le mésusage des BZD constaté en France depuis les années 90 a conduit les autorités nationales de santé (HAS, ANSM, ARS, OMEDIT) à prendre différents types de mesures afin d'en améliorer le bon usage, de maîtriser la consommation et d'éviter l'usage détourné (85):

- La limitation réglementaire des durées maximales de prescription (arrêté du 7 octobre 1991 modifié) : 4 semaines pour les hypnotiques, 12 semaines pour les anxiolytiques,
- La redéfinition des indications thérapeutiques : modifications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des BZD,
- La réévaluation des posologies : certaines benzodiazépines hypnotiques à fort dosage ont été retiré du marché en raison des risques importants de dépendance et de détournement d'usage: Halcion® 0,50mg en 1987, Halcion® 0,25mg en 1991, Rohypnol® 2mg en 1996,
- Le déremboursement de certaines molécules : le Lysanxia® 40mg a été déremboursé en 1998,
- La restriction des conditions d'accès : prescription sur des ordonnances sécurisées en 2011 et prescription initiale réservée aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres en 2012, pour le clonazépam (Rivotril®),
- Le retrait du marché de certaines molécules : le tétrazépam (Myolastan®) et le flunitrazépam (Rohypnol®) en 2013,
- La publication de Références Médicales Opposables sur la prescription des hypnotiques et des anxiolytiques (RMO 1997, thème n°4),

- La modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des benzodiazépines: risque de passage à l'acte suicidaire lorsque ces médicaments sont prescrits seuls chez les patients dépressifs
- La surveillance intensive par le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP).

Des fiches d'aide à la prescription ont été élaborées pour faciliter la mise en place d'un traitement par BZD chez un patient. Comme par exemple celle réalisée par le Dr A. Berthes dans sa thèse (Annexe 7) ou celles élaborées par la HAS et l'ANSM (Annexes 8, 9)

3.6. Rôle du pharmacien(68)

Une étroite collaboration médecin-pharmacien s'avèrerait nécessaire pour encadrer au mieux la consommation des BZD et limiter dans la mesure du possible des problématiques de mésusage. Il est essentiel que le patient se sente considéré, soutenu et accompagné par un réseau de professionnels de santé, le pharmacien ayant un rôle de soignant au même titre que le prescripteur.

La Société de Formation Thérapeutique du Généraliste (SFTG) et la Haute Autorité de Santé (HAS) tentent depuis 2006 de sensibiliser l'ensemble du corps médical sur les modalités d'une meilleure prise en charge globale de l'insomnie, en évitant le recours systématique à une prise médicamenteuse. Les conseils « généraux » et différentes recommandations sont parfois difficiles à appliquer, notamment chez les personnes âgées ayant développées une dépendance physique ou psychique à leur dose journalière. Le manque de formation concrète sur ces sujets limite l'utilisation d'alternatives satisfaisantes.

Le pharmacien a un rôle de prévention et d'information sur le médicament prescrit et sur ses effets attendus afin d'en favoriser le bon usage. Cela conduit à une délivrance de qualité et sécurisée. L'information donnée au patient doit être claire et adaptée à la compréhension du patient. L'INPES (Institut national de prévention et d'éducation pour la santé) a rédigé un guide pour les patients sur le sommeil : « Bien dormir, mieux vivre ». Il est facilement téléchargeable sur internet :

<http://www.inpes.sante.fr/>. Ce document peut être un outil intéressant pour renforcer le discours du pharmacien.

Lors de la prise en charge médicamenteuse de troubles du sommeil, le pharmacien pourra rassurer le patient sur l'apparition de ces troubles et sur leur résolution. Certains événements de la vie professionnelle ou personnelle peuvent être à l'origine d'insomnie. Cependant l'approche médicamenteuse n'est pas la seule solution.

Dans le cas des BZD, les **conseils hygiéno-diététiques** associés aux troubles du sommeil doivent être rappelés(72). Bien souvent, le non respect de certains de ces conseils peut être à l'origine de l'accroissement de l'insomnie du patient. Ils permettent d'améliorer la prise en charge de ces troubles, d'éviter une prise quotidienne d'hypnotique et aide à leur diminution. Il faut en discuter avec le patient et voir ce qu'il est possible de modifier chez lui. Les objectifs de changement d'habitudes ou de comportement doivent bien sur être réalisables pour la personne. Les conseils doivent être adaptés au patient afin qu'il se sente plus concerné et motivé à mettre en œuvre ces modifications au quotidien.

Lors de la délivrance, le pharmacien doit expliquer que les BZD agissent sur les symptômes mais pas sur la cause. Il faut donc l'informer de l'existence d'**alternatives non médicamenteuses** auxquelles il peut avoir recours en complément du suivi médical par son généraliste ou le spécialiste. Dans la prise en charge de l'insomnie, les **thérapies cognitives et comportementales** restent sous-utilisées en médecine générale(72). Pourtant ces méthodes constituent une alternative plébiscitée par la recherche ces dernières années, tant sur l'amélioration de la qualité du sommeil des patients que sur le bénéfice de réaliser un sevrage des benzodiazépines. Les médecins généralistes doivent donc être en mesure d'utiliser ces outils, au terme d'une prise en charge globale de qualité. Afin de pallier à ce problème, des actions de formations médicales se sont développées. Elles sont souvent organisées sous la forme de sessions interactives, dans le cadre d'un développement professionnel continu. Cependant nous manquons de recul, en France, sur l'impact réel de ces formations, que ce soit sur la prise en charge de l'insomnie ou sur la faculté des médecins (et de leurs patients) à diminuer la consommation de benzodiazépines au long cours.

Le pharmacien doit informer le patient qu'il doit bien respecter la **posologie** et la **durée de traitement** (4 semaines). Il faut signaler que l'ordonnance pour des BZD hypnotiques n'est **pas renouvelable** : un mois de traitement est suffisant pour traiter les troubles occasionnels du sommeil et il est préférable que la prescription initiale ne soit pas réitérée car la molécule hypnotique n'est utile que sur une courte durée.

La prévention passe par l'information des **effets indésirables** non systématiques mais non négligeables : réveils difficiles avec des maux de tête, somnolence diurne, baisse d'efficacité au travail, diminution de la concentration, diminution des capacités intellectuelles et physiques, troubles de la mémoire et des fonctions psychomotrices qui peuvent apparaître rapidement. Toute apparition d'effets indésirables gênants nécessite une consultation chez le médecin prescripteur de la benzodiazépine afin de réévaluer le traitement. La somnolence diurne est souvent décrite comme problématique dans la vie quotidienne.

Un traitement par BZD hypnotique est préférentiellement commencé de **manière progressive** (demi comprimé le soir au lieu d'un comprimé pour éviter des effets sédatifs trop importants). Il est important de préciser au patient qu'il ne doit pas augmenter de sa propre initiative la posologie initiale déterminée par le prescripteur. La prise ne doit se faire qu'au **moment du coucher** du fait de l'importante somnolence engendrée et pour éviter les risques d'accidents ou de chutes, surtout chez les sujets âgés.

Chez les **personnes âgées, les insuffisants hépatiques, rénaux et respiratoires**, la prise sera diminuée de moitié. Pour les sujets **jeunes**, en cas d'insomnie, la prise en charge s'orientera tout d'abord vers les règles de bonne hygiène du sommeil. Si ces mesures ne suffisent pas, un hypnotique peut être prescrit mais seulement en cas d'échec et pour une très courte durée d'utilisation.

Les conséquences de ces molécules sur la **vigilance** peuvent être dramatiques en termes d'accidents de la route, professionnels ou personnels. Pour les **conducteurs de voitures et utilisateurs de machine**, il faut leur signaler que les effets sédatifs des hypnotiques peuvent se prolonger jusque dans la matinée. Le patient doit attendre avant de prendre le volant tant qu'une somnolence persiste. De plus les capacités à exécuter des tâches potentiellement dangereuses qui nécessitent une attention et une précision particulière sont également altérées.

Comme l'indique le pictogramme niveau 3 sur la boîte (« Attention danger : ne pas conduire »), le niveau de risque à conduire un véhicule est élevé. Il est important de montrer ce pictogramme au patient afin qu'il le visualise et qu'il intègre bien la conduite à tenir. Il est donc formellement déconseillé de conduire un véhicule lors de la prise de BZD hypnotique car la somnolence engendrée est jugée trop dangereuse. Le pharmacien doit prendre le temps d'expliquer les différents effets des BZD sur la conduite automobile ainsi que leurs conséquences car le patient ne doit pas être un danger pour lui-même ni pour autrui.

Les BZD hypnotiques peuvent interagir avec d'autres médicaments ou substances. La prise d'**alcool** doit être évitée sous traitement du fait de la potentialisation de l'effet sédatif. Il faudra être vigilant sur la prise d'**autres médicaments** pendant le traitement. Par exemple, un sirop antitussif à base d'antihistaminique (oxomémazine) peut majorer la sédation et altérer la vigilance s'il est associé à la prise de BZD. D'autre part, la prise dans la même journée d'une BZD et d'un sirop antitussif à base de codéïne (en vente libre) augmente le risque de dépression respiratoire.

En cas **d'arrêt du traitement**, il faut avertir le patient qu'il est possible que son sommeil soit altéré la nuit suivant l'arrêt. Malgré cela, il doit persister dans sa démarche d'arrêt de traitement pour éviter de devenir dépendant au médicament.

La compliance du patient est primordiale pour éviter une mauvaise utilisation des BZD. Le pharmacien doit s'assurer en discutant avec le patient qu'il est bien informé que les 4 semaines de traitement pour un hypnotique comprennent l'initiation mais aussi l'arrêt progressif du traitement.

Il est important qu'un dialogue se fasse entre le patient et le pharmacien. Le patient doit pouvoir poser toutes les questions qui lui semblent nécessaires à la compréhension de son traitement. La disponibilité du pharmacien doit encourager le patient à venir le voir pour toutes les questions, événements ou observations en rapport avec son traitement.

En cas de **renouvellement**, le pharmacien doit s'inquiéter de savoir si le patient tolère bien le traitement et s'il le prend correctement. De plus, l'utilisation des benzodiazépines de façon chronique doit être abolie du fait des risques majorés

d'hallucinations, de confusion, de chutes et de fractures. Il faut recommander au patient un traitement discontinu et l'informer de la nécessité d'une prise en charge médicale ne se limitant pas à l'administration d'un médicament sédatif.

En cas de prescription **hors-AMM**, comme avec les apparentés (2 comprimés par jour), le pharmacien doit expliquer au patient les raisons et l'intérêt des restrictions, ce qui n'est pas toujours évident. Pour une prescription de BZD apparenté à 2 comprimés par jour, QSP 1 mois, deux boîtes seront remboursables par la sécurité sociale et deux boîtes resteront à la charge du patient.

La notion de **dépendance** doit être évoquée lors de la délivrance. Il faut expliquer au patient que la prise prolongée du traitement est un facteur favorisant. La dépendance est souvent diagnostiquée par un changement de comportement du patient face à la prise de BZD : posologie augmentée, renouvellement plus tôt que prévu, demande d'avance d'une boîte, sensation de mal être lorsqu'il ne le prend pas... Ces signes d'alertes doivent être évoqués avec le patient et être relevés par l'entourage familial et médical. Pour éviter cette dépendance, le patient doit avoir compris l'importance du respect strict du traitement.

La notion de **tolérance** doit également être abordée : diminution progressive de l'effet thérapeutique alors que la dose administrée est la même sur une période donnée. Le patient peut ainsi augmenter les doses afin de retrouver l'effet recherché. Lorsque le patient ressent une perte d'efficacité du produit, il doit en discuter avec son médecin ou son pharmacien.

Le **syndrome de sevrage** doit être mentionné afin que le patient comprenne qu'il ne doit jamais arrêter brusquement son traitement. La dépendance engendrée par les benzodiazépines peut être responsable de symptômes psychologiques ou physiques si l'arrêt du médicament ne se fait pas de manière progressive. L'arrêt du traitement doit être encadré par le prescripteur : diminutions progressives par paliers.

Chez les **patients « à risque »** de développer une addiction aux BZD ou ayant des antécédents multiples de passage à l'acte en ingérant des doses massives de ces médicaments, et si aucune alternative à ces molécules n'est envisageable, une délivrance fractionnée du traitement pour sept jours peut être

mise en place, comme cela se pratique déjà avec les médicaments stupéfiants. La délivrance hebdomadaire permet au patient de ne pas avoir une trop grande quantité du produit à disposition et ainsi favoriser l'observance et éviter des abus. Cela favorise également le suivi du patient et une écoute périodique auprès d'un professionnel de santé.

- Déclaration des cas d'abus et de dépendance :

La lutte contre la pharmacodépendance passe par l'observation et la déclaration par les professionnels de santé des cas d'abus et de dépendance. C'est pourquoi, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, est tenu de le déclarer aussitôt au CEIP rattaché au territoire pour lequel ce cas a été constaté. Un formulaire de déclaration a été mis en place afin de cibler les informations importantes à ne pas oublier. Il est disponible sur le site internet de l'ANSM et des différents CEIP. (Annexe 10) Le CEIP de Toulouse analyse les déclarations relatives à l'abus et à la dépendance à des médicaments psychoactifs consécutifs à une prescription initiale et des médicaments détournés de leur usage thérapeutique à des fins psychoactives avérées ou potentielles. Le mésusage de médicaments, l'usage détourné et les syndromes de sevrage y sont également déclarés.

Les signes de pharmacodépendance sont :

- escalade des doses (tolérance),
- symptômes physiques de sevrage,
- difficulté à s'abstenir de prendre le médicament : signes de sevrage, demande de soin,
- désir impérieux,
- problèmes de santé causés par la consommation : troubles de la mémoire, chutes dues à la prise de benzodiazépines mais poursuite de la consommation tout de même,
- comportement de transgression et indifférence aux risques : fraude (ordonnance suspecte ou volée, mésusage, changement de la voie d'administration...), nomadisme,
- problèmes réactionnels ou professionnels liés à la consommation : tensions professionnelles, familiales, sociales ou avec le milieu médical (arrêts de travail, perte d'emploi, de logement, rupture familiale totale).

Pour effectuer une déclaration, il suffit de contacter le CEIP de son département par téléphone ou courriel en précisant :

- ses coordonnées
- le motif de notification (abus, pharmacodépendance, mésusage, décès, syndrome de sevrage, effet indésirable, conduite dopante ou autre)
- l'identification du patient (3 premières lettres de son nom, sexe, âge)
- les antécédents médicaux du patient ainsi que ses antécédents d'abus ou de dépendance
- le médicament ou autre produit en précisant la voie d'administration, la posologie, la date de début (et de fin) de prise, le motif de la prise et le mode d'obtention.

L'autre possibilité est d'imprimer le formulaire de déclaration du CEIP et de l'adresser par voie postale au CEIP.

Le dossier pharmaceutique est très utile en cas de déclaration car il permet au pharmacien d'avoir accès à l'historique des différentes prescriptions et délivrances de BZD. Cela permet de relever certaines anomalies caractéristiques d'abus ou de dépendance (plusieurs prescriptions avec des BZD ou apparentés prescrites par des docteurs différents, chevauchement de plusieurs ordonnance au niveau de la prescription et de la délivrance...) Après entretien avec le patient, il est possible de mettre en avant ces incohérences.

La lutte contre la pharmacodépendance passe évidemment par la déclaration d'abus et de dépendance mais avant tout, par la prévention lors de la première délivrance de BZD. Le rôle d'information du pharmacien sur la pharmacodépendance est majeur pour éviter ce genre de cas.

Au-delà du rôle d'information et de prévention, le pharmacien doit assurer un suivi auprès de ses patients et doit les questionner sur les raisons de l'initiation, la poursuite ou la chronicité d'un traitement, sans se limiter à simplement dispenser les médicaments. Le pharmacien doit s'assurer que le patient connaît l'attitude à adopter en cas d'apparition d'effets indésirables, de surdosage ou encore de pertes d'efficacité du médicament. Des thérapeutiques non médicamenteuses : phytothérapie, homéopathie, aromathérapie... pourront être conseillées au patient pour qu'il puisse se passer de son somnifère. Contrairement aux BZD, elles

n'engendrent pas de dépendance, ni de tolérance, ni d'effets indésirables notables. Elles sont donc une alternative intéressante avec une innocuité supérieure. La prise d'alternatives naturelles peut se faire en complément d'un traitement par BZD ou même lors du sevrage.

4. Rohypnol® : les raisons de son arrêt de commercialisation

4.1 Historique

Le flunitrazépam est un médicament de la famille des benzodiazépines découvert dans les années 1970. Il a obtenu son AMM le 24 décembre 1984 et a été commercialisé par le laboratoire Hoffmann-La Roche sous le nom de Rohypnol® le 19 janvier 1985. Le flunitrazépam est le leader des BZD à demi-vie longue (19 heures). Cet hypnotique puissant a souvent été détourné de son usage initial pour être utilisé comme une drogue. Ainsi, dès les années 80-90, il est largement utilisé par les patients toxicomanes. Le Rohypnol® est aussi connu sous les noms : « roofies », « roachies », « la Roche », « rope », « rophies », « ruffies », « rup », « rohyp », « ro »... Ce médicament a été autorisé dans 64 pays mais dans certains pays, la possession, le trafic, l'importation et l'exportation sont illégaux comme aux États-Unis et au Canada où il est baptisé « date rape pill », le médicament du viol sur rendez-vous.

Le détournement du Rohypnol® par les toxicomanes est en partie dû aux médecins spécialistes qui prescrivaient comme traitement de substitution à l'héroïne ou aux autres opiacés plusieurs molécules (Tranxène®, Estulic®, Viscéralgine®...) dont le Rohypnol®. Ce dernier a ainsi été détourné par les toxicomanes de son utilisation initiale pour « booster » les effets des opiacées. Dès les années 1990, l'ANSM et les réseaux de vigilance avaient décelé un abus et un usage détourné extrêmement important du flunitrazépam. En effet l'utilisation à des fins criminelles ou délictuelles du Rohypnol® avait été identifiée chez certains consommateurs.

En 1991, la durée maximale de prescription du Rohypnol®, et des hypnotiques en général, est limitée à 4 semaines.

Dès les années 95, de nombreux spécialistes de la toxicomanie demandent au corps médical d'éviter de prescrire le Rohypnol®(86).

Leurs justifications étaient :

- Ne pas induire une nouvelle toxicomanie,
- Ne pas entretenir une toxicomanie qui rend une amélioration difficile chez le polytoxicomane,
- Ne pas alimenter le marché noir,

-Limiter les risques d'overdose.

En 1996, en raison du risque d'abus et d'usage détourné du Rohypnol® par les toxicomanes et de son utilisation dans des situations de soumission chimique, l'indication se restreint aux "troubles sévères du sommeil"(85). De plus, le laboratoire Roche, après concertation avec la commission nationale des psychotropes et stupéfiants, supprime le dosage 2 mg du marché ambulatoire français.

Depuis juin 1998, une nouvelle galénique apparaît : désormais, les comprimés sont de couleur verte et donnent une couleur bleue aux liquides dans lesquels ils sont ajoutés. (87) Cela permet de repérer visuellement l'ajout du produit dans les boissons en cas de tentative de soumission chimique. De plus, les comprimés deviennent pelliculés : ils sont plus résistants à la dissolution. Ces différentes décisions ont pour résultat une diminution importante de la consommation du Rohypnol® 1 mg® puisque celle-ci diminue de 40 % entre 1997 et 1999.(85)

En 1999, un appel à l'arrêt de commercialisation du Rohypnol® est lancé par de nombreux médecins. Plus de 700 spécialistes de la prise en charge de la toxicomanie signent une pétition nationale demandant son arrêt.(88)

En effet, ils dénoncent le fait que cette benzodiazépine est plus dangereuse que le Tranxène®, avec notamment, lorsqu'elle est associée à l'alcool, un effet « Rambo » qui donne une sensation d'invincibilité et se traduit par des actes criminels dont les responsables n'ont plus le souvenir. Pour le Dr Ruel, spécialiste dans la prise en charge des toxicomanies, il était illogique de laisser sur le marché un produit largement détourné alors qu'il existe d'autres molécules utilisables en tant qu'hypnotique. (88) En réponse, le laboratoire réduit la taille du conditionnement en 2001 en supprimant les boîtes de 14 et 20 comprimés et en les remplaçant par des boîtes de 7 comprimés pour les pharmacies de ville(85).

A Toulouse, au début des années 2000, l'arrêt de commercialisation du flunitrazépam fut demandé par un ensemble de professionnel de santé, conscients des abus et détournement massif de cette molécule.

Le graphique ci-dessous (figure 15) permet d'observer l'évolution des ventes du Rohypnol® entre 1993 et 2001, du fait de la restriction d'utilisation en 1996 (première diminution observée) et des multiples changements de conditionnements que cette préparation pharmaceutique a connu avant son passage sur ordonnance sécurisée.

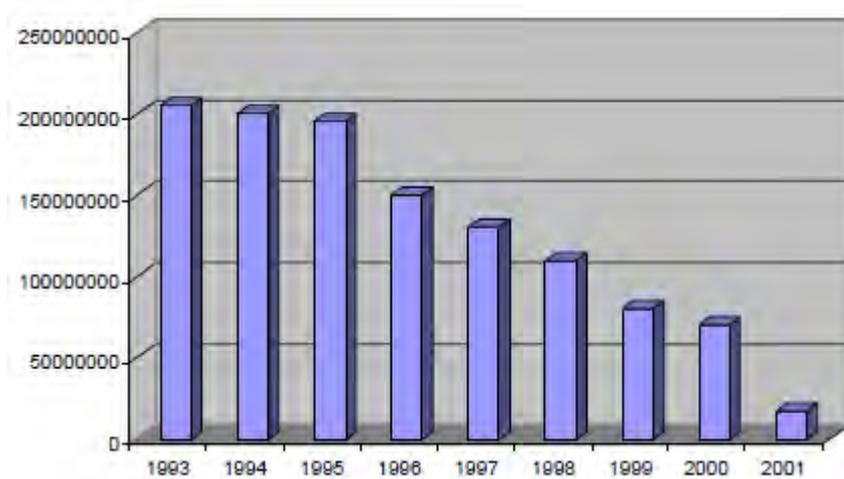


Figure 15: Evolution des ventes de Rohypnol® en nombre de milligrammes vendus de 1993 à 2001 selon l'AFSSAPS(89)

Depuis février 2001, la prescription et la délivrance de ce médicament sont encadrées par de nouvelles dispositions prises par les pouvoirs publics, et le Rohypnol® obéit donc aux mêmes règles que les stupéfiants (87):

- Accès restreint à l'usage hospitalier et délivrance en officine,
- Inscription de la posologie en toutes lettres sur l'ordonnance et prescription limitée à 14 jours au lieu de 28 jours,
- délivrance fractionnée de 7 jours,
- conservation des ordonnances,
- aucun chevauchement,
- ordonnance spéciale sécurisée.

Ces nouvelles conditions ont pour conséquences des prescriptions moins nombreuses et une plus grande difficulté de falsification des ordonnances. (89)

En 2001, une étude est réalisée pour évaluer les conséquences de la nouvelle réglementation sur la consommation des hypnotiques : 69% des patients ont remplacé le flunitrazépam par un autre hypnotique. Le résultat le plus surprenant a été la découverte que près de la moitié des patients sélectionnés ont cessé d'utiliser les hypnotiques durant l'étude. Bien que de nombreuses hypothèses puissent être proposées pour expliquer ce phénomène, il semble que de nombreux consommateurs ont interrompu leur consommation de flunitrazépam en raison de la nouvelle réglementation. (90) Avec ces nouvelles réglementations, la disponibilité du Rohypnol® est en baisse sur le marché noir.

Globalement, la consommation de Rohypnol® chute de façon spectaculaire de 94% entre 2000 et 2009. (29)

Depuis le premier avril 2008, le nom du pharmacien doit être obligatoirement indiqué sur l'ordonnance pour que le flunitrazépam soit remboursable. (87) Cette mesure a pour objectif de limiter le mésusage et l'usage détourné ou abusif du médicament. Ainsi, l'article L. 162-4-2 du Code de la Sécurité Sociale précise que: « la prise en charge par l'assurance maladie de soins ou traitements susceptibles de faire l'objet de mésusage, d'un usage détourné ou abusif (...), est subordonnée à l'obligation faite au patient d'indiquer un prescripteur, à chaque prescription, le nom du pharmacien qui sera chargé de la délivrance et à l'obligation faite au médecin de mentionner ce nom sur la prescription (...) ». (91) Sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance. Une copie de l'ordonnance est conservée pendant 3 ans par le pharmacien. Le suivi d'un protocole de soins pourra également être exigé pour le remboursement, après constat « de mésusage ou d'abus » par l'Assurance maladie.

Suite à cette nouvelle mesure, le flunitrazépam est de moins en moins prescrit. De 2007 à 2012, le flunitrazépam a une prévalence d'utilisateurs « réguliers » diminuée de -47%. (68) Cependant, une utilisation abusive est toujours présente chez les toxicomanes.(92)

Le 19 avril 2013, le laboratoire Roche informe l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) de l'arrêt de la commercialisation de la spécialité Rohypnol® 1 mg à compter du 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier et du 30 septembre 2013 pour le modèle public. (93) (Annexe 11) Se pose, ainsi le problème du sevrage des personnes suivant ce traitement depuis de nombreuses années.

4.2 Utilisation thérapeutique du flunitrazépam

Le Flunitrazépam est réservé aux troubles sévères du sommeil, en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire, réfractaires aux moyens thérapeutiques habituels. Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 1 mg par jour ne sera pas dépassée. La posologie est d'un demi-comprimé ou 1 comprimé, une heure avant le coucher, chez l'adulte de moins de 65 ans. Chez le sujet âgé ou insuffisant rénal ou hépatique, il est recommandé de réduire la posologie de moitié par exemple, comme pour les autres BZD. Le

traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à un maximum de 2 semaines, y compris la période de réduction de la posologie.

Les effets apparaissent 20 à 30 minutes après l'ingestion et la durée des effets peut aller au-delà de huit heures pour un comprimé de 1 mg. L'effet optimal survient entre une et deux heures après l'ingestion. Son efficacité est la même pendant 2 à 4 semaines, puis diminue si la prise du traitement continue. Son administration avant le coucher entraîne une diminution de la latence du sommeil, une augmentation du temps total de sommeil et une diminution des réveils nocturnes.

La durée du traitement est fonction du type d'insomnie :

- Prise pendant deux à cinq jours en cas d'insomnie occasionnelle (voyage par exemple)
- Traitement de deux semaines au maximum en cas d'insomnie transitoire (événement grave par exemple).

Ce médicament a souvent été utilisé à l'hôpital, sur prescription médicale pour ses effets hypnotiques et amnésiants. Les patients le prenaient sur une courte période, après une lourde opération pour s'endormir et oublier les événements traumatisants de l'opération. Après en avoir discuté avec certains patients à l'officine, ce médicament était décrit comme « assommant » pour la plupart des personnes c'est-à-dire que les effets sédatifs étaient trop importants pour eux. La sensation de confusion revient fréquemment.

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Cela impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Les effets dépendent de plusieurs facteurs :

- âge et poids,
- quantité absorbée et fréquence de consommation,
- durée d'utilisation,
- méthode d'absorption,
- milieu ambiant,
- l'état médical ou psychiatrique préexistant,
- consommation simultanée d'alcool et d'autres drogues.

Compte tenu, de la dose prise, le flunitrazépam peut donner une sensation de détente et de calme ou de somnolence, ou il peut rendre maladroit ou faire perdre conscience. Même lorsque cette substance est consommée sans alcool ni autres drogues, les usagers peuvent donner l'impression d'être ivres.

Le Flunitrazépam présente les effets indésirables des hypnotiques mais d'autres effets peuvent apparaître également :

- Réduction de l'inhibition,
- Troubles visuels, somnolence,
- Pertes de jugement et de mémoire,
- Etourdissements,
- Sensation de faiblesse et de vacillement, élocution difficile,
- Nausées,
- Augmentation de l'incidence de cauchemars, surtout lors de la première semaine de traitement,
- Logorrhée, anxiété, irritabilité, tachycardie, sudation, euphorie, instabilité psychomotrice,
- Etats de confusion aiguë avec parfois passage à l'acte violent puis amnésie de cet acte ou bien difficulté à se souvenir des détails de l'agression, si agression il y a eu,
- Diminution de la pression sanguine et rétention urinaire

Suite à une dose excessive de flunitrazépam, plusieurs effets peuvent se manifester : forte excitation, délire, problèmes de coordination, stupeur et dépression respiratoire. En cas de forte dose, il peut occasionner des problèmes graves tels le coma, la dépression, voire la mort.

Lorsqu'il est combiné à l'alcool, les effets sont multipliés : le Rohypnol® peut aboutir à des « black out », c'est-à-dire à des périodes de 8 à 24 heures dont la personne ne se souvient pas.

Le Rohypnol® étant de la famille des benzodiazépines les contre-indications sont les mêmes que présentées précédemment.

Un usage régulier de Rohypnol® crée une dépendance psychologique et physique.

Selon l'AMM, ce médicament ne doit jamais être prescrit pour les toxicomanes en raison du risque important d'abus et de détournement.

Lors du sevrage, d'autres symptômes peuvent apparaître en plus de la réapparition brutale de l'insomnie et/ou de l'anxiété : une irritabilité, des hallucinations, des convulsions, des maux de tête, des douleurs musculaires... Ainsi, il est important de rappeler que le sevrage doit se faire en diminuant progressivement les doses.

Le Flunitrazépam est absorbé par le système gastro-intestinal et est rapidement redistribué dans les tissus. Il n'est pas détecté dans le sang ou l'urine 24 heures après l'absorption, car une fois ingéré il se retrouve rapidement dans les urines et est présent en faible quantité dans le sang. Le seul test actuellement disponible pour son dosage n'est pas reconnu car il ne donne pas une indication précise de la présence de la drogue.

4.3 Abus et usages détournés

Depuis le 19^{ème} siècle, de nombreuses molécules ont été responsables d'abus et de détournement, parmi lesquelles :

-l'hydrate de chloral : c'est un ancien hypnotique qui a aujourd'hui une place très restreinte en thérapeutique notamment dans certaines prémédications pédiatriques hospitalières. Les autres indications de ce somnifère à fort risque de dépendance ont été supprimées du fait de son caractère mutagène et cancérigène.

-la méthaqualone (Mandrax®) : elle est utilisée comme sédatif, hypnotique ou relaxant musculaire. Elle a été et est encore considérée comme une drogue récréative dans le monde. Elle a été retirée du marché en France dans les années 1980.

-les barbituriques utilisés comme sédatifs, anesthésiques ou anticonvulsivants : ils sont aujourd'hui très peu prescrits en raison de leurs effets indésirables, le risque d'abus et l'arrivée sur le marché des benzodiazépines. Leur utilisation actuelle est réservée au traitement de l'épilepsie.

a) Evaluation de l'abus et du détournement du Rohypnol® en France

Il est difficile d'avoir connaissance des cas d'abus et du détournement du Rohypnol® en France, car ces mésusages sont considérés comme « tabous » et ne sont pas forcément déclarés à chaque fois. Les patients comme les prescripteurs préfèrent garder leur anonymat face à ces dérives d'utilisations, au dépend de la santé publique.

L'enquête OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) en 2011 a évalué l'abus et la pharmacodépendance des BZD en France pendant 27 jours (tableau 8). Le flunitrazépam est la molécule qui implique le plus de souffrance à l'arrêt et qui est consommée le plus souvent à des doses plus de deux fois supérieures à l'AMM. Ainsi, le flunitrazépam est la BZD la plus détournée en 2011, c'est la favorite des usagers des drogues, utilisée dans un but de « défonce », de levée d'inhibition et de timidité, ou pour avoir un sentiment d'invincibilité.

indicateurs de détournement des principales BZD	Dose > 2 AMM	Souffrance à l'arrêt	Abus ou dépendance	Obtention illégale	Alcool concomitant
Oxazépam	2	45	49	19	37
Diazépam	2	40	49	16	34
Zopiclone	5	30	20	5	12
Bromazépam	1	53	57	23	23
Clonazépam	9	51	72	40	39
Alprazolam	6	51	57	12	16
Zolpidem	6	36	31	12	12
Oxazépatate dipotassique	2	43	48	17	22
Prazépam	0	22	30	6	6
Flunitrazépam	23	64	77	56	34

Tableau 8: Résultats de l'enquête OPPIDUM réalisée en 2011(94)

L'importance du détournement du flunitrazépam a pu, notamment être estimée grâce aux **outils pharmacoépidémiologiques** qui utilisent les données transmises par les professionnels de Santé.

Ces outils, mis en place et pilotés par le réseau des CEIP (www.addictovigilance.fr), ont sans doute contribué à plusieurs mesures prises progressivement par les autorités pour limiter ces risques :

- Restriction d'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » et suppression du dosage à 2 mg (1996),
- Adjonction d'un colorant bleu pour limiter les risques de soumission chimique (1998).
- Retrait des boîtes de 20 comprimés (1999),
- Modification de la réglementation concernant les conditions de prescription et de délivrance (prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 14 jours et délivrance fractionnée à 7 jours) (2001),
- Inscription sur la liste des médicaments concernés par l'arrêté du 1er avril 2008 (nom du pharmacien sur l'ordonnance et protocole de soins en cas de mésusage).

Les consommateurs peuvent utiliser de **fausses ordonnances** pour se procurer le médicament. Ainsi, les éléments de l'ordonnance à surveiller sont :

- le nom, le prénom, l'âge : ces données peuvent manquer ou être incomplètes,
- la posologie : elle peut être incorrecte ou absente,
- la signature : elle doit être lisible,
- la bonne orthographe du médicament : Rupnol, Ropnol, Rohipnol, Rohipnole, Roïpnol, Ropinol, Roche... sont quelques exemples de noms erronés retrouvés sur les ordonnances falsifiées.

Le CEIP de Toulouse a observé en 1994 que le flunitrazépam arrivait en première ou deuxième place des médicaments figurant sur les ordonnances falsifiées. En 2014, une étude a été mise en place dans 6 pays européens (Belgique, France, Italie, Pays-Bas, l'Espagne et la Suède) pour identifier les médicaments impliqués dans les ordonnances falsifiées. Sur 862 prescriptions, les benzodiazépines (zolpidem, bromazépam, alprazolam), la buprénorphine et le tramadol ont été les médicaments les plus fréquemment rapportés. En fonction de leur niveau d'utilisation dans chaque pays, le méthylphénidate, la morphine et le flunitrazépam présentaient les ratios les plus élevés de falsification, notamment en Espagne, en Belgique et en France. (95) En cas d'ordonnance falsifiée, les médicaments ne doivent pas être délivrés et l'ordonnance ne doit pas être rendue au patient, sans toutefois que cela mette le pharmacien en danger physique. En cas de menaces graves, le pharmacien doit délivrer et préciser sur l'ordonnancier : « délivrance sous menaces » et porter plainte par la suite.

b) Les raisons de l'abus et du détournement du Rohypnol®

Les médicaments détournés ne mettent pas systématiquement la santé de l'utilisateur en péril, en particulier quand ils sont prescrits dans un contexte thérapeutique.

Cependant, concernant le Rohypnol®, ce puissant hypnotique a souvent été détourné de son usage initial afin d'être utilisé comme une « drogue », c'est à dire pour être consommé pour ses **effets psychoactifs** propres, au lieu de servir d'une façon conforme à son indication de traitement des insomnies sévères. Dès les années 1996, le Rohypnol® est décrit comme étant une drogue dure, succédané de l'héroïne et un amnésiant puissant. (96) Son caractère licite et la possibilité de l'obtenir par prescription médicale la différencie des autres drogues. Les effets obtenus avec cette substance ne sont jamais comparés avec ceux obtenus grâce à l'usage d'autres produits, ce qui renforce l'idée que le Rohypnol® est préférentiellement consommé pour ses effets propres, plutôt que comme une substance de remplacement. La perception du Rohypnol® comme un traitement médicamenteux, apparaît de façon minoritaire chez ceux qui l'utilisent dans le but de se calmer et d'apaiser leurs angoisses, ou lorsqu'ils le substituent d'une autre substance. Le Rohypnol® est détourné par des personnes dépendantes ou non à d'autres produits, pour son action hypnotique et pour ses propriétés amnésiantes et désinhibantes et pour la sensation d'invincibilité qu'il procure.

Les attentes des consommateurs envers cette substance sont très variées, grâce aux multiples fonctions de ce produit : en effet, il permet selon les consommateurs de supporter la solitude, de s'endormir, de se stimuler/se doper, d'être plus à l'aise avec autrui, d'être désinhibé pour « passer à l'acte » (pratiques délinquantes, actes sexuels), de se sentir « tout puissant », de « résister à tout »... Enfin, le Rohypnol® détient aussi la capacité d'assurer la « descente » d'autres substances, et sert également de produit de régulation lors de la consommation d'autres produits psychoactifs.(89)

❖ Les principaux effets recherchés :

La fonction de **désinhibition** du Rohypnol® apparaît comme une des raisons principales du mésusage du flunitrazépam. Ainsi, la désinhibition relationnelle, qui

permet d'être à l'aise avec autrui ou de s'affirmer dans un groupe peut être recherchée.

L'effet désinhibiteur peut aussi être recherché pour faciliter un « **passage à l'acte** ». La faculté du Rohypnol® à favoriser la désinhibition est souvent vécue et relatée comme permettant de ressentir un sentiment de toute-puissance ou « **effet Rambo** ». Les expressions « **Etre en roche** » ou être un « rocheman », en référence au laboratoire Roche qui le commercialise, sont utilisées par les toxicomanes eux-mêmes pour désigner le tableau clinique consécutif à la prise d'un ou plusieurs comprimés de Rohypnol® associés ou non à l'alcool. Cette expression désigne en général l'état second auquel conduit l'abus de Rohypnol®. Le tableau clinique est caractérisé par un état d'obnubilation euphorique (« être ravagé, pété, mort »), une dysarthrie, une sensation d'invincibilité (l'effet « rambo »), une perte d'inhibition avec possible passage à l'acte et agression suivis d'endormissement et d'amnésie antérograde totale. C'est cette sensation qui permet également d'assumer des événements ou des situations difficiles à vivre, en donnant l'impression d'être « plus fort », mais aussi de pouvoir « résister à tout ».

Le plus souvent, ce passage à l'acte concerne la **cleptomanie** : vol ou un cambriolage planifié à l'avance. Le Rohypnol® confère alors l'assurance nécessaire pour réaliser son projet en évacuant la peur, ou la réflexion sur les conséquences de son acte.

Les auteurs de vols ou d'homicides recourent souvent à des médicaments avant d'entreprendre leurs actions illicites. Les benzodiazépines les plus en causes sont le flunitrazépam et le triazolam, utilisées seules ou en association. Ainsi, un lien peut être établi entre cette consommation et l'acte délictueux : l'individu consomme un produit pour commettre un vol, c'est-à-dire qu'il utilise ses propriétés anxiolytiques ou au contraire, il commet le vol parce qu'il est sous l'influence d'un produit (effet de désinhibition).

Le produit exerce une action psychopharmacologique sur l'utilisateur : il favorise son impulsivité, le rend agressif, violent, exacerbe sa confiance en soi, le désinhibe, voire lui fait oublier l'acte après l'avoir commis.

Les besoins de l'utilisateur le contraignent à recourir à des **actes illicites** pour s'approvisionner en Rohypnol®, compte tenu de son absence ou de son faible niveau de revenus.

L'amnésie que procure le flunitrazépam peut être recherchée par certaines personnes désespérées et/ou en situation précaire quand elles tentent de gagner de l'argent en se livrant à la **prostitution**, pour ne pas se souvenir de cet acte.

Il est aussi utilisé dans le cadre de la **soumission chimique**. Le Rohypnol® est la molécule la plus fréquemment impliquée dans les cas de soumission chimique. (97)

Lorsqu'il est ajouté dans une boisson, ses effets sédatifs empêchent la victime de résister à une **agression sexuelle**. (98) Des victimes déclarent s'être réveillées nues et contusionnées, après avoir eu des relations sexuelles non protégées, sans qu'elles ne se souviennent de rien. Malgré le changement de galénique en 1998, qui a eu pour objectif de colorer les boissons auxquelles on ajoutait du Rohypnol®, il est tout de même conseillé de ne pas laisser son verre sans surveillance dans les bars et les boîtes de nuits.

L'usage criminel du Rohypnol® pour la soumission chimique est un des risques de cette BZD. Le flunitrazépam peut être administré à l'insu de la victime pour induire une incapacité chez la personne et faciliter ainsi les actions criminelles. 309 cas ont été étudiés dans une étude française de 2003 à 2007. Sur ces 309 cas, 158 répondaient à tous les critères de soumission chimique :

- Les victimes étaient en majorité des femmes (n = 89, 56%)
- Le type d'agression était la plupart du temps l'agression sexuelle (dans 79 cas soit 50%)
- Les benzodiazépines et apparentées ont été détectées chez 129 victimes (82%) et étaient pour la plupart le clonazépam, le zolpidem, et le bromazépam alors que le flunitrazépam et le gamma-hydroxybutyrate ont été identifiés chez 11 (7%) et cinq (3%) des 158 victimes.
- La soumission chimique n'est pas un phénomène anecdotique en France. C'est pourquoi, afin de réduire ce risque, les professionnels de la santé et les employés de structures médico-légales et de l'éducation, doivent être informés des mesures préventives adoptées telles que les changements de forme et les modifications de dosage des médicaments les plus détournés. (99)

Les victimes du Rohypnol® ne se rappelant de rien après les faits ont du mal à porter plainte contre X, ce qui aboutit à une faible déclaration de viol et de vol sous Rohypnol®.

A titre d'exemple, sur la période du 17 janvier au 29 août 2003, une série d'intoxications involontaires ont été répertoriées à la gare du midi de Bruxelles chaque vendredi après-midi. Toutes les victimes, d'origine asiatique, étaient retrouvées au même endroit, dépouillées de tous leurs biens, sans aucuns souvenirs de ce qui leur était arrivé. Après des recherches effectuées par la police, les responsables ont été identifiés. Ces derniers offraient des gâteaux de bienvenue aux voyageurs asiatiques arrivant à la gare de Bruxelles afin de les voler. Les policiers après analyse ont découvert que les gâteaux offerts contenaient tous du Rohypnol®.

(100)

Le Rohypnol® est rarement utilisé en soumission chimique mais peut avoir des conséquences gravissimes pour les victimes.

Cette benzodiazépine est particulièrement addictive et devient très **recherchée par les toxicomanes**, qui l'utilisent souvent avec de l'alcool de manière compulsive à très forte dose pour obtenir un état euphorique avec levée d'inhibitions et amnésie antérograde totale ou quasi-totale pouvant aboutir à des comportements délictueux. L'abus de flunitrazépam peut favoriser le passage aux opiacés. La facilité à se procurer des benzodiazépines augmente leurs consommations et leurs abus et en cas de prise simultanée d'héroïne, il y a un risque d'overdose.

❖ Particularités galéniques du Rohypnol® et mode d'utilisation :

Avant 1998, le comprimé de Rohypnol® était de couleur blanche, de taille légèrement plus petite que celle d'un comprimé d'aspirine, sécable avec une ligne (comprimé de 1mg) ou une croix (comprimé de 2mg) sur une face et la mention « ROCHE » avec « 1 » ou « 2 » dans un cercle sur l'autre face .



Figure 16: Comprimé de Rohypnol® 1 mg commercialisé par le laboratoire ROCHE avant juin 1998

(101)



Figure 17: Comprimé de Rohypnol® 2 mg commercialisé par le laboratoire ROCHE jusqu'en 1996 (102)

Le comprimé pouvait être : avalé, mâché, dissous sous la langue ou dans un liquide, écrasé, reniflé, injecté et fumé. Il était sans goût, sans odeur, sans couleur et, de ce fait, pouvait être mélangé à tout breuvage.

A partir de juin 1998, plusieurs modifications galéniques sont apportées : le comprimé change :

- de couleur : il est de couleur verte à l'extérieur et de couleur bleue à l'intérieur, ce qui permet de colorer les liquides en bleue (alcool, jus de fruits...) dans lequel il est ajouté.
- de forme : il devient plus volumineux et plus allongé.
- une inscription « 542 » figure sur une des faces du comprimé.

Il reste cependant sécable.



Figure 18: Comprimé de Rohypnol® 1 mg commercialisé par le laboratoire ROCHE après juin 1998 (103)(102)

Dans la rue, le Rohypnol® se vend sous la forme des deux précédents types de comprimés mais aussi sous de multiples autres formes, mélangées ou non à d'autres substances. Ces autres formes sont fabriquées par des laboratoires clandestins ou par des trafiquants individuels. Elles peuvent être vendues du revendeur au consommateur dans de multiples endroits : dans la rue, aux environs des discothèques ou lors de rave-party par exemple. Il est également possible de les acheter sur internet.



Figure 19: Autres exemples de formes de Rohypnol® distribués sur le marché noir(102)(104)

Dans la rue, l'emballage est souvent conservé, ce qui laisse penser, à tort, que ce médicament est légal et inoffensif, d'autant que la voie d'administration privilégiée pour la prise détournée du Rohypnol® reste la voie orale. Ce produit peut se consommer également par voie injectable, par association (avec l'héroïne par exemple) et rarement par voie intranasale. La découverte des effets de la substance par l'une ou l'autre voie d'accès (orale, intraveineuse...) permet de découvrir ses multiples « fonctions », comme ses capacités à la stimulation, à la désinhibition, à l'apaisement, ou sa faculté à procurer un sentiment d'invulnérabilité. L'expérience de la dépendance au flunitrazépam conduit les consommateurs à expliquer l'emprise du Rohypnol® sur leur vie. Les effets pervers de sa consommation quotidienne, notamment lorsque les doses sont massives (entre 20 et 60 mg par jour), sont généralement cités pour rendre compte de la « prise de pouvoir » de la substance sur la vie quotidienne, mais aussi sur les actes, les choix, et la dynamique des parcours de vie, ainsi que les événements subis.

❖ Accessibilité du Rohypnol®

Le Rohypnol® a l'avantage d'être **peu coûteux** (8€ le comprimé) par rapport aux autres substances psychoactives : cocaïne (70€ le gramme), ecstasy (15€ le comprimé), héroïne (40€ le gramme). (105)

Dans environ la moitié des cas, les usagers de drogues ont déclaré que leur consommation de Rohypnol® a commencé sous **prescription médicale** avec un hypnotique. Les personnes augmentent les doses progressivement jusqu'à atteindre un plateau en deux à trois mois en moyenne. La dose ingérée peut être très importante et peut atteindre 20 à 60 mg en une seule fois. (89)

Un des problèmes en amont des abus du Rohypnol® est la **prescription par les généralistes** d'environ 83% en moyenne selon une étude de la CNAMTS en juillet 2001.(106) Une minorité de patients dont la posologie journalière dépassait 1 mg ont eu recours à un ou plusieurs spécialistes. De plus d'après cette même étude, en ce qui concerne le degré de **non-respect de la posologie**, près de quatre patients sur dix traités par Rohypnol® 1 mg ne respectait pas la posologie maximale recommandée inscrite à l'AMM. Dans un tiers à deux tiers des cas selon les produits, le dépassement observé de la posologie recommandée est dû à une

prescription hors AMM à des doses supérieures à 1 mg par jour. Avant son retrait du marché, c'était ainsi la 2^{ème} BZD prescrite le plus souvent hors AMM, après le nitrazépam (68) (figure 20).

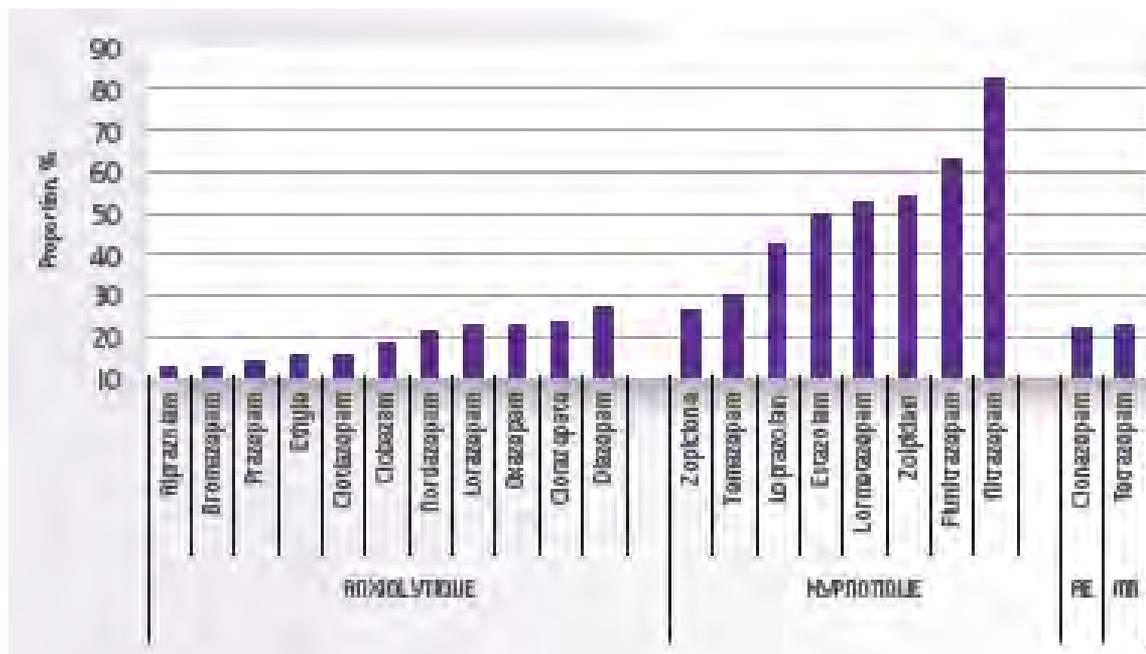


Figure 20: Proportion moyenne du nombre de sujets utilisant les benzodiazépines hors AMM entre 2007 et 2012(69)

De plus, on soulignera la part importante de patients dont la posologie journalière moyenne dépassait 2 mg, alors que l'AMM précise en ces termes : « *Dans tous les cas, la dose de 1 comprimé (1 mg) par jour ne sera pas dépassée* ». Les hommes et notamment les adultes jeunes étaient plus nombreux à dépasser la posologie journalière maximale recommandée par l'AMM. Quant à la durée de traitement, l'étude a mis en évidence que seulement un petit nombre de patients (20%) consommait du Rohypnol® 1 mg sur de courtes périodes. Parallèlement, l'étude a mis en évidence l'existence d'un comportement déviant de la part de certains patients pouvant correspondre à un détournement du produit par **cumul de prescriptions**, chaque prescription étant conforme à l'AMM. En effet, pour certains patients, le nombre élevé de délivrances constatées ne peut être, a priori, le reflet d'une consommation personnelle : ainsi, sur la période d'observation de huit mois, un maximum de 142 délivrances effectives a été relevé dans la région Nord Pas de Calais, 84 dans la région Rhône Alpes et 61 dans la région Alsace, pour un seul et même patient.

Ces cas extrêmes révèlent le plus souvent d'un nomadisme médical.

Ainsi en 2001, plus d'un tiers des patients consommant du Rohypnol® 1 mg dépassaient la posologie maximale autorisée et près de la moitié ne respectait pas les durées de traitement recommandées(106).

c) Profil des usagers du Rohypnol® de manière abusive et mode de consommation:

Les usagers du Rohypnol® qui l'utilisent de manière récréative sont le plus souvent des **adolescents et des jeunes adultes** qui l'associent habituellement à d'autres dépresseurs (alcool).

Ces consommateurs risquent de se sentir plus intoxiqués qu'ils ne l'avaient prévu. Ils peuvent être incapables de penser clairement et de se protéger d'un danger. S'ils perdent connaissance, ils peuvent avoir des vomissements et s'étouffer.

Les récits des prises de Rohypnol® montrent que la consommation de ce produit est le plus souvent effectuée en **solitaire**, parfois à deux. Les personnes interrogées affirment leur préférence pour une consommation isolée pour des raisons diverses : selon eux, la solitude engendre la consommation de substances psychoactives et notamment de Rohypnol® : être seul pour dormir, être seul pour « décrocher », ou encore être seul pour effectuer un acte répréhensible (vol, cambrioler).

Certains rapportent aussi ne pas vouloir partager le produit dont ils disposent, ce qui les incite à ces consommations solitaires. Le plus souvent, la consommation se déroule chez soi, dans la rue, dans un lieu public comme un bar, voire sur le lieu de travail pour ceux qui ont connu une vie professionnelle dans le passé. Les consommations de groupe sont plus rarement rapportées : dans ce cas, la consommation s'effectue « dans le quartier », c'est-à-dire un quartier périphérique d'une grande ville qui est également le quartier de résidence, ou dans la rue, en centre urbain, entre personnes sans domicile. La prise collective s'effectue dans ce contexte mais peut aboutir au déplacement du groupe dans un autre lieu : au centre-ville, ou dans une ville adjacente. Pour « profiter » tous ensemble des effets du produit, les consommateurs peuvent aller dans un lieu à distance des foyers de résidence où ils ont peu de chance d'être reconnus. Ces usagers ont le plus souvent un **faible niveau d'instruction, de maigres ressources et une insertion professionnelle presque absente.**(89)

En Europe comme en France, le Rohypnol® est connu pour être principalement utilisé ou détourné par les héroïnomanes qui débute généralement leur consommation de flunitrazépam en tant que **succédané de l'héroïne**. Cette consommation pouvait résulter d'une prescription médicale ou d'une pratique d'autosubstitution. Le Rohypnol® est ainsi reconnu comme la benzodiazépine la plus fréquemment consommée par les personnes dépendantes des opiacés.(89)

Plus que les personnes dépendantes à l'héroïne, l'ensemble des personnes qui ont des comportements de **polyconsommation** font communément usage de benzodiazépines depuis le milieu des années 1980, notamment lorsqu'elles vivent dans des situations précaires qui les incitent à chercher des substances aux effets puissants qu'elles peuvent obtenir à moindre coût (par rapport à celui des drogues illicites vendues habituellement sur le marché clandestin). Le Rohypnol® est le plus souvent consommé en association avec d'autres produits, et est d'ailleurs décrit comme « *apprécié en cocktail* ». Ces produits sont généralement : de l'alcool, de l'héroïne, des stimulants (principalement de la cocaïne, des amphétamines ou des médicaments à base amphétaminique comme l'Orténal®, souvent cité, qui a lui aussi été retiré du marché), ou la buprénorphine haut dosage (Subutex®). Les « triptyques » sont les associations les plus souvent rapportées : Rohypnol®, alcool et Subutex® ; Rohypnol®, alcool et cocaïne ; Rohypnol®, alcool et héroïne ; etc... En association avec de l'alcool, le Rohypnol® peut également être panaché avec d'autres benzodiazépines comme le Seresta®, le Lexomil®, le Noctamide® et le Tranxène®, afin de majorer son caractère hypnotique. Généralement, les toxicomanes ont leurs préférences et leurs habitudes, cependant, les mélanges peuvent se faire au gré de « ce qui tombe sous la main », Rivotril®, Rohypnol®, alcool, héroïne, cocaïne, ecstasy, Subutex®. Le Rohypnol® peut d'autre part avoir, dans les mélanges, le rôle de « potentialisateur » : ainsi, l'ajout d'un ou deux comprimés de Rohypnol® à un cocktail médicamenteux permet d'avoir sa « défonce pas chère ».(89)

Le Rohypnol®, lorsqu'il est consommé avec d'autres drogues comme de l'alcool, de la marijuana, ou de l'héroïne, a son action augmentée et prolongée, par un effet de synergie. Il en devient ainsi un produit dangereux. Il permet également d'atténuer les effets ultérieurs de drogues comme la cocaïne, l'ecstasy ou les amphétamines.

Plus rarement, le flunitrazépam peut être consommé sans autre produit associé, notamment lorsque ses effets hypnotiques ou calmants sont recherchés. Lorsque c'est le cas, les personnes concernées n'ont, le plus souvent, pas pratiqué les associations de substances qui viennent d'être décrites, ou alors exceptionnellement, à titre d'expérience.

d) Les conséquences de l'abus et du détournement du Rohypnol®

Une **dépendance** au flunitrazépam peut se manifester, elle dépend de plusieurs paramètres : quantité absorbée, durée de consommation et présence d'une accoutumance à une autre drogue.

Lors d'un usage répété, comme avec les autres BZD, une **tolérance** apparaît et aboutit à une augmentation de la dose par l'utilisateur. Les personnes qui prennent régulièrement du Rohypnol® devraient être adressées à un médecin par leur entourage pour qu'il les aide à gérer un sevrage graduel.

La **cleptomanie** est présentée comme une conséquence non maîtrisée de l'usage abusif de cette molécule. Certaines personnes rapportent avoir « volé sans le vouloir » sous l'effet du Rohypnol®, mais elles avaient déjà pu pratiquer le vol par ailleurs, de façon tout à fait consciente, parfois très fréquemment. Cependant, d'autres n'ayant jamais volontairement commis de délits de cette sorte ont pu également être victimes de cleptomanie.

Le Rohypnol® est principalement perçu comme une substance qui « dévore » des tranches de vie, les phases d'**amnésie** étant l'effet pervers le plus souvent cité par les personnes rencontrées, quoique cet effet puisse être à la fois rejeté mais recherché, dans la perspective d'évacuer les souffrances vécues. L'effet d'amnésie antérograde, qui est dose-dépendante, est définie comme un trouble de l'apprentissage et de la mémoire à court terme concernant l'enregistrement de faits nouveaux ou de faits survenus depuis le début de la prise du médicament. Cette amnésie était également observée avec le triazolam (Halcion®) retiré du marché en 2005. L'amnésie antérograde provoquée par le Rohypnol®, lui a valu sa réputation de « drogue du voleur ». Ce qualificatif est aussi utilisé pour un autre psychotrope

qui connaît depuis une vingtaine d'années une utilisation détournée : le GHB (Gamma-hydroxybutyrate). (107)

Par l'effet amnésiant du Rohypnol®, les toxicomanes sont incapables de prendre soin d'eux-mêmes. C'est lorsqu'ils se retrouveront seuls chez eux ou au tribunal qu'ils apprendront ce qu'ils ont fait sous l'emprise de ce médicament. Le Rohypnol® est aussi perçu comme le responsable d'événements lourds de conséquences comme peut l'être une incarcération.

Une **agressivité** incontrôlable de type paranoïde peut être observée lors d'une prise importante.

Les raisons invoquées par les consommateurs pour expliciter la **volonté de cesser l'usage** du Rohypnol® sont diverses : « *en avoir assez* » est l'explication la plus couramment livrée. Le basculement vers la consommation quotidienne d'autre(s) benzodiazépine(s) concerne de nombreux cas. Ces benzodiazépines sont souvent prescrites mais peuvent aussi être détournées de leur usage comme ce fut le cas pour le Rohypnol®, c'est-à-dire qu'elles peuvent être consommées à doses plus importantes que celles recommandées par le médecin. Les benzodiazépines de remplacement sont nombreuses : sont principalement cités Tranxène 50®, Rivotril®, Lexomil®, Valium®, Xanax®, et Noctamide®. Lorsque le remplacement de Rohypnol® s'effectue par des tranquillisants mineurs, des dosages massifs peuvent être privilégiés pour combler la différence existant entre les effets de ces nouvelles consommations et l'effet obtenu grâce au flunitrazepam.

4.4 Arrêt de commercialisation : quel impact sur la santé publique ?

Le laboratoire Roche a pris la décision d'arrêter la commercialisation de Rohypnol® à compter du 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier (Boîte de 100 comprimés) et à compter du 30 septembre 2013 pour le modèle public (Boîte de 7 comprimés). (Annexe 11) Les raisons de l'arrêt de commercialisation par le laboratoire Roche sont ambiguës. Selon lui, il ne fait pas suite à des problèmes de sécurité sanitaire, ce qui est plutôt le comble pour un médicament détourné de son usage pendant près de 30 ans. Un marché insuffisant par la baisse spectaculaire de

consommation depuis les années 2000 pourrait peut être expliqué cet arrêt de commercialisation par le laboratoire en 2013.

Récemment Bernard Bégaud, docteur en pharmacologie et expert international reconnu en pharmacovigilance, se demandait dans un édito du BIP31.fr (site qui regroupe les Bulletins d'Information de Pharmacologie publiés par le Service de Pharmacologie Clinique et le Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament (CRPV) du CHU et de la Faculté de Médecine de Toulouse, à destination des professionnels de Santé) intitulé : *la Crise : une spécialité française ? « Vue de l'étranger, la situation est incompréhensible... »*, comment la pharmacovigilance et les structures de santé ont pu observer une telle succession de crises (vaccins, Mediator®, psychotropes, pilules contraceptives, Diane 35®, statines). (108) Ce constat se pose aussi avec le flunitrazépam. Des auteurs de publications scientifiques étaient « médusés » face à cette benzodiazépine encore disponible malgré plus de 42% d'abus démontrés (109).

L'arrêt de commercialisation du Rohypnol® peut être expliqué parce que, malgré les réglementations plus strictes mises en œuvre depuis sa mise sur le marché, la toxicomanie débute, dans un cas sur deux par une prescription médicale. Ainsi, de nouvelles réglementations n'auraient abouties à rien, la seule option possible était d'agir à la source pour limiter le détournement d'usage.

Les benzodiazépines peuvent être entièrement arrêtées, mais le plus souvent, le Rohypnol® est associé ou entièrement remplacé par la prise d'autres benzodiazépines. Celles-ci sont plus facilement accessibles grâce aux prescriptions médicales, le Rohypnol® étant majoritairement acheté au marché noir depuis février 2001. L'arrêt de commercialisation du Rohypnol® n'a que rarement conduit au sevrage des benzodiazépines. La consommation d'une autre benzodiazépine ou de plusieurs par les patients est considéré par les patients comme un « traitement de substitution » du Rohypnol® plutôt que comme une nouvelle « défonce ».

L'arrêt de commercialisation a ainsi favorisé l'interruption de l'usage du flunitrazepam chez les personnes qui ont fait le choix du sevrage de ce produit, mais il n'a eu qu'un impact limité en terme de bénéfices pour la santé chez celles qui

consomment toujours les benzodiazépines dans l'objectif d'une « défonce », plutôt que d'un soin. En effet, et sous réserve du fait qu'aucune benzodiazépine n'a comme indication officielle la substitution d'une autre molécule de classe identique, attribuer subjectivement la signification d'un traitement de substitution au nouveau médicament consommé en remplacement du Rohypnol® peut constituer le point de départ d'une nouvelle démarche de prise en charge de sa santé. De ce fait, l'arrêt peut être considéré comme un succès en terme de réduction de la consommation du Rohypnol®, mais comme un échec ou presque en terme de réduction de la consommation de toutes benzodiazépines, et comme un succès partiel en terme de bénéfices pour la santé.

L'usage des benzodiazépines de remplacement ne doit pas être négligé par les médecins prescripteurs de traitement de substitution, et ceux-ci doivent veiller aux associations spontanées de Buprénorphine haut dosage avec ces molécules, car ces associations ont été désignées comme la cause du décès de certains patients substitués.(110)

Suite à la restriction de prescription et de délivrance du Rohypnol® puis de son arrêt de commercialisation en France, les toxicomanes se sont réfugiés sur d'autres produits injectés ou non:

- les autres benzodiazépines ou apparentées comme le Stilnox®,
- le Subutex®,
- le Rivotril®,
- les antihistaminiques...

Parfois, les consommateurs ont substitué le Rohypnol® par des produits plus dangereux et moins bien connus, ceci ne résout donc pas forcément le problème. Dans le cas présent, cette substitution a finalement été déjà étudié par le suivi des mesures réglementaires effectué via le suivi des outils pharmacoépidémiologiques du réseau des CEIP (111) ou par des études post-doc à l'échelon régional (90). Il avait ainsi été observé une diminution de l'utilisation des BZD déremboursés en terme de prévalence, une diminution du nombre d'ordonnances falsifiées, mais également une substitution vers d'autres benzodiazépines. Il sera néanmoins très utile d'étudier les conséquences de cet arrêt de commercialisation, à fortiori dans les territoires où les ventes en officine sont les plus fréquentes: région PACA (29 %), Ile de France (14 %), Rhône Alpes (8%), Aquitaine (7 %) et Alsace (5 %) (112) Enfin, il

conviendra aussi d'étudier si des modes d'obtention encore marginaux n'émergent pas comme l'obtention « transfrontalière »...car cette molécule est encore commercialisée en Autriche, Belgique, Chypre, Danemark, Allemagne, Grèce, Islande, Liechtenstein, Pays-Bas, Luxembourg, Suède et Suisse.(87)

Par ailleurs l'arrêt de sa commercialisation ne signifie pas son arrêt de circulation dans le pays, car il est encore utilisé aujourd'hui pour ses effets amnésiants et désinhibants, en association le plus souvent avec l'alcool. Aujourd'hui, le Rohypnol® est une drogue de rue dans de nombreux pays. La disponibilité du produit est cependant variable d'un pays à l'autre et d'une ville à l'autre et selon les quartiers dans lesquels son commerce est pratiqué. Le marché clandestin s'effectue dans la rue, dans des quartiers identifiés pour ce type de commerce mais aussi en appartement et au sein de réseaux de connaissances plus restreints. La vente clandestine semble principalement permise par le « trop-prescrit » généré par les prescripteurs multiples d'une même personne, mais est également déclarée comme étant facilitée et rendue possible par des liens entretenus avec des acteurs professionnels du milieu médical qui y trouvent un intérêt financier : agents hospitaliers, médecins ou pharmaciens. Le Rohypnol® est donc facilement accessible et son prix est aujourd'hui d'environ 8€ le comprimé.

Aux Etats Unis, même s'il n'a jamais été commercialisé, il est facilement disponible surtout dans les villes connues pour leurs soirées extravagantes comme Las Vegas. Ainsi, la comédie « The Hangover » réalisée par Todd Phillips en 2009 raconte l'histoire de quatre garçons endurent les conséquences amnésiantes et désinhibantes de la prise de « Roofies » avec de l'alcool lors d'une soirée à Las Vegas.

Aux Pays-Bas et en Suisse, même si il est interdit, il est également facile de se procurer du Rohypnol®.

La réduction de l'accessibilité du Rohypnol® par les voies habituelles de la prescription et l'augmentation de son achat sur le marché clandestin incitent à souligner les possibilités de diffusion du flunitrazepam dans de nouveaux espaces de consommation.

Pour éviter l'abus et le détournement des médicaments, les autorités de santé doivent se concentrer sur le petit segment (5 à 10 %) des patients hyper-abuseurs, des médecins hyper-prescripteurs et des pharmacies à hyper-délivrance. Ainsi, les contrôles doivent être accentués envers les utilisateurs mais également une inspection des prescriptions et des délivrances s'avère nécessaire. Il faut introduire du contrôle devant des cas d'abus, mais le poids de la faute ne peut pas porter sur le seul usager.

Le pharmacien a avant tout un rôle de prévention face aux abus et aux détournements des médicaments. Il doit connaître les conséquences gravissimes que cela peut engendrer : procédures judiciaires, conflits familiaux, problèmes d'insertion professionnelle, suicide... Ainsi, il recommande d'être vigilant face à l'utilisation des BZD et en particulier du Rohypnol®. Ce médicament n'est pas approprié au traitement de l'insomnie dans la plupart des cas. L'utilisation d'autres traitements médicamenteux ou non ont un meilleur rapport bénéfice/risque. Le rappel des conseils hygiéno-diététique et l'orientation vers un spécialiste du sommeil en cas d'insomnie chronique doivent être réalisés par le pharmacien. De plus, en cas de délivrance, l'association de conseils par rapport au médicament et à la pathologie est primordiale. La dépendance, la tolérance et le syndrome de sevrage devront être abordés en cas de primo-prescription ou de renouvellement d'une BZD, pour éviter l'utilisation chronique. Le pharmacien peut orienter une personne dépendante au Rohypnol® vers plusieurs structures : CSAPA (Centres de Soins d'Accompagnement et de Prévention en Addictologie), CSST (Commission de la santé et de la sécurité du travail), ANPAA (Association Nationale de Prévention en Alcoologie et Addictologie), CAARUD (Centres d'Accueil et d'Accompagnement à la Réduction de risques pour Usagers de Drogues), ACT (Action communautaire et toxicomanie), Centre l'Etape.

La commission de la Transparence a rédigé un avis le 25 juin 2014 concernant le Rohypnol®. (Annexe 2) L'AMM de ce médicament dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire reste actuellement valide. Après débat et vote, la Commission estime que compte tenu des signalements d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné, le rapport efficacité/effets indésirables du flunitrazépam est insuffisant.

Sept autres BZD hypnotiques ou molécules apparentées indiquées dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire sont actuellement remboursés. Compte-tenu des alternatives disponibles et des signalements d'abus et d'usage détournés, la Commission considère que le service médical rendu de la spécialité ROHYPNOL est insuffisant dans le traitement des « troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire ». L'avis est défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

CONCLUSION

Les benzodiazépines hypnotiques sont des médicaments surconsommés en France, elles constituent la solution de facilité face aux troubles du sommeil. Comme nous l'avons déjà mentionné, l'hypnotique idéal n'existe pas, le meilleur traitement est d'accepter son insomnie et d'en chercher la cause. La mise en place d'une thérapie cognitivo-comportementale est une alternative bénéfique pour le patient souffrant d'insomnie.

Le potentiel addictif des benzodiazépines est maintenant bien connu. Elles sont le plus souvent considérées comme une « drogue légale » par les patients. L'utilisation de ces molécules sur de longues périodes allant de plusieurs semaines à plusieurs années provoque des manifestations psychiques et physiques de dépendance dont le coût socioéconomique, bien que difficile à estimer, semble être très important compte tenu de leur large prescription. On ne peut que constater que la prise en charge des insomnies est un échec car chaque année 10 % des cas nouveaux d'insomnie traitée par hypnotiques rentrent dans le groupe dont l'utilisation devient chronique. Cet échec peut être expliqué, au moins en partie, par un défaut de formation des médecins et pharmaciens et donc une trop faible sensibilisation du corps médical, par un défaut de moyens pour la recherche sur les troubles du sommeil et leurs traitements et enfin par un défaut d'information du public sur les règles d'hygiène du sommeil.

L'arrêt de la commercialisation du Rohypnol® a permis une meilleure prise en charge des patients souffrant de troubles du sommeil soit en arrêtant totalement la prise de BZD, soit en basculant sur un autre type de BZD moins problématique. Les professionnels de santé, en particulier les médecins généralistes se trouvaient démunis face à la dépendance du flunitrazépam.

Même si cette molécule est encore disponible sur le marché noir, la mise en place de toutes les procédures et sa fin de commercialisation ont permis de diminuer fortement son mésusage en France.

BIBLIOGRAPHIE

1. Touitou Y. Troubles du sommeil et hypnotiques : impacts médicaux et socio-économiques. /data/revues/00034509/00650004/230/ [Internet]. 2008 Feb 20 [cited 2014 Aug 19]; Available from: <http://www.em-consulte.com/en/article/88016>
2. Encyclopédie Larousse en ligne - sommeil [Internet]. [cited 2014 Jul 20]. Available from: <http://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/sommeil/16166>
3. François Beck, Jean-Baptiste Richard, Damien Léger. Prévalence et facteurs sociodémographiques associés à l'insomnie et au temps de sommeil en France (15-85 ans). Enquête Baromètre santé 2010 de l'Inpes, France. 2010.
4. Haute Autorité de Santé. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006.
5. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, et al. DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, text revision. Washington, DC. American Psychiatric Association : s.n.; 2000.
6. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, et al. DSM-V: Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington, DC. 2013.
7. Bélanger L, Morin CM. Insomnie chez l'adulte. Les troubles du sommeil [Internet]. Elsevier; 2012 [cited 2014 Jul 2]. p. 155–75. Available from: <http://emcv2-consulte-preprod.jouve-hdi.com/article/554322/insomnie-chez-ladulte>
8. HAS. Recommandations pour la pratique clinique: prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. 2006.
9. HAS. Questions / Réponses Troubles du sommeil : stop à la prescription systématique de somnifères chez les personnes âgées [Internet]. 2012. Available from: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/question-reponses_benzos.pdf
10. Vande Griend JP, Anderson SL. Histamine-1 receptor antagonism for treatment of insomnia. *J Am Pharm Assoc JAPhA*. 2012;52(6):e210–219.
11. Ohayon MM, Roth T. Place of chronic insomnia in the course of depressive and anxiety disorders. *J Psychiatr Res*. 2003 Feb;37(1):9–15.
12. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, McD Young R. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis. *Addict Abingdon Engl*. 2009 Jan;104(1):13–24.
13. Srinivasan V, Brzezinski A, Pandi-Perumal SR, Spence DW, Cardinali DP, Brown GM. Melatonin agonists in primary insomnia and depression-associated insomnia: are they superior to sedative-hypnotics? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2011 Jun 1;35(4):913–23.
14. Ferracioli-Oda E, Qawasmi A, Bloch MH. Meta-analysis: melatonin for the treatment of primary sleep disorders. *PloS One*. 2013;8(5):e63773.

15. Michel Billiard, Yves Dauvilliers. Les troubles du sommeil. 2ème édition. Elsevier Masson; 2012.
16. Gosselin P. Apport de la thérapie cognitivo-comportementale dans le sevrage des benzodiazépines : analyse des études d'efficacité. J Thérapie Comport Cogn. 2006 Dec;16(4):131–45.
17. Lader M, Tylee A, Donoghue J. Withdrawing benzodiazepines in primary care. CNS Drugs. 2009;23(1):19–34.
18. AS Delepouille. Troubles du sommeil, insomnies, apnée du sommeil, ronflements [Internet]. Mon pharmacien au coeur de ma santé. 2014. Available from: <http://www.pharmaciedelepouille.com/Insomnies.htm>
19. Stevinson null, Ernst null. Valerian for insomnia: a systematic review of randomized clinical trials. Sleep Med. 2000 Apr 1;1(2):91–9.
20. Billiard M. Guide du sommeil (Le): Comment bien dormir. Odile Jacob; 2007. 316 p.
21. La Revue Prescrire. Plainte d'insomnie. Une place pour la phytothérapie traditionnelle. La Revue Prescrire; 2005.
22. La Revue Prescrire. Plaintes de mauvais sommeil: autant que possible, éviter les somnifères. 2008.
23. La Revue Prescrire. Euphytose: risque lié à la ballote? 1998 Oct;(188):669.
24. Salgues Florence. Troubles du sommeil et automédication: rôle du pharmacien d'officine. [Toulouse]: Paul Sabatier; 2010.
25. La Revue Prescrire. Mauvais sommeil. L'essentiel sur les soins de premier choix. 2014 Mar;(365):207.
26. Laboratoire Boiron. <http://www.boiron.fr/>.
27. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. 2008 Aug;166(7):585–94.
28. Lafargue H. Utilisation chronique d'hypnotiques et qualité de vie: une étude pharmacoépidémiologique menée en pharmacie d'officine. Toulouse; 2012.
29. ANSM. Etat des lieux 2012 de la consommation des benzodiazépines en France. 2012.
30. B. Millet, J-M. Vanelle, J. Benyaya. Prescrire les psychotropes. Abrégés. Masson; 2010.
31. Orriols L, Philip P, Moore N, Castot A, Gadegbeku B, Delorme B, et al. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. Clin Pharmacol Ther. 2011 Apr;89(4):595–601.

32. Sambron -Di Prizio A-C. La prescription d'hypnotiques par le médecin généraliste en dehors d'une consultation: étude rétrospective à partir des données de remboursement des CPAM de Loire-Atlantique et de Vendée. [Nantes]; 2008.
33. Dündar Y, Boland A, Strobl J, Dodd S, Haycox A, Bagust A, et al. Newer hypnotic drugs for the short-term management of insomnia: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess Winch Engl*. 2004 Jun;8(24):iii-x, 1-125.
34. Heydari M, Isfeedvajani MS. Zolpidem dependence, abuse and withdrawal: A case report. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci*. 2013 Nov;18(11):1006-7.
35. Gustavsen I, Bramness JG, Skurtveit S, Engeland A, Neutel I, Mørland J. Road traffic accident risk related to prescriptions of the hypnotics zopiclone, zolpidem, flunitrazepam and nitrazepam. *Sleep Med*. 2008 Dec;9(8):818-22.
36. Neutel CI, Patten SB. Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Ann Epidemiol*. 1997 Nov;7(8):568-74.
37. Caroline Lallemand. Comparaison des intoxications médicamenteuses volontaires entre l'île de la réunion et la métropole. 2010.
38. Mets MAJ, Volkerts ER, Olivier B, Verster JC. Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness. *Sleep Med Rev*. 2010 Aug;14(4):259-67.
39. Wikner BN, Stiller C-O, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Nov;16(11):1203-10.
40. Swortfiguer D, Cissoko H, Giraudeau B, Jonville-Béra AP, Bensouda L, Autret-Leca E. [Neonatal consequences of benzodiazepines used during the last month of pregnancy]. *Arch Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie*. 2005 Sep;12(9):1327-31.
41. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues J-F, Peres K, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ*. 2012 Sep 27;345(sep27 4):e6231-e6231.
42. Bakken MS, Engeland A, Engesæter LB, Ranhoff AH, Hunskaar S, Ruths S. Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs: a nationwide prospective cohort study. *Eur J Clin Pharmacol*. 2014 Jul;70(7):873-80.
43. Fonad E, Wahlin T-BR, Winblad B, Emami A, Sandmark H. Falls and fall risk among nursing home residents. *J Clin Nurs*. 2008 Jan;17(1):126-34.
44. Berdot S, Bertrand M, Dartigues J-F, Fourrier A, Tavernier B, Ritchie K, et al. Inappropriate medication use and risk of falls--a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr*. 2009;9:30.
45. O'Connor K, Marchand A, Dupuis G, Elie R, Boyer R, others. Psychological distress and adaptational problems associated with discontinuation of benzodiazepines. *Addict Behav*; 1999.

46. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Curr Opin Psychiatry*. 2005 May;18(3):249–55.
47. Nicolas Authier, Alexandra Boucher, Dominique Lamaison, Pierre-Michel Llorca, Jacques Descotes, and Alain Eschalier. Second Meeting of the French CEIP (Centres d'Évaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance). Part II: Benzodiazepine Withdrawal. 2009.
48. Denis C, Fatséas M, Lavie E, Auriacombe M. Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD005194.
49. Meskali M, Berthelon C, Marie S, Denise P, Bocca M-L. Residual effects of hypnotic drugs in aging drivers submitted to simulated accident scenarios: an exploratory study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2009 Dec;207(3):461–7.
50. Schröder J. [Pharmacotherapy of sleep disorders in elderly patients]. *Dtsch Med Wochenschr* 1946. 2013 Dec;138(49):2550–3.
51. Cécile Ganry. La prescription de benzodiazépines et molécules assimilées chez le sujet âgé en EHPAD : enquête de pratiques au sein de six EHPAD de Haute-Garonne. 2011.
52. Morin CM, Bastien C, Guay B, Radouco-Thomas M, Leblanc J, Vallières A. Randomized clinical trial of supervised tapering and cognitive behavior therapy to facilitate benzodiazepine discontinuation in older adults with chronic insomnia. *Am J Psychiatry*. 2004 Feb;161(2):332–42.
53. Medina-Chávez JH, Fuentes-Alexandro SA, Gil-Palafox IB, Adame-Galván L, Solís-Lam F, Sánchez-Herrera LY, et al. [Clinical practice guideline. Diagnosis and treatment of insomnia in the elderly]. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc*. 2014 Feb;52(1):108–19.
54. HAS. Comment mieux informer les femmes enceintes? Recommandations pour les professionnels de santé. 2005.
55. Gopalan P, Glance JB, Azzam PN. Managing benzodiazepine withdrawal during pregnancy: case-based guidelines. *Arch Womens Ment Health*. 2014 Apr;17(2):167–70.
56. Bruni O, Novelli L. Sleep disorders in children. *Clin Evid*. 2010;2010.
57. Spilka S, Le Nézet O, Tovar M-L. Les drogues à 17 ans: premiers résultats de l'enquête Escapad 2011. *Tendance N°79, OFDT*; 2012.
58. Birchley G. Opioid and benzodiazepine withdrawal syndromes in the paediatric intensive care unit: a review of recent literature. *Nurs Crit Care*. 2009 Feb;14(1):26–37.
59. Ista E, van Dijk M, Gamel C, Tibboel D, de Hoog M. Withdrawal symptoms in children after long-term administration of sedatives and/or analgesics: a literature review. "Assessment remains troublesome." *Intensive Care Med*. 2007 Aug;33(8):1396–406.

60. Laqueille X, Launay C, Dervaux A, Kanit M. [Abuse of alcohol and benzodiazepine during substitution therapy in heroin addicts: a review of the literature]. *L'Encéphale*. 2009 Jun;35(3):220–5.
61. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm J Am Soc Consult Pharm*. 2013 Sep;28(9):538–48.
62. Gilles Bouvenot, Charles Caulin. *Guide du bon usage du médicament*. 2ème édition. Lavoisier; 2011.
63. Thérèse Lecomte, Valérie Paris. *Consommation de pharmacie en Europe en 1992: Allemagne, France, Italie, Royaume-Uni*, Deuxième édition. CREDES; 1994.
64. Zarifian E. *Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes en France*. Paris: Odile Jacob; 1996.
65. The ESEMeD/MHEDEA 2000 investigators. Psychotropic drug utilization in Europe : results from the European Study of the Epidemiological of Mental Disorders (ESEMeD) project. [Internet]. *Acta Psychiatr Scand*; 2004. Available from: 109: 55-64
66. Cédric Collin, Philippe Cavalié, Alia Djeraba, Emilie Monzon, Mélanie Leplay, Tiphaine Canarelli, Charlotte Pion, Catherine Deguines, Claire Féraud, Khodor Chatila et Florent Perin-Dureau. *Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France* [Internet]. 2013. Available from: http://www.uspo.fr/files/files/ANSM_Rapport%20Benzo_08012014.pdf
67. The medical letter. *On drugs and therapeutics: la FDA demande une posologie plus faible pour le zolpidem*. 2013.
68. ANSM. *État des lieux 2013 de la consommation des benzodiazepines en France*. 2013.
69. Touitou Y. [Sleep disorders and hypnotic agents: medical, social and economical impact]. *Ann Pharm Fr*. 2007 Jul;65(4):230–8.
70. Reysset A. *Les benzodiazépines dans l'anxiété et l'insomnie: dangers liés à leur utilisation et alternatives thérapeutiques chez l'adulte*. 2010.
71. Marc Valleur, Jean-claude Matysiak. *Les addictions: Panorama clinique, modèles explicatifs, débat social et prise en charge*. Armand Colin; 2006.
72. BRIOT. M. *Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes*. 2006.
73. Pierre Alain. *Hypnotiques chez les personnes âgées de plus de 60 ans* [Internet]. *Pharmacorama*; 2005. Available from: <http://www.pharmacorama.com/>
74. 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 Nov 17;331(7526):1169.
75. François MURA. *Impact d'une formation médicale sur le sevrage des benzodiazépines et sur la prise en charge de l'insomnie chronique en soins primaires*. 2013.

76. affsaps. Arrêt des hypnotiques Conduite à tenir dans le contexte du retrait du Noctran® et de la Mépronizine®. 2011.
77. HAS. Recommandations professionnelles: Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. 2007.
78. Code de la santé publique Article R5132-97 [Internet]. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/>
79. CEIP de Toulouse. Actes des Xèmes rencontres du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance de Toulouse. 2006.
80. Pauly V, Pradel V, Pourcel L, Nordmann S, Frauger E, Lapeyre-Mestre M, et al. Estimated magnitude of diversion and abuse of opioids relative to benzodiazepines in France. *Drug Alcohol Depend.* 2012 Nov 1;126(1-2):13–20.
81. Pauly V, Frauger E, Pradel V, Nordmann S, Pourcel L, Natali F, et al. Monitoring of benzodiazepine diversion using a multi-indicator approach. *Int Clin Psychopharmacol.* 2011 Sep;26(5):268–77.
82. Boeuf O, Lapeyre-Mestre M, French Network of Centers for Evaluation and Information Pharmacodependence (CEIP). Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey. *Drug Saf Int J Med Toxicol Drug Exp.* 2007;30(3):265–76.
83. LECHEVALLIER (N.), FOURRIER (A.), BERR (C.). Utilisation de benzodiazépines chez le sujet âgé : données de la cohorte EVA. *REVUE D'EPIDEMIOLOGIE ET DE SANTE PUBLIQUE*; 2003.
84. Des mesures contre le mésusage des benzodiazépines [Internet]. 2012. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/>
85. ANSM. Sécurité d'emploi des médicaments psychotropes : point d'information sur le Rohypnol (flunitrazepam) [Internet]. 2001. Available from: <http://www.ansm.sante.fr/>
86. Gilles Bertschy. Pourquoi et comment éviter de prescrire du flunitrazépam (rohypnol) au toxicomane? *Médecine & hygiène.* 1995 Sep 27;(2086):1861–4.
87. J Micallef. A Palmero. M Lapeyre-Mestre. *Bulletin d'information de Pharmacologie* 31. « Flunitrazépam : la fin d'une saga ». 2013 Jun;
88. Célièrier Isabelle, Lert France. Petite histoire d'un détournement [Internet]. *Santé Réduction des Risques Usages de Drogues*; 2004. Available from: http://www.pistes.fr/swaps/18_174.htm
89. Reynaud-Maurupt Catherine, Reynaud Jérôme. Consommation de Rohypnol hors protocole médical depuis février 2001. *Observatoire français des drogues et des toxicomanies*; 2003.
90. Victorri-Vigneau C, Basset G, Bourin M, Jolliet P. [Impacts of the new flunitrazepam regulations on the consumption of hypnotics]. *Thérapie.* 2003 Oct;58(5):425–30.

91. Code de la sécurité sociale. - Article L162-4-2 [Internet]. Code de la sécurité sociale. Available from: <http://www.legifrance.gouv.fr/>
92. Agnès Cadet-Taïrou, Michel Gandilhon, Emmanuel Lahaie, Matthieu Chalumeau, Anaëlle Coquelin, Abdalla Toufik. Drogues et usages de drogues en France État des lieux et tendances récentes 2007-2009. OFDT; 2010.
93. Sylvie Goulemot, Yannick Plétan. Arrêt de commercialisation de ROHYPNOL® 1 mg, comprimé pelliculé sécable. Laboratoire Roche; 2013.
94. OPPIDUM. Principaux résultats de l'enquête OPPIDUM 2011. [Internet]. 2011. Available from: <http://www.addictovigilance.fr/>
95. Lapeyre-Mestre M, Gony M, Carvajal A, Macias D, Conforti A, D'Incau P, et al. A European Community Pharmacy-Based Survey to Investigate Patterns of Prescription Fraud through Identification of Falsified Prescriptions. *Eur Addict Res.* 2014;20(4):174–82.
96. Jamouille M. Le Rohypnol, une drogue dure amnésiante. Résultats d'une recherche en médecine de famille. *Psychotropes*, Vol 2, n°2; 1996.
97. Besnard Charlène. La soumission chimique. 2013.
98. Juhascik MP, Negrusz A, Faugno D, Ledray L, Greene P, Lindner A, et al. An estimate of the proportion of drug-facilitation of sexual assault in four U.S. localities. *J Forensic Sci.* 2007 Nov;52(6):1396–400.
99. Djeddar S, Questel F, Burin E, Dally S, French Network of Centers for Evaluation and Information on Pharmacodependence. Chemical submission: results of 4-year French inquiry. *Int J Legal Med.* 2009 May;123(3):213–9.
100. Wenanu O, De Cock A, Maes V, Mols P. Usage criminel du Rohypnol® : à propos d'une série d'intoxications involontaires. *J Eur Urgences.* 2008 Mar;21:A9.
101. Narconon. Prévention et réhabilitation des drogues [Internet]. Available from: http://fr.narconon.org/information-drogues/ghb_information
102. AddictionSearch. Rohypnol substance abuse - Rohypnol addiction [Internet]. Available from: <http://www.addictionsearch.com/substance-addictions/125/rohypnol-substance-abuse-rohypnol-addiction/>
103. 24hrsPharma. Rohypnol Flunitrazepam 1 mg [Internet]. Available from: <http://www.24hrpharmak.com/products/Rohypnol-Flunitrazepam-1mg-by-Roche-x-10-Tablets-Shipping-Included.html>
104. Fantazia rave archive. Rohypnol [Internet]. Available from: <http://www.fantazia.org.uk/drugs/rohypnol.htm>
105. ANPAA. Prix et disponibilité héroïne, cocaïne, MDMA et Cannabis [Internet]. 2013. Available from: <http://www.anpaa.asso.fr/>

106. CNAMTS. Bon usage du médicament. Enjeux de santé publique liés à une surconsommation de trois benzodiazépines Tranxène 50 mg, Nordaz 15 mg, Rohypnol 1 mg. 2001.
107. J Tettey, M Deveaux, R Flanagan and al. Lignes directrices sur l'analyse criminalistique des drogues facilitant l'agression sexuelle et d'autres actes criminels. 2012;62 p.
108. Professeur Bernard Bégaud. La crise : une spécialité française ? BIP31.fr. 2013 Jan;
109. Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of abuse potential of benzodiazepines from a prescription database using "doctor shopping" as an indicator. CNS Drugs. 2010 Jul;24(7):611–20.
110. Gardette Virginie. Buprénorphine haut dosage en médecine ambulatoire: comparaison des modes d'utilisation en Haute-Garonne entre 2000 et 2005. 2006.
111. Frauger E, Moracchini C, Le Boisselier R, Braunstein D, Thirion X, Micallef J, et al. OPPIDUM surveillance program: 20 years of information on drug abuse in France. Fundam Clin Pharmacol. 2013 Dec;27(6):672–82.
112. Commission nationale des stupéfiants et des psychotropes. AFFSAPS; 2011.
113. afssaps. Informations sur les médicaments et la conduite automobile [Internet]. 2005. Available from: <http://ansm.sante.fr/>
114. Liste des centres du sommeil homologués par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil [Internet]. Available from: <http://www.sante.gouv.fr/>
115. Adeline Berthes. Guide de la première prescription des benzodiazépines dans les troubles anxieux et l'insomnie: une revue systématique de la littérature. [Toulouse]; 2013.
116. Assurance maladie. Choix d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans [Internet]. 2012. Available from: http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/memo_benzodiazepines_2012.pdf

ANNEXES

ANNEXE 1 : Informations sur les médicaments et la conduite automobile(113)

Certains médicaments peuvent altérer vos capacités à :

- conduire un véhicule (voiture, poids lourd, deux-roues...),
- accomplir des tâches avec des machines qui nécessitent une attention soutenue, de la précision et le respect des consignes de sécurité, que ce soit dans un cadre professionnel ou lors d'activités de bricolage (scies électriques, tronçonneuses...).

Depuis 1999, les médicaments qui peuvent avoir un effet sur l'aptitude à la conduite automobile sont signalés par le pictogramme ci-contre, imprimé sur le conditionnement extérieur.



Pour mieux vous informer de ces risques, l'Afssaps a mis en place un nouveau dispositif. Au cours des prochains mois, le pictogramme actuel sera progressivement remplacé par les trois nouveaux pictogrammes ci-dessous. À chacun correspond :

- un niveau de risque (niveau 1, 2 ou 3), en fonction de l'importance des effets du médicament sur les capacités de conduite ;
- une couleur différente (jaune, orange ou rouge) ;
- un message donnant l'attitude pratique à adopter lors de l'utilisation du médicament concerné.



La prise d'un médicament n'est jamais un acte anodin, car elle peut avoir des conséquences sur votre sécurité et celle des autres. Elle engage toujours votre responsabilité, même si vous avez pris l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien.

[Médicaments et conduite automobile : les 7 règles d'or](#) (22/09/05), pdf 124ko

ANNEXE 2 : Réévaluation du service médical rendu par la commission de la transparence



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

25 juin 2014

ROHYPNOL 1 mg, comprimé pelliculé sécable

Boîte de 7 (CIP : 34009 348 460 7 6)

Boîte de 100 (CIP : 34009 555 073 9 0)

Laboratoire ROCHE

DCI	flunitrazepam
Code ATC (2013)	N05CD03 (hypnotique - benzodiazépine)
Motifs de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu des benzodiazépines hypnotiques et apparentés à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) Collectivités (CSP L.5123-2)
Indication concernée	« Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : - insomnie occasionnelle, - insomnie transitoire. »

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	24 décembre 1984 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

01 CONTEXTE

ROHYPNOL (flunitrazepam) n'est plus commercialisé en France depuis septembre 2013 à l'initiative du laboratoire ROCHE. Son AMM dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire reste actuellement valide.

Depuis les années 90, un abus et un usage détourné très importants du flunitrazepam ont été mis en évidence¹. Diverses mesures ont été prises par l'agence française du médicament pour limiter le mésusage de cette spécialité :

- 1996 : restriction d'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » et suppression du dosage à 2 mg,
- 1998 : adjonction d'un colorant bleu dans le but de limiter les risques de soumission chimique,
- 1999 : retrait des boîtes de 20 comprimés,
- 2001 : prescription sur ordonnance sécurisée, prescription limitée à 2 semaines avec délivrance fractionnée de 7 jours,
- 2008 : obligation d'inscription du nom du pharmacien sur les ordonnances et mise en place d'un protocole de soins en cas de mésusage.

La consommation de flunitrazepam ainsi que son mésusage ont considérablement diminué depuis 2001. Cependant, l'actualisation des données d'addictovigilance en 2011 a montré que l'usage détourné chez les toxicomanes demeure et que des prescriptions hors-AMM ainsi que des signalements d'abus et de dépendance subsistent toujours.

¹ www.ansm-sante.fr

02 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime :

02.1 Service Médical Rendu

▮ Les perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques. L'insomnie occasionnelle ou transitoire peut devenir chronique et peut être ainsi source de complications personnelles et sociales avec des répercussions socioprofessionnelles.

▮ Compte-tenu des signalements d'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné, le rapport efficacité/effets indésirables de flunitrazepam est insuffisant.

▮ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.

▮ Sept autres benzodiazépines hypnotiques ou molécules apparentées indiquées dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil dans les cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire sont actuellement remboursées. La prescription d'hypnotiques doit s'inscrire dans une stratégie à court terme en seconde intention si les règles d'hygiène du sommeil ne suffisent pas. Dès l'instauration d'un traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques liés au traitement.

▮ Intérêt de santé publique :

Les troubles du sommeil représentent une charge importante pour la santé publique important compte-tenu de leur fréquence et de leurs répercussions humaines, sociales et économiques². Le constat d'une consommation élevée des benzodiazépines en France sans en connaître la justification exacte, l'observation des conséquences délétère de ces médicaments sur les individus, ayant un impact sur la collectivité (accidents, chutes, dépendance, toxicomanie,...) eut égard à leur faible efficacité individuelle conduit à conclure à un effet potentiellement négatif de ces médicaments sur la santé publique.

Compte-tenu des alternatives disponibles et des signalements d'abus et d'usage détourné, la Commission considère que le service médical rendu de la spécialité ROHYPNOL est insuffisant dans le traitement des « troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire ».

02.2 Recommandations de la Commission

Avis défavorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

² SFTG [Société de formation thérapeutique du généraliste]. HAS. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Décembre 2006. www.has-sante.fr

ANNEXE 3 : Liste des centres du sommeil en France homologués par la Société Française de Recherche et Médecine du Sommeil (114)

Région : Alsace

Centre de Sommeil de la Clinique Sainte Barbe
29 rue du Faubourg National
67083 STRASBOURG CEDEX

Unité de Pathologie du Sommeil
Clinique Neurologique
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg
67091 Strasbourg Cedex

Unités d'Explorations Veille Sommeil
Service de Psychiatrie Générale
27 rue du 4ème R.S.M.
68250 ROUFFACH

Centre de Sommeil de la Clinique Sainte Barbe
29 rue du Faubourg National
67083 STRASBOURG CEDEX

Unité de Pathologie du Sommeil
Clinique Neurologique
Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Région : Aquitaine

Centre du sommeil
Polyclinique du Tondu
151 rue du Tondu
33082 Bordeaux

Clinique du sommeil
Hôpital Pellegrin
CHU de Bordeaux
Place Amélie Raba Léon
33076 Bordeaux

Unité des troubles du sommeil et de la vigilance-Epilepsie (U.T.S.V.E.)
Centre Hospitalier de Pau
4 Boulevard Hauterive
BP 1156
64046 Pau Univeristé Cedex

Région : Auvergne

Unité de Sommeil du C.H. de Montluçon
18, avenue du 8 Mai 45
03113 Montluçon Cedex

Service E.E.G. Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux
Centre de sommeil Auvergne
Service EEG Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux
C.H.U de Clermont-Ferrand

63003 Clermont-Ferrand

Région : Bourgogne

Laboratoire de Sommeil du CHS La Chartreuse
1, boulevard Chanoine Kir
BP 1514
21033 Dijon Cedex

Laboratoire d'exploration du système nerveux
Hôpital général
3, rue du Fg Raines
BP 1519
21033 Dijon Cedex

Service E.E.G. Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux
Centre de sommeil Auvergne
Service EEG Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux

C.H.U de Clermont-Ferrand
63003 Clermont-Ferrand

Laboratoire d'EEG et de sommeil de la clinique Saint Rémy
31, Charles Dodille
71100 Chalon sur Saone

Région : Bretagne

Service d'explorations fonctionnelles neurologiques
Hôpital Morvan
29285 Brest Cedex

Région : Centre

Centre de Sommeil
CHU Tours
Hôpital Bretonneau
2 Boulevard Tonnelé
37044 Tours Cedex

Région : Franche Comté

Pathologies et Explorations du Sommeil
Centre Hospitalier de Belfort-Montbéliard
C.H.I.C. Belfort Montbéliard
25209 MONTBELIARD cedex

Unité de Sommeil de l'Hôpital de Belfort
Centre Hospitalier de Belfort-Montbéliard
Site de Belfort
14 Rue de Mulhouse

BP 499
90016 BELFORT Cedex

Région : Haute Normandie

Unité d'Exploration de la Pathologie du Sommeil
Service de Pneumologie
C.H.U de Rouen (Hôpital de Bois Guillaume)
76031 Rouen Cedex

Région : Ile de France

Centre de Sommeil Hôtel Dieu de Paris
1 place du Parviss de Notre-Dame
75181 Paris Cedex 04

Fédération des Pathologies du Sommeil
Hôpital Pitié-Salpêtrière,
47 Boulevard de l'Hôpital
75651 PARIS Cedex 13

Unité Sommeil
Explorations Fonctionnelles
Physiologiques
2 rue Ambroise Paré
Hôpital Lariboisière
75010 PARIS

Laboratoire d'Exploration du Sommeil
Hôpital Antoine Béchère
157 Av de la Porte de Trévoux
92141 Clamart Cedex

Service de Réanimation Médicale
Hôpital Raymond Poincaré
104 boulevard Raymond Poincaré
92380 Garches

Service d'Explorations Fonctionnelles
Multidisciplinaires
Hôpital Ambroise Paré
9, avenue Charles de Gaulle
92104 Boulogne Cedex

Service d'Explorations Fonctionnelles
Hôpital Henri Mondor
51, avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny
94010 Créteil

Région : Limousin

Centre d'Etude Régionale du Sommeil
C.H.U. Dupuytren
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Région : Languedoc Roussillon

Service de Neurologie B
Hôpital Gui de Chauliac

4 avenue Bertin Sans
34295 Montpellier Cedex 5

Région : Midi Pyrennées

Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux
CHU Rangueil
Rue Joseph Poulhes
31054 Toulouse Cedex

Laboratoire du Sommeil
Fondation Bon Sauveur d'Alby
1 rue Lavazière
BP 94
81003 Albi Cedex

Région : Nord Pas de Calais

Unité des Troubles de la Veille et du Sommeil
Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille
Hôpital B
59037 Lille Cedex

Laboratoire du sommeil la Louvière
Clinique de la Louvière SELARL SPIRAL
69 rue de la Louvière
59800 Lille Cedex

Région : Pays de Loire

Centre du Sommeil
Service de Pneumologie
Hôpital Laennec
44093 Nantes Cedex

Service de Bronco-Pneumologie
Centre Hospitalier Général de Laval
Rue du Haut rocher
53015 Laval

Région : Picardie

Fédération des explorations des pathologies de la veille et du sommeil
Centre Hospitalier de Compiègne
8 avenue Henri Adnot
BP 29
60321 Compiègne cedex

Région : Poitou Charentes

Unité d'Exploration du sommeil
Service de Neurophysiologie Clinique
Centre Hospitalier
79021 Niort

Service de Neurophysiologie Clinique
Cité Hospitalière de la Milétrie
BP 577
86021 Poitiers Cedex

Région : Provence Alpes Cote d'Azur

Fédération du sommeil
30, avenue de la Voie Romaine
BP 69
06002 Nice Cedex 1

Centre du Sommeil AP-HM
Unité Fonctionnelle du service de
Neurophysiologie Clinique
Centre Hospitalier et Universitaire la
Timone
264 Rue Saint Pierre
13385 MARSEILLE Cedex

Services des maladies respiratoires,
Secteur Respiration Sommeil
Centre Hospitalier Général d'Aix en
Provence
13616 Aix en Provence

Centre d'Exploration du Sommeil CH
Intercommunal de Toulon, La Seyne/Mer
Hôpital Font Pré
1208 Avenue Colonel Picot
BP 1412
83056 TOULON Cedex

Région : Rhône Alpes
Laboratoire de Neurophysiologie, Pavillion
de Neurologie
Hôpital Albert Michallon
BP 217 X
38043 GRENOBLE CEDEX 9

Unité de Sommeil
Batiment 3B, Niveau 2
Centre Hospitalier LYON-SUD
69495 Pierre Bénite Cedex

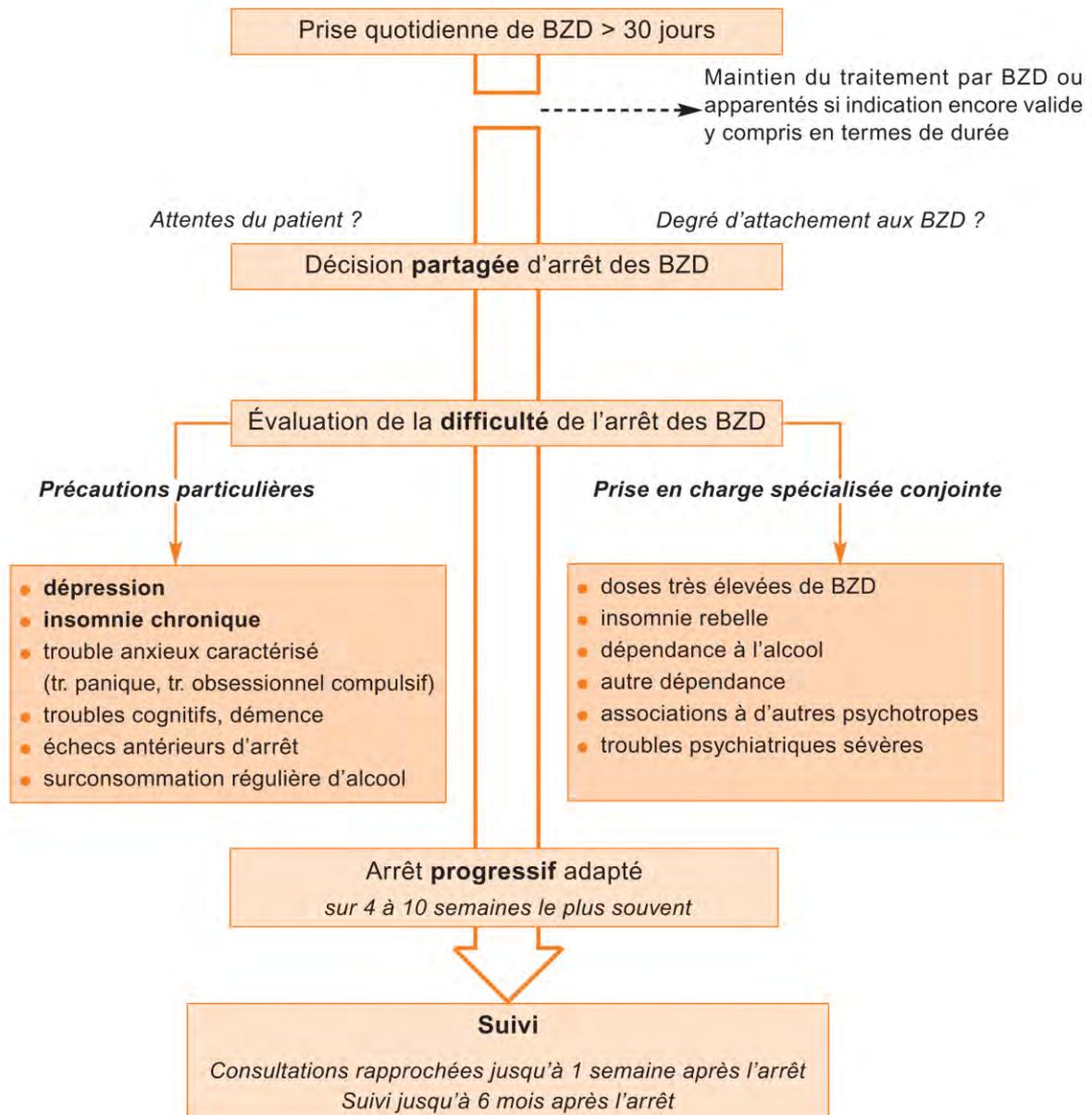
Unité d'Hypnologie
Service de Neurologie Fonctionnelle et
d'Epileptologie
Hôpital Neurologique
59 Boulevard Pinel
69934 Lyon Cedex

Unité de Sommeil du centre Hospitalier
Intercommunal Annemasse-Bonneville
17 rue du Jura 74107 Annemasse Ambilly

ANNEXE 4: exemple d'outil d'amélioration et d'évaluation des pratiques sur la prescription chez le patient âgé disponible sur le site de la HAS (<http://www.has-sante.fr/>)

Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient de plus de 65 ans

Démarche du médecin traitant en ambulatoire



ANNEXE 5 : Lettre destinée au réseau des pharmaciens d'officine de Midi-Pyrénées et Limousin dans le cadre de l'enquête de surveillance et de recueil des ordonnances suspectes, réalisée en mai 2014

FACULTÉ DE MÉDECINE
37, allées Jules-Guesde
31000 Toulouse

SERVICE DE PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Professeur J.-L. MONTASTRUC
Chef de Service
Téléphone : 05 61 14 59 60
Télécopie : 05 61 25 51 16
montastruc@cict.fr

CRPV - CENTRE MIDI-PYRÉNÉES
DE PHARMACOVIGILANCE,
DE PHARMACOÉPIDÉMIOLOGIE
ET D'INFORMATIONS SUR LE MÉDICAMENT
Téléphone : 05 61 25 51 12 (permanence tél.)
Télécopie : 05 61 25 51 16
pharmacovigilance.toulouse@cict.fr

Professeur J.-L. MONTASTRUC, *Directeur*
Docteur H. BAGHERI, *PH*
Téléphone : 05 61 14 59 02 - bagheri@cict.fr
Docteur G. DURRIEU, *Praticien Attaché*
Téléphone : 05 61 14 59 16 - durrieu@cict.fr
Docteur P. OLIVIER, *Praticien Attaché*
Téléphone : 05 61 14 59 05 - olivier@cict.fr
Docteur A. SOMMET, *AHU*
Téléphone : 05 61 14 59 05 - sommet@cict.fr

PHARMACODYNAMIE HUMAINE ET RECHERCHE CLINIQUE

Professeur O. RASCOL, *Responsable*
Téléphone : 05 61 14 59 62 - rascol@cict.fr
Docteur C. THALAMAS, *PH*
Téléphone : 05 61 77 92 09 - thalamas@toulouse.inserm.fr
Docteur A. SOMMET, *AHU*
Téléphone : 05 61 14 59 05 - sommet@cict.fr

EXPLORATION DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME ET DES DYSAUTONOMIES

Rendez-vous Explorations: 05 61 77 23 66
Consultations: 05 61 77 20 63
Dosage des Catécholamines: 05 61 77 23 66
Professeur J.-M. SENARD, *Responsable*
Téléphone : 05 61 14 59 61 - senard@cict.fr
Docteur M. BERLAN, *MCU-PH*
Téléphone : 05 61 14 59 77 - berlan@cict.fr
Docteur A. PATHAK, *MCU-PH*
Téléphone : 05 61 14 59 74 - pathak@cict.fr

CEIP - CENTRE MIDI-PYRÉNÉES D'ÉVALUATION ET D'INFORMATIONS SUR LA PHARMACODÉPENDANCE

Tél. : 05 62 26 06 90 - ceip.toulouse@cict.fr
Docteur M. LAPEYRE-MESTRE, *MCU-PH*
Directeur du CEIP
Téléphone : 05 61 14 59 03 - lapeyre@cict.fr
Professeur A. ROUSSIN, *Praticien Attaché*
Téléphone : 05 61 14 59 64 - roussin@cict.fr

UNITÉ DE RENSEIGNEMENTS :

MÉDICAMENTS, GROSSESSE ET ALLAITEMENT
Téléphone : 05 61 25 51 12 (permanence tél.)
medrepro@cict.fr
Docteur C. DAMASE-MICHEL, *MCU-PH, Responsable*
Téléphone : 05 61 14 59 04 - damase@cict.fr
Docteur I. LACROIX, *Praticien Attaché*
Téléphone : 05 61 14 59 05 - lacroix@cict.fr

UNITÉ DE NEUROPHARMACOLOGIE CLINIQUE - PURPAN

Place du Docteur-Baylac
TSA 40031 - 31059 Toulouse Cedex 9
Docteur C. BREFEL-COURBON, *MCU-PH, Responsable*
brefel@cict.fr
Professeur O. RASCOL
Professeur J.-M. SENARD
Infirmières : 05 61 77 90 97
Consultations : 05 61 77 20 63
Secrétariat : 05 61 77 75 16

LABORATOIRE DE PHARMACOCINÉTIQUE ET TOXICOLOGIE CLINIQUE

INSTITUT FÉDÉRATIF DE BIOLOGIE
330, avenue de Grande Bretagne
TSA 70034 - 31059 Toulouse cedex 9
Professeur G. HOUIN, *Responsable*
Téléphone : 05 67 69 03 66 - houin.g@chu-toulouse.fr
Docteur S. SAVIN - savin.s@chu-toulouse.fr
Docteur M. LAVIT, *Praticien Hospitalier*
Tél. : 05 67 69 03 68 - m.lavit@chu-toulouse.fr
Docteur P. GANDIA, *MCU, Praticien Attaché*
Tél. : 05 67 69 03 82 - p.gandia@chu-toulouse.fr
Secrétariat : 05 67 69 03 83
Résultats : 05 67 69 03 83

ANTENNE MÉDICALE DE PRÉVENTION DU DOPAGE CENTRE PIERRE-DUMAS

Professeur J.-L. MONTASTRUC, *Responsable*
Docteur O. HUMENRY-CRAMPES, *Praticien Attaché*
Docteur A. SENARD, *Praticien Attaché*
Téléphone : 05 61 77 79 83
Télécopie : 05 61 77 79 84
dopage.toulouse@cict.fr

Secrétariat Universitaire
Téléphone : 05 61 14 59 73

<http://www.bip31.fr>



Toulouse, le 18 avril 2014

Objet : Enquête nationale OSIAP

Chère Consœur, Cher Confrère,

Depuis 2001, l'enquête OSIAP (Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus et de Pharmacodépendance) contribue à l'évaluation du potentiel de pharmacodépendance des médicaments en assurant la surveillance des ordonnances suspectes.

Cette enquête nationale est organisée en 2 périodes d'enquête chaque mois de mai et de novembre au cours desquelles les pharmaciens participants sont invités à identifier les ordonnances suspectes qui leur sont présentées pendant la période d'étude. Les ordonnances identifiées en dehors de ces périodes d'enquêtes spécifiques sont également recueillies et analysées dans le cadre de la déclaration obligatoire des cas d'abus au système d'Addictovigilance.

Cette année, nous avons décidé d'inviter l'ensemble des pharmacies installées dans la région Midi-Pyrénées à participer. À ce titre, nous nous permettons de vous envoyer :

- un poster avec les principaux résultats obtenus entre 2005 et 2011, présenté au dernier congrès de Physiologie, Pharmacologie et Thérapeutique (P2T, Angers, 20-22 mars 2013),
- le courrier type précisant les modalités de la prochaine enquête,
- le bordereau de surveillance des ordonnances falsifiées,
- et une enveloppe retour.

Si vous souhaitez participer, vous pourrez nous retourner le bordereau (complété ou non, selon que vous ayez ou pas identifié des OSIAP pendant la période). Si vous ne souhaitez pas participer ni être sollicité pour les enquêtes à venir, nous vous remercions de nous le préciser en le mentionnant sur le bordereau avec les coordonnées de votre pharmacie et de nous le retourner au moyen de l'enveloppe retour jointe ou par fax.

Je reste à votre entière disposition pour toute information complémentaire et vous prie d'agréer, Chère Consœur, Cher Confrère, l'expression de ma considération distinguée.

Emilie JOUANJUS
CEIP-Addictovigilance
Service de Pharmacologie Médicale et Clinique
Faculté de médecine 37, allées Jules Guesde 31000
TOULOUSE
Tél : 05.62.26.06.90 / Fax : 05.61.14.59.28.
ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

Consultez le site Internet du Centre Hospitalier Universitaire : www.chu-toulouse.fr

SURVEILLANCE DES ORDONNANCES FALSIFIEES

RECUEIL DU 1^{ER} AU 31 MAI 2014

NOM DE L'OFFICINE : _____ CODE POSTAL ET VILLE : _____
 TELEPHONE : _____ E-mail : _____ FAX : _____

Date de présentation de l'ordonnance	Demandeur Commune* Age sexe	Nom du (des) médicament(s) suspecté(s) et dosage.	Ordonnance : type(s) ***	Date de la prescription	Critère(s) d'identification ***	Commentaires

* Déjà venu dans votre pharmacie ? oui / non
**** Ordonnance**
 1 : ordonnance simple
 2 : ordonnance sécurisée
 3 : ordonnance hospitalière
 4 : ordonnance bi-zone
***** Critères d'identification**
 1 : modification posologie ou durée
 2 : rajout d'un médicament
 3 : posologie inadéquate
 4 : faute d'orthographe
 5 : écriture différente
 6 : Prescription non conforme à la législation : Préciser en quoi.
 7 : incohérence de l'ordonnance
8 : vol d'ordonnance
9 : ordonnance falsifiée (photocopie, scannée...)
10 : chevauchement

Toujours si possible une copie anonyme des ordonnances. N'oubliez pas de renvoyer ce tableau même si vous n'avez pas eu d'ordonnance suspecte par fax au 05 61 14 59 28 ou par courrier au : CEIP-Addictovigilance Midi-Pyrénées, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse
 Pour tout renseignement, contacter Gaëlle BARENCOURT au 05 62 26 06 90 ou 05 61 14 56 06 ou e-mail : ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

RENSEIGNEMENTS PRATIQUES

- Merci de compléter le tableau en indiquant une ordonnance par ligne.
- Distinguez la date de présentation de l'ordonnance à l'officine, de la date de prescription figurant sur l'ordonnance.

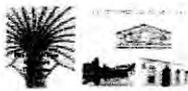
A titre indicatif, à propos des critères d'identification

- Modification (1), rajout (2), posologie(3), écriture (5) : préciser dans votre commentaire si porte sur, la date, la durée du traitement, le nombre de boîtes, la mention « à renouveler », si le médicament a été rajouté....etc
- Rédaction non conforme à la législation (6) (préciser pourquoi en commentaire) exemple : identification du demandeur ou du prescripteur non précisée... etc
- Incohérence de l'ordonnance (7) (préciser pourquoi en commentaire)

- **Autres**, (non exhaustifs, que vous pouvez porter en commentaire)
 - Attitude du demandeur
 - Acte gratuit
 - Ordonnance de complaisance

Le bordereau doit comprendre au minimum les informations suivantes :

- **Identification de l'officine**, afin de pouvoir vous contacter si nécessaire.
- le sexe du patient
- l'âge du patient (le plus précis possible)
- le nom du ou des **médicaments suspectés et leur dosage**
- le ou les critères d'identification.



WHAT DOES CONTINUOUS SURVEY OF FALSIFIED PRESCRIPTIONS TELL US? LEÇONS FROM THE OSIAP SURVEY

E. Jouanjus^{1,2,3}, A. Cissé^{1,2}, M. Lapeyre-Mestre^{1,2,3} and the the French Association of the Regional Abuse and Dependence Monitoring Centres (CEIP-A)

1: INSERM, UMR1027, Equipe de Pharmacopépidémiologie, Toulouse, France ; 2 : Université de Toulouse III, UMR1027, Toulouse, France ; 3 : Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance – Addictovigilance (CEIP-A), CHU, Toulouse, France

CEIP

Inserm

Objectifs

Décrire le détournement médicamenteux en France à partir des ordonnances suspectes détectées par les pharmaciens d'officine.

→ Ordonnance suspecte : ne répond pas aux caractéristiques réglementaires d'une prescription médicamenteuse.

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateur d'Abus Possible

→ Une des méthodes pharmacoépidémiologiques pour l'évaluation du potentiel de pharmacodépendance des médicaments.

→ Surveillance du potentiel de Pharmacodépendance des médicaments à partir de l'analyse des ordonnances suspectes.

- Depuis 2001
- Etude transversale nationale
- Bisanuelle : 2 périodes d'enquête exhaustive de 4 semaines (mai + novembre)
- Modalités de recueil : inclusion de toutes les ordonnances suspectes présentées dans les réseaux de pharmacies d'officine pendant (« enquête ») et en dehors (« hors-enquête ») des périodes d'étude.

Méthodes

- Données
- Analyse statistique

OSIAP recueillies entre 2005 et 2011

1) Analyse descriptive

- patients : âge, genre
- types d'ordonnances
- critères de suspicion (Cadre)

2) Analyse des Correspondances Multiples pour la définition de profils de détournement

Résultats

Tableau 1. Caractéristiques patients et des OSIAP recueillies entre 2005 et 2011.

	2005-2011	2011	2010	2009	2008	2007	2006	2005
1. PATIENTS	N= 3 717	N= 676	N= 695	N= 436	N= 461	N= 467	N= 488	N= 494
Genre: Hommes n (%)	1 677 (45,1%)	279 (41,3%)	338 (48,6%)	210 (48,2%)	195 (42,3%)	180 (38,5%)	224 (45,9%)	232 (47,0%)
Âge moyen (ET)	44,8 (17,7)	44,0 (16,7)	42,9 (16,7)	45,5 (18,3)	45,7 (17,5)	45,4 (17,7)	45,3 (18,3)	45,5 (18,5)
Âge Médian [Q1;Q3]	41 [31;56]	42 [30;54]	40 [31;51]	43 [30;59]	42 [31;57]	43 [31;57]	40 [31,5;58]	41 [32;57]
Patient connu	1 608 (43,2%)	223 (33,0%)	278 (40,0%)	194 (44,5%)	233 (50,5%)	228 (48,0%)	277 (56,8%)	175 (35,4%)
2. OSIAP	N= 3 717	N= 676	N= 695	N= 436	N= 461	N= 467	N= 488	N= 494
Type d'ordonnance* (%)	Simple: 52,0 Bizonne: 20,8 Sécurisée: 20,0 Hospitalière: 7,3	Simple: 63,4 Bizonne: 15,4 Sécurisée: 15,1 Hospitalière: 6,1	Simple: 56,4 Bizonne: 19,4 Sécurisée: 17,4 Hospitalière: 6,9	Simple: 54,3 Bizonne: 21,6 Sécurisée: 18,7 Hospitalière: 5,4	Simple: 51,7 Bizonne: 19,5 Sécurisée: 20,9 Hospitalière: 7,9	Simple: 54,2 Bizonne: 18,6 Sécurisée: 20,2 Hospitalière: 7,1	Simple: 46,4 Bizonne: 25,9 Sécurisée: 22,2 Hospitalière: 5,5	Simple: 41,5 Bizonne: 23,9 Sécurisée: 23,9 Hospitalière: 10,7
Critères de suspicion Val	269 (7,24%)	41 (6,1%)	63 (9,1%)	29 (6,7%)	31 (6,7%)	28 (6,0%)	28 (5,7%)	49 (9,9%)
Modification	955 (25,7%)	114 (16,9%)	113 (16,3%)	89 (20,4%)	122 (26,5%)	148 (31,7%)	172 (35,3%)	197 (39,9%)
Falsification	1 137 (30,6%)	335 (49,6%)	271 (39,0%)	153 (35,1%)	118 (25,6%)	142 (30,4%)	62 (12,7%)	56 (11,3%)

Tableau 2. Citations OSIAP (>40) entre 2005 et 2011.

DCI	Spécialités	Code ATC	Fréquence
zolpidem	STILNOX	N05CF02	689 (11,3%)
bromazepam	LEXOMIL	N05BA08	339 (5,6%)
buprenorphine	SUBUTEX	N07BC01	316 (5,2%)
alprazolam	XANAX	N05BA12	250 (4,1%)
zopiclone	IMOVANE	N05CF01	210 (3,4%)
clonazepam	RIVOTRIL	N03AE01	199 (3,3%)
morphine	SKENAN ACTISKENAN MOSCONTIN	N02AA01	198 (3,2%)
paracetamol codeïne	EFFERALGAN CODEINE CODOLIPRANE DAFALGAN CODEINE KLIPAL CODEINE	N02AA59	150 (2,5%)
paracetamol	DOLIPRANE DAFALGAN EFFERALGAN	N02BE01	144 (2,4%)
flunitrazepam	ROHYPNOL	N05CD03	133 (2,2%)
oxazepam	SERESTA	N05BA04	131 (2,1%)
clorazepate	TRANXENE NOCTRAN	N05BA05	125 (2,1%)
lorazepam	TEMESTA	N05BA06	94 (1,5%)
diazepam	VALIUM	N05BA01	83 (1,4%)
meprazine	N05BC51	74 (1,2%)	
formetazepam	NOCTAMIDE	N05CD06	67 (1,1%)
dextropropoxyphène	DIANTALVIC PROPOFAN DIALGIREX	N02AC54	66 (1,1%)
paracetamol tramadol	TOPALGIC CONTRAMAL TAKADOL ZUMALGIC ZAMUDOL BIODALGIC	N02AX02	60 (1,0%)
hydroxyzine	ATARAX	N05BB01	56 (0,9%)
paroxétine	DEROXAT DIVARIUS	N06AB05	55 (0,9%)
flétiapine	STABLON	N06AX14	53 (0,9%)
fluoxétine	PROZAC	N06AB03	46 (0,8%)
venlafaxine	EFFEXOR	N06AX16	46 (0,8%)
tramadol	IXPRIM ZALDIAR	N02AX52	45 (0,7%)
furosemide	LASILIX	C03CA01	44 (0,7%)
cyamemazine	TERCIAN	N05AA06	44 (0,7%)
tétrazepam	MYOLASTAN	M03BX07	43 (0,7%)
L-thyroxine	LEVOTHYROX	H03AA01	42 (0,7%)

3 717 OSIAP (et 6 132 citations) ont été recueillies entre 2005 et 2011.

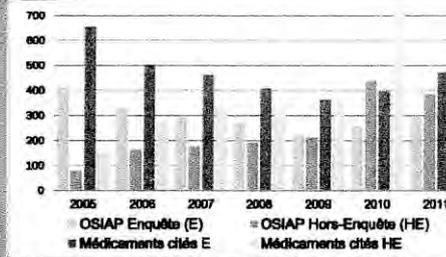


Figure 1. Nombres d'OSIAP et de citations de 2005 à 2011

Cadre 1. Critères de suspicion

- **Modification** (de la posologie du nombre de boîtes, de la du du traitement)
- **Ecriture** différente
- **Rajout** d'un médicament
- **Rédaction** non conforme à la législation
- **Falsification** (fabriquée sur ordinateur, photocopiée, scannée)
- **Faute** d'orthographe
- **Posologie** inadéquate
- **Chevauchement**
- **Incohérence** de la prescription
- **Vol**

Tableau 3. Analyse des correspondances multiples : contribution des variables sur les axes

	Contribution positive	Contribution négative
Axe x	Médicaments des « Système génito-urinaire » ou « Système nerveux », Femme, > 60 ans, Faute, Rédaction	Homme, 45-60 ans, Rajout, Posologie, Ecriture
Axe y	Femme, 45-60 ans, Rajout, Faute, Ecrit, Incohérence, Falsification, Chevauchement	Médicaments des « Voies digestives et métabolisme » ou « Organes sensoriels », Homme, 31-44 ans, Incohérence

Référence

- Boeuf, O, Lapeyre-Mestre M. « Survey of forged prescriptions to investigate risk of psychoactive medications abuse in France: results of OSIAP survey ». *Drug safety: an international journal of medical toxicology and drug experience* 30, n° 3 (2007): 265-276.

Discussion

- Le **zolpidem (STILNOX)** est la substance la plus fréquemment citée entre 2005 et 2011, suivie du bromazepam et de la buprenorphine. Entre 2001 et 2004, le zolpidem arrivait en 2^{ème} position après le **flunitrazepam (ROHYPNOL)** dont le détournement avait conduit l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) à soumettre cette molécule au régime des stupéfiants, et qui se retrouve aujourd'hui en 10^{ème} position avec 133 citations.
- OSIAP constitue maintenant une base de données conséquente, nous assurant un recul de plus de dix ans sur la surveillance de l'abus et du détournement médicamenteux, et contribue à la mise en place de mesures réglementaires et de prévention, ainsi qu'à évaluer leur impact.

→ Les pharmaciens d'officine jouent un rôle significatif dans cette surveillance de l'abus et du détournement médicamenteux.

Contacte



ANNEXE 6 : Exemple d'ordonnance falsifiée pour du Zolpidem

Centre Médical de
81000 - Albi. Tél:

- Fax :

Dr.

Spécialiste en médecine générale
Sur rendez-vous

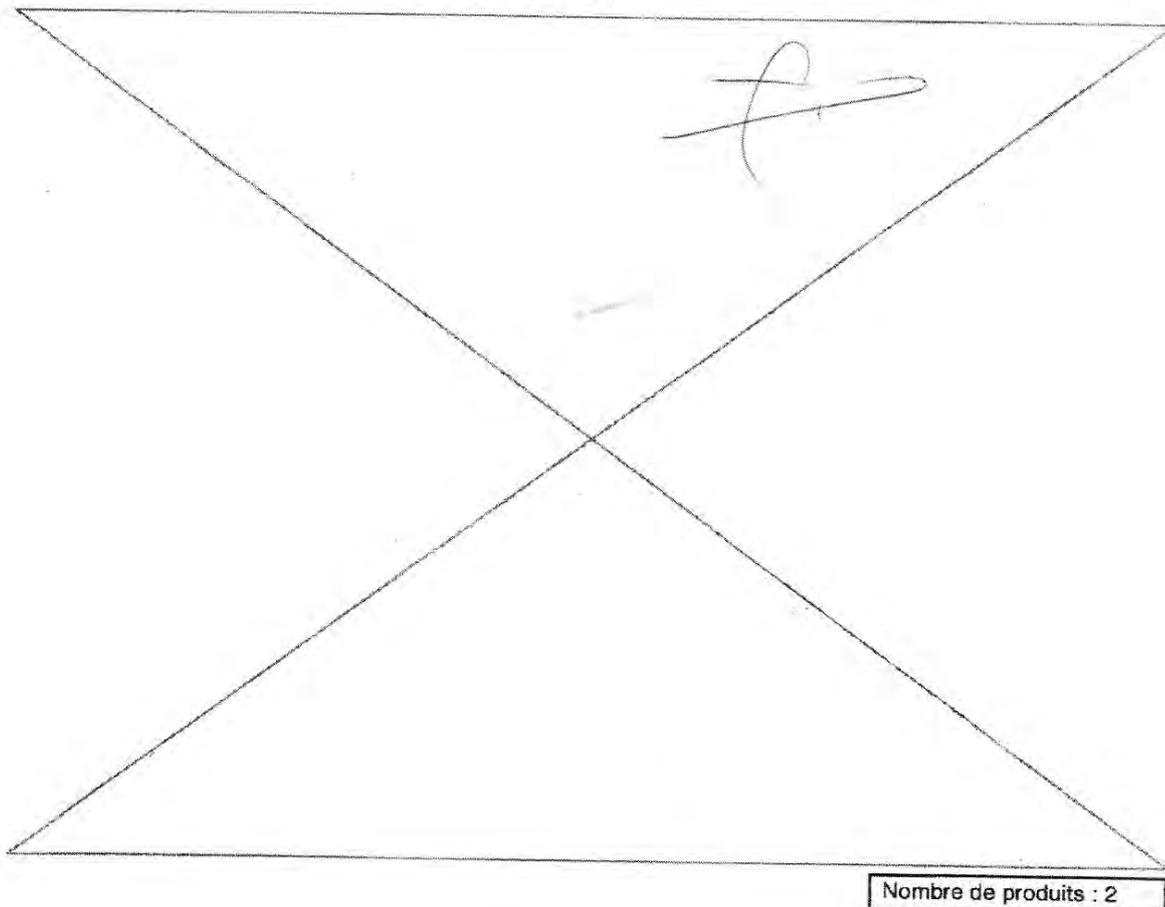
Albi, le 25/02/2014

Mademoiselle A

(28 ANS)

ZOLPIDEME 10mg:1 comprimé au couché pendant 1 mois.

DOLIPRANE 1000mg:3 comprimés par jours si douleurs.
(1 boîte)

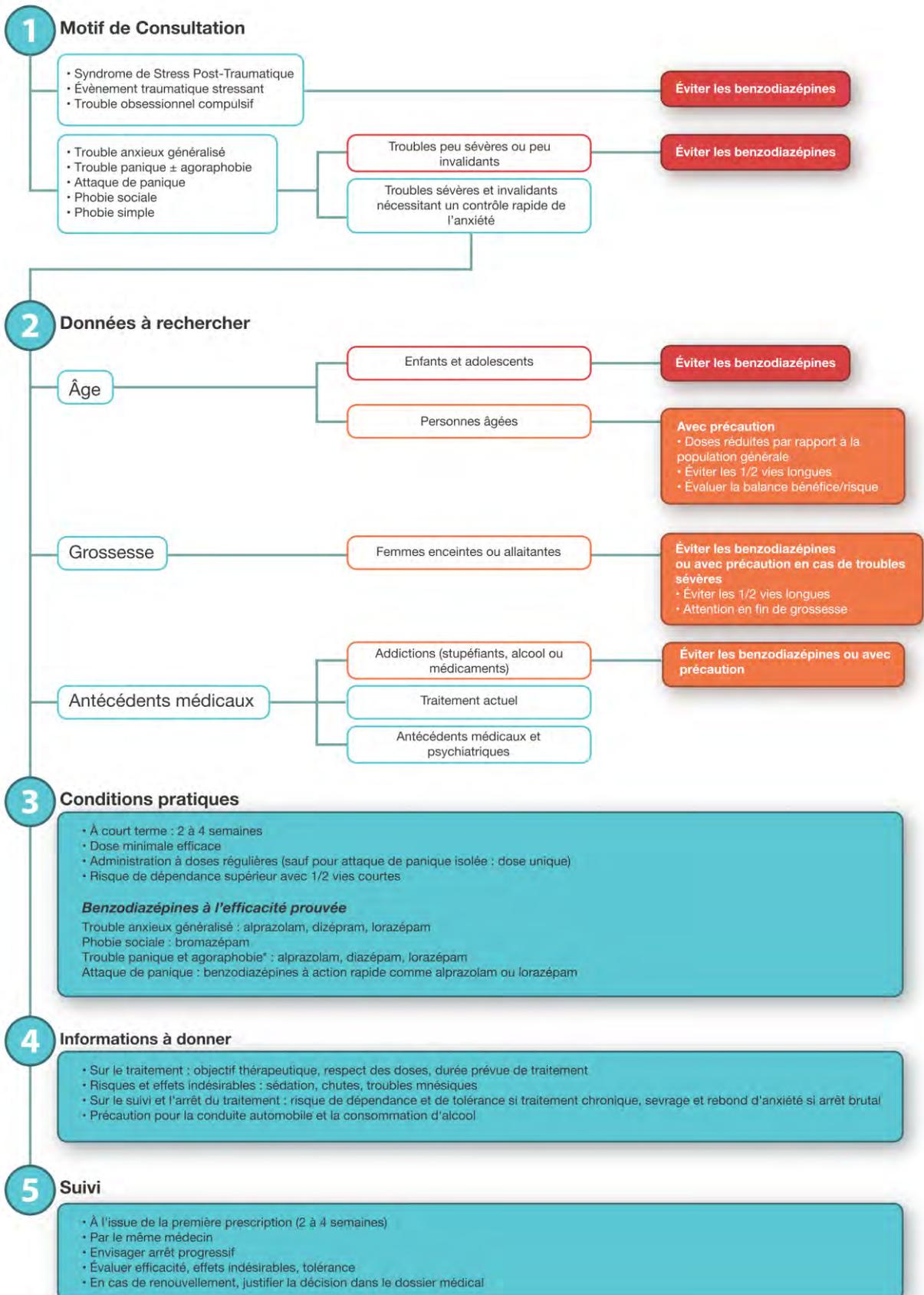


Nombre de produits : 2

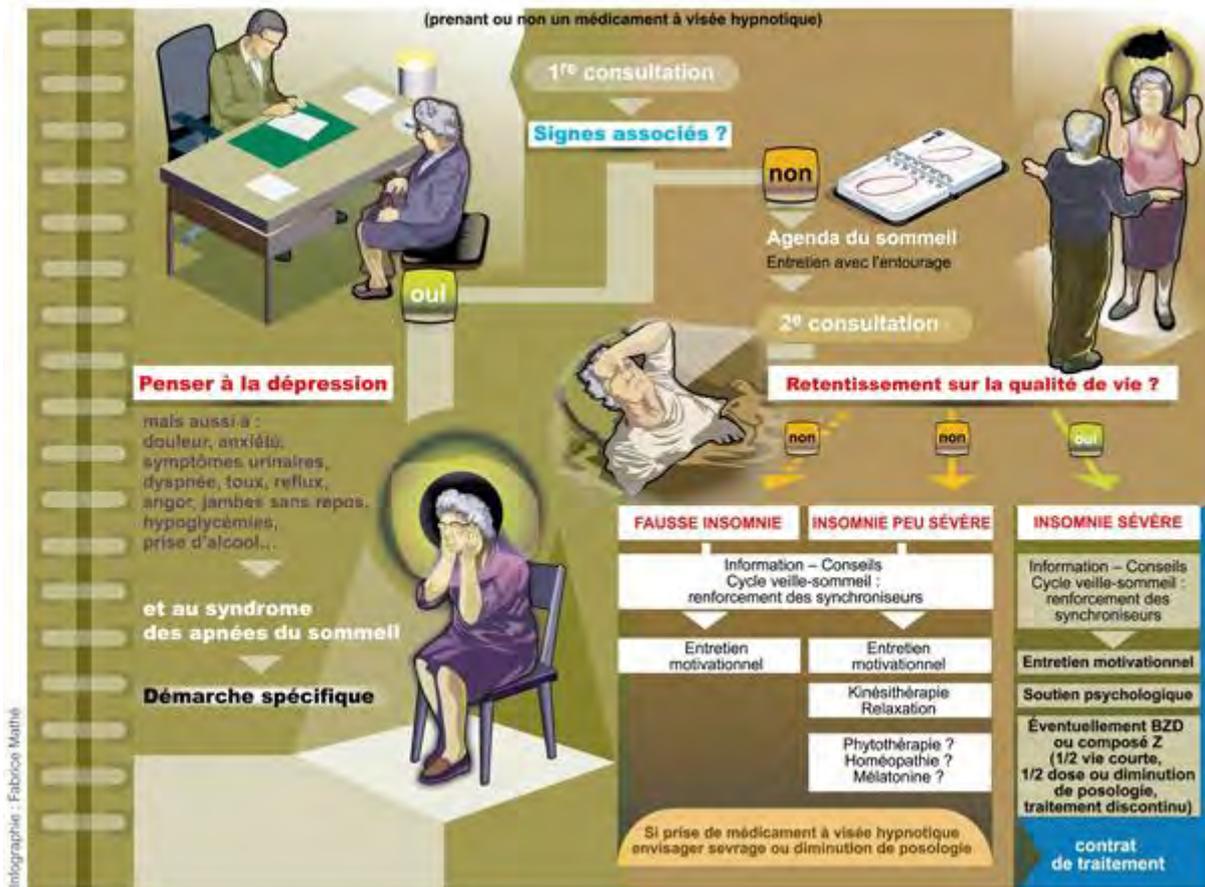
En cas d'urgence, téléphoner au médecin de garde (05 62 88 50 81) ou au 15.

ANNEXE 7 : Guide la primo-prescription des benzodiazépines dans l'insomnie

A.BERTHES(115)



ANNEXE 8 : Fiche d'aide pour le médecin élaborée par la HAS pour diagnostiquer une insomnie chez un patient âgé (9)



ANNEXE 9 : Fiche mémo élaborée par l'assurance maladie sur le choix d'une benzodiazépine dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans (116)

Mise à jour
Mai 2012

BENZODIAZEPINES

Choix d'une benzodiazépine
dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil
chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans

Si un traitement par benzodiazépine est réellement justifié pour un patient donné, il est recommandé :

- d'indiquer au patient, dès l'instauration du traitement, que la durée de prescription est limitée en raison des risques de dépendance physique et psychique¹
- d'utiliser préférentiellement les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (elles à « demi-vie courte » d'élimination plasmatique) car il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées²

➤ **À utiliser préférentiellement : benzodiazépines à «demi-vie courte» (< 20 heures)^{1*}**

Nom commercial	Molécule	Demi-vie (mesurée chez l'adulte)	Métabolite actif cliniquement pertinent	Durée de prescription à ne pas dépasser
STILMON [®] et Génériques	Zolpidem	2 h 30 min	non	4 semaines
IMOWAVE [®] et Génériques	Zopiclone	5 h	non	4 semaines
NORMISON [®]	Temazépam	5 à 8 h	non	4 semaines
HAWLANE [®]	Lorazepam	8 h	non	4 semaines
NOCTAMID [®]	Lormétazépam	10 h	non	4 semaines
MILTALON [®]	Estazolam	17 h	non	4 semaines
VERATRAM [®]	Clonazépam	4 h	non	12 semaines
SERESTA [®]	Oxazépam	8 h	non	12 semaines
TEMESTA [®] et Génériques	Lorazépam	10 à 20 h	non	12 semaines
XANAX [®] et Génériques	Alprazolam	10 à 20 h	non	12 semaines

⚠ **À éviter : benzodiazépines à «demi-vie longue» (≥ 20 heures)^{1*}**

ROHYPNOL [®]	Flunitrazépam	16 à 35 h	oui	limitée à 14 j avec délivrance fractionnée de 7 j + ordonnance sécurisée
MORGADON [®]	Nitrazépam	16 à 48 h	non	4 semaines
LEXOMIL [®] et Génériques	Bromazépam	20 h	non	12 semaines
URBANYL [®]	Clobazam	20 h	oui	12 semaines
VALIUM [®] et Génériques	Diazépam	32 à 47 h	oui	12 semaines
VICTAM [®]	Ethyle lorazépam	77 h	non	12 semaines
LVSANXIA [®] et Génériques	Prazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
HYPNOAZ [®]	Nordazépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
TRANKEN [®]	Clonazépam dipotassique	30 à 150 h	oui	12 semaines : gel, 5/10 mg ou injectable limitée à 28 j + ordonnance sécurisée : gel, 20 mg

* Les non pertinents concernent les benzodiazépines et agonistes agonistes des récepteurs aux benzodiazépines.

¹ Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments agonistes chez le patient âgé, recommandations HAS - octobre 2007.

² Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, rapport d'expertise ANSM - janvier 2012.

³ Définition adoptée dans une étude conduite dans la clinique des 3 crises. Méthode Lachouartier-Michel et al. European Journal of Clinical Pharmacology 2004.

Fiche actualisée sur la base de la fiche réalisée avec la contribution des Prs J. Doucet et S. Legrain et en accord avec la HAS (2008).



Agence nationale de sécurité du médicament
et des produits de santé

Déclaration obligatoire d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou tout autre produit ayant un effet psychoactif

(Articles R. 5132-97 à R. 5132-116 CSP)

PHARMACODEPENDANCE
(ADDICTOVIGILANCE)

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin déclaré par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance auquel a été notifié le cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DECLARATION A ADRESSER AU :
Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance
(CEIP) de :

Praticien déclarant :

Date :

Motif de la déclaration (substance(s) et problème(s) identifiés) :
.....
.....
.....

PATIENT

Nom (3 premières lettres) Prénom (1ère lettre) Département de résidence :

Age réel/estimé ans Sexe F M Poids :
Taille :
(barrer la mention inutile)

Activité professionnelle Oui (y compris lycéens, étudiants)
Préciser :
Non Préciser :

Situation familiale : Seul Entouré Enfants à charge

- Conséquences négatives de la consommation sur la vie professionnelle, familiale ou sociale (tensions, avertissement, signalement, isolement, rupture, perte d'emploi...) :

- Désir d'arrêter ou de diminuer : oui non

- Antécédents médicaux, sérologiques, psychiatriques, etc :

Obligation de déclaration :

Article R. 5132-114 du code de la santé publique : "Le médecin, chirurgien dentiste ou la sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'une substance, plante, médicament ou autre produit mentionné à l'article R. 5132-98, en fait la déclaration immédiate, au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
"De même, le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, le déclare aussitôt au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."
"Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut également en informer le centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance sur le territoire duquel ce cas a été constaté."

Médicaments (1), substances ou autres produits à usage problématique :

Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :	Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :
Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :	Nom : Voie d'administration (2) : Dose unitaire (3) : Dose journalière (3) : Date de début : Date de fin : Motif de prise (effets recherchés) : Mode d'obtention (4) : Tolérance (5) : Temps passé pour l'obtention, la consommation (6) : Commentaires :

(1) y compris traitements de substitution

(2) préciser voie orale, IV, nasale, inhalation, autre

(3) préciser la quantité moyenne par prise, par jour ou par semaine si consommation occasionnelle. Noter si augmentation récente de la dose prise (6 derniers mois)

(4) prescription, ordonnance falsifiée ou volée, exagération des symptômes pour obtenir le médicament, rue (deal), vol, autre...

(5) diminution de l'effet si utilisation de la même dose, ou augmentation des doses pour obtenir le même effet qu'au début

(6) pour les médicaments, évaluer en comparant à celui nécessaire dans le cadre d'un usage recommandé : dire si le patient consulte plusieurs médecins et/ou s'il obtient le médicament dans plusieurs pharmacies

Description des circonstances et conséquences négatives de la consommation sur la santé (signes cliniques, durée, examens complémentaires, recherche de produits (sang, urine, autre), traitement effectué...) :

Gravité / Evolution: (prolongation d') hospitalisation : du .../.../... au .../.../...
 incapacité ou invalidité permanente
 mise en jeu du pronostic vital

décès : le .../.../...
 autre :

Autres médicaments pris sans usage problématique (nom, posologie et ancienneté) :

A qui déclarer ?

Liste des CEIP (coordonnées et départements de la zone d'activité) disponible :

- sur le site de l'ANSM : www.ansm.sante.fr
- dans le dictionnaire VIDAL®



• Arrêt de commercialisation de ROHYPNOL® 1 mg, comprimé pelliculé sécable • Informations importantes sur les modalités de sevrage

Boulogne-Billancourt, avril 2013

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Nous souhaitons porter à votre connaissance que le laboratoire Roche a pris la décision d'arrêter la commercialisation de Rohypnol® à compter du 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier (Boîte de 100 comprimés, CIP : 34009 555 073 9 0) et à compter du 30 septembre 2013 pour le modèle public (Boîte de 7 comprimés, CIP 34009 348 460 7 6). Cet arrêt n'est pas lié à des problèmes de sécurité sanitaire.

En accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de Santé (ANSM), nous souhaitons porter à votre connaissance des informations importantes destinées à la prise en charge des patients afin de prévenir ou limiter un effet rebond ou un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement par Rohypnol®, benzodiazépine à demi-vie longue.

En conséquence nous vous remercions expressément de bien vouloir :

- ne plus instaurer de traitement par Rohypnol® et informer vos patients traités par Rohypnol® de l'arrêt de commercialisation de cette spécialité,
- organiser l'arrêt progressif du traitement par Rohypnol® pour les patients actuellement traités compte tenu de l'utilisation potentiellement chronique de cette spécialité chez un certain nombre de patients et de l'existence possible d'une pharmacodépendance.

Le délai avant la date d'arrêt de commercialisation du Rohypnol® vous permettra de réévaluer les besoins d'un traitement hypnotique, et de proposer, si nécessaire, la meilleure alternative thérapeutique.

En pratique, les modalités d'arrêt de Rohypnol® suivent les recommandations de la HAS sur l'arrêt des benzodiazépines¹ et celles de l'ANSM sur l'arrêt des hypnotiques², consultables sur internet :

- Prévoir une consultation dédiée au moment d'entreprendre l'arrêt du traitement afin de réévaluer le diagnostic d'insomnie et son retentissement sur l'état de veille et de rechercher les facteurs pronostiques permettant d'anticiper les difficultés et d'optimiser les modalités d'arrêt.
- Informer le patient sur les conséquences d'un arrêt trop rapide des benzodiazépines en raison du risque important de syndrome de sevrage, des symptômes pouvant survenir pendant l'arrêt du traitement et lui rappeler les règles d'hygiène du sommeil.

Un traitement par benzodiazépines instauré depuis plus de 30 jours ne devra pas être arrêté brutalement mais progressivement sur 4 à 10 semaines, voire plusieurs mois selon les difficultés de sevrage rencontrées, en réduisant par palier de demi-comprimé. La réduction de dose sera poursuivie ensuite de manière progressive, en respectant

.../...

¹ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age

² http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/991ba07542cf2721a4ce1f46e6217894.pdf

des paliers d'une semaine. En cas de difficulté, les paliers peuvent être allongés à 2 semaines ou 1 mois. Si les signes de sevrage sont trop importants, il est possible de revenir à la dose précédente et de diminuer les doses plus progressivement.

- Certains patients (échecs de tentatives d'arrêt antérieures, démence, surconsommation régulière d'alcool, dépression caractérisée, insomnie chronique, troubles anxieux caractérisés) nécessitent une décroissance plus lente ; un accompagnement psychologique est particulièrement nécessaire chez ces patients.
- Un accompagnement régulier par des consultations rapprochées centrées sur l'arrêt du Rohypnol® est indispensable.
- Sauf cas particulier, il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement médicamenteux substitutif lors de l'arrêt du Rohypnol®.
- Des mesures d'accompagnement non médicamenteuses doivent être mises en place aussi longtemps que nécessaire y compris après l'arrêt total de Rohypnol®.
- L'arrêt de Rohypnol®, au cours d'une hospitalisation spécifique, peut concerner notamment les patients ayant un ou plusieurs facteurs de risque d'échec ou justifiant une prise en charge spécialisée. Si vous décidez, après avis spécialisé, avec l'accord du patient, de réaliser l'arrêt de Rohypnol® en milieu hospitalier, une concertation avec le médecin hospitalier sur le protocole d'arrêt et le suivi à la sortie est indispensable.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez et que tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'ANSM www.ansm.sante.fr ou dans le dictionnaire Vidal®.

Pour toute question ou information complémentaire, vous pouvez également contacter notre Service d'Information Médicale et Pharmaceutique au : **01.47.61.47.61**.

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, en l'assurance de toute notre considération.

Sylvie Goulemot
Pharmacien Responsable
N° 116201 - Section B

Dr Yannick Plétan
Directeur Médical

Use and misuse of hypnotics benzodiazepines and related - Special case of the Rohypnol® marketing stop

Abstract :

Insomnia is a major problem of public health in France. Benzodiazepines are the most widely drugs prescribed against insomnia. Those drugs could have serious side effects and its prolonged use carries risks of tolerance, drug dependence and withdrawal syndrom. Hypnotics are also used for addiction in combination with alcohol or a drug. Rohypnol ® which is an hypnotic benzodiazepine, is responsible for many abuses and diverted uses. It has been used in the context of chemical submission as well. Several measures have been taken unsuccessfully, which led Roche laboratory to stop its marketing in 2013.

**USAGE ET MESUSAGE DES BENZODIAZEPINES ET APPARENTEES A VISEE
HYPNOTIQUE – CAS PARTICULIER DE L'ARRET DE COMMERCIALISATION DU
ROHYPNOL®**

**PRESENTEE ET SOUTENUE LE 11 SEPTEMBRE 2014 A LA FACULTE DE PHARMACIE
DE TOULOUSE**

RESUME en français :

L'insomnie représente un problème majeur de santé publique en France. Les benzodiazépines sont les médicaments les plus prescrits contre l'insomnie. Les effets indésirables peuvent être graves et l'utilisation prolongée de ces médicaments entraîne des risques de tolérance, de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage. Les hypnotiques sont également utilisés à des fins toxicomaniaques en association à l'alcool ou à une drogue. Le Rohypnol®, benzodiazépine hypnotique, est responsable de nombreux abus et usages détournés et a également été utilisé dans le cadre de la soumission chimique. Plusieurs mesures ont été établies mais cela n'a pas aboli complètement son mésusage. C'est pourquoi, le laboratoire Roche a arrêté sa commercialisation en 2013.

Title : Use and misuse of hypnotics benzodiazepines and related - Special case of the Rohypnol® marketing stop

Abstract : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : Benzodiazépine – Hypnotique – Insomnie – Mésusage – Abus – Détournement – Rohypnol – Flunitrazépan

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
31062 TOULOUSE cedex 09 – France

Directeur de thèse : Professeur Frédérique FALLONE