Directives

La déprescription des agonistes des récepteurs des benzodiazépines

Thomas Dieterle

Rédacteur de Primary and Hospital Care

En médecine de premier recours, les agonistes des récepteurs des benzodiazépines (BZRA) sont souvent utilisés à long terme pour le traitement des troubles du sommeil. Dans le cadre du projet *«Deprescribing Guidelines in the Elderly»*, l'évidence disponible sur les bénéfices et dommages d'une prise prolongée a été évaluée par un groupe canadien de médecins, psychologues, pharmaciennes et pharmaciens cliniques ainsi qu'un spécialiste en méthodologie de la recherche, par rapport à la réduction de la dose ou l'arrêt de la prise de BZRA. La directive relative à la déprescription des BZRA qui en résulte est présentée ici.

La rédaction de *Primary and Hospital Care* compile, dans une nouvelle série d'articles, les directives pertinentes de manière concise, claire et rapidement applicable pour l'activité quotidienne de médecine générale et interne au cabinet et à la clinique. Pour permettre une réflexion approfondie sur des thèmes généralement très complexes, la littérature sur laquelle repose les directives et les références complémentaires sont mises à disposition dans des listes séparées. La directive *«Deprescribing benzodiazepine receptor agonists. Evidence-based clinical practice guideline»* fait l'objet du premier article de cette série. Elle aborde un thème essentiel et hautement actuel dans la prise en charge de médecine de famille et clinique des patientes et patients âgés.

Insomnie et agonistes des résepteurs des benzodiazépines

En médecine de premier recours, les agonistes des récepteurs des benzodiazépines (BZRA), y compris les benzodiazépines, la zopiclone et le zolpidem, sont souvent utilisés à long terme pour le traitement des troubles du sommeil chez les adultes, en particulier les personnes âgées (Tab. 1; liste des BZRA disponibles en Suisse). Tandis qu'une prise brève de BZRA (1 jour à 6 semaines) entraîne une amélioration du temps de latence d'endormissement et une prolongation de la durée de sommeil, une prise prolongée régulière présente le risque d'une dépendance physique et psychique. Une étude réalisée au Canada, le pays d'origine de la directive présentée dans cet article, a notamment montré qu'en 2012, plus de 30% des séniors résidant dans des établissements de soins à long terme et plus de 15% de ceux vivant à domicile ont reçu des BZRA [5].

Les BZRA sont généralement utilisés en cas de de troubles du sommeil (insomnie), l'un des problèmes les plus fréquents en médecine de premier recours. Au Canada, 13% de la population remplissent les critères de l'insomnie, aux Etats-Unis et à Hong-Kong, la prévalence est de 11%, tandis qu'elle s'élève à environ 31% en Suisse.

Les BZRA ne doivent être employés qu'à court terme (typiquement jusqu'à 4 semaines), mais doivent être évités chez les personnes âgées ou utilisés uniquement après échec de traitements non pharmacologiques – et seulement pour une durée la plus brève possible. Les BZRA se fixent au récepteur de l'acide γ-aminobutyrique de type A (récepteur GABA-A), qui assure la transmission synaptique inhibitrice rapide dans le système nerveux central. Une utilisation prolongée modifie la conformation du récepteur, provoquant la baisse de l'effet sédatif des BZRA, mais susceptible d'entraîner des effets amnésiques durables. La perte d'efficacité thérapeutique peut déjà survenir après 7 à 28 jours. De nombreux patients et patientes, mais également des médecins, ne sont pas conscients de ce fait et poursuivent – par ignorance ou négligence – une prise préalablement débutée de BZRA pour une durée indéterminée avec le risque de survenue d'effets indésirables, par

L'annexe en ligne est disponible sous forme de document séparé sur www.primary-hospital-care.ch

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Tableau 1: Agonistes des récepteurs des benzodiazépines disponibles en Suisse.

BZRA	Nom commercial	Dose
Alprazolam	Xanax	Xanax comprimés: 0,25 mg, 0,5 mg, 1 mg, 2 mg;
	Xanax retard	Xanax ret comprimés retard: 0,5 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg
Bromazépam	Lexotanil	Lexotanil comprimés: 1,5 mg, 3 mg, 6 mg
Clonazépam	Rivotril	Rivotril comprimés: 0,5 mg, 2 mg
		Rivotril gouttes: 2,5 mg/ml
Clorazépate	Clorazépate Zentiva	Clorazépate Zentiva capsules: 5 mg, 10 mg, 20 mg;
		Clorazepate Zentiva comprimés enrobés: 20 mg, 50 mg
Diazépam	Diazépam Mepha	Diazépam Mepha comprimés: 2 mg, 5 mg, 10 mg
	Valium	Valium comprimés: 5 mg, 10 mg
	Psychopax	Psychopax gouttes: 12,5 mg/ml
Flurazépam	Dalmadorm	Dalmadorm comprimés enrobés: 30 mg
	Dalmadorm mite	Dalmadorm mite comprimés enrobés: 15 mg
Lorazépam	Temesta	Temesta comprimés: 1 mg, 2,5 mg;
	Temesta expidet	Temesta expidet comprimés solubles: 1 mg, 2,5 mg
	Sedazin	Sedazin comprimés: 1 mg, 2,5 mg
	Somnium	Somnium comprimés: 1 mg (en association avec diphénhydramine 25 mg)
Nitrazépam	Mogadon	Mogadon comprimés: 5 mg (sécables, rainure de fragmentation)
Oxazépam	Seresta	Seresta comprimés: 15 mg;
	Seresta forte	Seresta forte comprimés: 50 mg
	Anxiolit	Anxiolit comprimés: 15 mg
Témazépam	Normison	Normison capsules: 20 mg
	Normison mite	Normison mite capsules: 10 mg
Triazolam	Halcion	Halcion comprimés: 0,25 mg, 0,5 mg (sécables, rainure de fragmentation)
Zopiclone	Imovane	Imovane comprimés enrobés: 7,5 mg (sécables)
	Zopiclone Zentiva	Zopliclone Zentiva comprimés enrobés: 7,5 mg (sécables)
Zolpidem	Stilnox	Stilnox comprimés enrobés: 10 mg (sécables);
	Stilnox CR	Zopliclone Zentiva comprimés enrobés: 7,5 mg (sécables)
	Zoldorm	Zoldorm comprimés enrobés: 10 mg (sécables)
	Zolpidem Zentiva	Zolpidem Zentiva comprimés enrobés: 10 mg (sécables)
	Zolpidem Streuli	Zolpidem Streuli comprimés enrobés: 10 mg (sécables)
	Zoldpidem Spirig HC	Zolpidem Spirig HC comprimés enrobés: 10 mg (sécables)
	Zolpidem Mepha TEVA	Zolpidem Mepha TEVA Lactab: 10 mg (avec rainure de fragmentation)
	Zolpidem Mepha 10 Solubile	Zolpidem Mepha 10 Solubile comprimés effervescents: 10 mg (avec rainure de fragmentation)

exemple des chutes, fractures, troubles cognitifs, en particulier chez les personnes âgées.

Ces dernières années, diverses études ont donc été réalisées, qui ont examiné l'efficacité d'interventions visant à arrêter ou réduire la prise de BZRA. Aussi importantes soient-elles, ces études n'ont pas permis de déduire des approches pratiques destinées à arrêter ou réduire les BZRA. C'est pourquoi aucune directive basée sur l'évidence assistant les médecins lors de l'arrêt ou la réduction d'un traitement par des BZRA n'existait avant 2018.

Développement des directives

Dans le cadre du projet «Deprescribing Guidelines in the Elderly», une équipe composée de médecins généralistes, psychiatres, psychologues, pharmacologistes cliniques, pharmaciens cliniques spécialisés en gériatrie et médecins gériatres a évalué l'évidence disponible en termes de bénéfices et dommages d'une prise prolongée par rapport à la réduction de la dose ou l'arrêt de la prise de BZRA. Les directives présentées ici sur la déprescription des BZRA ont été développées à partir de l'évidence disponible. La déprescription décrit le processus planifié et surveillé de la réduction de dose et l'arrêt de médicaments dont poursuivre l'administration peut porter atteinte à la santé ou, du moins, ne laisse présumer aucun bénéfice. L'objectif de la déprescription est de réduire les contraintes et potentiels effets nocifs dus à la poursuite d'une prise de médicaments non justifiée et de maintenir la qualité de vie des patientes et patients, voire de l'améliorer. Le public visé par ces directives inclut les médecins de premier recours, les pharmaciennes et pharmaciens, le personnel soignant ainsi que les autres spécialistes impliqués dans l'accompagnement de patientes et patients qui prennent des BZRA contre l'insomnie. Les directives sont applicables aux patientes et patients recevant des BZRA pour le traitement d'une insomnie primaire ou d'une insomnie liée à une autre maladie (insomnie comorbide), en particulier les adultes âgés de 18 à 64 ans qui prennent des BZRA la plupart des jours de la semaine pendant plus de 4 semaines et les personnes âgées (≥65 ans), indépendamment de la durée de prise des BZRA. Elles ne sont pas applicables aux patientes et patients souffrant d'autres troubles du sommeil, d'états anxieux, dépressions ou maladies physiques et psychiques non traités susceptibles de provoquer ou d'aggraver l'insomnie. Chez ces patientes et patients, la pathologie sous-jacente doit d'abord être traitée de manière adéquate avant la prescription d'un BZRA.

Le développement de la directive repose sur les recommandations du GRADE Working Group (GRADE: *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). A l'aide de l'approche PICO (PICO: *Population, Intervention, Comparison, Outcome*), l'état général des données et l'évidence sur le thème de la déprescription, la faisabilité, le risque et bénéfice d'une déprescription et sur les références et valeurs des patientes et patients concernés ont été évalués.

Recommandations

L'algorithme de la déprescription est représenté avec les recommandations d'intervention clinique à la

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

figure S1 dans l'annexe joint à cet article en ligne. La déprescription des BZRA a été définie comme:

- l'arrêt abrupt des BZRA;
- la réduction progressive de la dose avec arrêt du traitement consécutif avec ou sans thérapie cognitivo-comportementale d'accompagnement;
- l'utilisation de doses plus faibles ou le recours à des BZRA uniquement en cas de besoin ou;
- la substitution des BZRA par une autre substance.

Une réduction lente de la dose semble mener à de meilleurs taux d'arrêt après 3 et 12 mois, tandis que, globalement, aucune différence significative n'a été observée en termes de symptomatique de sevrage par rapport à la poursuite du traitement par BZRA. Certaines stratégies de réduction de la dose qui ont été examinées sont résumées sous [31–38]. Comparée à la poursuite du traitement par BZRA, une réduction de la dose de BZRA peut entraîner davantage de difficultés de sommeil, les différences après 12 mois ne sont toutefois pas significatives. Une thérapie cognitivo-comportementale complémentaire améliore les taux d'arrêt par rapport à une simple réduction de la dose, mais l'avantage n'est néanmoins pas maintenu à long terme et aucune différence pertinente ne semble exister en ce qui concerne la symptomatique de sevrage et la qualité du sommeil. La même chose vaut pour l'utilisation concomitante de mélatonine. Les données sur les effets d'un passage de benzodiazépines à la zopiclone, suivi d'une réduction de la dose de cette substance ne sont pas suffisantes pour formuler des recommandations fiables à ce sujet.
Les directives citent une série de risques potentiels associés à l'emploi de BZRA, tels que le risque d'une dépendance physique, de vertiges, troubles de l'équilibre, chutes, fractures, déficits cognitifs, troubles de la mémoire (y compris amnésie antérograde), handicaps fonctionnels et accidents de la route, en particulier chez les patientes et patients âgés. Sur la base des avantages sanitaires et des économies attendues pour le système de santé, les auteurs des directives recommandent une déprescription des BZRA chez les personnes de plus de 65 ans, indépendamment de la durée de prise des BZRA, et chez les personnes âgées de 18 à 64 ans en cas de durée de prise de BZRA d'au moins 4 semaines. Il existe un degré élevé d'évidence pour les personnes âgées de ≥65 ans et un degré faible d'évidence chez les personnes entre 18 et 64 ans en raison du risque inférieur d'effets indésirables.

Remarques

De premiers retours suite à la publication des directives ont mis en avant deux aspects en particulier, à savoir la réponse des patientes et patients sur le thème de la déprescription des BZRA et son acceptation ainsi que les méthodes alternatives pour le traitement de l'insomnie. Sur la base de ces retours, les directives ont été complétées par des points de vue visant à intégrer les patientes et patients dans le processus décisionnel, leur position à l'égard des BZRA, comorbidités et stratégies de réduction de la dose.

Position des patientes et patients sur le thème de la déprescription

Une partie des patientes et patients se montrent plutôt réservés à l'égard de la déprescription, tandis que d'autres saisissent volontiers l'opportunité de reprendre le contrôle sur leur propre sommeil et de minimiser les risques associés aux BZRA au moyen de la réduction de dose ou de l'arrêt des BZRA. Dans les faits, 60–80% des malades parviennent à arrêter les BZRA à l'aide de la méthode de déprescription. Le taux de succès de la réduction de dose est de 25–80%, comparativement à des taux d'arrêt de 10–20% sans déprescription. Il s'est avéré qu'au cours de la conversation avec les patientes et patients et en particulier lors du processus décisionnel relatif à la déprescription, il convient d'aborder l'indication, l'efficacité, les effets indésirables, interactions et coûts d'un traitement par BZRA, mais surtout les valeurs et préférences individuelles des malades.

Causes des troubles du sommeil

Le processus décisionnel doit tenir compte de la situation médicale individuelle de la patiente ou du patient, en particulier concernant les comorbidités susceptibles de conduire à l'insomnie et celles devant être traitées en priorité. Cela inclut principalement les pathologies psychiatriques, mais aussi neurologiques, ainsi que d'autres troubles anxieux liés au sommeil. Il convient en outre d'accorder une attention particulière à la consommation de caféine et d'alcool.

Approche lors de l'entretien avec les patientes et patients

Le processus proprement dit de la déprescription débute par l'entretien avec la personne à traiter au sujet des BZRA et de sa position à l'égard de ces substances. Une discussion détaillée du pour et du contre de la déprescription, un calendrier clair ainsi qu'une conversation approfondie sur les effets attendus mais aussi les problèmes potentiels semblent être essentiels pour une déprescription réussie. Dans ce contexte, plusieurs études ont pu montrer que l'utilisation de brochures d'information et de motivation pouvait soutenir effica-

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

cement la déprescription. Les points suivants doivent être thématisés et contribuent à une déprescription réussie:

- le risque de poursuite de la prise de BZRA en termes de chutes, troubles de la mémorisation, accidents de la route par rapport au bénéfice de l'arrêt concernant la baisse du risque du chute, de la somnolence diurne et l'amélioration de la capacité de mémoire;
- les effets thérapeutiques très limités dans le temps, qui ne peuvent déjà plus être mis en évidence après quatre semaines de traitement en raison du changement de conformation du récepteur, tandis que les effets amnésiques persistent;
- la fréquence et le degré de sévérité des symptômes de sevrage qui sont généralement modérés et durent peu de temps (quelques jours à semaines).

Méthode de réduction de la dose

Les études cliniques ont fait appel à une réduction progressive de la dose (p. ex. 25% de réduction toutes les 2 semaines, plus petits paliers de réduction de 12,5% toutes les 2 semaines avant achèvement du traitement par BZRA), suivie de journées périodiques sans médicament (cf. [31–38] sur la méthode détaillée). Le passage à des BZRA à longue durée d'action (p. ex. diazépam) n'entraîne pas moins de symptômes de sevrage, ni un taux de succès plus élevé lors de la déprescription. Une prise plus brève et des doses plus faibles sont associées à des taux de succès supérieurs, tandis qu'un stress psychique et un état général réduit sont associés à des taux inférieurs. En particulier chez les personnes dans le second cas, la réduction de la dose doit être très lente. Lors du processus de déprescription, les patientes et patients doivent être étroitement surveillés, même après l'arrêt.

Symptômes de sevrage

Les symptômes de sevrage en cas de réduction de la dose ou d'arrêt des BZRA incluent troubles du sommeil, irritabilité, sudation, symptômes gastrointestinaux et états anxieux. Ceux-ci sont rares et généralement de courte durée à raison de quelques jours à environ 4 semaines. Des symptômes de sevrage sévères, tels que des crises convulsives, ont été observés presque exclusivement en cas d'arrêt abrupt de BZRA hautement dosés ou chez des patientes et patients souffrant notoirement d'une maladie convulsive. A long terme, aucune différence n'a été observée entre la déprescription et la poursuite des BZRA en ce qui concerne la symptomatique de sevrage, à l'exception d'une augmentation des troubles du sommeil 3 mois après l'arrêt des BZRA. Le cas échéant, ceux-ci surviennent en moyenne après 1–2 jours (arrêt abrupt) ou après 4–10 jours (réduction lente de la dose).

Mesures non pharmacologiques en cas d'insomnie

Le traitement de troubles du sommeil fait appel à diverses stratégies et interventions axées sur la thérapie comportementale, telles que la thérapie cognitivo-comportementale, qui peuvent être utilisées en tant que mesures non pharmacologiques lors de la nouvelle survenue de l'insomnie ou après une déprescription des BZRA. Les approches thérapeutiques cognitivo-comportementales ont été largement examinées et ont montré une efficacité durable dans le traitement de l'insomnie. Combinée à une réduction lente de la dose de BZRA, la thérapie cognitivo-comportementale (généralement 4–6 séances toutes les 1–2 semaines) peut améliorer le taux de réussite ou l'arrêt des BZRA. Par ailleurs, de brèves interventions et des programmes basés sur Internet semblent aussi être efficaces.

Surveillance pendant la réduction de la dose et l'arrêt des BZRA

Avant le début de la réduction de la dose, un plan défini de surveillance doit être convenu avec la personne à traiter. A chaque étape de réduction de la dose, il convient d'évaluer la fréquence et le degré de sévérité d'éventuels symptômes de sevrage (états anxieux, irritabilité, sudation, symptômes gastrointestinaux, insomnie), les conséquences positives (moins de somnolence diurne, amélioration des capacités cognitives, diminution des chutes), l'humeur, la qualité du sommeil et le changement des habitudes de sommeil de la patiente ou du patient. Cela peut avoir lieu lors de la consultation ou par téléphone. Si les symptômes de sevrage surviennent de plus en plus souvent ou présentent un degré croissant de sévérité, la dose actuelle de BZRA doit être maintenue pendant 1–2 semaines avant de poursuivre la réduction et une réduction plus lente doit éventuellement être envisagée.

Approche en cas d'insomnie récurrente ou persistante

Malheureusement, il n'existe aucun traitement pharmacologique de l'insomnie primaire ou chronique, dont l'efficacité et la sécurité ont été démontrées chez les patientes et patients âgés. En cas d'insomnie persistante, une thérapie cognitivo-comportementale de soutien peut être considérée. L'American College of Physicians recommande expressément une approche axée sur la thérapie comportementale en présence d'insomnie chronique, tandis qu'il existe seulement une recommandation faible pour une prise de décision commune entre médecin et patiente ou patient concernant d'autres mesures pharmacologiques ou non pharmacologiques.

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html

Comorbidités

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes chez les patientes et patients atteints d'insomnie. Une étude à long terme a montré que le risque de développer une dépression était 5 fois plus élevé et celui de développer un trouble anxieux 3 fois plus élevé chez les personnes qui prenaient un BZRA en raison d'insomnie par rapport aux personnes ne souffrant pas d'insomnie et ne prenant aucun BZRA. Dans ce contexte, des facteurs de risque prémorbides, des réactions biologiques ou psychiques à une insomnie ainsi que des modifications pharmacologiques associées à la prise à long terme de BZRA peuvent entrer en jeu. Les dépressions et troubles anxieux sont particulièrement fréquents chez les personnes prenant des BZRA. Une réduction de la dose ou l'arrêt de substances anxiolytiques (p. ex. les benzodiazépines) peuvent démasquer un trouble anxieux préexistant et le renforcer du fait du changement des habitudes de prise de BZRA avant le coucher. Dans de tels cas, une thérapie cognitivo-comportementale peut être utile. Un traitement pharmacologique ou une psychothérapie peuvent aussi être nécessaires, des antidépresseurs sédatifs étant recommandés pour le traitement pharmacologique. En cas d'états anxieux avec insomnie concomitante, des approches psychothérapeutiques mais aussi pharmacologiques (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou de la sérotonine-noradrénaline et prégabaline) sont efficaces.

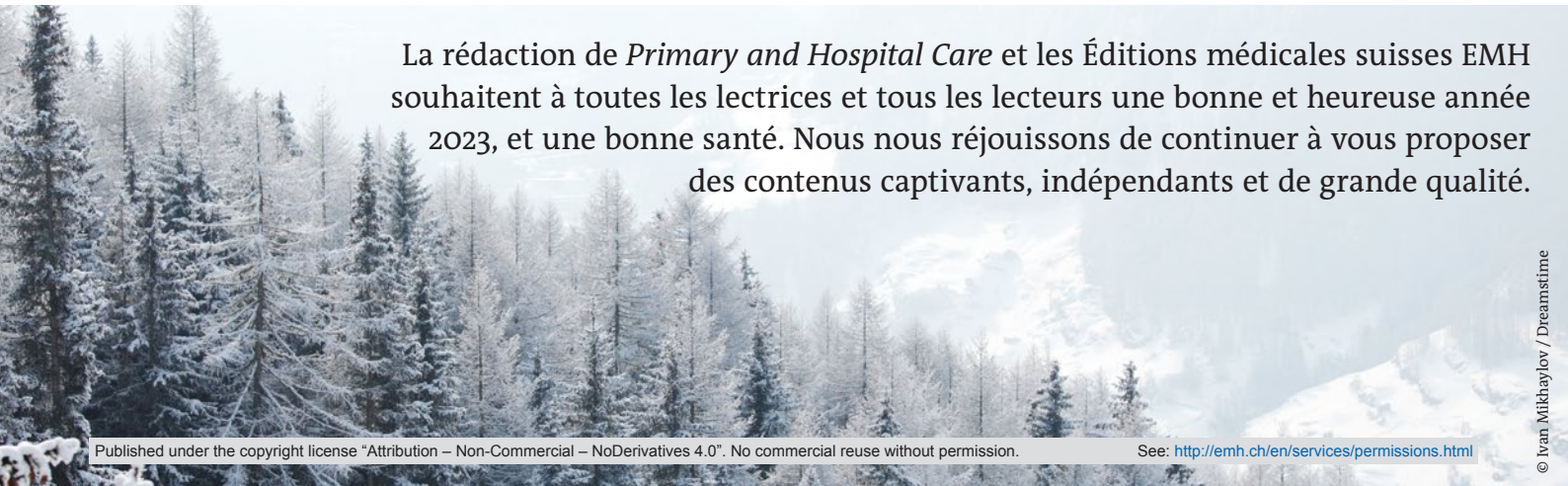
Conclusion

Les troubles du sommeil sont fréquents, les causes complexes. Ils sont souvent associés à une dépression, des troubles anxieux, mais aussi à d'autres comorbidités psychiatriques, neurologiques et diverses. Chez les patientes et patients âgés en particulier, le recours aux BZRA en cas de troubles du sommeil est souvent associé à des chutes, au développement d'une démence, à des accidents de la route et à une dépendance psychique et physique. Les directives présentées dans cet article sur la déprescription des BZRA montrent qu'une réduction continuelle de la dose permet, dans de nombreux cas, d'obtenir un arrêt des BZRA et, ainsi, une série d'effets positifs, y compris une amélioration des capacités cognitives. En s'appuyant sur l'évidence disponible, les directives mettent à disposition un algorithme clairement structuré et applicable en pratique pour la déprescription, destiné à soutenir les médecins durant ce processus au cabinet et à la clinique. Malgré tout, des questions auxquelles l'évidence actuellement disponible ne permet pas de répondre de manière définitive restent en suspens. Outre l'identification sûre de comorbidités entraînant une insomnie, celles-ci incluent le moment optimal et la méthode pour aborder la déprescription avec les patientes et patients, les questions relatives à la motivation des patientes et patients, la stratégie efficace pour la réduction de la dose et l'arrêt des BZRA, l'efficacité des coûts et l'implémentation optimale de la déprescription dans la routine clinique.

Prof. Dr. med.
Thomas Dieterle, MHBA
Facharzt für Innere Medizin
und Kardiologie
Klinik Arlesheim
Pfeffingerweg 1
CH-4144 Arlesheim
dieterlet[at]googlemail.com

Références

La bibliographie complète se trouve dans la version en ligne de l'article à l'adresse www.primary-hospital-care.ch.



© Ivan Mikhaylov / Dreamstime

Published under the copyright license "Attribution – Non-Commercial – NoDerivatives 4.0". No commercial reuse without permission. See: http://emh.ch/en/services/permissions.html