



**HAL**  
open science

**Rien que les bonnes stratégies thérapeutiques !  
Réponse à propos de la correspondance sur le dossier  
thématique “ Toute la vérité sur les benzodiazépines ”**

Bruno Auizerate, Wissam El-Hage

► **To cite this version:**

Bruno Auizerate, Wissam El-Hage. Rien que les bonnes stratégies thérapeutiques ! Réponse à propos de la correspondance sur le dossier thématique “ Toute la vérité sur les benzodiazépines ”. La Presse Médicale, 2019, 48 (2), pp.217-218. 10.1016/j.lpm.2019.02.002 . hal-02617913

**HAL Id: hal-02617913**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02617913>**

Submitted on 21 Jul 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

**Dothead** thérapeutique

**Sous-dothead** santé mentale

## Les benzodiazépines

**Jacques Buxeraud<sup>a,\*</sup>**

Professeur émérite des Universités

**Sébastien Faure<sup>b</sup>**

Professeur des Universités

<sup>a</sup> Faculté de pharmacie, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

<sup>b</sup> UFR santé, Département pharmacie, Université d'Angers, 16 boulevard Daviers, 49045 Angers, France

*\*Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : [jacques.buxeraud@unilim.fr](mailto:jacques.buxeraud@unilim.fr) (J. Buxeraud).

### Résumé

Les benzodiazépines sont des psychotropes prescrits dans le traitement des troubles anxieux, des insomnies mais aussi des dépressions. Ces médicaments de prescription obligatoire sont efficaces et généralement bien tolérés. Mais certaines précautions d'utilisation doivent être respectées et divers conseils doivent être donnés au patient lors de la dispensation.

© 2019

**Mots clés** - anxiolytique ; benzodiazépine ; classification

**Summary à venir**

© 2019

**Keywords à venir**

Les effets des anxiolytiques de structure benzodiazépinique, ou benzodiazépines (BZD), sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe appelé "récepteurs macromoléculaires GABA-oméga". Les BZD agissent, en effet, sur des sites de liaison spécifiques qui se situent au niveau du complexe macromoléculaire du récepteur GABA de type A (GABAA). Modulant ce récepteur, elles favorisent l'ouverture du canal chlore par l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). Les récepteurs GABAA sont donc la cible des BZD qui potentialisent l'effet inhibiteur du GABA sur le système nerveux central (SNC). Les BZD diffèrent uniquement par leur affinité sur ce récepteur. Elles possèdent toutes, à des degrés divers, des propriétés myorelaxantes, anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, anticonvulsivantes et amnésiantes (tableau 1) [1].

**Tableau 1. Les benzodiazépines.**

|                                      | <b>Dénomination commune internationale</b> | <b>Nom de spécialité</b>                 | <b>Forme pharmaceutique</b>                          | <b>Demi-vie moyenne (heures)</b> |
|--------------------------------------|--|--|--|----------------------------------|
| <b>Benzodiazépines anxiolytiques</b> | <b>Demi-vie courte (&lt; 20 heures)</b>    |  |  |                                  |
|                                      | Clotiazépam                                | Vératran®                                | Cp 5 mg et cp séc 10 mg                              | 4                                |
|                                      | Oxazépam                                   | Séresta®                                 | Cp 10 mg, cp séc 50 mg                               | 8                                |
|                                      | Alprazolam                                 | Xanax® + G                               | Cp séc 0,25 et 0,50 mg                               | 15                               |
|                                      | Lorazépam                                  | Témesta® + G                             | Cp séc 1 et 2,5 mg                                   | 15                               |
|                                      | Bromazépam                                 | Lexomil® + G                             | Cp quadriséc 6 mg                                    | 20                               |
|                                      | <b>Demi-vie longue (&gt; 20 heures)</b>    |  |  |                                  |
|                                      | Clobazam                                   | Urbanyl®<br>Liko zam®                    | Gél 5 mg, cp séc 10 mg, cp 20 mg<br>Susp buv 1 mg/mL | 40                               |
|                                      | Diazépam                                   | Valium® Roche                            | Cp séc 2, 5 et 10 mg                                 | 40                               |
|                                      | Nordazépam                                 | Nordaz®                                  | Cp séc 7,5 mg et cp quadriséc 15 mg                  | 65                               |
| Prazépam                             | Lysanxia® + G                              | Cp 10 mg, cp séc 40 mg, sol buv 15 mg/mL | 65   |                                  |

|  |   |                |  |     |
|--|---|----------------|--|-----|
|  | Loflazébate d'éthyle                    | Victan®        | Cp pell séc 2 mg   | 77  |
|  | Clorazébate dipotassique                | Tranxène®      | Gél 5, 10 et 20 mg<br><br>Lyophilisat et sol pour usage parentéral par voie intramusculaire et intraveineuse<br>20 mg/2 mL | 80  |
| <b>Benzodazépines hypnotiques, sédatives</b> | <b>Demi-vie courte (&lt; 20 heures)</b> |                |  |     |
|  | Loprazolam                              | Havlane®       | Cp 1 mg  | 8   |
|  | Lormétazéпам                            | Noctamide® + G | Cp séc 1 et 2 mg   | 10  |
|  | Estazolam                               | Nuctalon®      | Cp 2 mg  | 17  |
|  | <b>Demi-vie longue (&gt; 20 heures)</b> |                |  |     |
|  | Nitrazéпам                              | Mogadon®       | Cp séc 5 mg  | 25  |
| <b>Benzodiazépines anticonvulsivantes</b>    | <b>Demi-vie courte (&lt; 20 heures)</b> |                |  |     |
|  | Midazolam                               | Buccolam®      | Sol bucc 2,5 mg, 5 mg, 7,5 mg et 10 mg   | 2,5 |
|  | <b>Demi-vie longue (&gt; 20 heures)</b> |                |  |     |
|  | Clonazéпам                              | Rivotril®      | Cp quadriséc 2 mg,<br>sol buv 2,5 mg/mL<br><br>Sol inject à diluer<br>1 mg/mL  | 34  |
| <b>Benzodiazépines anesthésiques</b>         | <b>Demi-vie courte (&lt; 20 heures)</b> |                |  |     |
|  | Midazolam                               | Midazolam® (G) | Sol inject ou rect<br>1 et 5 mg/mL   | 2,5 |

G = génériques

Sur 3 colonnes (ou 3 colonnes + marge si besoin) en haut de deuxième page

## T1 Des indications multiples

**TEG1** Les BZD sont des médicaments symptomatiques de l'anxiété, utilisés pour soulager le malade et favoriser son adaptation à une situation difficile [2]. Leur demi-vie souvent importante leur confère des effets durables.

**TEG1** Les BZD favorisent l'endormissement et prolongent en général la durée du sommeil, dont la qualité est proche de celle du sommeil naturel [3]. Toutefois, lors d'une utilisation prolongée, leur effet hypnotique s'atténue.

**TEG1** Le clonazépam et le diazépam ont un effet anticonvulsivant prédominant mis à profit :

- par voie orale dans le traitement de certaines épilepsies rebelles aux autres médicaments et dans celui des encéphalopathies épileptiques de l'enfant ;
- par voie injectable pour lutter contre les états de mal convulsif.

**TEG1** Le midazolam est indiqué en anesthésie générale comme inducteur de la narcose. Son effet, instantané, est de courte durée.

## **T1** Des modalités de prescription précises

**TEG1** La durée de prescription des BZD utilisées dans l'anxiété ne devrait pas, sauf exception, excéder huit à douze semaines, délai incluant le temps nécessaire à la diminution progressive des doses. Les BZD hypnotiques doivent être administrées deux à cinq jours en cas d'insomnie occasionnelle et deux à trois semaines en cas d'insomnie transitoire. C'est la raison pour laquelle la réglementation prévoit une durée maximale de prescription de quatre semaines pour les molécules hypnotiques et de douze semaines pour les molécules anxiolytiques.

**TEG1** Le traitement doit être débuté à la dose minimale efficace, qui peut être augmentée par la suite si nécessaire, sans toutefois dépasser la dose maximale.

**TEG1** Chez le sujet anxieux, les BZD ne doivent pas constituer la seule prise en charge, quand leur prescription est justifiée.

**TEG1** Ces médicaments peuvent atténuer certains symptômes de la dépression mais ne doivent pas être prescrits seuls. En effet, la maladie continuant d'évoluer sous traitement, le risque suicidaire (notamment par intoxication médicamenteuse) reste important. Chez les personnes souffrant d'anxiété et de troubles du sommeil, les BZD peuvent être utilisées en début de traitement pour pallier l'action retardée des antidépresseurs (deux à quatre semaines).

**TEG1** Les modalités d'arrêt du traitement doivent être prévues et décidées avec le patient au moment de la prescription. Ce dernier doit être informé qu'une décroissance progressive des doses est nécessaire et qu'un phénomène de rebond, potentiellement inconfortable, est susceptible de survenir.

**Bux\_illus1**

## **T1 Des contre-indications à respecter**

**TEG1 Le médecin doit veiller à ce que son patient ne présente pas de contre-indications formelles :** hypersensibilité connue au produit (rare), insuffisance respiratoire décompensée, myasthénie (à cause de l'effet myorelaxant des BZD), insuffisance hépatique sévère, apnées du sommeil.

**TEG1 Par ailleurs, la prudence est recommandée** en cas d'insuffisance rénale ou hépatique, d'association avec l'alcool et chez les enfants de moins de 15 ans.

## **T1 Un risque de dépendance**

**TEG1 Une dépendance aux BZD** peut apparaître à l'arrêt d'une prise supérieure à un mois et à posologie élevée. Tout sevrage doit se réaliser sous surveillance médicale. Un arrêt brusque peut en effet avoir de graves conséquences : anxiété rebond, irritabilité, insomnie, fatigue, céphalées, douleurs musculaires, tremblements, frissons, sueurs, vertiges, difficultés de concentration, nausées, perte d'appétit, convulsions, sensibilité altérée à la lumière, aux bruits, aux odeurs, paranoïa, hallucinations et délire.

## **T1 Des effets indésirables à surveiller**

**TEG1 Les BZD sont des médicaments bien tolérés dans l'ensemble,** surtout lorsqu'ils sont utilisés à bon escient.

**TEG1 Les effets secondaires les plus fréquents** sont la somnolence, l'ataxie<sup>4</sup>, les vertiges, des réactions paradoxales (agitation, anxiété, irritabilité, confusion, agressivité, hallucinations), ainsi que des phénomènes d'amnésie de courte durée.

**TEG1 En début de traitement par les molécules à effet rapide,** surtout à posologie élevée, des effets incluant un comportement automatique, souvent associé à une désinhibition conduisant à des actes inattendus et à une amnésie antérograde, sont parfois observés.

**TEG1 Les BZD peuvent induire une baisse de la vigilance,** des sensations d'euphorie et une somnolence ce qui amène à les déconseiller au conducteur de véhicule ou à l'utilisateur de machine. Des effets imprévisibles surviennent en cas de mélange à l'alcool ou à d'autres dépresseurs du SNC.

## **T1 Un risque de surdosage**

**TEG1 L'apparition de certains symptômes doit faire penser à un surdosage :** somnolence, difficultés d'élocution, ataxie, dyspnée, dépression respiratoire, hyporéflexie et confusion mentale.

**TEG1 Les intoxications sont traitées par un antagoniste compétitif des BZD** comme le flumazénil qui a, chimiquement, beaucoup d'affinité pour les récepteurs aux BZD, avec peu ou pas d'effet propre aux doses utilisées. Il est administré par voie intraveineuse et sa demi-vie plasmatique est d'environ une heure, ce qui explique sa courte durée d'action et la nécessité de le réadministrer à plusieurs reprises pour maintenir son effet car celui des BZD est beaucoup plus long.

## **T1 De nombreuses interactions**

**TEG1 Le patient sous BZD doit éviter la prise de boissons alcoolisées** et de médicaments contenant de l'alcool, qui majore leur effet sédatif.

**TEG1 Des associations sont à prendre en compte** avec les autres dépresseurs du SNC dont la liste est longue : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), neuroleptiques sédatifs, barbituriques, anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), hypnotiques, antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux, baclofène et thalidomide.

**TEG1 Avec les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) et les barbituriques**, il existe un risque accru de dépression respiratoire, pouvant être fatal en cas de surdosage.

**TEG1 Quant à l'association avec la buprénorphine**, elle majore le risque de dépression respiratoire, potentiellement fatal. Il convient donc d'évaluer attentivement son rapport bénéfice-risque et d'informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

## **T1 Grossesse et allaitement**

La prise de BZD est déconseillée en cas de grossesse et d'allaitement. Des retards de croissance et d'acquisition ont pu être mis en évidence chez les enfants nés de mères en ayant consommé durant leur grossesse, ce qui s'ajoute au risque de sevrage à la naissance.

## **T1 Conclusion**

Les BZD ne doivent être ni banalisées ni stigmatisées. Convenablement utilisées, elles peuvent être très utiles dans les états anxieux, les troubles du sommeil et l'épilepsie. Toutefois, elles ne traitent pas les causes de l'anxiété. Elles doivent être administrées sur une courte période et à la dose minimale utile. Lors de leur dispensation, il est important d'informer le patient sur les modalités d'utilisation et d'arrêt progressif.

### Points à retenir

- Les différentes benzodiazépines (BZD) possèdent une structure chimique benzodiazépinique commune se différenciant par la présence de divers substituants.
- Les BZD favorisent l'ouverture du canal chlore par le GABA et ont des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes, voire amnésiantes.
- Ces médicaments peuvent induire une baisse de la vigilance, des sensations d'euphorie et une somnolence.
- La consommation de BZD augmente les risques de chutes, de fractures et de confusion chez les sujets âgés.
- Des effets imprévisibles peuvent survenir si ces psychotropes sont mélangés à l'alcool ou à d'autres déprimeurs du système nerveux central.

**Sur 2 colonnes à droite après la puce de fin**

### Note

<sup>1</sup> L'ataxie (du grec *ataxiā*, désordre) est une pathologie neuromusculaire liée à une atteinte du système nerveux, qui induit un manque de coordination fine des mouvements volontaires. Les troubles, de la marche, de l'équilibre et de la station debout, sont partiellement corrigés par le contrôle visuel.

### Références

[1] Collège national de pharmacologie médicale. Benzodiazépines.

<https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>

[2] Haute Autorité de santé. Bon usage du médicament. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche\\_bum\\_benzodiazepines\\_anxiete\\_cd\\_27062018.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2018-07/fiche_bum_benzodiazepines_anxiete_cd_27062018.pdf)

[3] Haute Autorité de santé. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd\\_insomnie\\_v2.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf)

Déclaration de liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.



## Illustration

### Bux\_illus1

La réglementation prévoit une durée maximale de prescription de quatre semaines pour les molécules hypnotiques et de douze semaines pour les molécules anxiolytiques.

© Igor Negovellov/stock.adobe.com

**Sur 2 colonnes près de son appel**