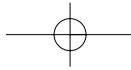


**ANXIÉTÉ
STRESS
TROUBLES DU SOMMEIL**

**MANUEL D'AIDE
AUX PHARMACIENS**

CAMPAGNE FÉDÉRALE POUR L'USAGE
RATIONNEL DES BENZODIAZÉPINES 2005

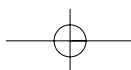
.be

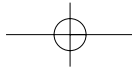


Ce dossier a été rédigé et validé par le groupe de travail ci-après :

Mme. S. Anthierens (Ugent),
Dr. B. Boone (Ugent),
Prof Phn. J. Burton (UCL),
Phn. A. Chaspierre (SSPF),
Prof. Dr. T. Christiaens (Ugent),
Prof. Dr. P. Corten (ULB),
Prof. Dr. Em. M. De Meyere (Ugent),
Phn. I. De Wulf (Service Projets Scientifiques / CWOA-CDSP),
Phn. H. Deneyer (CWOA-CDSP),
Phn. N. Duquet (Service Projets Scientifiques / CWOA-CDSP),
Phn. Ch. Elsen (APB),
Mme. H. Habraken (Project FARMAKA),
Phn. M. Libert (SSPF),
Prof. Dr. I. Pelc (ULB),
M. K. Puttemans (Service Projets Scientifiques / CWOA-CDSP),
M. R. Rogiers (Ugent),
Phn. M. Rocour (SSPF),
Mme. P. Steinberg (ULB),
Dr. Y. Van Driette (ULB),
Phn. K. Verbeke (IPSA),
Phn. J. Vervaeren (Service Projets Scientifiques / CWOA-CDSP),
Phn. L. Zwaenepoel (IPSA).

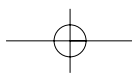
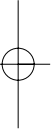
Mise en page & impression: drukkerij Van Daele, Deinze
Copyright: SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement
Ed. resp.: D. Cuypers, Place Victor Horta 40, B 1060 Bruxelles
Numéro dépôt: D/2006/2196/10

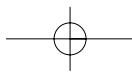
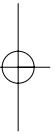
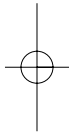
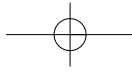


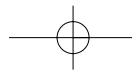


ANXIÉTÉ STRESS TROUBLES DU SOMMEIL

**ANXIÉTÉ
STRESS
&
TROUBLES DU SOMMEIL**







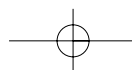
SOMMAIRE

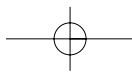
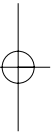
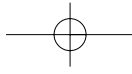
Anxiété, stress et troubles du sommeil : choisissez votre solution

CAMPAGNE FÉDÉRALE POUR L'USAGE RATIONNEL DES BENZODIAZÉPINES 2005

MANUEL D'AIDE AUX PHARMACIENS

Introduction	p. 5
Chapitre 1 : Rappel des notions cliniques et définitions	p. 7
Chapitre 2 : Prise en charge médicamenteuse	p. 19
Chapitre 3 : Benzodiazépines	p. 33
Chapitre 4 : Sevrage	p. 49
Chapitre 5 : Soins pharmaceutiques	p. 57
Chapitre 6 : Annexes	p. 71
Chapitre 7 : Références	p. 83





INTRODUCTION

Préambule - Campagne benzodiazépines 2005

La Belgique partage avec la France le privilège d'être le pays européen le plus grand consommateur de BZD (anxiolytiques et hypnotiques). Les conséquences d'une mauvaise utilisation sont connues : somnolence pendant la journée, accidents de roulage, chute chez les personnes âgées, etc... Les phénomènes d'accoutumance et / ou de dépendance qui peuvent se manifester, déjà après une semaine de traitement, sont beaucoup plus inquiétants. 10 % de la population belge utilise des benzodiazépines pendant une période prolongée. Les femmes en utilisent nettement plus que les hommes. Dans les maisons de repos et de soins, ce chiffre peut même atteindre 20 à 30%.

On observe un lien (sans établir de causalité) entre le mauvais état psychique, la consommation de psychotropes et la mauvaise santé subjective, la consommation de tabac et d'alcool.

Il y a lieu de tenir compte du contexte sanitaire et psychosocial pour interpréter correctement les chiffres de consommation.

Dans notre société de consommation et de performance immédiate, le médicament psychotrope est devenu un facteur d'apaisement des tensions. De plus, contrairement aux drogues illicites, les psychotropes sont des « drogues » de socialisation et de performance qui permettent à l'individu de s'auto-assister et d'accepter les contraintes sociales pour travailler et mieux gérer ses relations à autrui.

Le problème de la souffrance psychique est mal accepté entraînant discrédit moral, dévalorisation et stigmatisation ; elle est souvent attribuée à une faiblesse de la personnalité. C'est ainsi qu'une prise en charge médicamenteuse est souvent considérée comme une incapacité à surmonter soi-même sa souffrance.

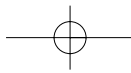
La reconnaissance d'une souffrance psychique nécessite de la part de l'individu des capacités d'introspection suffisantes et l'habitude d'approcher les difficultés selon un mode de résolution des problèmes. Ceci explique, par exemple, que plus la scolarité est faible et plus les conditions sociales sont précaires, plus le recours aux médicaments, plutôt qu'aux autres formes de prise en charge, est important.

L'efficacité des benzodiazépines est bien établie dans certaines situations aux doses minimales et pendant la période la plus courte possible.

Par contre, dans les situations de mal-être chronique, le risque de dépendance et d'habitude est majeur, constituant un frein à la mise en place de mécanismes d'adaptation et de gestion de l'anxiété et du stress.

L'effet sédatif des benzodiazépines peut être gênant voire dangereux.

Les benzodiazépines utilisées comme hypnotiques peuvent avoir un effet résiduel («hang-over») qui peut durer plusieurs heures. Une sédation prolongée et exagérée peut survenir à des doses élevées, chez les personnes âgées, avec risque de chutes et d'amnésie rétrograde,



en cas d'affection hépatique ou lors de l'utilisation d'autres médicaments à effet dépressif ou d'alcool.

Des réactions paradoxales ont été décrites avec aggravation de l'insomnie, de l'anxiété accompagnée parfois d'agressivité.

Après quelques semaines, une dépendance psychique et physique se manifeste. Un arrêt brutal du traitement peut entraîner des manifestations de sevrage.

Quelle place pour le pharmacien dans cette campagne?

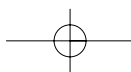
Le pharmacien occupe une place privilégiée dans les soins de santé grâce à l'accès aisé de la pharmacie, la confiance dont bénéficie le pharmacien auprès de ses patients et la collaboration possible avec d'autres prestataires de soins. Le pharmacien a dès lors un rôle indéniable à jouer dans cette campagne de sensibilisation.

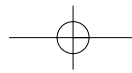
Les informations contenues dans ce syllabus lui permettront :

- > d'avoir une bonne connaissance des notions cliniques pour orienter le patient vers son médecin ou appuyer les décisions thérapeutiques du médecin auprès du patient ;
- > d'informer les patients à qui les benzodiazépines sont délivrées pour la première fois ou qui se plaignent d'angoisses, de stress et/ou de problèmes d'insomnie, du risque d'accoutumance et des effets secondaires, en particulier chez les personnes âgées ;
- > de motiver les personnes abusant des benzodiazépines ou chez qui l'on soupçonne un abus à consulter un médecin afin de réduire progressivement cette consommation ; de les rassurer en les informant sur les alternatives ;
- > d'aider les patients en les suivant pendant le sevrage instauré par le médecin et de créer la possibilité de parler ouvertement de cette expérience.

Tout ceci doit évidemment se réaliser dans une approche qui mette le patient en confiance et donc garantir une certaine intimité. Le rôle du pharmacien étant de mettre le patient en phase par rapport à son traitement (conditionnement du patient, effet « placebo »).

Cette action importante du point de vue de la santé publique nécessite une collaboration renforcée des prestataires de soins ; la coordination avec le médecin en est un aspect important et l'action du pharmacien doit s'inscrire strictement dans ce cadre.

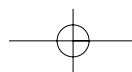


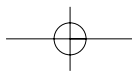
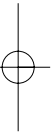
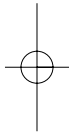
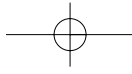


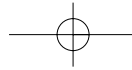
chapitre 1

**RAPPEL DES NOTIONS
CLINIQUES**

NOTIONS CLINIQUES







CHAPITRE 1

RAPPEL DES NOTIONS CLINIQUES

1.1. L'ANXIÉTÉ

Introduction

Il est important de rappeler que **l'anxiété est avant tout une réaction naturelle et normale**. Etre excessivement détendu devant une situation présentant un certain risque, signe plutôt un état pathologique comme, par exemple, un état maniaque, un état de détérioration mentale comme un début d'Alzheimer, le signe d'imprégnation à certaines substances ou encore un état confusionnel, ...

L'anxiété est liée à l'anticipation. D'une manière générale quand quelqu'un anticipe une action, trois issues sont possibles : la réussite, l'échec ou l'incertitude.

> **Première hypothèse** : quand quelqu'un se sent bien, il parie pour la **réussite**. En ce

sens, l'être humain est un animal fondamentalement optimiste. Mais dans certaines situations, l'optimisme n'est pas de rigueur.

- > **Deuxième hypothèse** : l'**échec** assuré. Généralement, elle suscite soit des sentiments de colère contre les autres, soit une colère retournée contre soi-même et alors la personne déprime.
- > **Troisième hypothèse** : tout n'est pas joué et c'est l'**incertitude**. L'incertitude est ce qu'il y a de plus difficile à supporter parce qu'elle éveille en nous de l'anxiété et que l'anxiété a tendance à nous paralyser, alors que l'on sait très bien que la meilleure réponse serait d'être au maximum de réactivité.

D'une manière générale, nous utilisons tous les stratagèmes pour réduire ce degré d'incertitude, en acquérant de l'expérience, en analysant mieux la situation, en étant plus détendu dans la vie ou parfois en optant d'emblée pour l'échec.

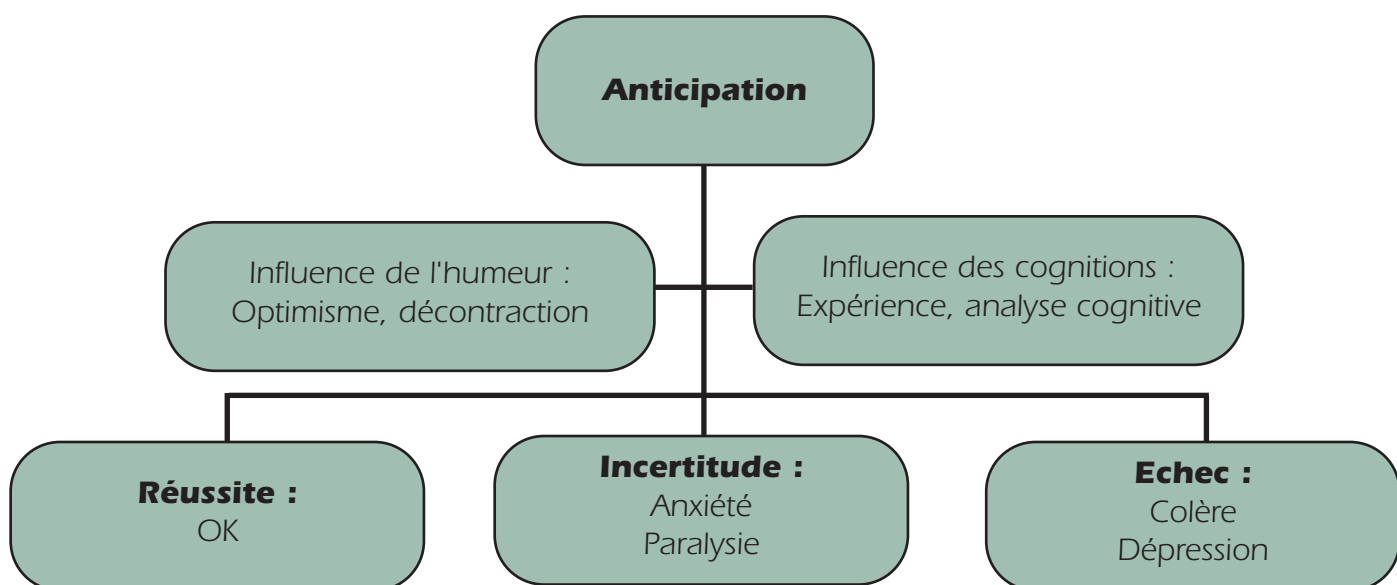
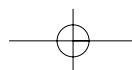
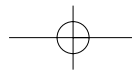


Figure 1 : L'anxiété liée à l'anticipation





Les symptômes

Il est très fréquent que le **patient n'ait pas conscience de son anxiété et mette en évidence des troubles somatiques** dont les plus courants sont : oppressions thoraciques, gorge nouée, spasmes abdominaux, tachycardie, douleurs rétrosternales, picotements des extrémités ou de la bouche, tremblements, mains moites, bouffées de chaleur, mais aussi troubles gastro-intestinaux divers comme des gênes, des crampes ou des douleurs abdominales, des diarrhées, du pyrosis, des nausées, des vomissements mais également des besoins fréquents d'uriner, des maux de tête, des maux de dos. Parfois, la symptomatologie somatique est extrêmement bruyante faisant penser à des infarctus comme dans l'attaque de panique ou à des crises d'asthme lors de crises d'hyperventilation.

Ces symptômes physiques sont souvent accompagnés de troubles de l'endormissement et de troubles de la concentration et de la mémoire immédiate.

Toutes ces manifestations physiques, quand elles n'ont pas comme origine une pathologie somatique, sont dites "symptômes d'angoisse".

Lorsque le patient est conscient qu'il s'agit d'anxiété, il peut évidemment utiliser d'autres termes pour la décrire.

Ainsi un patient qui se présente en disant «Je suis stressé depuis toujours» n'est probablement pas un stressé mais un anxieux.

L'anxiété «ordinaire» ou état pathologique?

On s'accorde pour dire actuellement que l'on considère un problème psychologique comme pathologique lorsque les trois critères suivants sont rencontrés :

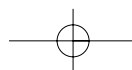
> Une **souffrance importante, disproportionnée** ;

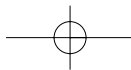
- > **De longue durée** (ici tout dépend de la source de l'anxiété : si elle est due à un événement spécifique, on prendra en compte le nombre d'heures où elle envahit l'esprit ; si elle est due à un contexte diffus ou s'il n'y a pas d'événement spécifique, une anxiété persistante de plus de 15 jours d'affilée peut être significative) ;
- > **Qui affecte défavorablement le fonctionnement social, relationnel et / ou physiologique.**

Ainsi une phobie des araignées ou des souris, ne sera pas considérée comme pathologique si elle n'empêche pas d'effectuer les tâches usuelles, et l'anxiété de l'étudiant en période d'examen sera considérée comme un trouble passager, à prendre en compte, mais non pathologique.

Une fois l'état anxieux pathologique déterminé, différentes formes peuvent être distinguées :

- > L'état anxieux (qu'il soit motivé ou non) survient **essentiellement en dehors des moments** où le sujet est confronté à la situation (anticipations ou ruminations) et cet état a tendance à envahir tous les instants de sa vie. On parlera alors d'**Anxiété Généralisée**.
- > L'état anxieux n'apparaît qu'**en présence d'un objet ou d'une situation** et cette réaction est soit démesurée soit non motivée. Cela peut concerner par exemple un ascenseur, une foule. Il peut aussi se manifester par une timidité excessive face à des inconnus, une peur du regard ou du jugement de l'autre. On parlera alors de **Phobies**.
- > L'état anxieux se manifeste plutôt par des **idées obsédantes** qui surviennent contre la volonté de l'individu et dont il perçoit fort bien le caractère absurde (par exemple la crainte d'étrangler son enfant). Ces idées obsédantes peuvent être accompagnées d'actes stéréotypés et répétitifs (compulsions) que le sujet ne peut s'empêcher de réaliser (par ex : se laver les mains). Dans ce cas, on parlera de **Troubles Obsessionnels Compulsifs ou TOC**.
- > Un état anxieux peut également se manifester **suite à un traumatisme**, notamment le





TSPT ou Trouble de Stress Post-Traumatique, mais également dans le stress aigu ou chronique.

- > Enfin, l'état anxieux peut apparaître sous des **formes fulgurantes et paroxystiques** comme un coup de tonnerre dans un ciel bleu. Très souvent, il se présente sous la forme d'angoisses somatisées (oppressions thoraciques intenses faisant penser à un infarctus). Ces états disparaissent spontanément au bout de quelques heures. On parlera alors d'**Attaque de Panique**.

L'anxiété secondaire à d'autres pathologies

> Pathologies somatiques

Quelques maladies peuvent entraîner des états anxieux chroniques comme l'hyperthyroïdie ou les troubles des surrénales. Certains états aigus peuvent être en relation avec une décompensation cardiaque.

Il ne faut donc pas s'étonner que le médecin demande une analyse sanguine en première intention.

> Affections psychiatriques

1. Stress pathologique (y compris conséquences du harcèlement moral)

2. Dépression

L'anxiété et l'angoisse accompagnent fréquemment la dépression.

Ces plaintes anxieuses peuvent masquer une dépression.

Un syndrome dépressif se caractérise par :

- La **dysphorie** : il s'agit souvent d'un état de tristesse mais elle peut également se manifester par un sentiment de mal être diffus ou de l'irritabilité.

- L'**anhédonie** : elle consiste en une perte d'intérêt et de plaisir dans les activités procurant habituellement du plaisir.

3. Psychoses

Des états anxieux sont fréquents au début de l'installation d'une psychose ou lors de la recrudescence de ces états. Ils correspondent à un état de malaise ressenti par l'individu qui perçoit la perte de son intégrité psychique (morcellement). Les psychoses se caractérisent souvent au début par : de la **bizarrie** (dans la schizophrénie), un **retrait**, de la **méfiance** excessive, une **anxiété** avec parfois des actes violents. Les hallucinations et le délire ne sont pas toujours perceptibles lors de la phase d'installation et ne sont pas la règle.

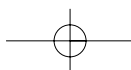
4. Usage et abus de certaines substances

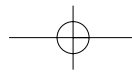
Nombre de substances courantes ou de drogues peuvent augmenter l'anxiété de leurs usagers. Le tabac et le café sont des psycho-stimulants. Le cannabis consommé au excès peut exacerber des états anxieux sous-jacents, de même que l'alcool. Enfin, les amphétamines et l'ecstasy peuvent déclencher de véritables attaques de panique.

5. Sevrage

Un sevrage insuffisamment assisté s'accompagne souvent d'un état anxieux ressenti comme très désagréable et qui est souvent la source même de l'échec de la tentative de sevrage.

L'anxiété apparaît tant dans l'arrêt tabagique que dans les désintoxications alcooliques ou de drogues (cannabis), ainsi que dans l'arrêt de somnifères et de calmants (benzodiazépines). Le pharmacien peut assister le médecin dans la mise en place du plan de sevrage comme lors des traitements de substitution chez les usagers d'opiacés.





1.2. LE STRESS

Introduction

Il est parfois difficile de distinguer le stress de l'anxiété, dans la mesure où toutes les personnes stressées présentent également une anxiété significative. Cependant l'inverse n'est pas vrai. D'ailleurs, il s'agit de processus neurophysiologiques totalement différents.

Enfin, il faut rappeler que si tout le monde est soumis à des stress divers, tout le monde ne va pas développer un stress pathologique. Il y a donc lieu de distinguer réaction de stress et processus (pathologique) de stress.

La **réaction de stress** est au départ une **réponse physiologique normale**. Devant un danger imminent, un animal, et donc aussi l'homme, va déclencher une réaction massive, globale et non modulable qui vise à lui assurer la survie, c'est la réaction **orthosympathique**. Cette réaction le prépare à attaquer ou fuir en augmentant le rythme cardiaque et respiratoire, en fermant les sphincters et en créant un afflux de sang vers les muscles, etc.. Si l'animal a la vie sauve, s'ensuit normalement la réaction inverse, dite **parasympathique** : les rythmes cardiaque et respiratoire se ralentissent, les sphincters se relâchent, le sang afflue à nouveau vers les téguments et une érection est possible. Ce mécanisme n'est, en lui-même, pas du tout nocif pour autant que la réaction orthosympathique soit toujours suivie d'une réaction parasympathique complète.

Le **processus de stress** s'enclenche, lorsque après une phase d'alerte qui déclenche la réaction orthosympathique, il n'y a pas de réponse (adéquate) possible. **L'animal ne peut ni attaquer, ni fuir**. Dans cette situation, l'ortho- et le parasympathique fonctionnent simultanément (et non successivement) pour prévenir un emballement du rythme cardiaque, une hypertension artérielle, un blocage rénal, etc...

Comme la réaction orthosympathique est jugulée, l'animal s'y adapte ; c'est pourquoi Selye parle de **Syndrome Général d'Adaptation**. Le grand mérite de H. Selye fût de montrer comment une surcharge déclenche un mécanisme physiologique de défense destiné à l'origine à mettre l'organisme en état de réagir rapidement et efficacement à une menace subite. Pendant un certain temps, l'organisme résistera. Puis arrivera fatalement l'épuisement, avec pour conséquence une déficience de la défense vis-à-vis des maladies. Ce syndrome général d'adaptation peut finalement conduire à une décompensation brusque, massive, comme un infarctus, une hémorragie méningée, un ulcère gastrique, un accident de voiture ou un suicide.

Le stress doit donc être pris très au sérieux.

Les symptômes du stress pathologique

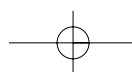
Le stress pathologique peut être **aigu** ou **chronique**.

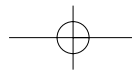
> **Stress aigu et stress post-traumatique (TSPT)**

Les stress aigus et les stress post-traumatiques surviennent suite à une situation grave où **l'intégrité de la personne** a été, ou aurait pu (ne fut ce qu'en imagination), être en danger. L'exemple le plus spectaculaire est un attentat ou un hold-up. Mais, de plus en plus, les cliniciens s'accordent pour estimer que l'atteinte de l'intégrité morale peut causer les mêmes dégâts. C'est le cas, par exemple, du harcèlement moral.

Le stress aigu se caractérise par le fait que :

1. Pendant l'événement traumatique (ou peu après) l'individu ait, soit un sentiment de torpeur, soit une réduction de la conscience de son environnement, soit une impression de déréalisation ou de dépersonnalisation, soit encore une amnésie dissociative ;
2. L'individu revit constamment l'événement ;





3. Il évite les situations rappelant le traumatisme ;
4. Il présente des symptômes anxieux persistants ou des manifestations neurovégétatives ;
5. Il est limité dans son activité de manière significative ;
6. Le trouble dure entre au minimum 2 jours et au maximum 4 semaines et se manifeste dans les 4 semaines après l'expérience traumatique.

L'état de stress post-traumatique se caractérise essentiellement par le caractère chronique du trouble :

1. Revécu intense et répétitif de l'événement traumatique (souvenirs, rêves, impressions de «comme si», etc.) ;
2. Evitement persistant des stimuli associés au traumatisme ;
3. Eoussement de la réactivité générale ;
4. Présence de symptômes persistants traduisant une activation neurovégétative ;
5. Limitation significative de l'activité ;
6. Le trouble persiste plus d'un mois.

> **Stress pathologique chronique**

L'état de stress pathologique chronique se caractérise par une extrême **fatigue** (97 % des plaintes) et des **troubles du sommeil avec éveils précoces vers 4 heures du matin** (90 % des cas)(mais cela peut aussi être le cas lors d'un état dépressif majeur). Outre la fatigue persistante malgré le repos et le réveil matinal précoce, les symptômes les plus fréquents sont : bruxisme¹, douleur au niveau de la nuque ou des mâchoires (et moins au niveau du dos) accompagnée parfois de céphalées, de pyrosis, de diarrhées ou de selles molles, de sudations profuses au réveil, d'amaigrissement récent sans régime, de modifications de la libido.

Les personnes stressées demandent rarement à leur médecin de les déclarer en incapacité de travail (si ce n'est pour une très courte durée, de quoi souffler) et c'est un paradoxe.

¹ Habitude de serrer ou de grincer les dents

Très rapidement, la personne stressée mettra en avant plan **une cause situationnelle** (souvent le travail) et se décrira comme quelqu'un qui n'est pas particulièrement anxieux mais plutôt perfectionniste.

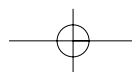
Généralement, la personne stressée aime son travail et est (ou a été) estimée de sa hiérarchie. Mais, suivant la définition de la loi du Bien-Etre au travail, il présente les symptômes suivants :

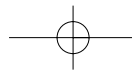
1. un état de **tension persistante**, perçu **négativement** (on éliminera donc les états transitoires ou les vécus positifs) ;
2. l'individu est ou se sent **incapable (ou plus capable) de répondre adéquatement** aux exigences de la tâche ;
3. cette inadéquation peut avoir des **conséquences** significatives ;
4. et qui s'accompagnent de **dysfonctionnements** au niveau physique, psychique et social.

Le **Burn-out** est une forme particulière de stress pathologique. Il apparaît souvent chez des travailleurs qui sont en contact avec du public, qui sont obligés d'œuvrer en équipe ou sont responsables d'une équipe. Il s'agit d'un processus de très longue durée, mais extrêmement destructeur (certains parlent de « mэрule émotionnelle ») qui se développe à partir de réactions adaptatives absolument normales mais qui se répètent indéfiniment et gangrènent peu à peu toutes les sphères de l'existence relationnelle et sociale. Il faut noter que le Burn-out touche tout particulièrement le corps médical et soignant.

Réactions adaptatives :

- > Etre plus résistant à la souffrance en se protégeant des émotions ;
- > Moins s'impliquer personnellement ;
- > Etre plus réaliste dans ses ambitions.





Si ce mécanisme se répète cela aboutit à un **processus envahissant** :

- > S'immuniser contre les émotions, y compris les positives (joie, plaisir) (anhédonie avec persistance de l'intérêt pour les activités pouvant procurer du plaisir) ;
- > Tenir les autres à distance en les considérant comme des pions, devenir cynique ;
- > Se mésestimer, être démotivé.

Comme la personne en Burn-out n'a pas l'aspect d'une personne déprimée et qu'au contraire, elle conserve très longtemps une apparence normale voire souriante, il est fréquent de passer à côté du diagnostic. Néanmoins, les spécialistes ont tendance à considérer le Burn-out comme une forme de dépression grave cachée ou dépression souriante.

La mesure d'urgence pour une personne souffrant de stress pathologique consiste à écarter le patient de la cause de sa pathologie pendant le temps nécessaire.

Le stress secondaire à d'autres pathologies

> Affections somatiques

Des **causes organiques** peuvent évoquer un syndrome de stress se manifestant soit par de **l'anxiété** soit par de **la fatigue** ; les maladies en cause sont : une infection virale à bas bruit, une anémie, un manque d'électrolytes ou de vitamines, des endocrinopathies (diabète, thyroïde), des pathologies malignes, des insuffisances parenchymateuses, de la fatigue chronique*, de la fibromyalgie, etc. (voir annexe 4)

Une analyse de sang par le médecin (de famille) peut donc être indiquée.

La **fatigue** est une réponse physiologique naturelle et réversible à un effort spécifique

identifiable. Dans la fatigue simple, la cause est toujours identifiable et explicable physiologiquement. De plus, cette réaction est réversible : il suffit de dormir et se reposer suffisamment.

- * Le syndrome de **fatigue chronique**, associé souvent à la fibromyalgie, peut être confondu avec un syndrome de stress pathologique puisque les symptômes physiques se superposent (fatigue et douleurs musculaires) et que de plus en plus, on considère le stress comme un facteur étiogénique du syndrome de fatigue chronique. Il se différencie cependant du stress pathologique par l'intensité de la fatigue qui est particulièrement invalidante et souvent par des douleurs musculaires et articulaires importantes.

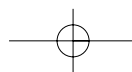
> Affections psychiatriques

1. L'anxiété

En ce qui concerne la différence entre le stress pathologique et les différents syndromes anxieux, on observe que les anxieux ont souvent une prédisposition pour l'anxiété (personnalité anxieuse). Leurs plaintes sont souvent plus localisées et en relation avec la source de leur angoisse et, dans le discours, davantage d'incertitude et de crainte de l'échec sont exprimées ; alors que chez les stressés, la situation est d'emblée présentée sans issue. Enfin, les personnes anxieuses ont davantage de troubles d'endormissement alors que les personnes stressées s'endorment bien mais se réveillent vers 4 heures du matin.

2. La dépression

Ce qui différencie le stress pathologique de la dépression, c'est le maintien d'intérêt pour les activités procurant habituellement du plaisir ; par contre, dans la dépression, on ne prend plus aucun plaisir à ce genre d'activités. En terme de dysphorie, le patient déprimé exprimera assez souvent de la tristesse alors que la



personne stressée mettra l'accent sur son irritabilité.

3. Les conséquences du harcèlement moral

Il existe peu d'études cliniques sur les conséquences psychopathologiques du harcèlement moral. Néanmoins, les premières analyses réalisées à la Clinique du Stress (Belgique 2005) semblent montrer l'effet extrêmement traumatique d'un vécu de harcèlement moral sur l'équilibre mental d'un individu. L'incapacité de travail est généralement de longue durée. Ces patients ne sont souvent aptes à porter plainte que de très nombreux mois après le début de l'incapacité de travail (reviviscence du traumatisme).

Les décompensations les plus observées sont :

- > Syndrome aigu **d'anxiété généralisée** ;
- > Syndrome **dépressif majeur** avec idéation suicidaire ;
- > Syndrome de **stress post-traumatique** (pour autant que l'on accepte la menace grave de l'intégrité morale comme un traumatisme) avec cauchemars et pensées récurrentes et une véritable phobie à s'approcher du lieu de l'agression morale vécue ;
- > Evolution vers des **états psychotiques** paranoïdes.

4. Les troubles du sommeil

Voir paragraphe suivant.

1.3. L'INSOMNIE

Introduction

Structure du sommeil :

Le sommeil normal compte 4 à 6 cycles. Un cycle comporte quatre phases :

- > **Phase 1 (la phase d'endormissement)** : passage de l'état d'éveil à l'état de sommeil. Le dormeur se prépare à s'endormir. Il s'agit en réalité d'un degré supérieur de détente ;
- > **Phase 2** : après environ 15 minutes, on entre dans un **sommeil léger** ;
- > **Phases 3 et 4** : le sommeil se fait plus profond, après environ 30 minutes : phase de **sommeil profond**. Le dormeur peut difficilement être réveillé. Fonction : utile pour le rétablissement physique.

Progressivement, le sommeil devient moins profond. Le dormeur entre dans le **sommeil REM**, qui doit son nom aux mouvements oculaires rapides caractéristiques (Rapid Eye Movements). Egalement appelé sommeil paradoxal, il dure environ 10 minutes. Cette période est marquée par une activité intense du cerveau. On rêve, on dort moins profondément et on se réveille quelques instants. En fonction du nombre de cycles, il est donc normal de se réveiller plusieurs fois durant son sommeil. Elle est utile pour le rétablissement psychologique. Au début de la nuit, le sommeil est surtout profond et rarement paradoxal. Plus tard, à compter du troisième cycle, cet équilibre s'inverse au profit du sommeil REM d'où l'importance des 4 premières heures de sommeil.

Facteurs qui influencent le sommeil

1. L'âge

Il existe une influence de l'âge sur la structure du sommeil (les bébés dorment la plus grande partie de la journée, à l'inverse des

personnes âgées).

2. Les différences individuelles

On différencie des grands et des petits dormeurs ce qui provoque souvent des erreurs quant au nombre d'heures de sommeil nécessaire.

3. L'activité diurne

Le sommeil est le reflet de la journée : toute personne qui reste active tard le soir ne doit pas s'attendre à s'endormir directement. Une personne qui passe sa journée à se torturer l'esprit sans grand résultat aura probablement aussi un sommeil agité.

4. La faculté de se détendre

Le sommeil est une phase normale après la détente (à cet égard, il convient de constater qu'il est important pour le patient d'apprendre à se détendre, le sommeil vient ensuite naturellement ; tout est une question d'initier la détente (physiologique et psychologique)).

5. Les médicaments et l'alcool

Certains médicaments et l'alcool ont des effets sur le sommeil (par exemple, dans le cas de l'alcool, endormissement plus rapide mais durée du sommeil réduite).

Définition

L'insomnie est définie comme une difficulté d'endormissement et / ou une mauvaise qualité de sommeil et / ou un sommeil non réparateur, s'accompagnant de conséquences diurnes négatives.

Le problème peut être exprimé par une difficulté d'initiation du sommeil (c'est-à-dire le besoin de plus de 30 minutes pour s'endormir), de maintien du sommeil (dans le cas de réveils fréquents pendant la nuit) ou de réveil matinal trop tôt. On parle de pseudo-insomnie lorsqu'un patient

se plaint d'insomnie mais qu'il n'y a pas de conséquences diurnes.

Une insomnie qui dure plus de trois semaines est considérée comme de longue durée.

Causes d'insomnie

1. Affections graves

1.1 Maladies spécifiques du sommeil : syndrome d'apnée, narcolepsie².

Les patients atteints du **syndrome d'apnées du sommeil (SAS)** ne se plaignent généralement pas d'insomnie mais sont gênés par de la somnolence en journée. Les céphalées matinales sont également fréquentes. Bien souvent, **l'hétéroanamnèse** met en évidence le ronflement puissant. En outre, le patient a souvent un excès de poids ou de l'hypertension.

Le pharmacien orientera le patient vers son médecin.

1.2 Affections psychiatriques

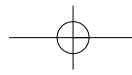
Dans le cas de psychose, notamment lors des décompensations maniaques, dans le trouble bipolaire, les besoins en sommeil sont nettement réduits (p. ex. le patient se sent parfaitement reposé après seulement 3 heures de sommeil).

Les troubles du sommeil constituent un facteur de risque de **suicide** en cas de dépression. Il convient d'y être attentif et de renvoyer le patient à la consultation médicale en cas de pensée suicidaire.

1.3 Affections somatiques

Une hyperthyroïdie ou une intoxication grave peut entraîner de l'insomnie.

²Accès de courte durée (15 min) de sommeil irrépressible, allant de pair avec une diminution de tonus musculaire entraînant une immobilité passagère



2. Autres affections

2.1 Les **problèmes psychosociaux (deuil, conflit relationnel, stress, etc.)** peuvent conduire à se torturer l'esprit, à ne pas pouvoir se détendre, à avoir peine à s'endormir.

2.2 Le **conditionnement** apparaît déjà après 2 à 3 semaines. Par ce mécanisme, le lit est de plus en plus considéré comme «le lieu où je ne parviens pas à fermer l'œil». L'endormissement de plus en plus difficile conduit le patient à accorder beaucoup d'attention à toutes sortes de signaux qui indiquent, selon lui, qu'il va rester éveillé longtemps cette nuit encore. Cette dynamique débouche sur l'anticipation de l'anxiété de ne pas pouvoir dormir. Ces deux mécanismes créent un cercle vicieux de pensées angoissantes et de tension, qui empêchera le patient de trouver le sommeil.

2.3 Les **affections psychiatriques mineures** (troubles de l'anxiété et de l'humeur, dépression non suicidaire, etc.).

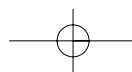
Les troubles du sommeil dans la **dépression** se caractérisent par un réveil prématuré. Des troubles de l'endormissement, des réveils multiples, des cauchemars (angoissants) et une hypersomnolence peuvent également être observés chez les patients dépressifs. Bien souvent, la dépression s'accompagne d'un sommeil REM accru ou d'un sommeil REM anticipé. Dès lors, les patients se plaignent parfois davantage de rêves ou de cauchemars. Contrairement à la plupart des autres situations dans lesquelles l'insomnie survient, la fatigue ressentie par les patients dépressifs n'augmente pas mais diminue au fil de la journée. Enfin, si l'insomnie s'accompagne d'autres plaintes, parfois imprécises, il convient également de penser à une dépression masquée.

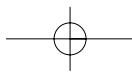
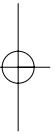
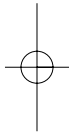
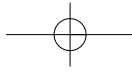
2.4 Toute **perturbation du rythme jour/nuit** peut avoir une influence néfaste sur le sommeil (ex. : travail posté, décalage horaire, hospitalisation, mauvaise hygiène du sommeil, etc...).

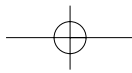
2.5 Les troubles du sommeil peuvent être causés par des **substances psychotropes ou des médicaments** (causes iatrogènes)

- alcool, caféine, théine, nicotine, produits psychoexcitants, drogues illicites ;
- bêtabloquants (surtout lipophiles), médicament stimulant la satiété (sibutramine), hormones thyroïdiennes, bêta-mimétiques, diurétiques et corticostéroïdes, certains antidépresseurs.

2.6 Le syndrome des jambes sans repos (**restless legs syndrome**) et le mouvement involontaire des jambes (**periodic limb movement disorder**) (sensations désagréables dans les jambes, augmentation des troubles du mouvement au repos, diminution en mouvement, observation d'un rythme circadien) sont des symptômes spécifiques qui peuvent indiquer des maladies typiques du sommeil.



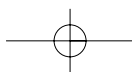


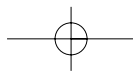
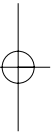
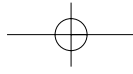


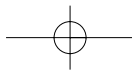
chapitre 2

**PRISE EN CHARGE
MÉDICAMENTEUSE**

MÉDICAMENTEUSE







CHAPITRE 2

PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE

2.1. PRÉAMBULE

Lorsqu'un anxiolytique, un sédatif ou un hypnotique s'avère nécessaire, la préférence est donnée le plus souvent à une benzodiazépine étant donné que ces médicaments sont aussi efficaces que d'autres substances tels les barbituriques par exemple, et peu toxiques en cas de surdosage. Ceci n'empêche que l'indication doit être bien établie, la posologie maintenue aussi basse que possible et la durée du traitement limitée **autant que possible à une semaine au maximum**. Les substances apparentées aux benzodiazépines (zaléplone, zolpidem, zopiclone) ne semblent pas plus avantageuses que les benzodiazépines. Afin d'optimiser l'usage, la forme galénique et le conditionnement peuvent avoir leur importance.

Conditionnement

Certaines firmes mettent sur le marché des **petits** conditionnements qui ont un intérêt non négligeable pour limiter le risque de dépendance. (Voir tableau 1 en annexe)

Forme galénique

L'option des gouttes permet au médecin et au patient de mieux gérer la prise vers la dose minimale efficace. Cette forme galénique peut s'avérer utile pour la diminution progressive de la dose et lorsque les patients ont des difficultés de déglutition.

La restriction est cependant d'usage chez certains patients (patients âgés, patients ayant des troubles de la vision ou des troubles moteurs, etc...). Il faut

aussi informer le patient de la nécessité du respect scrupuleux de la posologie.

Lors de l'utilisation de comprimés, une bonne sécabilité est idéale. L'utilisation de comprimés oblongs sécables rend la division plus aisée pour le patient.

Intérêt de la préparation magistrale

La préparation magistrale peut, à ce stade, être intéressante pour le prescripteur (et éventuellement suggérée par le pharmacien), elle permet en effet :

- > Une souplesse de dosage, avec une possibilité de délivrer la dose minimale efficace, et un intérêt majeur dans la mise en place et le suivi d'un sevrage (v. ce chapitre).
- > Une adaptation personnalisée de la durée du traitement. La prescription d'un nombre limité de gélules est un frein à l'induction d'une dépendance.
- > La préparation magistrale est un médicament personnalisé qui peut éviter l'automédication.
- > Possibilité de prescrire un placebo (ex : flavogélules (1) FN VI (non remboursé), grisogélules(2) FM 3 (remboursé)).

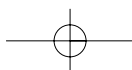
(1) Flavogélules

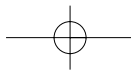
Riboflavine 1 mg
Mannitol qs pf 1 gélule dt....

(2) Grisogélules

Charbon adsorbant 5 mg
Lactose* ad 100 mg
qs pf 1 gélule dt...

(*) le lactose peut être avantageusement remplacé par du mannitol.





Si l'identification par une couleur s'avère intéressante, des gélules colorées sont sur le marché ou un colorant peut être ajouté dans la masse (ex : riboflavine). Les benzodiazépines disponibles pour la préparation magistrale sont : bromazépam, clorazépate dipotassique, diazépam, lorazépam, lormétazepam, oxazépam et prazépam.

Benzodiazépines et effet placebo

Un placebo est une substance dépourvue de propriétés pharmacodynamiques (du latin : placebo : je plairai).

Dans un essai double aveugle (ni le médecin, ni le patient ne sont informés de ce qui est réellement administré), la substance inactive (souvent du lactose ou du sérum physiologique) est présentée dans un conditionnement identique à celui du produit testé et délivré à l'un des deux groupes de malades qui participent à l'essai, ce groupe étant dit « placebo ». L'effet thérapeutique observé dans ce groupe est nommé « effet placebo ».

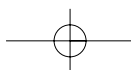
Un exemple concret : vous avez mal à la tête, vous prenez un antidouleur et dix minutes plus tard, bien que la substance n'ait pas encore eu le temps d'agir, vous vous sentez déjà mieux. C'est l'effet placebo qui s'exerce et il ne s'agit pas simplement d'une vue de l'esprit.

Il est en effet bien visible en imagerie cérébrale comme en témoigne une étude récente effectuée à l'université de Michigan, USA (Wager, 2005) où des chocs thermiques ou électriques ont été administrés à des volontaires tout en repérant les zones cérébrales mobilisées par la douleur (notamment le thalamus et le cortex sensorimoteur). Les expérimentateurs ont ensuite recommencé le repérage de ces zones après avoir enduit le lieu d'application de la stimulation douloureuse d'une « nouvelle crème » censée diminuer la douleur. En fait, une partie des volontaires a reçu une composition totalement inerte. Résultat : dans ce groupe, les zones de la douleur se révélaient moins activées que

lors de la première expérience, l'effet placebo de la crème miracle jouant donc sur la perception de la douleur.

Selon une explication récente, cet effet serait lié à la capacité de l'esprit de déclencher un état psychosomatique proche de l'effet attendu d'une expérience de mieux être. Autrement dit, une forte attente se rapportant aux effets d'une expérience donnée (par exemple la conviction qu'un médicament "marchera") pourrait modifier l'état somatique d'une personne par l'activation des traces laissées par une expérience de mieux-être vécue précédemment. De cette manière, on peut comprendre comment une personne manifeste des signes objectifs de guérison et pourquoi dans certains cas, l'esprit guérit le corps.

Le pharmacien par ses conseils et l'approche du médicament qu'il entreprend avec le patient peut influencer sur la conviction que le traitement va réussir (conditionnement). C'est également vrai avec les benzodiazépines où une telle approche peut vraisemblablement optimiser l'effet thérapeutique et donc, limiter un emploi abusif.



2.2. PRISE EN CHARGE MÉDICAMENTEUSE DE L'ANXIÉTÉ

Dans les troubles anxieux, il y a lieu de rechercher de quel type d'anxiété il s'agit : angoisse généralisée, phobie ou trouble panique.

Dans toutes ces formes d'angoisse, la préférence doit être accordée à une prise en charge non médicamenteuse en raison de l'efficacité du traitement et de l'absence d'effets indésirables.

Ces interventions sont à préférer chez les patients motivés, étant donné qu'elles semblent aussi apporter une amélioration à long terme.

Certains médecins de famille sont formés pour une prise en charge non médicamenteuse des formes légères des troubles dûs à l'anxiété.

Quand l'anxiété ou les angoisses sont récurrentes, chroniques, l'aide d'un spécialiste est nécessaire.

L'accès limité au traitement non médicamenteux est un problème en pratique (listes d'attente dans les centres de santé mentale, coût chez les thérapeutes indépendants).

Les médicaments n'ont qu'une place limitée dans le traitement de l'anxiété.

Cependant, les benzodiazépines restent une indication majeure des états anxieux.

Des études cliniques correctement conduites montrent que les benzodiazépines sont efficaces dans toutes les formes d'anxiété.

Leur grand avantage est que, contrairement aux médicaments comme les antidépresseurs ou la buspirone, elles agissent immédiatement. Étant donné que l'anxiété est le plus souvent un problème permanent, l'effet anxiolytique devra aussi s'exercer pendant la journée. Cela signifie que ce seront surtout les effets sédatifs qui poseront des problèmes, et que la conduite de véhicules ou l'usage de certaines machines en seront compromis. Le problème le plus important reste toutefois la durée du traitement. Étant donné que la plupart des troubles anxieux persistent plusieurs mois à plusieurs années malgré

un traitement adéquat, les benzodiazépines seront souvent utilisées pendant une période prolongée, et une dépendance physique et psychique apparaîtra après quelques semaines.

Anxiété généralisée

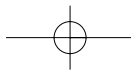
Les médicaments discutés ont été principalement étudiés chez des patients souffrant de trouble anxieux généralisé sans dépression associée. Dans bon nombre d'études, la réponse au placebo est frappante et peut s'élever à plus de la moitié des patients.

Les **benzodiazépines** sont efficaces dans le trouble anxieux généralisé. L'effet est rapide mais semble diminuer après quelques semaines. Vu les risques d'effets indésirables (troubles de la mémoire, effets sédatifs avec risque d'accident, effet rebond et dépendance), la durée de traitement doit être la plus courte possible, tout au plus une à deux semaines. Cependant, étant donné que la plupart des troubles anxieux persistent des mois, voire des années, les benzodiazépines sont souvent utilisées de façon prolongée et sont à l'origine d'une dépendance psychique et physique.

En cas de trouble anxieux généralisé, il est préférable d'utiliser **une benzodiazépine avec une durée de demi-vie plus longue** en raison du risque moindre de symptômes de sevrage. Aucune différence d'efficacité n'a été constatée entre les produits possédant une durée de demi-vie plus longue.

La **buspirone** est efficace en cas de trouble anxieux généralisé à partir d'une dose journalière de 30 mg. L'efficacité n'est perceptible qu'après 2 à 3 semaines. La buspirone entraîne plus d'effets indésirables neurologiques et gastro-intestinaux que les benzodiazépines, mais le risque de sédation et de dépendance est plus faible.

La buspirone agit surtout sur les symptômes psychiques de l'anxiété, tandis que les benzodiazépines agissent surtout sur les symptômes psychi-



ques et somatiques. Des études comparatives n'ont pas fourni de preuves convaincantes d'une différence d'efficacité entre la buspirone et les benzodiazépines en cas de trouble anxieux généralisé.

Les **antidépresseurs** : pour certaines formes de pathologies anxieuses, comme par exemple les attaques de panique, certains antidépresseurs (ISRS) se sont révélés être indiqués. Leur effet n'apparaît qu'après quelques semaines et les effets indésirables sont souvent à l'origine de l'arrêt du traitement.

Certains **β-bloquants** (à faible dose) peuvent atténuer les symptômes somatiques d'anxiété (tremblements et palpitations), mais ils n'ont pas été étudiés dans le trouble anxieux généralisé.

Certains **neuroleptiques** ont également des propriétés anxiolytiques mais ils entraînent trop d'effets indésirables (effets extrapyramidaux aigus ou dyskinesies tardives) pour être utilisés comme médicaments de première intention.

L'**hydroxyzine** n'a pas été suffisamment étudiée pour pouvoir déterminer sa place dans le traitement du trouble anxieux généralisé.

Phobie

En ce qui concerne les phobies, seule l'efficacité du **traitement non-médicamenteux** a été démontrée (thérapie comportementale d'exposition et thérapie cognitive) et constitue le premier choix.

Si l'anxiété ou la phobie est purement réactionnelle, on s'orientera vers un **anxiolytique de moyenne durée d'action**. Les benzodiazépines restent une indication majeure de situations sporadiques ou exceptionnelles telle la phobie de prendre l'avion ; toutefois, le traitement de fond reste la thérapie cognitivo-comportementale.

Les médicaments les mieux étudiés sont les benzodiazépines (clonazépam, alprazolam et bro-

mazépam) et les ISRS (paroxétine, fluvoxamine, sertraline et venlafaxine). Il n'existe pas d'études comparatives entre les différentes interventions. Lors du choix du traitement, les facteurs pris en compte sont les mêmes que pour l'anxiété généralisée. L'efficacité des antidépresseurs tricycliques et de la buspirone n'a pas été suffisamment étudiée pour cette indication. Certains **β-bloquants** peuvent avoir un effet favorable sur le trac en public.

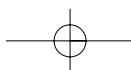
Trouble panique

Dans le **trouble panique**, la **thérapie cognitive comportementale** et en particulier la thérapie d'exposition et de gestion de la panique paraissent efficaces. Les **benzodiazépines** (alprazolam, clonazépam, diazépam et lorazépam), les **antidépresseurs** tricycliques (imipramine et clomipramine) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline) sont également efficaces. Des études contrôlées comparant les différents groupes de médicaments font malheureusement défaut, de telle sorte qu'il n'est pas possible de se prononcer sur le traitement le plus efficace. Ici aussi, le médecin tiendra compte dans le choix du traitement des critères mentionnés pour l'anxiété généralisée.

La buspirone et les β-bloquants ne sont pas efficaces dans le trouble panique.

L'efficacité de la phytothérapie n'est pas suffisamment étayée. Il n'existe pratiquement pas d'étude contrôlée sur l'utilisation de neuroleptiques dans les troubles anxieux, ce qui ne permet pas de déterminer leur place.

La prescription systématique de médicaments lors de l'instauration d'un traitement non médicamenteux fait l'objet de discussions. Des indices suggèrent plutôt un effet néfaste. De même, l'association courante de benzodiazépines lors de l'instauration d'un traitement par des antidépresseurs n'est pas étayée et doit donc être évitée, chaque fois que possible.



Chez les enfants souffrant de troubles anxieux, la préférence doit être accordée au traitement non médicamenteux. Exceptionnellement, des médicaments sont associés au traitement non médicamenteux. Ce sont les ISRS qui sont les plus expérimentés. Leur utilisation chez les enfants impose toutefois la plus grande prudence et la prescription de ces médicaments à cette tranche d'âge devrait être réservée aux pédopsychiatres. En effet, chez les enfants dépressifs, un risque augmenté de suicide a été signalé en cas d'utilisation d'ISRS (paroxétine) et de la venlafaxine. Il s'ensuit que ces médicaments ne peuvent être recommandés dans cette tranche d'âge que sous accompagnement et évaluation continue, en combinaison avec une thérapie cognitive comportementale.

2.3. PRISE EN CHARGE DU STRESS

Stress aigu ou post-traumatique

En urgence (home jacking, car jacking, incendie, attaques à main armée, accident,.....) indépendamment du déplacement de la victime vers un lieu calme et l'accompagnement, l'administration de lorazepam (sous forme Expidet) ou de diazepam en IM est indiquée.

L'administration d'une benzodiazépine à longue durée d'action (diazepam) est recommandée de même qu'une benzodiazépine hypnotique afin de favoriser le sommeil.

L'évolution vers un syndrome de stress post-traumatique (TSPT) doit être évaluée par le médecin dans les 48 à 72 h.

Si la symptomatologie augmente, la consultation d'un psychologue est recommandée ainsi que le maintien du diazepam et la diminution de l'hypnotique.

Si la symptomatologie n'augmente pas, l'arrêt progressif des benzodiazépines par palier de 5 jours est recommandé (voir chapitre 4).

Stress pathologique chronique, conséquences du harcèlement, TSPT à long terme

Lorsque le stress est devenu chronique, les benzodiazépines risquent d'être utilisées sur une longue période ; elles sont à éviter tant pour l'anxiété que pour l'insomnie. Les troubles du sommeil sont souvent caractérisés par un endormissement facile mais un réveil à 4h00 du matin. Les somnifères sont inadéquats dans ce cas.

La molécule de premier choix est la trazodone, à débiter par une demi-dose d'habitude (50 mg). Il ne faut pas s'attendre à une amélioration significative du sommeil avant deux mois.

Il est à noter que l'incapacité de travail d'un stressé chronique est très souvent de longue durée et qu'il est possible que durant les 4 à 6

premières semaines, le patient se plaint d'hy-persomnie (14 à 18h/j) (récupération de la dette énergétique due au stress). Le patient peut se plaindre :

- > de sudation profuse au réveil due à l'activation neurovégétative et aggravée par les ISRS. (réversible par diminution du stress et habitude au ISRS) ;
- > de troubles de la concentration et de la mémoire (consécutifs à l'incapacité de travail, apparaissant après 6 à 8 semaines et réversible à 100%) ;
- > de cauchemars récurrents (nécessitant un suivi par un psychothérapeute).

2.4. PRISE EN CHARGE DE L'INSOMNIE

La médication

Le choix de prescrire ou non une médication dépend des facteurs suivants :

la **cause** de l'insomnie

Il existe de très nombreuses causes de troubles du sommeil. Aussi il y a lieu de faire le diagnostic s'il s'agit d'un trouble primaire (pas de pathologie associée responsable du trouble) ou d'un trouble secondaire (existence d'une pathologie associée responsable du trouble).

la **sévérité** de l'insomnie

Ou plus pratiquement encore : quelles sont les répercussions diurnes (sociale, professionnelle, familiale, personnelle) du manque de sommeil et quel est le niveau de diminution de la qualité de vie du patient ?

la **durée** de l'insomnie :

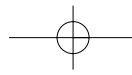
aiguë (dure depuis moins de 3 semaines) : médication uniquement dans les cas aigus et temporaires (décès inattendu, etc...) ;

chronique (dure depuis plus 3 semaines) : aucune médication en raison du conditionnement et du risque d'accoutumance et de dépendance.

Avertissement : si l'option du traitement médicamenteux est envisagée, le patient devrait être informé du fait qu'elle n'est pas curative mais palliative.

L'approche médicamenteuse requiert des conditions strictes dont le patient doit être explicitement informé :

- > il s'agit d'une solution temporaire de courte durée ;
- > un calendrier est établi pour la durée d'utilisation ;
- > dès la première prescription, médecin et patient conviennent du moment et de la



manière dont la médication sera arrêtée (ce faisant, l'on évite le piège dans lequel tombe le patient qui, satisfait du résultat obtenu, demande une nouvelle prescription) ;

- > **l'utilisation quotidienne doit être évitée** ;
- > enfin, la médication sera remplacée par une approche non médicamenteuse (conseils en matière de sommeil, etc...).

Médicaments qui agissent sur le sommeil

Les somnifères ou hypnotiques (benzodiazépines à moyenne durée d'action et substances apparentées)

Ils sont très actifs, permettent un prompt endormissement et évitent les réveils en cours de nuit en fonction de leur pharmacocinétique (demi-vie, absorption, diffusion, élimination) ; ils ont des caractéristiques pharmacodynamiques différentes. Le choix de l'hypnotique devrait donc être guidé par le type de plaintes d'insomnie.

La recherche pour trouver un hypnotique idéal continue et a abouti au développement de plusieurs substances «non benzodiazépines». La zopiclone, une cyclopyrrolone, le zolpidem, une imidazopyridine, de même que le zaleplone sont trois exemples récents.

L'étiquette «non benzodiazépines» constitue une distinction clinique et non pas pharmacodynamique, puisque ces substances agissent également au niveau des récepteurs gabaergiques, mais y possèdent des sites d'action distincts de ceux des benzodiazépines.

En fait, une nouvelle classification qui regroupe l'ensemble des benzodiazépines et des substances apparentées dans une classe unique d'agonistes des récepteurs à benzodiazépines (ARBs) a été proposée.

Tous les somnifères et hypnotiques ont cependant des inconvénients :

- > effet en journée : influence néfaste sur les capacités de conduite (accidents de la route),
- > tolérance ou accoutumance apparaissent

après deux semaines,

- > dépendance physique et psychique,
- > effets indésirables potentiels : chutes, troubles cognitifs, etc...
- > interaction clinique possible avec d'autres médicaments et l'alcool,
- > ils réduisent le sommeil profond à ondes lentes et le sommeil paradoxal.
- > ils peuvent provoquer de l'amnésie rétrograde (v. plus loin),
- > ils peuvent induire un effet paradoxal (excitation en place de sédation), en particulier chez les personnes âgées, les enfants et les usagers de drogue.

Quel produit choisir et pourquoi ?

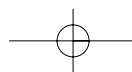
- > durée d'action intermédiaire (type lormétazépam, loprazolam ou témazépam), celles à courte durée provoquant des "rebonds", des réactions paradoxales et des manifestations de sevrage plus fréquentes et plus sévères ; celles à longue durée ayant un effet prolongé sur la journée ;
- > les substances apparentées (zolpidem, zopiclone, zaleplone) ne présentent pas d'avantage très marqué. Ces substances ainsi que les benzodiazépines à courte durée d'action provoquent, toutefois, moins de somnolence diurne ;
- > dosage le moins élevé possible ;
- > pas plus d'une semaine ;
- > le plus petit conditionnement.

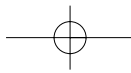
Les anxiolytiques

Certains patients ayant des troubles du sommeil réagissent parfois mieux à des anxiolytiques à longue durée d'action (type diazépam) qu'à des hypnotiques.

Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sédatifs comme l'amitriptyline, la doxépine, le trazodone, la miansérine, la maprotiline, prescrits à faible dose comme hypnotique au moment du coucher, peuvent favoriser positivement le sommeil.





Les inconvénients majeurs de ces substances sont les effets secondaires dus à leur action anticholinergique et l'aggravation des myoclonies nocturnes.

En outre, la plupart diminuent le sommeil REM.

Les antidépresseurs sont essentiellement indiqués chez les patients présentant des antécédents de dépression, des dysthymies et certains troubles anxieux (trouble anxieux généralisé par exemple). Il y a peu de recherche concernant l'efficacité des antidépresseurs sédatifs dans l'insomnie primaire.

Les antipsychotiques

Ils n'ont pas d'effets caractéristiques sur le sommeil mais la plupart des antipsychotiques ont tendance à réduire l'éveil et à augmenter le sommeil.

Les barbituriques

Les barbituriques et leurs dérivés (comme le méprobamate) sont exclus (effets secondaires et risque d'intoxication).

La mélatonine³

La seule évidence scientifique concerne son utilité pour le décalage horaire ; des questions subsistent quant aux effets et à la sécurité en cas d'utilisation prolongée.

L'hydroxyzine et les antihistaminiques à effet sédatif

Aucune de ces substances ne devraient faire l'objet de prescription ou de délivrance pour cette indication.

Le suivi

Il appartient au médecin généraliste et au pharmacien de surveiller l'approche médicamenteuse afin d'éviter toute utilisation chronique : après chaque prescription⁴, le pharmacien doit

orienter le patient vers une consultation de suivi qui devrait être prévue dans la semaine.

Si la situation de crise initiale est passée et/ou si la pression pathologique est maîtrisable, la cause de l'insomnie est traitée par une approche non médicamenteuse.

Si le patient n'a pas ou peu réagi au traitement médicamenteux après une semaine : renvoi chez le médecin pour réévaluation du diagnostic et de l'approche des symptômes + renvoi éventuel pour raisons thérapeutiques ou diagnostiques.

NB :Utilisation abusive par les héroïnomanes

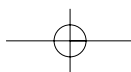
Le flunitrazépam est la benzodiazépine utilisée abusivement par les héroïnomanes.

De fait, et d'une façon encore mal expliquée, cette molécule peut induire chez les usagers d'opiacés des effets paradoxaux tels grande agitation, crise de violence et d'agressivité.

Il existe d'autres indications des benzodiazépines (voir annexe 2).

³Au 1/4/2006, n'est pas disponible en Belgique comme médicament

⁴Lorsque l'usage chronique n'est pas indiqué



2.5. LA PHYTOTHÉRAPIE DANS L'ANXIÉTÉ ET L'INSOMNIE⁵

CONTEXTE MEDICAMENTS ET PREPARATIONS A BASE DE PLANTES

En Belgique, nous disposons de préparations à base de plantes. Une notification comme supplément alimentaire et un enregistrement comme médicament sont possibles pour la *Valeriana officinalis* ou la valériane (racine) et la *Passiflora incarnata* ou passiflore (herbe).

La distinction entre un supplément alimentaire et un médicament enregistré n'est pas claire à première vue. Tout médicament doit être enregistré et donc, disposer d'un dossier d'enregistrement qui garantit la qualité, l'efficacité et la sécurité du médicament. La présence d'une **notice officielle** constitue une caractéristique importante pour les médicaments. Dans cette notice, le patient trouve des informations validées sur ce qui est connu au sujet de la (les) plante(s) utilisée(s). Les médicaments enregistrés sont à préférer par rapport aux suppléments alimentaires en pharmacie. Les médicaments suivants contiennent de la valériane, en combinaison ou non avec d'autres plantes : Dormiplant®, Natudor®, Relaxine®, Songha® et Valerial®. La passiflore se retrouve dans Sedanxio® et Sedinal®. Tant la passiflore que la valériane sont présentes dans Seneuval®.

Huit autres plantes entrent en ligne de compte pour le traitement de la nervosité et des troubles du sommeil. Nous nous limiterons ici à la valériane et à la passiflore.

TRAITEMENT DE L'ANXIÉTÉ

La passiflore s'utilise traditionnellement pour le traitement de l'agitation et de l'anxiété. L'activité est notamment imputée aux flavo-

noïdes et au maltol. Bien que certaines beta-carbolines présentent une certaine affinité avec le complexe récepteur-effecteur benzo-diazépine, elles ne sont plus présentes dans les extraits utilisés.

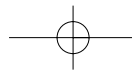
Les extraits de passiflore entrent néanmoins en compétition avec le GABA au niveau du récepteur GABAergique. Selon un essai à petite échelle, un extrait de passiflore hydro-alcoolique (45 gouttes par jour) a un effet anxiolytique léger à moyen. Chez 36 patients souffrant d'anxiété généralisée, l'effet de cet extrait est comparable à celui de l'oxazépam (30 mg/jour). L'activité de l'extrait se manifestait plus tardivement que celle de l'oxazépam. A partir du 7^e jour, il n'y avait plus de différence significative entre les deux groupes témoins (HAM-A). Au bout d'une semaine, l'efficacité clinique dans les groupes témoins était supérieure par rapport à la situation initiale. La durée de l'étude était de 28 jours (Akhonzadeh et al. 2001a).

Les extraits hydro-alcooliques de la passiflore renforcent l'effet de la clonidine en cas de sevrage des personnes dépendantes aux opiacés (n=65). L'effet a été mesuré sur le 'Short Opiate Withdrawal Score' (= SOWS) (Akhonzadeh et al. 2001b). Il n'est pas exclu que ces substances causent de la dépendance (par défaut d'études complètes sur le sujet). Leur toxicité semble cependant limitée à faible dose.

TRAITEMENT DE L'INSOMNIE

La valériane s'utilise traditionnellement pour calmer l'agitation et induire le sommeil. On n'a pas déterminé clairement la fraction active de la valériane. L'acide valérianique est cité comme "Leitsubstanz", mais n'est certainement pas l'unique responsable de l'activité biologique. A l'époque, les valépotriates ont été désignés comme constituants importants. Les médicaments enregistrés ne contiennent

⁵ Nous remercions tout particulièrement le Prof. Phn. G. Laekeman (K.U. Leuven) pour la rédaction de la partie "La phytothérapie dans l'anxiété et l'insomnie"



pas de quantités démontrables de valépotriates. Ces métabolites secondaires sont en effet trop instables.

Les extraits de valériane sont en mesure d'entrer en compétition avec le GABA sur le complexe récepteur-effecteur GABAergique. Ils allongent la durée du sommeil induite par du thiopental chez les souris.

En ce qui concerne les préparations de valériane, un problème pratique est le grand nombre de différences quantitatives et qualitatives entre les divers produits (Gebu 2005).

De plus, des effets secondaires ont été rapportés pour la valériane et elle est contre-indiquée pendant la grossesse, l'allaitement, et chez les personnes qui ont une mauvaise fonction hépatique (Declercq 2005). Dans quelques rapports isolés, cependant sans base causale méthodologiquement solide, les préparations de valériane semblent être cardiotoxiques ou hépatotoxiques. (Gebu 2005)

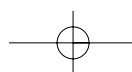
Divers extraits de valériane hydro-alcooliques ont été étudiés avant l'an 2000 dans des études de courte durée tant ouvertes que contrôlées (maximum 28 jours ; 430 patients). La dose de la préparation utilisée varie de 45 à 1250 mg par jour. Le nombre de patients par étude varie de 8 à 128. Tant les paramètres subjectifs (qualité du sommeil, durée de l'endormissement et du sommeil à mentionner soi-même ; utilisation de différentes échelles dont la Clinical Global Impression ou CGI par le médecin-traitant) que des paramètres objectifs (laboratoire du sommeil, EEG) sont évalués. La valériane s'est profilée dans ces études comme un somnifère sûr dépourvu d'effet 'hangover' significatif. La durée de l'endormissement est plus courte et le sommeil s'améliore. Elle n'influence pas le sommeil REM et la phase du sommeil profond commence plus tôt dans la nuit. L'effet de la valériane est, parfois, comparable à celui de l'oxazépam en tant que somnifère (Dorn 2000 ; ESCOP 2003).

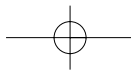
Cependant, la consultation de la littérature montre des résultats contrastés. Une revue comprenant neuf essais randomisés en double-aveugle et contre placebo sur l'efficacité de la valériane (monopréparations) dans l'insomnie, conclut que la preuve d'une telle activité est insuffisante (Stevenson en Ernst 2000).

Selon une étude à petite échelle, la valériane peut jouer un rôle dans la thérapie de suivi après un sevrage aux benzodiazépines. Plus de recherche sont nécessaires pour se prononcer définitivement à ce sujet. La valériane peut jouer un rôle dans la thérapie de suivi après un sevrage aux benzodiazépines. En général, des extraits hydro-alcooliques sont utilisés.

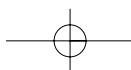
La standardisation en acide valérianique ne garantit pas une efficacité thérapeutique. Les points finaux sont le plus souvent basés sur des paramètres subjectifs. Un 'publication bias' (altération) n'est pas à exclure.

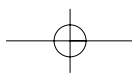
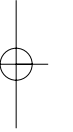
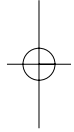
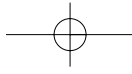
La valériane a fait l'objet d'études cliniques plus étendues que la passiflore. De l'accoutumance ou de la dépendance n'ont pas été recensées pour ces deux plantes mais ne peuvent être exclues. Des questions demeurent en ce qui concerne la sécurité et les effets de ces substances à long terme.

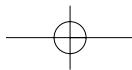



Tableau 1 : aperçu des études cliniques portant sur la valériane après 2001

Référence	Résultat
Poyares et al. (2002)	Sevrage - La valériane améliore certains paramètres de la qualité du sommeil après avoir arrêté les benzodiazépines.
Cropley et al. (2002) Müller et al. (2003)	Activité anxiolytique - La valériane allège le stress mental et diminue la pression sanguine systolique (et non pas diastolique) en milieu professionnel. - La valériane présente une plus-value lorsqu'elle est combinée à l'Hypericum perforatum en cas d'anxiété et de dépression.
Coxeter et al. (2003) Diaper & Hindmarch (2004) Hrastinger (2005) Jacobs et al. (2005) Kubisch et al. (2003) Trevena (2004) Ziegler (2002) Stevinson & Ernst (2000)	Troubles du sommeil - Pas d'influence significative sur les paramètres du sommeil en cas d'insomnie. - Pas d'effet de la valériane sur l'EEG pendant le sommeil. Pas de perturbation des tests psychométriques. - Amélioration équivalente de la qualité du sommeil par rapport à l'oxazépam. - Un extrait de valériane standardisé en acide valérianique n'influence ni les insomnies ni l'anxiété.. - Un effet positif d'un extrait de houblon combiné à la valériane sur l'induction et sur la qualité du sommeil - Considère la valériane comme une alternative pour les benzodiazépines. - La valériane améliore la qualité du sommeil de manière comparable à l'oxazépam. - Review des études : non convaincant.
Glass et al. (2003) Gutierrez et al. (2004) Hallam et al. (2003)	Effets psychomoteurs Pas d'effet sur la psychomotricité contrairement aux benzodiazépines.



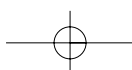


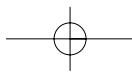
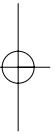
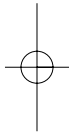
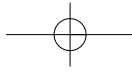


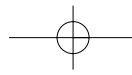
chapitre 3

BENZODIAZÉPINES

BENZODIAZÉPINES





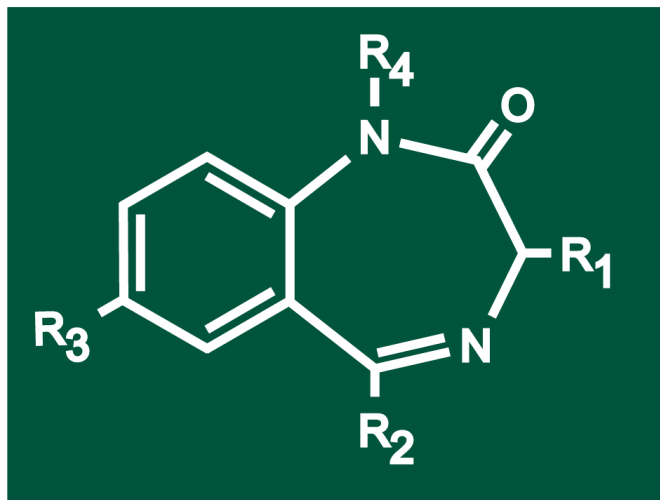


CHAPITRE 3

BENZODIAZÉPINES

3.1. STRUCTURE CHIMIQUE

C'est en 1960, qu'est apparue la première benzodiazépine : le chlordiazépoxyde ; trois ans plus tard, sera synthétisé le diazépam puis en 1965, l'oxazépam et le nitrazépam. Les benzodiazépines ont remplacé très rapidement les autres anxiolytiques, sédatifs et anticonvulsivants dont les barbituriques et le méprobamate. Les raisons de cette suprématie résident dans leur plus grande marge thérapeutique, leur moindre toxicité chronique et aiguë et le peu d'induction enzymatique relevé. A l'heure actuelle, une cinquantaine de ces dérivés sont actuellement sur le marché mondial.



Noyau benzodiazépine

3.2. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

1) Les agonistes

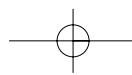
Les benzodiazépines exercent la plupart, si ce n'est toutes, leurs actions pharmacologiques par une interaction spécifique au niveau des récepteurs GABAergiques.

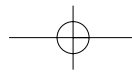
Pour rappel, le GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau ; il joue un rôle important dans le contrôle de l'hyperactivité neuronale associée entre autres à l'anxiété.

Son action résulte de la stimulation d'un récepteur pentamérique à la surface des neurones, couplé à l'entrée d'ions chlorure dans la cellule.

Le récepteur au GABA résulte de l'association de cinq sous-unités parmi un choix d'au moins dix-huit protéines différentes (α1-6, β1-3, γ1-3, ρ1-3, δ, ε, q). Ces différentes sous-unités semblent être impliquées dans la polarité des benzodiazépines. La sous-unité α2 semble favoriser l'effet anxiolytique. Ceci expliquerait pourquoi le zolpidem, qui a une affinité élevée pour la sous-unité α1 et une faible affinité pour la sous-unité α2, n'a pas d'effet anxiolytique. Les effets sédatifs, amnésiants, ainsi qu'une partie des effets anticonvulsivants des benzodiazépines seraient dus à une affinité particulière des molécules pour la sous-unité α1.3. Des recherches sont actuellement menées sur ces sous-unités. Le but de ces expériences est de développer des médicaments qui seraient uniquement anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxants ou anticonvulsivants.

Les récepteurs du GABA sont divisés en deux classes (GABA A et GABA B) en fonction de leur





spécificité pour certains agonistes ou antagonistes.

Le rôle du récepteur GABA A est de régler l'ouverture d'un canal ou ionophore chlorique. Les modulateurs allostériques positifs de la transmission GABAergique (c'est-à-dire au niveau d'un point d'impact différent du site de liaison au GABA ou au canal chlorique) sont les benzodiazépines, les barbituriques, les substances apparentées aux benzodiazépines (imidazopyridines (zolpidem)), les dérivés de la cyclopyrrolone (zopiclone), le zaléplone, les hormones sexuelles et l'alcool.

La buspirone, qui est un dérivé du groupe des azaspiroones, est un anxiolytique à effet retardé qui possède un autre mécanisme d'action, c'est un agoniste du récepteur 5HT type 1A.

L'occupation du récepteur aux BZD par un agoniste (BZD) favorise l'action du récepteur GABA, ce qui augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore et la pénétration des ions chlore à travers l'ionophore ; le neurone ainsi hyperpolarisé devient moins excitable*. En d'autres termes, la prise de benzodiazépines contribue ainsi à réduire l'anxiété en potentialisant l'effet du GABA.

On a découvert, depuis 1980, d'autres classes de substances possédant une haute affinité pour les récepteurs aux benzodiazépines mais qui s'en différencient nettement du point de vue de la structure chimique.

2) Les antagonistes

Le flumazénil (Anexate®) est un antagoniste des benzodiazépines. Cette substance administrée seule n'a pas d'action pharmacologique et n'empêche pas le GABA endogène d'agir. Il est par exemple indiqué pour le raccourcissement du temps de sédation d'une benzodiazépine après une intervention chirurgicale. Il est aussi l'antagoniste spécifique dans les surdosages iatrogènes ou suicidaires. Bien que l'utilisation

de cette molécule dans les intoxications aux BZD, une des intoxications volontaires les plus fréquentes actuellement (afin d'en antagoniser les effets cliniques, et notamment la dépression respiratoire) est un concept séduisant, certaines précautions sont à respecter pour pouvoir utiliser cet antidote sans risque. Le flumazénil modifie le tableau clinique (réveille le patient), mais ne modifie pas la durée de l'intoxication.

Caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :

Le flumazénil est une molécule hydrosoluble. Sa demie-vie d'élimination est de 1 heure, et son métabolisme est hépatique. La durée d'action du flumazénil reste inférieure à celle de l'agoniste, obligeant à des réinjections multiples, ou à une injection continue à la seringue électrique sous peine de voir réapparaître tous les signes cliniques de l'intoxication.

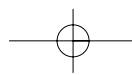
Effets cliniques et effets indésirables du flumazénil :

Injecté à un sujet n'ayant pas absorbé de BZD, le flumazénil n'entraîne aucun effet clinique. Chez les patients traités au long cours par BZD, l'injection de flumazénil peut déclencher un syndrome de sevrage aigu avec état d'agitation, angoisse, tachycardie, hypertension artérielle et convulsions.

Précautions d'emploi :

L'utilisation du flumazénil peut entraîner des effets délétères liés à la levée des effets des BZD. Dans les intoxications poly-médicamenteuses associant BZD et anti-dépresseurs, l'administration de flumazénil peut entraîner des convulsions. En effet, les BZD protègent le patient de l'effet convulsivant des anti-dépresseurs. En cas d'hypothermie, le réveil du patient va entraîner des frissons et une augmentation de la

* L'augmentation de la polarisation membranaire diminue la probabilité de décharge du neurone.



consommation d'oxygène.

Chez les patients hypertendus, insuffisants cardiaques, coronariens ou insuffisants respiratoires, le réveil va correspondre à une véritable épreuve d'effort qui peut décompenser la pathologie pré-existante.

Pour information, il existe aussi des ligands des récepteurs aux benzodiazépines dont le profil d'action est diamétralement opposés (anxiogène, élévation de la vigilance, insomnie, augmentation du tonus musculaire, inducteur de convulsions) ce sont des agonistes inverses, par exemple les esters de l'acide β -carbolique.

3) En bref

Toutes les benzodiazépines sont des agonistes qui possèdent une activité intrinsèque positive. Les dérivés β -carboliques sont des agonistes qui possèdent une activité intrinsèque négative et le flumazénil qui ne possède aucune activité intrinsèque (antagoniste).

Les benzodiazépines possèdent des actions sédatives, hypnotiques, anxiolytiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes. Ces différentes actions pharmacologiques sont dues à la nature ubiquitaire du GABA dans le SNC. Ainsi, les récepteurs centraux (région limbique, amygdale, hippocampe) seraient responsables des activités sédatives, anxiolytiques et anticonvulsivantes. Les récepteurs de la moelle épinière induiraient les effets myorelaxants.

3.3. CLASSIFICATION

Classification en fonction de leur durée d'action

La plupart des benzodiazépines sont complètement absorbées à partir du tractus gastro-intestinal ; cependant, il existe de grande différence de vitesse d'absorption (exemples : absorption lente pour l'oxazépam, le prazépam, le témazépam et absorption rapide pour le diazépam et le clorzé-pate).

La concentration de la fraction libre de la molécule ou de son métabolite, la capacité à pénétrer à travers la barrière hémato-encéphalique et à diffuser dans les tissus extracérébraux sont déterminantes pour la concentration du principe actif au niveau du récepteur. Tous ces facteurs font que la détermination de la durée d'action ne peut reposer uniquement sur la seule demi-vie d'élimination mais qu'il faut tenir compte avant tout du processus déterminant qu'est la distribution.

On classe généralement les benzodiazépines de la manière suivante :

Benzodiazépines à durée d'action courte (Demi-vie inférieure à 4h)

triazolam, midazolam par voie i.v.

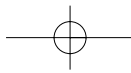
Benzodiazépines à durée d'action intermédiaire

alprazolam, bromazépam, brotizolam, clotiazépam, loprazolam, lorazépam, lormétazepam, oxazépam et témazépam.

Benzodiazépines à durée d'action longue (Demi-vie supérieure à 24 h)

clobazam, clonazépam, clorzé-pate, cloxazolam, diazépam, flunitrazépam, flurazépam, kétazolam, loflazépate d'éthyle, nitrazépam, nordazépam, prazépam et tétrazépam.

Cette durée d'action est liée au temps de demi-vie plasmatique ainsi qu'à la présence éventuelle de métabolites actifs (par exemple : diazépam, flura-



zéпам, nordazéпам, prazéпам, ...) et aux paramètres de distribution.

La bonne maîtrise de ces durées d'action permettra au praticien de choisir avec circonspection la molécule adaptée aux différents cas cliniques ainsi qu'au sevrage.

Classification en fonction de leur affinité avec leur récepteur

L'affinité des différentes BZD pour le récepteur GABA détermine leur puissance.

Affinité élevée : par exemple alprazolam, flunitrazéпам.

Affinité faible : par exemple oxazéпам.

Classification en fonction des indications

Il est difficile de faire une distinction nette entre les différentes propriétés car dans la majorité des cas, elles sont liées à la dose administrée et à leur durée d'action. **Intrinsèquement les benzodiazépines les possèdent toutes.** On peut distinguer l'effet :

1- Anxiolytique au niveau psychique et somatique

Chez l'homme, les effets anxiolytiques des BZD sont clairement démontrés. Cependant, la physiopathologie de l'anxiété est mal connue et il n'est pas prouvé qu'elle résulte d'un dysfonctionnement du système GABA-ergique. Les anxiolytiques doivent être considérés comme des médicaments symptomatiques, utilisés pour soulager le malade et favoriser son adaptation à une situation difficile. Les benzodiazépines ont l'avantage d'être efficaces très rapidement et dès la première prise (suivant le mode d'administration) et sont surtout efficaces lorsqu'elles sont prises durant une courte période.

L'effet tranquillisant peut masquer une dépression débutante ce qui nécessite un diagnostic différentiel correct.

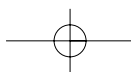
2- Sédatif-hypnotique

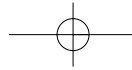
L'effet sédatif des benzodiazépines est reconnu ; elles favorisent l'endormissement et en général prolongent la durée du sommeil. Lors d'une utilisation prolongée, leur effet hypnotique s'atténue. On observe, lors d'une administration chronique, une perturbation de l'architecture du sommeil et une réduction de la durée du sommeil lent profond (stades III et IV). Une utilisation prolongée entraîne une dépendance rendant leur arrêt difficile. De plus, la qualité d'un hypnotique ne se juge pas seulement sur le sommeil, mais surtout sur l'éveil (état du sujet au réveil et durant la journée, somnolence ou non etc.), et sur la survenue éventuelle d'effets indésirables dus à l'hypnotique. Les benzodiazépines hypnotiques sont des inducteurs du sommeil, elles ne sont dès lors que très peu indiquées pour les insomnies de milieu et de fin de nuit (cfr sénescence) ; elles ne sont donc un traitement de première intention que pour les insomnies d'endormissement sur une courte période.

Trois médicaments, largement utilisés comme hypnotiques, ont une action benzodiazépinique sans en avoir la structure chimique. Ce sont le zopiclone, le zolpidem et le zaléplone. Ils ont un effet hypnotique et agissent sur les mêmes sites d'action au niveau du système nerveux central. Il n'est pas prouvé que ces molécules soient plus efficaces que les benzodiazépines. En outre, leur profil d'effets indésirables est comparable à celui des benzodiazépines, y compris en ce qui concerne la tolérance et la dépendance. Ces médicaments n'apportent rien de neuf.

3- Myorelaxant

Les benzodiazépines dont les propriétés myorelaxantes ont été mises en avant par les fabricants sont le diazéпам et le tétrazéпам. L'effet myorelaxant des benzodiazépines est un risque majeur de fracture de la hanche et du poignet pour les personnes âgées.





4- Anti-épileptique

Le clonazépam est une benzodiazépine et en a les propriétés générales, avec un effet anticonvulsivant prédominant. Il est utilisé par voie buccale dans le traitement de certaines épilepsies rebelles aux autres médicaments et dans celui des encéphalopathies épileptiques de l'enfant, désignées le plus souvent sous les termes de syndrome de Lennox-Gastaut et syndrome de West. Il est utilisé par voie injectable dans le traitement des états de mal convulsif. Le diazépam injectable est également utilisé dans la prise en charge des états de mal épileptique.

Utilisation en anesthésie

Le midazolam est une benzodiazépine indiquée comme inducteur de la narcose en anesthésie générale. Son effet amnésiant est utile dans cette indication. Contrairement au diazépam qui peut être utilisé dans la même indication, le midazolam est soluble dans l'eau. Sa caractéristique essentielle est d'avoir un effet instantané et de courte durée. Le midazolam peut entraîner une apnée, à traiter par ventilation artificielle suivie ou non de l'administration de flumazénil.

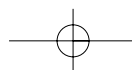
Il faut souligner que les benzodiazépiniques sont aussi souvent prescrites avant les interventions chirurgicales.

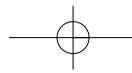
Autres indications des BZD (v. annexe 2).

TABLEAU RECAPITULATIF des benzodiazépiniques présentes sur le marché belge avec leur demi-vie d'élimination, leurs indications principales* et l'équivalence approximative des doses orales de diazépam**

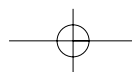
a = anxiolytique, h = hypnotique, (h) = troubles du sommeil d'origine anxieuse, e = anticonvulsivant, m = myorelaxant, s = sédation dans le cadre d'examen médicaux ou d'une anesthésie.

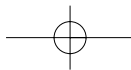
Benzo-diazépiniques	Demi-vie (en h) [Métabolite actif]	Indications reprises dans la notice scientifique*	Équivalence approximative Doses orales en (mg) de diazépam
Alprazolam (Xanax et autres)	6 - 12	a	0,5 - 1
Bromazépam (Lexotan et autres)	10 - 20	a	4,5 - 9
Brotizolam (Lendormin)	3 - 6	h	0,25 - 0,5
Clobazam (Frisium)	12 - 60	a (h)	10 - 30
Clonazépam (Rivotril)	18 - 50	e	2 - 4
Clorazépate (Tranxène)	[36 - 200]	a	10 - 30





Benzo-diazépines	Demi-vie (en h) [Métabolite actif]	Indications reprises dans la notice scientifique*	Équivalence approximative Doses orales en (mg) de diazepam
Clotiazépam (Clozan)	3 - 4 [3 - 18]	a (h)	5 - 10
Cloxazolam (Akton)	66 - 76	a (h)	1 - 2
Diazépam (Valium et autres)	20 - 100 [36 - 200]	a, m, e, s	10
Flunitrazépam (Rohypnol et autres)	18 - 26 [36 - 200]	h	0,5 - 2
Flurazépam (Staurodorm)	[7 - 60]	h (h)	15 - 60
Kétazolam (Solatran)	2 [52]	a	15 - 75
Loflazolate d'éthyle (Victan)	[75]	a, (h)	1 - 3
Loprazolam (Dormonoct)	6 - 12	h	0,5 - 2
Lorazépam (Temesta et autres)	10 - 20	a, (h)	2 - 8
Lormétazepam (Loramet et autres)	10 - 12	h	1 - 2
Midazolam (Dormicum)	1,5 - 2,5	s	7,5 - 15
Nitrazépam (Mogadon et autres)	15 - 38	h, e	5 - 10

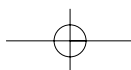


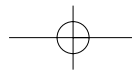


Benzo-diazépines	Demi-vie (en h) [Métabolite actif]	Indications reprises dans la notice scientifique*	Équivalence approximative Doses orales en (mg) de diazepam
Nordazépam (Calmday)	36 - 200	a	2,5 - 10
Oxazépam (Seresta et autres)	4 - 15	a	15 - 100
Prazépam (Lysanxia)	[36 - 200]	a, (h)	30 - 60
Tetrazépam (Epsipam, Myolastan)	18 - 26	m	25-100
Triazolam (Halcion)	2	h (h)	0,5
Substances apparentées aux benzodiazépines			
Zaléplone (Sonata)	2	h	20
Zolpidem (Stilnoct et autres)	2	h	20
Zopiclone (Imovane et autres)	5 - 6	h	15

* Indications qui sont répertoriées dans le Compendium (Pharma.be) et qui ont été enregistrées en Belgique (NB : ne tient compte que des indications des spécialités de référence, lorsqu'il y a un ou plusieurs génériques).

** La liste d'équivalence a été publiée sur le site du CBIP, à l'exception des substances apparentées (www.benzo.org.uk) ; elle peut être utilisée dans le sevrage. Comme l'indique le CBIP, des données rigoureuses font toutefois défaut et ces données ne sont qu'approximatives.





3.4. MÉTABOLISATION

Le caractère lipophile des benzodiazépines oblige à une transformation en composés hydrosolubles pour leur élimination.

Les modifications métaboliques les plus importantes des benzodiazépines sont :

- l'élimination des substituants (désalkylation,..)
- l'hydroxylation
- la glucuronoconjugaison

Les deux premières étapes de métabolisation ne changent pas souvent l'activité pharmacologique et se réalisent dans le foie ; par contre, la conjugaison, qui se réalise aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur du foie, les rend inactives.

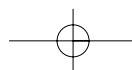
Au contraire des barbituriques, les benzodiazépines n'induisent une stimulation significative des enzymes microsomales hépatiques qu'à des doses très élevées.

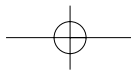
3.5. EFFETS INDÉSIRABLES

Dans l'ensemble, les benzodiazépines et les substances apparentées sont des médicaments actifs et bien tolérés, surtout lorsqu'elles sont utilisées à bon escient. Elles sont peu toxiques en cas de surdosage. Ceci n'empêche que même pour les benzodiazépines, l'indication doit être bien établie, la posologie doit être maintenue aussi basse que possible et la durée du traitement doit être limitée autant que possible à une semaine au maximum. Les substances apparentées aux benzodiazépines ne semblent pas plus avantageuses que les benzodiazépines sur ces points.

Effets indésirables les plus fréquents :

- > Sédation diurne excessive.
- > Incoordination motrice et hypotonie musculaire avec risque de chute. Lors de prises répétées, surtout à doses élevées, une somnolence avec possibilité de dégradation des performances psychomotrices (incoordination motrice pouvant favoriser les chutes) ont été décrites. Compte tenu de leurs propriétés pharmacologiques (entre autres : l'effet myorelaxant), les benzodiazépines peuvent donner une hypotonie musculaire (risque de chute) et des difficultés respiratoires (voir contre-indications).
- > Anesthésie émotionnelle.
- > Amnésie antérograde qui est un effet indésirable commun aux benzodiazépines. Il s'agit d'une absence de mémorisation de tous les événements survenus pendant une durée qui peut atteindre plusieurs heures (amnésie). Elle peut survenir avec toutes les benzodiazépines, surtout lorsque le médicament est pris au coucher et que la personne est réveillée précocement par un événement extérieur. Celle-ci ne garde aucun souvenir de ses actes pendant la période qui suit son réveil. Cet effet indésirable s'explique par le fait que les benzodiazépines laissent fonctionner la mémoire à court terme mais empêchent la mémorisation à long terme. Comme sa





mémoire à court terme fonctionne, le sujet s'adapte à la situation, répond, agit,.... Mais il ne garde aucun souvenir de cette activité automatique avec souvent une désinhibition conduisant à des actes inattendus.

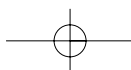
- > Confusion, surtout chez la personne âgée.
- > Potentialisation marquée des effets de l'éthanol et des autres médications à action centrale (neuroleptiques, antidépresseurs, analgésiques morphiniques, anesthésiques,..). Par contre, l'intensité des effets des benzodiazépines serait moindre chez les fumeurs et les buveurs de café.
- > Réactions paradoxales (plus fréquentes avec les benzodiazépines de courte durée d'action) avec excitation psychomotrice, irritabilité, agressivité (tout particulièrement en combinaison avec l'alcool), confusion, hallucination, paranoïa rappelant les effets de type agoniste inverse. Des états paradoxaux d'agitation clastique extrêmement dangereux ont été constatés particulièrement lors d'usage toxicomaniaque ou abusif de ces produits. Le flunitrazepam semble particulièrement à même de révéler un comportement rageur et agressif. Le flurazepam augmente l'incidence des cauchemars et cause parfois de l'anxiété, de l'irritabilité, de la tachycardie et des sueurs.
- > Induction de dépendance physique modérée (aggravée avec les benzodiazépines de courte durée d'action et à haute dose) et psychique parfois intense.
- > À l'arrêt d'une prise de longue durée et à posologie élevée, la dépendance se manifeste par des symptômes de rebond tels que insomnie, anxiété, agitation, myalgies, tremblements, distorsion sensorielle et même convulsion (signes de sevrage : voir plus loin).
- > Possibilité de tolérance. La tolérance à l'effet hypnotique se manifeste rapidement (en quelques semaines), tandis que la tolérance aux effets anxiolytiques apparaît plus lentement (en quelques mois). La tolérance se manifeste par le fait que les symptômes de départ, pour lesquels le traitement a été prescrit, peuvent réapparaître et parfois de façon plus intense. Ainsi les personnes qui prennent pendant la journée une benzodia-

zépine comme anxiolytique ne se sentent plus somnolentes après quelques jours. Ceci justifie le fait que lorsque le patient avec son médecin souhaite diminuer les doses, voire abandonner le médicament, des procédures de sevrage sont indiquées (voir ce chapitre) car un état de dépendance s'est installé.

- > Risque d'accumulation de molécules à longue durée d'action, surtout chez les personnes âgées et les insuffisants hépatiques.
- > Troubles de la mémoire ou de la mémorisation ; toutefois, ceux-ci sont généralement moins importants que ceux liés à l'angoisse.
- > Céphalées.
- > Troubles dépressifs : chez certains patients, les benzodiazépines peuvent induire, comme effets indésirables, des troubles dépressifs.
- > Vertiges.
- > Cauchemars : les benzodiazépines sont au premier rang des médicaments incriminés.

Effets indésirables plus rares :

- > Augmentation ou perte de poids.
- > Asthénie.
- > Anorexie.
- > Nausées, vomissements, diarrhée, constipation.
- > Dysphagie. En cas de dysphagie ou de fausse route inexpliquée par ailleurs, la responsabilité éventuelle d'une benzodiazépine mérite d'être évoquée, en particulier si elle est utilisée à forte dose ; il convient alors de réduire la posologie voire de l'arrêter et la disparition des symptômes en quelques jours rend alors vraisemblable la cause médicamenteuse.
- > Hoquet. Face à un hoquet persistant, il est important de penser au médicament (dans les cas recensés, les corticostéroïdes sont les plus souvent cités, les benzodiazépines viennent ensuite).
- > Tremblements.
- > Prolactinémie.
- > Congestion nasale.
- > Sialorrhée ou sécheresse buccale.



3.6. CONDUITE AUTOMOBILE, MANIPULATION DE MACHINES

La somnolence due aux benzodiazépines peut avoir parfois des conséquences catastrophiques ; de nombreux accidents de trafic lui seraient dus. Elle cause un défaut d'estimation correcte de la vitesse et/ou des distances, elle affecte le délai utile de réaction.

Les patients doivent certainement être informé des effets néfastes et des risques liés à la prise de benzodiazépines sur la capacité à conduire. La conduite d'une voiture ou la manipulation de machines doit certainement être évitée au début de l'utilisation et lors de l'augmentation des doses. La prise concomitante d'alcool et de médicaments dépresseurs centraux renforcent les effets des benzodiazépines. Pour les benzodiazépines à courte durée d'action et les substances apparentées (zaléplone, zolpidem, zopiclone), la conduite d'un véhicule doit certainement être déconseillée durant les premières heures qui suivent la prise du médicament.

3.7. SITUATIONS PARTICULIÈRES

Grossesse et allaitement

Dans le premier trimestre de la grossesse, il y a un risque tératogène qui est toutefois mal évalué.

L'administration au cours du dernier trimestre de la grossesse ou durant la période d'allaitement augmente significativement la durée du syndrome de sevrage néonatal.

Le syndrome du sevrage néonatal est le diagnostic médical donné à un enfant qui présente des symptômes médicaux et comportementaux de sevrage aux opiacés comme l'héroïne et la méthadone. Ces symptômes se manifestent habituellement durant la période allant de la naissance au 14^e jour. À la naissance, ces enfants montrent des signes d'irritabilité du système nerveux central et ils peuvent être difficiles à consoler. Durant les six premiers mois de leur vie, ils peuvent être incapables de régulariser la structure du sommeil et la fonction de la faim. Il est impossible de prédire si un enfant aux prises avec ces problèmes éprouvera des difficultés avec le temps. De plus, ces enfants devraient faire l'objet d'une surveillance continue de leur état de santé et de leur développement. C'est un fait connu que de nombreux enfants réagissent très bien à la patience et à la constance et qu'ils peuvent très bien avoir un développement normal.

Egalement, l'administration de benzodiazépines en fin de grossesse peut faire courir le risque de survenue à la naissance d'hypotonie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né.

Ces médicaments ne sont également pas recommandés pendant l'allaitement.

Personnes âgées

Les personnes âgées sont très sensibles aux effets indésirables des benzodiazépines :

- Sédation prolongée et exagérée,
- Risque accru d'amnésie rétrograde,

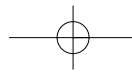
- Risque d'instabilité avec chute et fracture,
- Effets négatifs majorés sur les fonctions cognitives : incohérence, perte de mémoire,...
- Incontinence.

3.8. INTERACTIONS

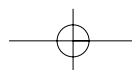
On distingue les interactions :

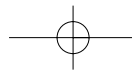
- > Très graves (TG) : les effets peuvent mettre la vie en danger ou causer des dommages permanents.
- > Graves (G) : les effets sont significatifs, ils peuvent entraîner une détérioration de l'état clinique et nécessitent une surveillance accrue du patient. Un traitement ou une hospitalisation est parfois nécessaire.
- > Peu importantes (PI) : les effets sont généralement peu marqués, le risque est limité. Les effets peuvent gêner le consommateur ou passer inaperçus. L'interaction doit être prise en considération en particulier chez certains patients (patients polymédiqués, insuffisants rénaux, insuffisants hépatiques,....).
- > Insignifiantes (In) : dans de rares cas, l'interaction est décrite, mais l'importance clinique n'est pas établie.
- > Variables (VA) : les effets varient selon les doses et la sensibilité du consommateur (tolérance, pharmacodépendance) et la molécule.

Substance	Conséquences possibles	Gravité
Autres dépresseurs du SNC	Potentialisation des effets dépresseurs sur SNC, effets additifs.	VA
Acide valproïque	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (clonazépam, diazépam, midazolam, lorazépam). Possibilité d'augmentation de l'activité de l'acide valproïque.	PI

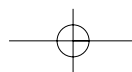


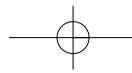
Substance	Conséquences possibles	Gravité
Alcool	Effets aigus : augmentation de l'effet dépressif sur le SNC pouvant entraîner un coma. Effets chroniques : tolérance croisée.	G
Anesthésiques généraux par inhalation	Diminution de la concentration alvéolaire minimale des anesthésiques par inhalation et donc diminution de leur efficacité.	VA
Antibiotiques macrolides (érythromycine, clarithromycine,..)	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout : alprazolam, bromazepam, clobazam, flunitrazepam, midazolam, triazolam).	PI
Antifongiques azolés (fluconazole, itraconazole, kétoconazole)	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout : alprazolam, bromazepam, clobazam, flunitrazepam, midazolam, triazolam).	G
Caféine	Anxiété, insomnie. Diminution des effets des benzodiazépines.	PI
Carbamazépine	Diminution des effets de certaines benzodiazépines (surtout : alprazolam, clobazam, clonazepam, midazolam, triazolam et improbable pour lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam).	PI
Cimétidine	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout : alprazolam, clorazépate, flurazepam, midazolam, triazolam).	PI
Clozapine	Cas exceptionnel de collapsus et arrêt respiratoire.	G
Contraceptifs oraux	Augmentation des effets des BZD subissant l'oxydation (alprazolam, diazepam, flunitrazepam, triazolam). Diminution des effets de certaines benzodiazépines subissant la glucuronocouplage (lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam).	In





Substance	Conséquences possibles	Gravité
Diltiazem, vérapamil	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (midazolam, triazolam). Improbable pour lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam.	G
Disulfiram	Inhibition du métabolisme du diazepam, temazepam...	PI
Fluoxétine et fluvoxamine mais pas citalopram, paroxétine, sertraline et escitalopram	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (toutes les benzodiazépines sauf lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam).	PI
Inhibiteurs de la protéase du VIH	Augmentation des effets de certaines benzodiazépines (surtout alprazolam et midazolam ; attendu pour diazepam, triazolam, flurazepam et lorazepam).	G
Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase réverse (efavirenz)	Risque de sédation sévère et dépression respiratoire (surtout décrit avec midazolam et triazolam).	TG
Morphine et dérivés (buprénorphine)	Augmentation du risque de dépression respiratoire.	TG
Oméprazole	Augmentation des effets de certaines BZD subissant l'oxydation (surtout diazepam, flurazepam, triazolam). Improbable pour lorazepam, lormetazepam, oxazepam, temazepam.	In
Rifampicine	Diminution des effets de certaines BZD subissant l'oxydation (diazepam, flunitrazepam, midazolam, nitrazepam, triazolam,...).	G
Tabac	Diminution des effets de certaines BZD.	PI
Valériane	Effets synergiques.	VA





3.9. CONTRE-INDICATIONS ET MISE EN GARDE

Contre-indications absolues

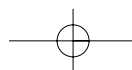
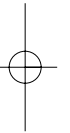
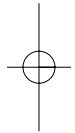
- **L'allergie connue aux benzodiazépines.**
- **L'insuffisance respiratoire sévère**, pour les médicaments les plus sédatifs (à cause de l'effet dépressif sur le centre respiratoire).

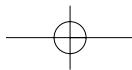
Contre-indications relatives

- En cas d'insuffisance respiratoire modérée, d'apnées du sommeil importantes ou de myasthénie, la posologie doit être diminuée et l'administration nécessite une surveillance étroite.
- En cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique, il peut être nécessaire d'adapter la posologie.
- Chez l'enfant (<12 ans), la prescription ne peut qu'être exceptionnelle, ponctuelle et de courte durée, après avis d'un spécialiste (neuropédiatre ou pédopsychiatre).
- Chez l'adolescent, des précautions similaires doivent être prises.
- Chez le sujet âgé, une posologie réduite doit être utilisée du fait des modifications pharmacocinétiques liées au vieillissement et d'une augmentation possible de sensibilité des récepteurs (voir plus loin).

3.10. BENZODIAZEPINES, DEPRESSION ET RISQUE SUICIDAIRE

La consommation, importante et sur une longue période, de benzodiazépines peut entraîner des troubles dépressifs. Ceci vient parfois s'ajouter à des troubles dépressifs sub-cliniques présents chez les patients présentant certaines pathologies tels que l'alcoolisme chronique, l'abus de psychotropes, la dépression existentielle, Dans ces conditions, la prise de benzodiazépines peut déclencher des épisodes dépressifs plus graves voire des idées suicidaires. Les benzodiazépines peuvent aggraver comme mentionnés plus haut, une dépression sub-clinique et la rendre plus manifeste.

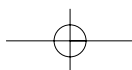


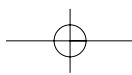
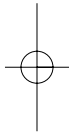
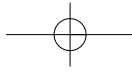


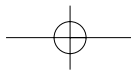
chapitre 4

SEVRAGE

SEVRAGE







CHAPITRE 4

SEVRAGE

4.1. INTRODUCTION

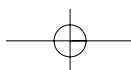
Ces dernières années, des études ont montré, également en Belgique, que chez bon nombre de personnes, y compris les personnes âgées, les benzodiazépines peuvent être arrêtées avec succès, à condition de le faire progressivement, et éventuellement après être passé à une benzodiazépine à longue durée d'action.

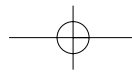
4.2. OBJECTIF DU SEVRAGE

L'utilisation prolongée de benzodiazépines peut être à l'origine d'effets indésirables tels des troubles de la mémoire, une sédation exagérée accompagnée surtout de troubles de la concentration et de la coordination, de troubles de l'équilibre, de dépression, d'instabilité émotionnelle, d'une anxiété accrue et d'une dépendance physique et psychique.

Il est prouvé que l'utilisation régulière rend les benzodiazépines inefficaces après quelques semaines à quelques mois. La tolérance à l'effet hypnotique se manifeste rapidement (en quelques semaines), tandis que la tolérance aux effets anxiolytiques apparaît plus lentement (en quelques mois). Une tolérance complète aux effets indésirables des benzodiazépines sur la mémoire ou les fonctions cognitives ne semble cependant pas survenir. De nombreuses études montrent que l'effet néfaste sur ces fonctions persiste chez les utilisateurs chroniques, avec une récupération lente voire même incomplète à l'arrêt de la benzodiazépine. A partir du moment où la tolérance se manifeste, il est possible de voir apparaître des manifestations de sevrage entre les différentes prises.

L'expérience clinique indique que la plupart des personnes qui ont utilisé des benzodiazépines de façon prolongée, se sentent mieux après les avoir arrêtées.





4.3. CHEZ QUI CET ARRÊT PEUT-IL ÊTRE ENVISAGÉ ?

Seuls les patients motivés peuvent être concernés. La chance de réussite est difficilement prévisible. Le jeune âge est un facteur favorable tandis que l'utilisation très prolongée, des doses élevées et la gravité des plaintes pour lesquelles les benzodiazépines ont été prescrites sont des facteurs plutôt défavorables. Les patients qui prennent des doses très élevées, avec des antécédents d'épilepsie ou qui sont aussi devenus dépendants à d'autres médicaments, à l'alcool ou à des drogues, seront de préférence adressés à un médecin spécialisé, que ce soit ou non en vue d'une hospitalisation.

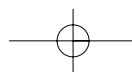
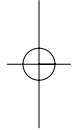
4.4. REMPLACEMENT PAR UNE BENZODIAZÉPINE À LONGUE DURÉE D'ACTION

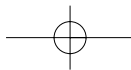
Avant de réduire la dose, la benzodiazépine à courte durée d'action utilisée est remplacée par une benzodiazépine à longue durée d'action, généralement le diazépam. En cas de passage au diazépam, il vaut mieux remplacer une prise à la fois, généralement celle qui précède le coucher pour commencer.

Sauf en cas de doses très élevées, il vaut mieux ne pas réduire la dose lors du passage au diazépam.

En ce qui concerne les patients qui prennent de très fortes doses de benzodiazépines, il est conseillé de commencer par réduire progressivement le dosage du médicament d'origine jusqu'à, par exemple, l'équivalent de 20 mg de diazépam, avant de passer au nouveau produit. La prescription de gélules de diazépam est une possibilité (voir ce chapitre).

La liste d'équivalences (voir plus loin) peut servir de guide en matière de passage au diazépam.





4.5. SCHÉMA DÉGRESSIF

L'arrêt de la prise chronique de benzodiazépines doit se faire lentement avec une diminution progressive de la dose de la benzodiazépine utilisée (ou du diazépam en cas de remplacement par celui-ci) qui s'étend sur plusieurs mois.

- > La dose peut être diminuée d'un dixième (max. 20 %) de la dose de départ toutes les une à deux semaines.
- > Si nécessaire, la dose atteinte peut être maintenue plus longtemps que ce qui était prévu initialement, mais elle ne sera de préférence pas réaugmentée.
- > Il faut évidemment éviter de remplacer la benzodiazépine par de l'alcool ou d'autres médicaments pouvant entraîner de la dépendance.
- > Etant donné le risque de manifestations de sevrage, il est souhaitable de revoir le patient régulièrement (tous les 10 jours par ex.) afin de l'encourager, d'adapter éventuellement le traitement etc.
- > La suppression du dernier comprimé est souvent assez difficile pour le patient en raison de l'angoisse qu'il ressent par rapport à la façon dont il vivra sans le traitement.
- > Lorsque la dose journalière de diazépam n'atteint plus que 0,5 mg (ou l'équivalent), il faut l'arrêter complètement.

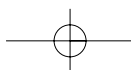
Ce processus de réduction progressive des doses peut être facilité par le recours aux préparations magistrales.

Un exemple : un patient prend, depuis plusieurs années, 2 mg de lormétazepam tous les soirs. D'après la liste d'équivalences, cela correspond à environ 10 mg de diazépam. La prescription

suivante est donnée au patient :

R/ Diazépam 10 mg, DT 10 gélules, S/ 1 le soir.
Le patient sera revu tous les 10 jours, et si l'évolution est favorable, la dose de diazépam pourra être diminuée de 10% : diazépam 9 mg etc.

Une bonne collaboration entre le médecin et le pharmacien trouve ici toute son importance.



4.6. QUELLES SONT LES MANIFESTATIONS DE SEVRAGE ?

Les symptômes aigus sont psychiques (nervosité, insomnie, hallucinations, troubles de la concentration, agressivité) et/ou physiques (céphalées, tics, tremblements, sudation, paresthésies, troubles gastro-intestinaux,). La plupart des manifestations aiguës de sevrage sont des manifestations d'angoisse. Des symptômes graves tels des réactions maniaques, des manifestations psychotiques ou des convulsions sont plus rares. Certains symptômes sont plus caractéristiques d'un sevrage aux benzodiazépines en particulier l'hypersensibilité aux stimuli sensoriels (bruit, lumière, toucher, goût, odeur) et les troubles de la perception (par ex. impression que le sol tremble ou que les murs ou le sol sont de travers). Un sentiment de dépersonnalisation semble survenir plus fréquemment chez les sujets angoissés.

Chez 10 à 15% des patients, les manifestations de sevrage ne disparaissent qu'après plusieurs mois, voire plusieurs années. On n'en connaît pas clairement la raison. Les principaux symptômes de sevrage de longue durée sont l'angoisse, l'insomnie, la dépression, divers symptômes sensoriels et moteurs, des troubles gastro-intestinaux, ainsi que des troubles de la mémoire et des troubles cognitifs.

4.7. UN TRAITEMENT ADJUVANT EST-IL NÉCESSAIRE ?

Outre la thérapie comportementale classique, il existe des mesures non médicamenteuses telles la thérapie comportementale cognitive, la relaxation et la thérapie de groupe.

Il existe aussi des mesures médicamenteuses, mais celles-ci ne sont pas recommandées de manière systématique.

> Les **antidépresseurs** peuvent être utiles lorsqu'une dépression se manifeste pendant le processus de sevrage. Il faut toutefois attendre quelques semaines avant que l'effet souhaité n'apparaisse. Au début du traitement par un antidépresseur, les symptômes d'angoisse peuvent être aggravés temporairement ; mais, après quelques semaines, l'effet anxiolytique des antidépresseurs se manifeste. Lorsqu'un traitement antidépresseur est instauré, il doit être poursuivi pendant plusieurs mois afin d'éviter les récives. Il est important que la benzodiazépine soit tout à fait supprimée avant d'arrêter le traitement antidépresseur. L'arrêt de l'antidépresseur doit également se faire de manière progressive étant donné que l'arrêt de ces médicaments peut également donner lieu à des manifestations de sevrage quoique moins marquées.

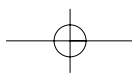
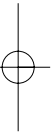
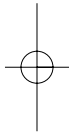
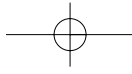
> Les **bêta-bloquants** tel le propranolol à faibles doses (par ex. 20 mg 3 fois par jour), peuvent être utiles pour soulager ou contrôler des symptômes comme des palpitations ou des tremblements, mais n'ont aucun effet sur les symptômes du sevrage et le succès de l'arrêt progressif. Ces substances doivent également faire l'objet d'un arrêt progressif après avoir cessé la prise de benzodiazépines.

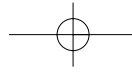
Liste d'équivalences

Equivalence du diazépam 10 mg	
alprazolam	0,5 – 1 mg
bromazépam	4,5 – 9 mg
brotizolam	0,25 – 0,5 mg
clobazam	10 – 30 mg
clonazépam	2 mg
clorazépate	10 – 30 mg
clotiazépam	5 – 10 mg
cloxazolam	1 – 2 mg
loflazépate d'éthyle	1 – 3 mg
flunitrazépam	0,5 – 2 mg
flurazépam	15 – 60 mg
kétazolam	15 – 75 mg
loprazolam	0,5 – 2 mg
lorazépam	2 – 8 mg
lormétazepam	1 – 2 mg
midazolam	7,5 – 15 mg
nitrazépam	5 – 10 mg
nordazépam	2,5 – 10 mg
oxazépam	15 – 100 mg
prazépam	30 – 60 mg
tétrazépam	25 – 100 mg
triazolam	0,25 – 0,50 mg

Source : www.bcfi.be

Ces données ne sont qu'approximatives. D'importantes différences individuelles sont possibles. La liste repose sur les études les plus récentes menées dans le domaine. Les doses indiquées présentent une marge relativement grande. On peut partir du principe que ces doses peuvent être prescrites en toute sécurité. Pour le passage à la substance concernée, il est conseillé d'opter pour une moyenne.

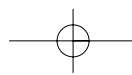


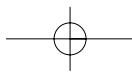
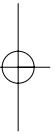
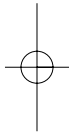
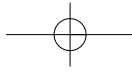


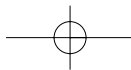
chapitre 5

SOINS PHARMACEUTIQUES

PHARMACEUTIQUES







CHAPITRE 5

SOINS PHARMACEUTIQUES

5.1. INTRODUCTION

La présente partie est consacrée aux “soins pharmaceutiques” que le pharmacien peut offrir à ses patients qui souffrent d’angoisse, de stress ou de problèmes d’insomnie. Le but premier des soins pharmaceutiques réside dans le “bon usage du médicament approprié”. Pour motiver le patient à utiliser correctement son médicament, la première étape consiste à lui fournir des informations sur ce médicament et les effets attendus. “Le médicament adéquat pour un patient déterminé” découle du suivi de votre patient, de ses antécédents médicaux et de sa satisfaction thérapeutique. Compte tenu de la place limitée des médicaments dans le traitement de l’angoisse, du stress ou des problèmes d’insomnie, la prévention de leur usage chronique constitue une tâche importante conjointement pour le pharmacien et le médecin-traitant. A côté de cet accompagnement et du suivi de vos patients tant au niveau de leur affection que de leur profil médicamenteux, la gestion de ces données relève également de votre tâche en tant que prestataire de soins pharmaceutiques. Cela suppose la tenue d’un dossier pharmaceutique par patient dans lequel vous enregistrez certaines données (telles que les raisons et le résultat d’une prise de contact avec le médecin). Comme ce dossier requiert encore un effort supplémentaire de votre part, il y a lieu de le réserver aux patients chez qui un suivi intense est indispensable, ce qui ne forme qu’un groupe restreint. Vous pouvez vous-même en déterminer l’étendue en fonction du temps disponible et de la gravité du problème.

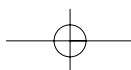
5.2. DIRECTIVES POUR LE RENVOI DU PATIENT CHEZ SON MEDECIN

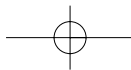
Dans les cas énumérés ci-après, la **délivrance** de benzodiazépines peut se faire, mais toujours en conseillant au patient de consulter son médecin-traitant :

- > **Effet thérapeutique insuffisant** ;
- > Soupçon de **dépendance** (pour les caractéristiques cf. infra) ;
- > **Somnolence** diurne persistante (hang over) ;
- > **Effets indésirables** tels que troubles cognitifs, chutes, perte de sensation, etc. ... ;
- > Soupçon et /ou plaintes **d’amnésie antérograde** ;
- > **Réactions paradoxales** accompagnées d’insomnies accrues, de nervosité, d’angoisses et même d’agressivité ;
- > **Réapparition ou persistance des symptômes** (cauchemars) après un trouble de stress aigu (syndrome du stress post-traumatique SSPT) ;
- > Soupçon **d’affections corporelles sous-jacentes**, comme de l’hyperthyroïdie, des infections insidieuses, ... ;
- > **Symptômes de sevrage** (accès de panique, etc.) en cours de traitement ;
- > **Idées dépressives.**

Le risque de **dépendance** aux benzodiazépines augmente lorsque le patient :

- > **Consomme des benzodiazépines de manière continue et prolongée** pour des raisons qui ne sont plus clairement établies ;
- > Prend **plus** de benzodiazépines que ce qui est mentionné sur la prescription. Le patient





revient plus rapidement à la pharmacie pour se réapprovisionner ;

- > **Simule des plaintes** pour en obtenir davantage ;
- > **Consulte plusieurs médecins** pour la prescription de benzodiazépines ;
- > **Emprunte** des benzodiazépines à des membres de sa famille ou à de connaissances ;
- > Ne quitte plus son domicile **sans benzodiazépines à portée de main** ;
- > Manifeste des **symptômes de sevrage et/ou de rebond** pendant le traitement ou à l'arrêt ;
- > A déjà été **dépendant** aux benzodiazépines ou à d'autres produits **dans le passé** ;
- > **Falsifie des prescriptions** ;
- > **Utilise d'autres psychotropes.**

Dans les cas suivants, il n'est pas indiqué d'utiliser des benzodiazépines. Eventuellement, le pharmacien conseillera au patient de consulter son médecin ou, s'il le juge nécessaire, il prendra lui-même directement contact avec le prescripteur :

- > En cas de soupçon de **fausse prescription** ;
- > En présence de **signes d'intoxication** (perte de conscience, apathie et coma, etc.) dus à un surdosage ;
- > En cas de **contre-indication** (voir ce chapitre), telles qu'une insuffisance hépatique grave, une myasthénie, une hypersensibilité aux benzodiazépines, de l'apnée ou une déficience respiratoire grave. En cas d'apnée, il n'y a souvent pas de plainte concernant le sommeil, mais bien une somnolence dérangeante pendant la journée, des maux de tête le matin, des ronflements violents. Le patient souffre souvent d'un excès de poids ou d'hypertension ;
- > En cas de soupçon d'une **dépression masquée** et/ou de **tendances suicidaires** chez le patient dépressif présentant des troubles du sommeil ;
- > En cas de soupçon **d'abus du flunitrazépam** (Rohypnol®) en vue de la répression de la peur, de l'effet euphorisant, d'un sentiment d'invincibilité. Ce produit est populaire chez les toxicomanes ou chez les patients suivant un traitement de substitution à la méthadone.

5.3. INFORMATIONS DESTINÉES AUX PATIENTS

A côté de l'empathie, une bonne information du patient est indispensable à propos de son anxiété, son stress ou ses troubles du sommeil et des mesures d'hygiène nécessaires. Cela vaut non seulement pour le patient qui se présente pour une première délivrance, mais il incombe aussi de répéter ce message lors des prochains contacts. Un aide-mémoire écrit de vos conseils oraux permet de mieux faire passer le message.

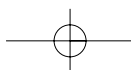
5.3.1. Informations sur l'anxiété

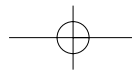
Vos explications doivent porter sur les aspects suivants :

- > L'anxiété et les sentiments d'anxiété sont des **réactions normales**, mais désagréables.
- > L'anxiété peut être accompagnée de **symptômes somatiques**, tels que palpitations cardiaques, pyrosis, oppression, maux de tête, etc...
- > Le traitement médicamenteux de l'anxiété est limité. Il ne s'attaque pas à la cause. Le **traitement non-médicamenteux** occupe une place bien plus importante. Les psychothérapies sont le traitement indiqué.

Le patient doit apprendre à :

- > **Maîtriser son anxiété** (cf. mesures non-médicamenteuses).
- > Ne pas avoir honte de ses sentiments d'anxiété ou de panique. Ne pas en faire mystère. En parler avec les membres de sa famille ou ses amis.
- > Ne pas se soucier pas de ce que les autres pensent de lui.
- > Essayer surtout de ne pas éviter les situations qu'il craint, même si c'est difficile. Céder à la peur entraîne une aggravation de la peur. Si la patient ne fuit pas la situation, il remarquera que l'inquiétude, les tremblements et la transpiration disparaissent au bout d'un certain temps.





- > Les formes légères peuvent être prises en charge par le médecin-traitant. Dans certains cas, l'aide d'un **spécialiste** est indiquée. Deux approches sont alors possibles :
- > Approche physique : kinésithérapie de relaxation pour l'anxiété légère à moyenne.
- > Approche psychologique en cas d'anxiété grave et chronique : on se focalise alors sur la cause, les attitudes et/ou les comportements.

Mesures non médicamenteuses en cas d'anxiété

Le patient doit en premier lieu apprendre à **maîtriser son anxiété**.

- > Les exercices respiratoires et de relaxation peuvent contribuer à maîtriser les sensations d'anxiété.
- > Evitez d'inspirer profondément. Il faut expirer à fond.
- > La respiration abdominale diminue la tachycardie, les paresthésies et les tensions musculaires provoquées par l'angoisse.
- > La technique de la respiration abdominale : fermez les yeux et posez les mains sur le ventre. Expirez vigoureusement. Inspirez ensuite brièvement avec une pause de 1 à 2 secondes. Expirez à nouveau bien fort. Répétez cela 10 fois.
- > En cas d'hyperventilation, il est recommandé d'inspirer son propre air en milieu confiné, par exemple dans un sac. Si on n'a pas de sac sous la main, on peut joindre les deux mains pour faire un espace confiné et y inspirer et expirer à quelques reprises.
- > Le patient peut analyser son accès d'anxiété, ce qui lui permet de relativiser et de prendre du recul par rapport à ce qui lui arrive.
- > La technique d'analyse : divisez une feuille de papier en deux colonnes. Dans la colonne de gauche, on note les réactions, les sensations, les émotions et les idées qui sont passées par la tête. Dans la colonne de droite, on décrit ce qui s'est passé sans le moindre jugement ou explication (en tant que personne externe neutre). Ensuite, on compare les deux colonnes et on vérifie si les réactions :

- sont adéquates par rapport à l'événement ou la situation ;
- sont proportionnelles par rapport à l'événement ou la situation ;
- n'ont pas duré trop longtemps ;
- ou si l'événement rappelle des situations antérieures.

L'**alcool** diminue l'anxiété à très court terme. Si vous vous mettez à consommer de l'alcool ou des calmants dans ce but, vous vous aventurez bien vite dans la zone dangereuse de l'accoutumance et de la dépendance. Vous remarquerez souvent que vous souffrez de plus d'angoisses le lendemain.

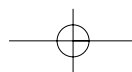
5.3.2. Informations sur le stress

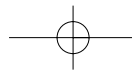
Stress aigu ou trouble de stress post-traumatique (TSPT)

Les patients qui ont été confrontés à un traumatisme grave (ex. carjacking, incendie, agression, attaque à main armée, etc.) ont en premier lieu besoin d'une **présence rassurante**. Ensuite, il leur est conseillé de parler de leur vécu. Informez le patient qu'il ne doit pas hésiter à consulter un **médecin** en cas de réapparition des symptômes (cauchemars, retour des angoisses, etc.). Le TSPT peut se manifester jusqu'à 4 semaines après le traumatisme. Compte tenu de l'évolution grave et invalidante de ce syndrome, la consultation d'un **spécialiste** peut être indiquée.

Stress pathologique chronique

- > Ne minimalisez pas la situation de stress. Reconnaissez la souffrance du patient en l'appelant par son nom : **le stress pathologique**.
- > Le stress pathologique chronique peut en effet s'accompagner de **symptômes somatiques** tels que de la fatigue, des troubles du sommeil se caractérisant par un réveil trop matinal vers 4 heures du matin, des douleurs au niveau du cou et des mâchoires du pyrosis, de la diarrhée, etc...
- > Le traitement médicamenteux du stress est





limité. Il ne s'attaque pas à la cause. De plus, il n'existe pas de médicament spécifique pour guérir le stress pathologique. Un **traitement non-médicamenteux** basé sur l'adaptation du mode de vie et l'apprentissage de techniques de relaxation est bien plus important à ce niveau.

- > Le patient doit rechercher la **cause** de son stress et essayer de l'éviter dans la mesure du possible (par ex. en se rendant à son travail non pas en voiture mais par les transports en commun, le médecin peut déclarer le patient temporairement en incapacité de travail, etc.).
- > Informez les patients qui veulent se débarrasser de leur stress qu'ils dormiront beaucoup au début du traitement (14 – 18 heures) (**hypersomnie**), ce qui est normal, car ils récupéreront ainsi le déficit d'énergie provoqué par le stress. La **transpiration excessive** au moment de l'éveil est due à l'activation neurovégétative qui est parfois encore aggravée par les ISRS. Rassurez le patient. Ce symptôme diminuera en cours de traitement grâce à une diminution du stress et une accoutumance aux ISRS.
- > Les patients en incapacité de travail de longue durée peuvent se plaindre au bout de 6 à 8 semaines de **problèmes de concentration** et de **problèmes de mémoire à court terme**. Il s'agit d'une réaction normale. Rassurez le patient et invitez le à structurer temporellement sa journée (heures fixes pour les occupations journalières, telles que le lever, le repas et le coucher) et à tenir un agenda des activités quotidiennes à réaliser.
- > Motivez le patient à consulter son médecin-traitant, certainement s'il se plaint de cauchemars récurrents.

Traitement non-médicamenteux du stress

Diminution de la charge

- > Détectez les situations à **l'origine** de votre stress. Vérifiez si vous pouvez les éviter ou les modifier. Si ce n'est pas possible, essayez de réduire le stress en modifiant la manière dont

vous considérez la situation. Regardez la situation au travers des yeux de quelqu'un d'autre. N'êtes-vous pas trop exigeant avec vous-même ou avec les autres? Ne placez-vous pas la barre trop haut?

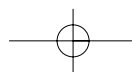
- > Etablissez un bon **planning de travail**. Dressez une liste des activités que vous devez faire et sélectionnez les tâches les plus urgentes. Vous augmenterez ainsi votre sentiment de contrôle.
- > Posez-vous aussi la question de savoir si tout ce que vous devez encore faire est **vraiment utile**.
- > **Apprenez à dire non** quand quelqu'un vous demande quelque chose. Si vous ne pouvez pas tenir vos promesses, cela entraînera une surcharge et du stress.

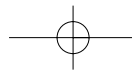
Augmentation de vos possibilités

- > Veillez à un **bon équilibre** entre le travail et la détente.
- > Veillez à un **exutoire positif** pour vos tensions : allez vous promener, faites du sport, exercez un hobby, etc... Pleurer, hurler, rire, etc... peuvent également être de bonnes méthodes pour vous débarrasser de vos tensions.
- > Faites-vous **plaisir!**
- > Apprenez à **maîtriser le stress**. La **détente** est quelque chose qui s'apprend. Les exercices physiques, le massage, le yoga, etc. peuvent vous détendre.
- > **Un esprit sain dans un corps sain**. Veillez à un sommeil suffisant, une alimentation saine et suffisamment d'exercices physiques.
- > Essayez de trouver un **soutien** auprès des autres. Une bonne conversation ou une oreille attentive diminue les tensions. Vous pouvez également exprimer vos sentiments en prenant vos distances.

5.3.3. Informations sur l'insomnie

- > Les patients ont souvent une image fautive d'un "bon sommeil". C'est pourquoi, il est conseillé d'expliquer ou de rappeler au





patient la structure du “**cycle du sommeil**” (voir chapitre insomnie). Insistez sur le fait qu’il n’est pas inhabituel de se réveiller plusieurs fois par nuit.

- > Essayez de discuter avec votre patient des **causes** possibles de son insomnie (conditions de vie et de travail, comme le travail en équipe, jetlag, etc., la consommation de drogues ou de médicaments, la présence d’affections sous-jacentes, telles que l’hyperthyroïdie, etc.).
- > Expliquez le principe du “**conditionnement**” selon lequel pour un insomniaque, le terme ‘lit’ reçoit de plus en plus le sens de “l’endroit où je suis éveillé” (survient après 2 à 3 semaines). Conseillez alors au patient, lorsqu’il reste plus de vingt minutes éveillé dans son lit, de se lever et de faire une activité (lecture, marche,...) pendant une demi-heure.
- > Le traitement médicamenteux de l’insomnie est limité. Il ne s’attaque pas à la cause. Un **traitement non-médicamenteux** basé sur l’adaptation du mode de vie et l’amélioration de l’**hygiène du sommeil** est bien plus important.
- > Informez le patient de la possibilité de consulter un **spécialiste** en vue d’une thérapie de relaxation, d’une thérapie comportementale cognitive, etc. et de l’existence de **laboratoires du sommeil**.

Traitement non-médicamenteux en cas d’insomnie

Effort et détente

- > Essayez d’être le plus actif possible pendant la journée. La pratique régulière d’exercices physiques améliore le sommeil. Evitez toutefois des efforts physiques importants quelques heures avant de vous coucher.
- > Consacrez la dernière demi-heure de la journée à la préparation progressive de votre sommeil. Pratiquez une activité qui vous apporte de la détente.

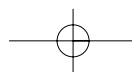
Manger, boire, environnement du sommeil

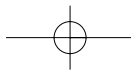
- > Evitez les repas lourds, le tabac, l’alcool et les boissons contenant de la caféine (café, coca, thé) avant le coucher. L’alcool facilite l’endormissement, mais votre sommeil est moins profond et vous vous réveillez plus souvent.
- > Veillez à ce que la température de la chambre soit agréable pour le patient, qu’il y ait suffisamment d’aération et d’obscurité.
- > Utilisez un matelas de qualité et un bon oreiller.

Bonnes habitudes de sommeil

- > Essayez de vous lever chaque jour au même moment.
- > Ne restez pas éveillé trop longtemps dans votre lit. Si vous n’êtes pas endormi après 20 minutes, levez-vous et faites une activité utile, mais ennuyeuse dans une autre pièce. Recouchez-vous quand vous vous sentez fatigué.
- > Evitez de dormir en journée. Essayez de ne pas récupérer votre manque de sommeil pendant la journée. Si vous le faites quand même, cela aura des répercussions sur votre sommeil nocturne. Si vous aimez faire une petite sieste à midi, limitez la de préférence à 15 minutes. Si vous avez des difficultés pour vous endormir le soir, vérifiez si la suppression de votre sieste pendant trois semaines produit un effet.
- > En cas de réveil nocturne et de difficultés à se rendormir, une activité tranquille (ex. lecture) est recommandée. Une sensation spontanée de somnolence peut ainsi à nouveau favoriser l’endormissement.

NB : Pour les trois indications, il existe des techniques de relaxation qui bénéficient d’un support audiovisuel.





5.4. SURVEILLANCE DE LA MEDICATION - BENZODIAZEPINES

5.4.1. Première délivrance

- > Comparez la posologie et la durée de traitement convenue à l'indication.
- > Insistez sur le fait que les benzodiazépines sont un remède **temporaire** en cas d'angoisses aiguës, de stress ou de troubles du sommeil.
- > Discutez du mode d'emploi et de la posologie en fonction de l'indication. Conseillez un usage **intermittent** en cas d'insomnie p.ex. si nécessaire ou tous les deux jours.
- > Insistez également sur le **moment de prise** (ex. juste avant le coucher en cas d'insomnie).
- > Discutez de l'apparition possible de **tolérance** et du risque de **dépendance** en cas d'usage prolongé et journalier.
- > Contrôlez les **interactions** possibles (voir ce chapitre).
 - Autres médicaments sédatifs et / ou alcool : sédation accrue.
 - Buprénorphine : dépressions respiratoire et cardio-vasculaire.
 - Acide valproïque : psychose.
 - Pour le triazolam et le midazolam : inhibiteurs du CYP 3A4 (par ex. cimétidine, érythro- et clarithromycine, vérapamil, diltiazem, inhibiteurs des protéases, néfazadone et antifongiques azolés) et inducteurs du CYP 3A4 (par ex. carbamazépine, l'antiviral efavirenz, phénytoïne et rifampicine).
- > Contrôlez les **contre-indications** (voir ce chapitre).
- > Attirez l'attention sur le risque accru de **chute**, en particulier chez les personnes âgées.
- > Le médicament peut provoquer de la **somnolence** diurne, en particulier au début du traitement, ainsi qu'une **diminution de la réactivité** et des **capacités motrices** ; les effets sont encore renforcés par la **consommation simultanée d'alcool**. La prudence est de rigueur lors de la con-

duite d'un véhicule ou de machines.

- > Le médicament peut provoquer de **l'amnésie antérograde**⁷.
- > **Grossesse** : à déconseiller en raison du risque de symptômes de sevrage chez le nouveau-né.
- > **Allaitement** : la prise de benzodiazépines est déconseillée en cas d'allaitement. Les nourrissons allaités sont fatigués, boivent peu et souffrent d'une perte de poids.
- > Le **dépliant** sur les benzodiazépines peut servir de support pour vos conseils.

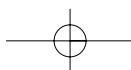
5.4.2. Délivrance répétée

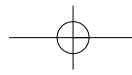
- > **Contrôlez** la prescription par rapport aux **antécédents médicaux** : même benzodiazépine à la même dose?
- > **Compliance thérapeutique** : vérifiez si le patient respecte la posologie prescrite. Ne revient-il pas trop vite à la pharmacie?
- > Informez-vous quant au degré de **satisfaction** à propos de l'effet thérapeutique sur la durée et/ou la qualité du sommeil, les angoisses, le stress.
- > Informez-vous à propos des **mesures non-médicamenteuses** (adaptation du mode de vie et des habitudes alimentaires, la psychothérapie) et insistez sur leur importance.
- > Insistez sur le fait qu'il est important de s'attaquer à la **cause**.
- > Vérifiez la présence d'éventuels **effets indésirables** : somnolence diurne (hang-over), amnésie antérograde, troubles cognitifs, chutes, etc.
- > Excluez toutes **réactions paradoxales**.
- > Insistez sur le risque de **tolérance** et de **dépendance**.
- > **Insistez sur l'effet additif en cas de consommation simultanée d'alcool**.

5.4.3. Problèmes liés à la prise des médicaments

La prise de médicaments, et donc également de benzodiazépines, peut engendrer certains problèmes. Il est alors question de 'problèmes liés à

⁷ L'incapacité de se souvenir de ce qui s'est passé durant les heures suivant la prise du médicament (voir ce chapitre).





la prise de médicaments' ou 'Drug Related Problems' (DRPs). Ces problèmes peuvent se situer à différents niveaux. Ils peuvent ainsi être dûs au médicament lui-même (exemple : effets indésirables ou réaction allergique), au choix du médicament, au dosage, à l'utilisation du médicament, etc.

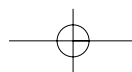
Quelques problèmes éventuels : la prévention d'effets indésirables, la double médication, l'inter-

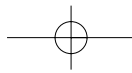
action avec d'autres médicaments ou aliments, etc.

Bien souvent un seul et même problème peut avoir plusieurs causes. Dans ce cas, plusieurs solutions ou interventions sont également possibles.

Le tableau ci-après donne un aperçu des problèmes et causes possibles liés à l'utilisation de benzodiazépines, ainsi que les interventions possibles.

PROBLEMES LIES A LA PRISE DE MEDICAMENTS		
Effets indésirables	P1.1 Effet secondaire	Somnolence diurne (hang-over), sensibilité réduite, faiblesse musculaire avec risque de chute, vertige, confusion, fatigue, vision double, tolérance, dépendance, amnésie antérograde, réactions paradoxales -
	P1.2 Réaction allergique	Surdosage (dépression respiratoire, ...)
	P1.3 Effet toxique	
Problème/choix du méd.	P2.1 Méd. inadapté	Durée de l'effet vs. Indication
	P2.2 Forme inadaptée	-
	P2.3 Médication double	!!!
	P2.4 Contre-indication	Insuffisance respiratoire, apnée, myasthenia gravis, insuffisance hépatique.
	P2.5 Pas d'indication	S'il y a des alternatives non médicamenteuses...
	P2.6 Pas de méd., indication présente	
Problème de dose	P3.1 Trop faible ou pas assez fréquente	
	P3.2 Trop élevée ou trop fréquente	!!!
	P3.3 Trop courte	
	P3.4 Trop longue	!!!
Problème/prise du méd.	P4.1 Méd. n'est pas pris	
	P4.2 Méd. est mal pris	Pris trop tôt/tard
Interactions	P5.1 Interaction possible	Alcool et autres méd. sédatifs (antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, antihistaminiques, analgésiques narcotiques, anti-épileptiques, ...)
	P5.2 Interaction manifeste	
Autres problèmes	P6.1 Patient insatisfait	Résistance aux calmants et somnifères.
	P6.2 Pas assez conscient ...	Mesures non médicamenteuses





(thérapie comportementale, rythme diurne, techniques de relaxation, etc.)
Sommeil normal en cas d'insomnie

P6.3 Plainte floue

P6.4 Echec de la thérapie

En cas de tolérance

CAUSES DES PROBLEMES LIES AUX MEDICAMENTS

Méd./dose

C1.1 Med. ne convenant pas

C1.2 Dose ne convenant pas

Trop élevée / faible

C1.3 Alternative moins chère
disponible

C1.4 Pharmacocinétique

Benzodiazépines à longue durée d'action

C1.5 Synergie / Traitement préventif
nécessaire et pas présent

C1.6 Amélioration / aggravation de
la maladie

Prise de benzodiazépines continue en
dépit d'une diminution des plaintes

C1.7 Nouveau symptôme ou
indication

C1.8 Effet secondaire

Utilisation des méd.

C2.1 Moment de prise inadéquat

Trop tôt/tard

C2.2 Prise trop faible du méd.

Dose trop faible -> effet insuffisant

C2.3 Prise trop élevée du méd.

C2.4 Suivi nécessaire

!!!

C2.5 Abus

Evaluation erronée des plaintes

C2.6 Patient n'est pas en mesure de
prendre correctement le méd.

Information

C3.1 Mode d'emploi inconnu

Durée du traitement, délai à partir duquel
la dépendance se manifeste ...

C3.2 Raisons/méd. inconnues

C3.3 Le patient ne comprend pas
l'info écrite

C3.4 Le patient ne connaît pas la
langue

C3.5 Manque de communication
entre les prestataires de soins

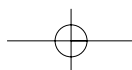
Indication pour les benzodiazépines est
souvent floue pour le pharmacien

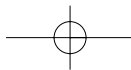
Patient

C4.1 Le patient oublie de prendre
le méd.

C4.2 Le patient est inquiet concernant
le méd. !!!

C4.3 Le patient craint des effets
secondaires

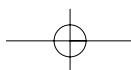


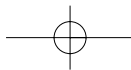


	C4.4 Le patient ne veut pas en supporter les coûts	!!! Alternatives non médicamenteuses
	C4.5 Le patient ne veut pas déranger le médecin	
	C4.6 Le patient ne veut pas changer de médicament.	!!! Mauvaise évaluation du sommeil en cas d'insomnie
	C4.7 Le patient ne veut pas adapter son mode de vie	Alcool, caféine
	C4.8 "Burden of therapy"	
	C4.9 Le traitement n'est pas compatible avec les convictions en matière de santé	
	C4.10 Alimentation du patient	
Logistique	C5.1 Méd. non disponible	
	C5.2 Erreur lors de la prescription	
	C5.3 Erreur lors de la délivrance	
Autres	C6.1 Autres causes	
	C6.2 Pas de cause évidente	

INTERVENTIONS

Pas d'intervention	I0.0
Prescripteur	I1.1 Médecin prescripteur informé I1.2 Renseignement demandé au médecin I1.3 Intervention avec l'autorisation du médecin I1.4 Intervention sans l'autorisation du médecin I1.5 Intervention proposée
Patient	I2.1 Conseil du patient I2.2 Info écrite fournie au patient I2.3 Patient renvoyé chez son médecin I2.4 Entourage du patient interpellé
Médicament	I3.1 Méd. remplacé I3.2 Dose adaptée I3.3 Forme adaptée I3.4 Indications adaptées I3.5 Arrêt du méd. I3.6 Prise d'un nouveau méd.
Autres	I4.1 Autre intervention I4.2 Effet secondaire communiqué aux instances compétentes





Lors d'une délivrance répétée, la tâche du pharmacien consiste à détecter le problème éventuel et à permettre une discussion à ce sujet. En effet, bon nombre de patients ne le signaleront pas spontanément pour différentes raisons : ils ne sont pas conscients du problème, ils considèrent le problème comme inévitable, ils estiment que ce problème ne peut pas se présenter ni être résolu. Enfin, chose regrettable, il se peut qu'il n'attende pas de solution de la part de son pharmacien.

En questionnant le patient de manière active, nous pouvons identifier les problèmes existants et, dans la plupart des cas, détecter la cause sous-jacente. Dans la mesure du possible, nous offrons une solution. Comme l'indique le tableau ci-dessus, les solutions possibles ne se retrouvent pas toujours au niveau de la prescription pour laquelle la communication avec le médecin est souvent indispensable. Le problème peut également être résolu dans certains cas via une information du patient sur le bon usage du médicament, les attentes et les mesures non-médicamenteuses.

Exemple : un patient souffrant de difficultés d'endormissement se plaint de somnolence pendant la journée.

Causes possibles :

- > **Au niveau de l'utilisation** : prises trop fréquentes (plusieurs fois par jour ou quotidiennement), moment de la prise (le matin ou le midi).
- > **Au niveau de la prescription** : dose trop élevée, benzodiazépine moins adaptée (à effet de longue durée), médication double (spécialiste, médecin généraliste).
- > **Au niveau des interactions** : combinaison avec de l'alcool ou d'autres médicaments sédatifs.
- > **Au niveau de l'individu** : sensibilité individuelle à l'effet sédatif, âge.

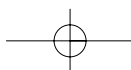
Interventions possibles : en fonction de la cause, une autre solution sera proposée.

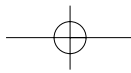
Si la sédation diurne est la conséquence de :

- > **Une prise erronée** : il suffit d'informer le patient de l'usage et du moment correct de la prise du médicament.
- > **Une benzodiazépine à longue durée d'action** : contactez le médecin en vue de lui proposer de passer à une benzodiazépine à durée d'action moyenne.
- > **Une trop forte dose** : proposez une réduction de moitié de la dose, une prise intermittente, etc.
- > **Une médication double** : contactez le médecin-traitant, expliquez-lui le problème de médication double et proposez-lui de supprimer un des deux médicaments et donnez les explications nécessaires à votre patient.
- > **Combinaison à de l'alcool** : conseillez au patient de réduire sa consommation d'alcool, à défaut de quoi la dose doit être réduite.
- > **Combinaison à des médicaments sédatifs**. Exemples :
Cétirizine (Zyrtec®) : proposez de contacter le médecin pour une éventuelle réduction de dose ou suppression de la benzodiazépine, si le patient prend de la cétirizine.
Antidépresseurs tricycliques (récemment prescrits) : la benzodiazépine est peut-être superflue en raison des effets sédatifs des ADT (trazodone, amitriptyline). Proposez de contacter le médecin pour éventuellement réduire ou supprimer la benzodiazépine.

Attention : en cas de prise prolongée ou quotidienne de benzodiazépines pour des troubles du sommeil, le traitement ne peut pas être interrompu **brutalement** en raison du risque de symptômes de sevrage.

Si aucune cause bien précise ne peut être trouvée, il y a lieu de vérifier, en concertation avec le médecin-traitant, si une réduction de la dose et/ou un usage intermittent ne peut pas apporter de solution.





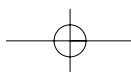
5.4.4. Dépistage de la consommation d'autres psychotropes, d'abus d'alcool ou polymédication.

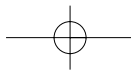
L'usage de substances psychotropes est fréquent aujourd'hui. Le tabac et le café font partie des psychostimulants et leur consommation peut être à même d'augmenter l'anxiété. Les amphétamines et l'ecstasy peuvent induire des attaques de panique. Il faut noter que c'est non seulement l'usage mais aussi tout sevrage (tabac, alcool, drogues illicites, benzodiazépines) qui peut mener à ces phénomènes d'anxiété. C'est particulièrement vrai dans le cas d'un sevrage réalisé de manière incomplète. Cette anxiété peut conduire à un échec du sevrage, d'où l'importance d'un suivi optimal. L'anxiété et l'insomnie peuvent être liées à des causes iatrogènes dont on doit tenir compte au niveau de l'officine : alcool, caféine, théine, nicotine, produits psychostimulants, drogues illicites, bêtabloquants lipophiles, anorexigènes, hormones thyroïdiennes, bêta-mimétiques, diurétiques et corticostéroïdes.

Environ 10-15% des insomniaques chroniques ont un problème sous-jacent d'abus de substances comme les sédatifs et l'alcool (à doses importantes, l'alcool interrompt, fragmente le sommeil).

Différents signes cliniques peuvent suggérer soit une consommation d'autres psychotropes ou d'abus d'alcool, soit une pathologie iatrogène : la fatigue, les chutes, la perte d'équilibre, une altération de la vigilance, un syndrome confusionnel, des troubles gastro-intestinaux, des troubles du goût et de l'appétit... Il est important de connaître l'ensemble des médicaments prescrits par les différents médecins (généralistes et spécialistes...) et de les en informer. Plusieurs programmes informatiques utilisés en officine permettent par le biais de l'historique patient de vérifier facilement les doubles emplois liés aux prescriptions de médecins différents. Dans ce

cas, il convient d'en avertir ces derniers. Pour des produits comme le cannabis, l'ecstasy et/ou les amphétamines, qui font l'objet d'un marché parallèle, la détection de l'usage sera problématique, mais la mise en garde des patients reste possible d'une manière générale.





5.5. DOSSIER PHARMA- CEUTIQUE DU PATIENT

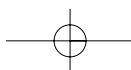
La prise en charge de votre patient et de son affection fait également partie de votre tâche en tant que prestataire de soins pharmaceutiques. Pour une minorité de vos patients, cette gestion consiste en l'enregistrement de certains paramètres (cf. infra) dans ce que nous appelons le 'dossier pharmaceutique du patient'. A vous de choisir la manière dont vous l'établissez (sur papier ou en version électronique). En annexe, nous vous joignons un exemplaire à titre d'exemple. Bon nombre de programmes pharmaceutiques permettent en outre de noter des données supplémentaires sur la fiche du patient.

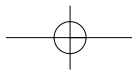
Un dossier pharmaceutique du patient comporte les données suivantes sur le patient :

- > Nom et adresse (éventuellement le n° de téléphone et l'adresse e-mail).
- > Date de naissance.
- > Médecin-traitant.
- > Profil du patient (allergies connues, pathologie). Avec l'accord du patient.

Par ailleurs, les paramètres suivants sont enregistrés dans le dossier :

- > Modifications apportées au profil de la médication (avec mention de la date) et raisons (si nécessaire : effets indésirables, allergie, non-efficacité, etc.).
- > Raison du renvoi chez le médecin et /ou de la prise de contact avec ce dernier et résultat (adaptation de la posologie, modification de la médication, pas de résultat, etc.).
- > Problèmes liés à la prise des médicaments (Drug Related Problems) à savoir les effets secondaires, la médication double, les contre-indications et les interactions graves, voire très graves.
- > Compliance thérapeutique.
- > Issue thérapeutique.

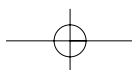


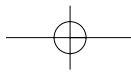


chapitre 6

ANNEXES

ANNEXES





SOMMAIRE ANNEXES

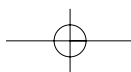
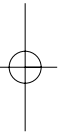
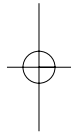
Annexe 1 : Liste des petits conditionnements disponiblesp. 73

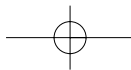
Annexe 2 : Autres indications des benzodiazépinesp. 75

Annexe 3 : Dossier pharmaceutique du patientp. 77

Annexe 4 : Glossairep. 79

Annexe 5 : Adresses utilesp. 81



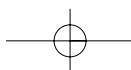


CHAPITRE 6

ANNEXE 1

TABLEAU 1 LISTE DES « PETITS CONDITIONNEMENTS » DISPONIBLES AU 01/04/2006

Benzodiazépines	
Alprazolam	Alpraz 0,5 mg 14 comp Alpraz 1 mg 14 comp Alprazolam EG 0,25 mg 20 comp Alprazolam EG 0,5 mg 20 comp Alprazolam EG 1 mg 20 comp Alprazolam EG 2 mg 20 comp
Bromazepam	Lexotan 6 mg 20 comp
Clobazam	Frisium 10 mg 20 comp
Clotiazepam	Clozan 5 mg 20 comp Clozan 10 mg 20 comp
Cloxazolam	Akton 2 mg 20 comp
Diazepam	Diazepam EG 10 mg 25 comp Diazepam Teva 5 mg 25 comp Diazepam Teva 10 mg 25 comp Diazepam Ratiopharm 5 mg 25 comp Diazepam Ratiopharm 10 mg 25 comp
Flunitrazepam	Flunitrazepam EG 1 mg 10 comp Rohypnol 1 mg 10 comp
Lorazepam	Optisedine 1 mg 20 comp Serenase 1 mg 20 comp Serenase 2,5 mg 20 comp Temesta 1 mg 20 comp Temesta 2,5 mg 20 comp
Prazepam	Lysanxia 10 mg 20 comp
Tetrazeepam	Epsipam 50 mg 20 comp Myolastan 50 mg 20 comp
Triazolam	Halcion 0,125 mg 10 comp Halcion 0,25 mg 10 comp
Substances apparentées aux benzodiazépines	
Zaléplone	Sonata 5 mg 14 caps
Zopiclone	Zopiclone EG 7,5 mg 10 comp



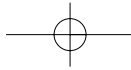
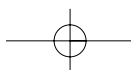
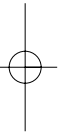
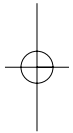
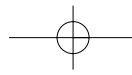


TABLEAU 2 LISTE DES BENZODIAZÉPINES ADMINISTREES SOUS FORME DE GOUTTES AU 01/04/2006

Alprazolam	Xanax gouttes
Clonazepam	Rivotril gouttes
Prazepam	Lysanxia gouttes





CHAPITRE 6

ANNEXE 2

AUTRES INDICATIONS DES BENZODIAZÉPINES

Tremblement essentiel

Le tremblement essentiel est un tremblement d'action, sans cause connue, asymétrique, qui se manifeste le plus souvent chez la personne âgée. Dans les cas invalidants, un traitement médicamenteux peut être envisagé mais la réponse thérapeutique est très variable. Bien qu'il n'existe pas de recommandations précises, la primidone et le propranolol sont en général considérés comme traitements de premier choix. La gabapentine et les benzodiazépines sont parfois utilisées en deuxième intention. L'approche chirurgicale peut être envisagée en dernier recours.

Agitation aiguë chez l'adulte

Pour traiter en urgence par voie intramusculaire les agitations aiguës chez les déments, les psychotiques violents, en cas de confusion due au sevrage brutal (benzodiazépines et neuroleptiques entre autres) ou à l'abus d'une substance toxique (alcool), chez les patients violents dans les services d'urgence, en fin de vie lors de soins palliatifs, le choix s'opère en première ligne entre l'halopéridol et une benzodiazépine.

Les benzodiazépines posent peu de problèmes d'effets indésirables en utilisation aiguë par rapport aux neuroleptiques (effets anticholinergiques, risque de torsades de pointes, effets extrapyramidaux). Il existe un risque de dépression respiratoire chez les insuffisants respiratoires chroniques, ainsi qu'en association avec l'alcool

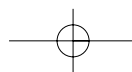
et certains médicaments agissant sur le SNC, tels les antidépresseurs, les antihistaminiques, les neuroleptiques, les opiacés.

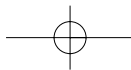
En cas d'agitation liée au sevrage éthylique, les options thérapeutiques sont le tiapride ou une benzodiazépine telle le lorazépam ou le diazépam.

Syndrome confusionnel aigu

La prise en charge de ce syndrome implique d'abord de rechercher les facteurs prédisposants, tels une affection sous-jacente, des troubles psychiques ou un environnement social défavorisé, ainsi que les facteurs précipitants. En effet, n'importe quelle maladie peut déclencher un épisode de confusion, mais des médicaments peuvent également être en cause. Dans ce cas, il s'agit surtout des benzodiazépines et des neuroleptiques, lors d'un usage abusif ou en cas d'arrêt brutal, des antiépileptiques en surdosage, des antidépresseurs ou autres médicaments à effet anticholinergique, des antiparkinsoniens, certains antihistaminiques, des collyres à base de pilocarpine, et des barbituriques.

En ce qui concerne le traitement de la confusion, l'administration de benzodiazépines ou de neuroleptiques peut être utile mais ces médicaments peuvent aussi paradoxalement augmenter l'agitation des patients confus. En outre, les neuroleptiques peuvent entraîner des effets indésirables graves voire fatals, tels dépression respiratoire, tachycardie, torsades de pointes, manifestations extrapyramidales et syndrome neuroleptique malin, surtout chez les personnes âgées. Il est recommandé de commencer le traitement par une benzodiazépine ou un neuro-





leptique à faible dose et, en cas de réponse insuffisante, d'augmenter celle-ci progressivement. La voie d'administration orale ou intramusculaire doit être préférée à la voie intraveineuse. Les associations sont à éviter et la préférence doit être donnée aux substances à durée d'action intermédiaire, tel le lorazépam. Il est proposé d'utiliser en cas d'agitation du zuclopenthixol (2 à 5 mg per os ou 5 à 10 mg i.m.) ou de la pipampérone (20 à 80 mg per os) ; et en cas d'agitation avec délire et hallucinations, de l'halopéridol (0,5 à 2 mg per os ou 5 mg i.m.) (voir plus haut).

Syndrome des jambes sans repos

La prise en charge du RLS (Restless Legs Syndrome) consiste avant tout en des mesures non médicamenteuses. La prise de médicaments pouvant aggraver un RLS sera évitée dans la mesure du possible, et en présence d'une carence en fer, celle-ci sera corrigée.

Le clonazépam est la seule benzodiazépine ayant fait l'objet d'études contrôlées, mais de petite taille, dans le traitement du RLS. Bien que les données disponibles montrent une plus grande efficacité par rapport au placebo, l'utilisation prolongée de benzodiazépines n'est pas recommandée vu le risque de dépendance et de tolérance.

Crise épileptique

Pour de nombreuses crises survenant chez l'enfant épileptique, la carbamazépine et l'acide valproïque sont les premiers choix. Le diazépam administré par voie rectale est souvent utilisé en particulier chez l'enfant. L'administration rectale peut être difficile surtout en cas de crise tonico-clonique généralisée (grand enfant ou adulte). Le diazépam, le lorazépam et le midazolam, sous forme liquide administrée par voie orale, sont aussi efficaces.

Convulsions hyperthermiques

Dans le cas d'enfants présentant des convulsions lors d'épisodes fébriles, l'administration de diazépam est indiquée : per os (0,33 mg/kg toutes les 8 heures) ou par voie rectale (0,5 mg/kg) ; si la crise persiste après 10 minutes, une nouvelle injection de 0,5 mg/kg peut être effectuée par le médecin. Au delà, si la crise persiste, il s'agit d'un état de mal convulsif à traiter comme tel. Son administration en cas de fièvre ne sera systématique que chez les enfants présentant des récurrences fréquentes en raison des effets indésirables du diazépam (ataxie, somnolence, hyperactivité paradoxale). (NB : dans un tiers des cas, les convulsions surviennent avant la fièvre).

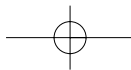
Il convient avant tout d'informer et de rassurer les parents, d'administrer des antipyrétiques et un bain de 2°C inférieur à la température corporelle.

Il est possible d'instaurer un traitement préventif d'un à deux ans par de l'acide valproïque dans les cas rebelles.

Etats spastiques

Le diazépam, le clonazépam et le tétrazépam sont les trois benzodiazépines les plus fréquemment utilisées pour leur effet myorelaxant.





CHAPITRE 6

ANNEXE 3

DOSSIER PHARMACEUTIQUE DU PATIENT

NOM : ANNEE DE NAISSANCE :
 ADRESSE :
 NUMERO DE TELEPHONE :
 E-MAIL :
 MEDECIN -TRAITANT :

PROFIL DU PATIENT le .. / .. / 20 .. :

Pathologies connues :

Allergies connues :

PROFIL DU PATIENT le .. / .. / 20 .. :

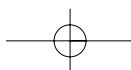
Médication chronique :

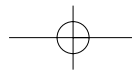
Médication occasionnelle :

MODIFICATIONS DU PROFIL DE MEDICATION ET/OU DE LA DOSE :

Date	Action	Raisons

Remarques :





DOSSIER PHARMACEUTIQUE DU PATIENT

PROBLEMES LIES AUX MEDICAMENTS :

Dose trop élevée / trop faible

Médicament

Inapproprié

DM Médication double

ES

Effets secondaires

IA Interactions

CI

Contre-indication

Date	Problème	Action entreprise	Suivi

COMPLIANCE :

Prise quotidienne

Prise intermittente

Prise si nécessaire

Utilisation de courte durée

Utilisation de longue durée

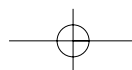
Date	Compliance	Action entreprise	Suivi

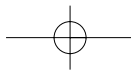
RESULTAT THERAPEUTIQUE :

Date	Satisfaction (+ / ± / -)	Raisons de l'insatisfaction (ES, inefficacité, tolérance, ...)	Action entreprise	Suivi

COMMUNICATION / MEDECIN :

Date	Sujet	Moyen de communication	Résultat





CHAPITRE 6

ANNEXE 4

GLOSSAIRE

Accoutumance

Tolérance à une drogue ou à un médicament (substance psychotrope) acquise progressivement par l'organisme et qui lui permet de supporter des doses croissantes sans effet secondaire notable = assuétude, habitude.

Dépendance

On distingue trois catégories de comportements :

- > **l'usage occasionnel,**
- > **l'usage nocif,**
- > **la dépendance.**

Ces distinctions sont communes au milieu scientifique international.

L'usage occasionnel et à dose adéquate est entendu comme une consommation qui n'entraîne pas de dommage. Cette consommation peut varier dans son intensité et peut être qualifiée d'expérimentale, d'occasionnelle ou de régulière. Une réserve doit cependant être apportée à cette considération : l'installation d'une dépendance aux benzodiazépines peut être rapide en particulier chez un individu présentant une vulnérabilité ou dans certaines circonstances de vie.

L'usage nocif (ou **abusif**) est entendu comme une consommation qui implique, ou peut impliquer, des dommages. Ces derniers peuvent être

de nature sanitaire (somatique ou psychique), sociale (incapacité de remplir des obligations : au travail, à l'école, en famille, etc.) ou judiciaire. Ils peuvent être causés par l'usager à lui-même ou à un tiers.

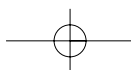
La dépendance (CIM 10 - 1992) est entendue comme un comportement psychopathologique présentant des caractéristiques biologiques, psychologiques et sociales. Les principaux critères contribuant à sa définition sont : le désir compulsif de produit, la difficulté du contrôle de la consommation, la prise de produit pour éviter le syndrome de sevrage, le besoin d'augmenter les doses pour atteindre le même effet, la place centrale prise par le produit dans la vie du consommateur.

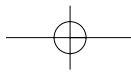
Fibromyalgie

La fibromyalgie est une pathologie musculo-squelettique chronique, caractérisée par de la douleur continue à plusieurs muscles, tendons, ligaments. Plus fréquemment rencontrée chez les femmes de plus de 40 ans, les causes exactes de cette pathologie sont méconnues, mais semblent souvent reliées à une perturbation du sommeil profond. Elle débute quelquefois suite à un trauma, une maladie, un choc émotionnel ou lors de changements hormonaux telle que la ménopause.

Symptômes annexes :

- > Sommeil non réparateur ;
- > Raideur matinale pouvant se prolonger en





- journée ;
- > Fatigue excessive ;
 - > Douleurs augmentées par les variations de température (pression atmosphérique, humidité, froid et air climatisé) ;
 - > Troubles digestifs : spasmes de l'estomac, de l'intestin, constipation, etc... ;
 - > Sensation de gonflement, d'engourdissement ;
 - > Douleurs augmentées par un excès d'exercices et aussi par l'inactivité ;
 - > Migraine, maux de tête (névralgie) ;
 - > Tendance à être déprimé, anxieux et triste ;
 - > Manque de concentration.

La psychothérapie

La psychothérapie est définie comme "un traitement des soins de santé dans lequel est manié de façon logique et consistante un ensemble de moyens psychologiques (interventions) qui sont ancrés dans un cadre de référence psychologique et scientifique" (cf. rapport du Conseil Supérieur d'Hygiène sur les psychothérapies). Pour plus d'informations, vous pouvez consulter le site : www.health.fgov.be/CSH_HGR (recherche : psychothérapies).

Il existe un nombre important de formes et de pratiques psychothérapeutiques. Toutefois, en Belgique, comme dans les pays voisins, quatre thérapies sont plus fréquemment utilisées :

- > Les thérapies cognitivo-comportementales ;
- > Les psychothérapies psychodynamiques et la psychanalyse ;
- > La thérapie systémique ;
- > Les thérapies « expérientielles et centrées sur le patient ».

1) Les thérapies cognitivo-comportementales

Cette approche se focalise sur les comportements-problèmes actuels et leurs facteurs de maintien. Face à une situation donnée, les émotions et comportements seront influencés par les cognitions (pensées).

La thérapie visera à modifier les comportements et les cognitions afin de réduire les émotions

négatives, l'anxiété notamment.

2) Les psychothérapies psychodynamiques et la psychanalyse

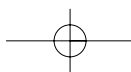
Prend en considération le symptôme comme signe de l'existence d'un conflit intrapsychique inconscient que l'on tentera de mettre à jour lors des entretiens.

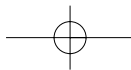
3) La psychothérapie à orientation systémique et familiale

La famille est un système dont l'homéostasie est préservée par ses membres, coûte que coûte. Si un dysfonctionnement familial apparaît, le « patient désigné » (un membre de la famille pointée par celle-ci comme « ayant le problème ») va développer des symptômes comme tentative de préserver l'homéostasie familiale, souvent inconsciemment.

4) Les thérapies à orientation « expérientielle et centrées sur le patient

Elles sont axées sur le fonctionnement général de la personne (par opposition aux approches axées sur le symptôme) et sur les possibilités de croissance positive. Elles travaillent « l'ici et maintenant ». L'accent est mis sur la qualité de la relation thérapeutique : l'empathie, une forte présence du thérapeute, une relation de type égalitaire créent un contexte de sécurité dans lequel le patient pourra se confronter à son fonctionnement habituel et expérimenter d'autres solutions.





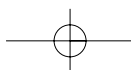
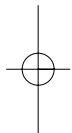
CHAPITRE 6

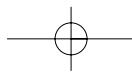
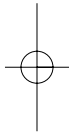
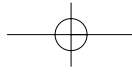
ANNEXE 5

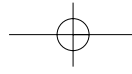
Adresses utiles

Pour obtenir les adresses des centres de références, on peut s'adresser à la Fondation Julie Renson. Cette fondation fournit une information détaillée sur les structures de soins en santé mentale **dans toute la Belgique**, soit par téléphone (02/538.94.76), soit par e-mail info@julierenon.be, soit sur leur site <http://www.julierenon.be> ou sur <http://www.theseas.be>.

Pour la région bruxelloise, il existe un service d'appui et d'orientation téléphonique pour les professionnels confrontés à des problèmes de santé mentale. Ce service (02/223.75.52) est accessible 24h/24h : EOLE (02/223 75 52) ou par mail eole.psy@skynet.be.



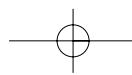


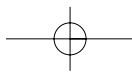
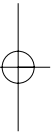
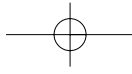


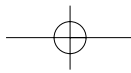
chapitre 7

RÉFÉRENCES

RÉFÉRENCES





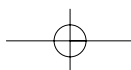


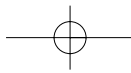
CHAPITRE 7

RÉFÉRENCES

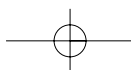
BIBLIOGRAPHIE

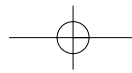
- > SPF Santé Publique, Sécurité de la Chaîne Alimentaire et Environnement, Manuel d'aide aux médecins généralistes : Anxiété, stress & troubles du sommeil. Campagne fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazépines 2005.
- > Syllabus « Le sommeil, ses mécanismes et ses troubles » Pr Hoffman et G.Aubert, cycle de formation 2006 de la SSPF.
- > Journal de Pharmacie de Belgique 2004,59, n°4 M.Anseau.
- > Folia Pharmaceutica « Usage rationnel des benzodiazépines » Octobre 2002.
- > Folia Pharmaceutica « Traitement médicamenteux de l'insomnie » Avril 1999.
- > Folia Pharmaceutica « Traitements médicamenteux du trouble anxieux généralisé » Octobre 2001.
- > Folia Pharmaceutica « Risque de dépendance au zolpidem et à la zopiclone » Décembre 2001.
- > Folia Pharmaceutica « Confusion aiguë d'origine médicamenteuse chez la personne âgée » Juillet 2003.
- > Folia Pharmaceutica « Cauchemars et médicaments » Avril 2001.
- > Folia Pharmaceutica « Médicaments et risques de chutes » Septembre 2003.
- > Folia Pharmaceutica « Traitement du tremblement essentiel » Mars 2002.
- > Folia Pharmaceutica « Syndrome confusionnel aigu à l'hôpital » Juillet 2001.
- > Folia Pharmaceutica « Restless legs syndrome » Décembre 2004.
- > ANONYMUS. Gecommentarieerd geneesmiddelenrepertorium 2005. Belgisch centrum voor farmaco-therapeutische informatie.
- > ANONYMUS. Compendium. Algemene Vereniging van de Geneesmiddelenindustrie. 19de uitgave, 2005.



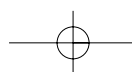


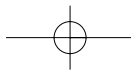
- > ANONYMUS. Draaiboek benzodiazepines. Project Farmaka, Gent, september 2002.
- > Prescrire « Interactions médicamenteuses » Supplément au n° 207, mars 2006.
- > Afssaps , fiche 99.
- > « Usage des benzodiazépines chez les personnes âgées, état des connaissances » Santé mentale au Québec, volume 28, numéro 2, automne 2003.
- > Avis du Comité Supérieur d'Hygiène (CSH.7.600) concernant les substances hypnotiques et sédatives, avril 2002.
- > Protocole à suivre lors du sevrage des benzodiazépines. Pr C.Heather Ashton DM, FRCP, 2002.
- > « Dérapage : alprazolam chez les enfants » Prescrire 2005, 25 (265) :662-663.
- > « Augmenter les chances de réussite du sevrage des benzodiazépines » Prescrire, décembre 2004, tome 24, n°256, p 854.
- > « La Buprénorphine est sensible aux inhibiteurs du CYP 3A4 » Prescrire, 11/2003, Tome 23 n°244 p.753.
- > « Les médicaments injectables pour l'agitation aiguë chez l'adulte non coopérant » Prescrire, 10/2003 ; Tome 23 N°243 p.688-693.
- > « Fracture du col du fémur et zolpidem » Prescrire, 07/08/2002, Tome 22 n° 230 p.512.
- > « Risques de chute chez les personnes âgées » Prescrire, 05/2002, Tome 22, n° 228 p. 382.
- > « L'anxiété généralisée en bref » Prescrire, 05/2001, Tome 21, n°217 p.328-329.
- > « Cauchemars liés aux médicaments » Prescrire, 04/2000, Tome 20, n° 205 p. 278.
- > « Antirétroviraux : particularités pharmacocinétiques à prendre en compte » Prescrire, 12/1999 tome 19 ; n° 201 p 903-904.
- > « Dysphagie due aux benzodiazépines » Prescrire, 02/1999, Tome 19, n°192, p. 123.
- > « Hoquets dus aux médicaments » Prescrire, 05/1998, Tome 18, n°184 p.362-363.
- > « Prise en charge des troubles anxieux » Fiche de transparence, 12/2004.
- > « Avertissements à propos de certains antidépresseurs utilisés chez l'enfant » Folia pharmaceutica, janvier 2004.
- > « ISRS et suicide » Minerva 2006 ;5(2) :18-21.





- > Akonzadeh S, Kashani L, Mobaseri M, Hosseini SH, Nikzad S, Khani M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal : a double-blind randomized controlled trial. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2001a ; 26 : 369-373.
- > Akhonzadeh S., Kashani L., Mobaseri M., Hosseini SH., Nikzad S., Khani M. Passionflower in the treatment of opiates withdrawal : a double blind randomized controlled trial. *J. Clin. Pharm. Therap.* 2001b ; 26 : 369-373.
- > Coxeter PD, Schluter PJ, Eastwood HL, Nikles CJ, Glasziou PP. Valerian does not appear to reduce symptoms for patients with chronic insomnia in general practice using a series of randomized trials. *Complement. Ther. Med.* 2003 ; 11 (4) : 213-214.
- > Diaper A, Hindmarch I. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of two doses of valerian preparation on the sleep, cognitive and psychomotor function of sleep-disturbed older adults. *Phytother. Res.* 2004 ; 18 (10) : 831-836.
- > Dorn M. Efficacy and tolerability of Baldrian versus oxazepam in non-organic and non-psychiatric insomniacs : a randomized, double-blind, clinical comparative study. *Forsch. Komplementarmed. Klass. Naturheilkd.* 2000 ; 7 (2) : 79-84.
- > ESCOP Monographs. Thieme Verlag Stuttgart 2nd Edition 2003 : pp : 359-364 & pp. 539-546.
- > Glass JR, Sproule BA, Herrmann N, Streiner D, Busto UE. Acute pharmacological effects of temazepam, diphenhydramine, and valerian in healthy elderly subjects. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2003 ; 23 : 260-268.
- > Gutierrez S, Ang-Lee MK, Walker DJ, Zacny JP. Assessing subjective and psychomotor effects of the herbal medication valerian in healthy volunteers. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2004 ; 78 (1) : 57-64.
- > Hallam KT, Olver JS, McGrath C, Norman TR. Comparative cognitive and psychomotor effects of single doses of *Valeriana officinalis* and triazolam in healthy volunteers. *Hum. Psychopharmacol.* 2003 ; 18 (8) : 619-625.
- > Kubisch U, Ullrich N, Müller A. Therapie von Schlafstörungen mit einem Baldrian-Hopfen-Extract. *Z. Phytotherapie* 2003 ; 24 : 63-69.
- > Müller D, Pfeil T, von den Driesch V. Treating depression comorbid with anxiety – results of an open, practice-oriented study with St. John's wort WS 5572 and valerian extract in high doses. *Phytomedicine* 2003 ; 10 (Suppl. 4) : 25-30.
- > Poyares DR, Guilleminault C, Ohayon MM, Tufik S. Can valerian improve the sleep of insomniacs after benzodiazepine withdrawal? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2002 ; 26 (3) : 539-545.
- > Stevinson C, Ernst E. Valerian for insomnia : a systematic review of randomized clinical trials. *Sleep Medicine* 2000 ; 1 : 91-99.





- > Trevena L. Sleepness in Sydney – is valerian an effective alternative to benzodiazepines in the treatment of insomnia? ACP J. Club. 2004 ; 141 (1) : A14-16.
- > Ziegler G, Ploch M, Miettines-Baumann A, Collet W. Efficacy and tolerability of valerian extract LI 156 compared with oxazepam in the treatment of non-organic insomnia – a randomized, double-blind, comparative clinical study. Eur. J. Med. Res. 2002 ; 7 (11) : 480-486.
- > Anonymous. Wat is verkeerd aan het voorschrijven van slaapmiddelen? Gebu 2005 ;39 : 73-79.
- > Declercq T, Rogiers R, Habraken H, Michels J, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering. Aanpak van slapeloosheid in de eerste lijn. Huisarts Nu 2005 ;34 :346-71.
- > SPF, avis du Conseil Supérieur d'Hygiène, Psychothérapies : définitions, pratiques, conditions d'agrément CSH n° 7855, 2005.
- > Formul R info, Benzodiazépines et incapacités fonctionnelles physiques, année 13, n°2, avril 2006.

WEBSITES

<http://www.cbip.be>

<http://www.delphicare.be>

<http://www.farmamozaiek.be>

<http://www.benzo.org.uk>

www.health.fgov.be/CSH_HGR

www.sspf.be

