

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

**Avis
25 juin 2014**

NORMISON 10 mg, comprimé

Boîte de 14 (CIP : 34009 360 857 0 1)

NORMISON 20 mg, comprimé

Boîte de 7 (CIP : 34009 360 858 7 9)

Laboratoire PRIMIUS LAB

DCI	témazépam
Code ATC (2013)	N05CD07 (hypnotique - benzodiazépine)

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

SMR	<p>Le service médical rendu des spécialités NORMISON est faible dans le traitement des « troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire. »</p>
Recommandations	<p>La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire. ».</p> <p>La Commission recommande :</p> <ul style="list-style-type: none"> - une meilleure information du public sur les risques de l'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public, - de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt, - de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses (thérapies cognitivo-comportementales), - de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, dans le cadre de ses missions pouvant permettre une meilleure utilisation de ces produits.

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure)	5 mai 2003 (procédure nationale)
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation

25 juin 2014

SOMMAIRE

01	Contexte et objectif de la réévaluation	4
01.1	Contexte	4
01.2	Objectif	5
01.3	Description des spécialités concernées	5
02	Recherche documentaire.....	6
02.1	Données identifiées dans la littérature	6
02.2	Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques.....	6
02.3	Autres sources	6
03	Données cliniques d'efficacité	7
03.1	Revue de synthèse SFTG-HAS	7
04	Tolérance	10
04.1	Principaux effets indésirables	10
04.2	Risques particuliers	11
05	Actions d'informations sur le bon usage	17
06	Données d'utilisation	18
06.1	En France.....	18
06.2	En Europe	19
07	Résumé & discussion	20
08	Place dans la stratégie thérapeutique	21
08.1	Prescription d'une benzodiazépine hypnotique.....	22
08.2	Stratégie d'arrêt des benzodiazépines hypnotiques.....	23
08.3	Particularités de la prise en charge de l'insomnie chez le sujet âgé.....	23
08.4	Les erreurs à éviter.....	24
09	Conclusions de la Commission	25
09.1	Réévaluation du Service Médical Rendu	25
010	Recommandations de la Commission	25

01 CONTEXTE ET OBJECTIF DE LA REEVALUATION

01.1 Contexte

Les benzodiazépines sont des médicaments commercialisés depuis les années 60 qui agissent sur le système nerveux central par l'intermédiaire des récepteurs GABA. Toutes les benzodiazépines possèdent à des degrés divers des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes. Elles sont classées en fonction de leur indication comme hypnotiques dans les troubles sévères du sommeil, anxiolytiques dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses et dans le sevrage alcoolique, antiépileptiques ou anesthésiques. Deux molécules commercialisées à la fin des années 80, zolpidem et zopiclone, sans avoir la structure chimique des benzodiazépines, sont dites « apparentées » aux benzodiazépines hypnotiques compte-tenu de leur mécanisme d'action et de leurs effets.

Les effets indésirables des benzodiazépines sont bien connus incluant notamment des troubles de la mémoire, une baisse de vigilance voire une somnolence, des troubles du comportement et un risque accru de chutes en particulier chez le sujet âgé¹. L'utilisation à long terme des benzodiazépines expose également à un risque de tolérance pharmacologique (diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée) et à une dépendance psychique et physique.

Par ailleurs, certaines études suggèrent un lien possible entre la consommation de benzodiazépines et l'altération des fonctions cognitives à long terme².

Au cours des années 90, plusieurs rapports ont alerté sur la consommation importante des benzodiazépines en France et le problème de leur utilisation sur des durées longues^{3,4}. Depuis 1991, la durée maximale de prescription est limitée à 4 semaines pour les hypnotiques et à 12 semaines pour les anxiolytiques. Plusieurs actions visant à limiter la consommation des benzodiazépines et à favoriser leur bon usage ont été mises en œuvre à l'échelle nationale et locale : campagnes et outils d'information à destination du grand public, documents d'information et recommandations de bonne pratique à destination des professionnels de santé^{3,5}.

En 2012 et 2013, les états des lieux sur la consommation des benzodiazépines effectués par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) ont montré que la prévalence d'exposition aux benzodiazépines est restée stable entre 2007 et 2012^{2,6}. Elle est estimée à 11 % de la population affiliée au régime général pour les benzodiazépines anxiolytiques et 6,5 % pour les benzodiazépines hypnotiques ou molécules apparentées.

En septembre 2012, la Direction Générale de la Santé (DGS), la HAS et l'ANSM se sont engagées dans un plan d'action concerté visant à limiter la consommation des benzodiazépines et à promouvoir leur bon usage⁷.

¹ Résumé des caractéristiques du produit (RCP) des benzodiazépines hypnotiques et apparentés.

² Afssaps [Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé]. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en 2012. Janvier 2012. www.ansm.sante.fr

³ SFTG [Société de formation thérapeutique du généraliste]. HAS. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Décembre 2006. www.has-sante.fr

⁴ Office parlementaire d'évaluation des politiques de santé. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Juin 2006. www.assemblee-nationale.fr

⁵ HAS. Recommandations sur les modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. 2007. www.has-sante.fr

⁶ ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en 2013. Décembre 2013. www.ansm.sante.fr

⁷ Communiqué de presse HAS - DGS - ANSM. Des mesures contre le mésusage des benzodiazépines. Septembre 2012. www.has-sante.fr

01.2 Objectif

A l'occasion du renouvellement d'inscription de plusieurs benzodiazépines hypnotiques et médicaments apparentés, à la demande de la Direction générale de la santé, la Commission de la transparence a décidé de réévaluer leur service médical rendu (SMR) dans la prise en charge des troubles du sommeil, compte-tenu du maintien d'une exposition importante de la population aux benzodiazépines, des conséquences délétères posées par leur utilisation à court et long terme et des données suggérant une association avec la survenue de démence.

La réévaluation des autres benzodiazépines n'entre pas dans le périmètre de ce rapport.

01.3 Description des spécialités concernées

En France, 5 benzodiazépines hypnotiques et 2 molécules apparentées sont remboursées dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil à court terme (cf. tableau 1). La durée maximale de prescription de ces spécialités est limitée à 4 semaines.

Tableau 1. Benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées commercialisées en France

DCI	Spécialité	Com.	Laboratoire exploitant les spécialités principes	Date de l'avis CT	Niveau de SMR
Benzodiazépines					
Estazolam	NUCTALON	1978	Takeda	17/01/2007	Modéré
Loprazolam	HAVLANE	1984	Sanofi-Aventis	17/01/2007	Important
Lormétazépam	NOCTAMIDE	1989	Bayer Santé	07/09/2011	Important
Nitrazépam	MOGADON	1966	Meda Pharma	31/03/2010	Modéré
Témazépam	NORMISON	1986	Alkopharm	--	Important ^{\$}
Molécules apparentées					
Zolpidem	STILNOX et génériques	1988	Sanofi-Aventis	17/01/2007	Important
Zopiclone	IMOVANE et génériques	1987	Sanofi-Aventis	21/07/2010	Important

^{\$} Incription au remboursement le 26 novembre 2003 en remplacement des présentations précédentes sans passage en Commission de la transparence

Com. : année de commercialisation ; DCI : dénomination commune internationale

Les benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées se distinguent principalement par leur pharmacocinétique (cf. tableau 2).

Tableau 2. T max et ½ vie des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées³

DCI	Spécialité	T max	½ vie
Estazolam	NUCTALON	15-30 min	8 - 24 h
Loprazolam	HAVLANE	1 h	8 h
Lormétazépam	NOCTAMIDE	3 h	10 h
Nitrazépam	MOGADON	2-3 h	16 - 48 h
Témazépam	NORMISON	45 min - 4 h	5 - 8 h
Zolpidem	STILNOX et génériques	30 min	1,5 - 4,5 h
Zopiclone	IMOVANE et génériques	1,5 - 2 h	5 h

02 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

02.1 Données identifiées dans la littérature

Une recherche bibliographique des données publiées entre le 01/01/2008 et le 01/09/2013 a été réalisée dans les bases de données Medline et Cochrane Library afin de retrouver :

- les méta-analyses, revues de la littérature et études cliniques ayant évalué l'efficacité des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées dans la prise en charge des troubles sévères du sommeil à court terme ;
- les méta-analyses, revues de la littérature et études épidémiologiques ayant évalué les risques associés à la prise de benzodiazépines et molécules apparentées.

02.2 Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires exploitants ont été sollicités dans le but de fournir à la HAS l'ensemble des éléments cliniques permettant de procéder à la réévaluation du SMR des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées.

02.3 Autres sources

- Site internet et informations transmises par l'ANSM www.ansm.sante.fr ;
- Site internet de l'agence européenne du médicament (EMA) www.ema.europa.eu ;
- Site internet de la US Food and Drug Administration (FDA) www.fda.gov ;
- Site internet du national institute for health and care excellence (NICE) www.nice.org.uk.

03 DONNEES CLINIQUES D'EFFICACITE

03.1 Revue de synthèse SFTG-HAS

En 2006, la société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG) a publié en partenariat avec la HAS, des recommandations sur la prise en charge de l'insomnie chez l'adulte en médecine générale³. Les principales données sur l'efficacité des benzodiazépines et molécules apparentées dans le traitement de l'insomnie identifiées dans le cadre de la revue SFTG-HAS sont rappelées ici.

Aucune nouvelle donnée sur l'efficacité des benzodiazépines et molécules apparentées dans la prise en charge de l'insomnie à court terme n'a été identifiée depuis 2006.

3.1.1 Efficacité par rapport au placebo

Deux méta-analyses comparant l'efficacité des benzodiazépines au placebo ont été retenues :

- une méta-analyse de Nowell *et al.*⁸ qui a évalué l'efficacité de 6 benzodiazépines et du zolpidem chez des patients de moins de 65 ans ;
- une méta-analyse de Holbrook *et al.*⁹ qui a évalué l'efficacité de 12 benzodiazépines et du zopiclone par rapport au placebo.

La méta-analyse de Nowell *et al.* a inclus 22 études randomisées comparant l'efficacité à court terme (en moyenne 12 jours) de 6 benzodiazépines et du zolpidem par rapport au placebo chez des patients de moins de 65 ans.

Les molécules étudiées (nombre d'études) étaient : flurazepam (7), estazolam (4), zolpidem (4), triazolam (3), quazepam (3), temazepam (2), lorazepam (2).

Les paramètres étudiés ont été le temps de latence d'endormissement, le nombre d'éveils en cours de nuit, le temps total de sommeil et la qualité du sommeil. Ces paramètres étaient mesurés de façon subjective (questionnaires et agendas de sommeil) et, pour 6 études, de façon objective (polysomnographie). Les effets sur le bien-être et l'état fonctionnel, diurnes n'ont pas été mesurés. Les benzodiazépines et le zolpidem ont été significativement plus efficaces que le placebo ($p < 0,001$) pour l'ensemble des paramètres étudiés.

Les tailles d'effet selon le critère de Cohen étaient modérées¹⁰.

La méta-analyse de Holbrook *et al.* a inclus 45 études randomisées comparant l'efficacité à court terme (6 semaines maximum) de 12 benzodiazépines et de zopiclone par rapport au placebo chez 2 672 patients.

Les molécules étudiées (nombre d'études) étaient : triazolam (16), flurazepam (14), temazepam (13), zopiclone (13), midazolam (5), nitrazepam (4), estazolam (2), lorazepam, diazepam, brotizolam, quazepam, loprazolam, flunitrazepam.

Les paramètres étudiés dans les études ont été divers, mesurés de façon subjective (latence d'endormissement, durée totale du sommeil...) et objective (polysomnographie).

Les principaux résultats d'efficacité des benzodiazépines par rapport au placebo ont été les suivants :

- une efficacité supérieure des benzodiazépines par rapport au placebo sur la latence d'endormissement évaluée de façon subjective (8 études ; 539 patients ; + 14,3 min ; IC 95 % [10,6 ; 18,0]) mais pas de différence entre les benzodiazépines et le placebo sur la latence

⁸ Nowell PD et al. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia - a meta-analysis of treatment efficacy. JAMA 1997; 278: 2170-2177.

⁹ Holbrook AM et al. Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. CMAJ. 2000;162:225-33.

¹⁰ L'interprétation de la taille d'effet proposée par Cohen *et al.* correspondant à la différence standardisée entre deux moyennes est habituellement la suivante : 0,2 = effet faible ; 0,5 = effet modéré ; 0,8 = effet important

- d'endormissement évaluée de façon objective (4 études ; 159 patients ; + 4,2 min ; IC 95 % [-0,7 ; 9,2]) ;
- une efficacité supérieure des benzodiazépines par rapport au placebo sur le temps de sommeil évalué de façon subjective (8 études ; 566 patients ; + 48,4 min ; IC 95 % [39,6 ; 57,1]) et objective (2 études ; 35 patients ; + 61,8 min ; IC 95 % [37,4 ; 86,2]).

3.1.2 Efficacité comparative des benzodiazépines et apparentés

Deux revues systématiques comparant l'efficacité des benzodiazépines et apparentés ont été retenues :

- une revue de Holm et Goa¹¹ des études ayant comparé le zolpidem à d'autres benzodiazépines et au zopiclone ;
- une revue systématique du groupe de Liverpool publiée par le NICE¹² qui a comparé l'efficacité des apparentés, entre eux et aux benzodiazépines, dans la prise en charge à court terme de l'insomnie.

Seuls les résultats de la revue du groupe de Liverpool, de meilleure qualité méthodologique que celle de Holm et Goa sont rappelés ici.

Dans cette revue systématique, l'efficacité des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (zolpidem, zopiclone, zaleplon) dans le traitement de l'insomnie a été évaluée à court terme. Les auteurs ont retenu 24 études randomisées (3 909 patients), comparant les molécules apparentées entre elles (7 études) ou à des benzodiazépines (17 études). La durée des études s'étendait d'une nuit à 6 semaines.

Les paramètres étudiés étaient le temps de latence d'endormissement, le nombre d'éveils en cours de nuit, la durée totale du sommeil, la qualité du sommeil, ainsi que l'incidence des effets indésirables diurnes, la vigilance diurne et l'effet rebond. Trois études comportaient des enregistrements par polysomnographie, toutes les autres études utilisaient des méthodes d'évaluation subjectives (questionnaires de sommeil et agendas). Les principaux résultats sont résumés dans le tableau 3.

Tableau 3. Résultats des comparaisons entre traitements actifs (rapport de Liverpool¹²)

Comparaisons	Temps de latence	Paramètres du sommeil			Qualité	Effets résiduels	Vigilance diurne Effet rebond
		Eveils nocturnes	Temps total				
Zolpidem vs nitrazepam (n.2)	NS (n.2)	Z > N (n.1)	NS (n.1)	PDC (n.1)			
Zolpidem vs temazepam (n.2)	Z > Te (n.1) NS (n.1)	-	PDC (n.1)	Z > Te (n.1)	NS (n.1)	NS (n.1)	PDC (n.1)
Zopiclone vs lormetazepam (n.1)	L > Zop	NS	NS	NS	NS	-	-
Zopiclone vs nitrazepam (n.8)	NS (n.3) Zop > N (n.2) PDC (n.1)	NS (n.6) Zop > N (n.1)	NS (n.6) Zop > N (n.1)	NS (n.5) Zop > N (n.1) PDC (n.1)	NS (n.2) PDC	Zop > N (n.4) NS (n.3)	PDC (n.2)
Zopiclone vs temazepam (n.4)	NS (n.2) PDC (n.2)	NS (n.1) PDC (n.2)	NS (n.1) PDC (n.1)	NS (n.2)	NS (n.1) PDC (n.1)	NS (n.3) PDC (n.1)	Zop > Te (n.1) NS (n.1)
Zopiclone vs zolpidem (n.1)	Z > Zop	-	-	-	Zop > Z	PDC	Zop > Z

Z : zolpidem ; N : nitrazepam ; Te : temazepam ; L : lormetazepam ; Zop : zopiclone.

Les chiffres entre parenthèse (n.1) désignent le nombre d'études concernant chaque comparaison.

NS = non significatif ; PDC = pas de comparaison directe entre produits.

¹¹ Holm KJ, Goa KL. Zolpidem - An update of its pharmacology, therapeutic efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. Drugs 2000; 59: 865-889.

¹² National Institute for Clinical Excellence. Liverpool Reviews and Implementation Group. Insomnia assessment report. 2004. www.nice.org.uk.

Les données ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre les hypnotiques apparentés et benzodiazépines. Les quelques comparaisons disponibles sur les effets résiduels diurnes, la vigilance et l'effet rebond à l'arrêt du traitement ne permettent pas non plus de conclure à une différence entre les produits.

3.1.3 Conclusion

L'efficacité des benzodiazépines hypnotiques et produits apparentés (zolpidem et zopiclone) a été démontrée par rapport au placebo dans le traitement de l'insomnie principalement dans le cadre des évaluations subjectives du sommeil. La quantité d'effet est faible, de l'ordre d'une heure de sommeil gagné. Cette évaluation a été réalisée à très court terme (entre une nuit et 6 semaines).

Les données ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre les molécules. Les quelques comparaisons disponibles sur les effets résiduels diurnes, la vigilance et l'effet rebond à l'arrêt du traitement ne permettent pas non plus de conclure à une différence entre les produits.

Les études ayant comparé des benzodiazépines hypnotiques ou apparentés entre eux sont pour la plupart anciennes et de faible qualité méthodologique. Par ailleurs, la variabilité des paramètres étudiés et le faible nombre d'études disponibles pour chaque comparaison rend difficiles l'interprétation des résultats.

04 TOLERANCE

04.1 Principaux effets indésirables

Selon les RCP, les principaux effets indésirables associés à l'usage des benzodiazépines et molécules apparentées sont^{1,2} :

Amnésie antérograde	Une perte de la mémoire des faits récents peut survenir aux doses thérapeutiques. Le risque augmente proportionnellement à la dose.
Baisse de la vigilance	Elle peut survenir dans les heures suivant la prise.
Troubles du comportement	Chez certaines personnes, un syndrome associant, à des degrés divers, des troubles du comportement, de la mémoire et une altération de l'état de conscience peut apparaître. Les effets suivants peuvent ainsi être observés : aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité, idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique, désinhibition avec impulsivité, euphorie, irritabilité, suggestibilité... Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui tel qu'un comportement inhabituel, un comportement violent notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient, des conduites automatiques avec amnésie post-événementielle. Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.
Tolérance pharmacologique	La tolérance pharmacologique est caractérisée par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines. Elle peut conduire à une augmentation des doses pour maintenir l'effet recherché.
Dépendance	Les benzodiazépines et molécules apparentées, peuvent entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : la durée du traitement, la dose et les antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique. Une pharmacodépendance peut néanmoins survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier. L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance.
Syndrome de sevrage	L'arrêt du traitement par une benzodiazépine ou molécules apparentées, même pris à posologie normale, peut entraîner un phénomène de sevrage. Peuvent alors être observés des céphalées, douleurs et faiblesse musculaires, cauchemars, irritabilité, agitation, tremblements, anorexie, nausées, sueurs, diarrhée. Des manifestations plus sévères peuvent survenir : convulsions, changements d'humeur, dépression, dépersonnalisation, désorientation temporo-spatiale, hallucinations, psychose paranoïde. Le syndrome de sevrage est à distinguer du phénomène de rebond, transitoire, caractérisé par une exacerbation du symptôme ayant motivé le traitement par une benzodiazépine ou molécule apparentée (rebond d'anxiété ou d'insomnie).
Effets indésirables chez le sujet âgé	Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population, et en raison de la fréquence plus importante des troubles du comportement.

04.2 Risques particuliers

4.2.1 Chutes

En 2007, la HAS⁵ a effectué une revue des études ayant évalué l'association entre l'exposition aux benzodiazépines et le risque de chute chez les patients âgés. Onze études avaient été retenues :

- cinq études de cohorte^{13,14,15,16,17} montrant une augmentation du risque de chute chez les patients exposés aux benzodiazépines. Cette augmentation était plus importante chez les patients âgés (OR compris entre 2,2 et 2,7 pour les plus de 80 ans) et chez les utilisateurs récents de benzodiazépines (OR compris entre 2,0 et 3,6 pour les patients exposés dans les 7 jours avant la chute) ;
L'impact de la demi-vie sur le risque de chute était contradictoire selon les études : deux études^{13,15} retrouvaient un risque plus élevé avec les molécules à demi-vie courte (OR = 1,9 si < 6 heures, OR = 1,4 à 1,8 si demi-vie entre 12 et 24 heures), le risque n'atteignant pas le seuil de significativité si la demi-vie était supérieure à 24 heures. Deux autres études^{16,17} montraient un risque plus élevé si la demi-vie était longue (OR = 1,3 si demi-vie courte versus OR = 1,7 si demi-vie longue) ;
- cinq études cas témoins^{18,19,20,21,22} montrant une augmentation du risque de chute chez les sujets âgés exposés aux benzodiazépines (OR = 2,2 à 2,7) ;
- une méta-analyse²³ concluant à une augmentation de 48 % du risque de chute chez les sujets âgés de plus de 65 ans exposés aux benzodiazépines par rapport aux non exposés (OR = 1,48 ; IC 95 % [1,23 à 1,77]).

Depuis 2007, 3 nouvelles études évaluant l'association entre l'exposition aux benzodiazépines ou molécules apparentées et le risque de chute ont été publiées :

- une étude de cohorte de Berdot *et al.*²⁴ ayant évalué l'association entre l'utilisation inappropriée de médicaments et le risque de chute chez 6 343 sujets de plus de 65 ans inclus dans la cohorte "des trois Cités". Cette étude montre une augmentation du risque de chute chez les consommateurs réguliers et occasionnels de benzodiazépines à demi-vie longue (OR = 1,4 ; IC 95 % [1,1 à 1,8]). Cette association n'est pas retrouvée pour les molécules à demi-vie courte ;
- une étude de van Strien *et al.*²⁵ ayant évalué l'association entre l'utilisation de psychotropes et le risque de chute chez 404 patients âgés admis en hôpital de jour gériatrique aux Pays-Bas entre janvier 2011 et avril 2012. Cette étude montre une augmentation du risque de chute chez

¹³ Neutel CI et al. New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor. Age Ageing 1996;25:273-8.

¹⁴ Maxwell CJ et al. A prospective study of falls after benzodiazepine use: a comparison of new and repeat use. Pharmacoepidemiol Drug Saf 1997;6:27-35.

¹⁵ Passaro A et al. Benzodiazepines with different halflife and falling in a hospitalized population: The GIFA study. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano. J Clin Epidemiol 2000;53:1222-9.

¹⁶ Ray WA et al. Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. J Am Geriatr Soc 2000;48:682-5.

¹⁷ Landi F et al. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. J Gerontol 2005;60:622-6.

¹⁸ Rynänen OP et al. Medications and chronic diseases as risk factors for falling injuries in the elderly. Scand J Soc Med 1993;21:264-71.

¹⁹ Gales BJ et al. Relationship between the administration of selected medications and falls in hospitalized elderly patients. Ann Pharmacother 1995;29:354-8.

²⁰ Caramel VMB et al. Benzodiazepine users aged 85 and older fall more often. J Am Geriatr Soc 1998;46:1178-9.

²¹ Frels C et al. Iatrogenic causes of falls in hospitalised elderly patients: a case-control study. Postgrad Med J 2002;78(922):487-9.

²² Pariente A et al. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. Drugs Aging. 2008;25(1):61-70.

²³ Leipzig RM et al. Drugs and falls in older people: a systematic review and metaanalysis. Psychotropic drugs. J Am Geriatr Soc 1999;47:30-9.

²⁴ Berdot S et al. Inappropriate medication use and risk of falls—a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. BMC Geriatrics 2009;9:30. July 23.

²⁵ van Strien AM et al. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. Maturitas. 2013;74:357-62.

- les patients exposés à des benzodiazépines à demi-vie courte ($OR = 1,94$; IC 95 % [1,10 à 3,42]). Cette association n'est pas retrouvée pour les benzodiazépines à demi-vie longue ;
- une étude d'Obayashi *et al.*²⁶ ayant évalué rétrospectivement chez 3 683 patients hospitalisés pendant une période de 3 mois, le risque de chute lié aux hypnotiques. Dans cette étude, les hypnotiques sont un facteur de risque de chute ($OR = 2,17$; IC 95 % [1,44 à 3,28]). Parmi les hypnotiques, zopiclone et estazolam étaient associés à un risque accru de chute chez les patients hospitalisés contrairement à zolpidem et nitrazepam. Toutefois, compte tenu du nombre de patients traités par estazolam (31 des 1 306 patients traités par un hypnotique), ces données sont à interpréter avec prudence.

Au total, les études montrent une augmentation du risque de chute chez les patients exposés aux benzodiazépines ou molécules apparentées en particulier chez les patients âgés. L'impact de la demi-vie d'élimination des molécules sur le risque de chute n'est pas clairement établi, les résultats des études étant contradictoires.

Les principales limites méthodologiques des études ayant évalué l'association entre exposition aux benzodiazépines ou molécules apparentées et chutes sont :

- l'absence de distinction entre les chutes diurnes et nocturnes ;
- la non prise en compte de l'heure de prise des benzodiazépines ;
- la non prise en compte des maladies et/ou traitements associés pouvant conduire à une chute.

4.2.2 Accidents de la voie publique

En 2007, la HAS a réalisé une revue de la littérature⁵ des études ayant évalué le risque d'accident de la route associé à la prise de benzodiazépines. Les résultats des 6 études retenues étaient contradictoires :

- sur trois études de cohorte, une étude²⁷ a conclu à l'absence d'association entre la prise de benzodiazépines et la survenue d'accident. Une association positive entre la prise de benzodiazépines et la survenue d'accident a été retrouvée dans les deux autres études^{28,29}. Parmi ces deux études, l'une²⁸ montrait une augmentation du risque d'accident pour les fortes doses (risque multiplié par 2,4 pour des doses supérieures ou égales à 20 mg équivalent diazepam) et l'autre montrait une augmentation du risque pour les molécules à demi-vie longue (> 24 heures) et les faibles durées d'exposition ($OR = 1,45$; IC 95 % [1,04 à 2,03] pour une exposition < 7 jour et $OR = 1,26$; IC 95 % [1,09 à 1,45] pour une exposition > 60 jours) ;
- sur deux études cas-témoins, dans une étude³⁰, il n'a pas été retrouvé d'association entre la prise de benzodiazépines et le risque d'accident ($RR = 1,5$; IC 95 % [0,6 à 3,8]). Dans l'autre étude³¹, il a été observé une augmentation du risque d'accident pour les moins de 45 ans, ainsi qu'un risque plus élevé pour les molécules à demi-vie courte ;
- une étude transversale de Johansson *et al.*³², ne permettait pas de conclure à une association entre la prise de benzodiazépines et la survenue d'accidents de la route.

En 2011, une étude de cohorte rétrospective^{33,34} soutenue par l'ANSM, basée sur les données recueillies par les forces de l'ordre lors des accidents de la circulation et sur les données de

²⁶ Obayashi K *et al.* Risk of falling and hypnotic drugs: retrospective study of inpatients. *Drugs R D.* 2013;13:159-64.

²⁷ Soderstrom CA *et al.* Benzodiazepine use and crash risk in older patients [letter]. *JAMA* 1998;279(2):114-5.

²⁸ Ray WA *et al.* Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992;136:873-83.

²⁹ Hemmelgarn B *et al.* Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997;278(1):27-31.

³⁰ Leveille SG *et al.* Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology* 1994;5:591-8.

³¹ Barbone F *et al.* Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352(9137):1331-6.

³² Johansson K *et al.* Traffic dangerous drugs are often found in fatally injured older male drivers. *J Am Geriatr Soc* 1997;45:1029-31.

³³ Oriol L *et al.* Prescription medicines and the risk of road traffic crashes : results of a French registry-based study. *PLoS Med* 2010;7.

remboursement des médicaments de l'Assurance Maladie (SNIIRAM) a mis en évidence une augmentation du risque d'accident chez 3 843 conducteurs présumés exposés aux benzodiazépines et apparentés (OR = 1,20 ; IC 95 % [1,10 à 1,31]). Cette association n'a pas été retrouvée pour les molécules apparentées aux benzodiazépines.

La divergence des résultats de ces études reflète leur hétérogénéité méthodologique (mode de recrutement des sujets, critères de jugements choisis...) et les limites de la majorité d'entre elles :

- l'absence d'information sur les comorbidités (troubles cardiovasculaires, troubles visuels, auditifs, ostéo-articulaires, neurologiques, cognitifs, dépressifs...) ou le motif de prescription des benzodiazépines ou molécules apparentées et/ou les traitements associés ;
- l'absence d'information concernant une éventuelle prise d'alcool associée ;
- l'impossibilité de distinguer ce qui relève de l'effet propre des benzodiazépines dans les accidents et ce qui relève des facteurs du vieillissement (ralentissement psychomoteur, troubles de l'attention divisée...) ;
- par ailleurs, une majorité de ces études repose sur l'utilisation de bases de données administratives (prescriptions enregistrées en pharmacie, données de police, recensement des admissions en services d'urgences...) qui ne permettent pas de connaître la prise réelle de benzodiazépine le jour de l'accident, la dose absorbée ou le délai entre l'heure de la prise et l'accident.

Malgré les limites méthodologiques et les facteurs confondants, plusieurs études épidémiologiques ayant évalué le lien entre la consommation de benzodiazépines et la survenue d'accidents de la route semblent en faveur d'une augmentation du risque d'accident chez les consommateurs de benzodiazépines, quel que soit leur âge. Les résultats sont cependant plus contradictoires chez les sujets âgés de plus de 65 ans en raison de nombreux facteurs confondants. L'impact de la dose, de la durée d'exposition et de la demi-vie d'élimination des benzodiazépines sur cette association n'est pas clairement établi bien que le risque semble augmenté avec la dose et diminué avec la durée d'exposition. Au total, les données disponibles ne permettent pas de distinguer les benzodiazépines et apparentés en termes d'accidents de la voie publique.

En 2013, la FDA a recommandé une diminution des posologies du zolpidem³⁵ suite aux résultats d'une étude montrant une diminution de la capacité de conduite automobile pour des taux sanguins de zolpidem d'environ 50 ng/mL alors qu'une étude pharmacocinétique menée chez 250 hommes et 250 femmes montrait que 15 % des femmes et 3 % des hommes avaient des concentrations de zolpidem supérieures à 50 ng/mL environ 8 heures après avoir pris une dose de 10 mg à libération immédiate.

En Europe, l'agence du médicament (EMA) a recommandé en mars 2014 de modifier le RCP et la notice des médicaments contenant de zolpidem suite au signalement d'effets indésirables incluant des états de somnambulisme et des accidents de la route^{36,37}. A cette occasion, l'ANSM a rappelé qu'une durée de 7 à 8 heures doit être respectée avant d'entreprendre une activité qui nécessite

³⁴ Orriols L et al. Benzodiazepine-like hypnotics and the related risk of road traffic accidents. Clin Pharm Ther 2011;89:595-601.

³⁵ FDA [Food and Drug Administration]. Drug safety communications. Risk of next morning impairment after use of insomnia drugs ; FDA requires lower recommended doses for certain drugs containing zolpidem (Ambien, Ambien CR, Edluar, and Zolpimist). Janvier 2013. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM335007.pdf>

³⁶ EMA [European Medicines Agency]. Review of zolpidem-containing medicines started. Juillet 2013. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zolpidem-containing_medicinal_products/Procedure_started/WC500145745.pdf

³⁷ EMA [European Medicines Agency]. PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of next-morning impaired driving ability and mental alertness. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zolpidem-containing_medicinal_products/Recommendation_provided_by_Pharmacovigilance_Risk_Assessment_Committee/WC500162553.pdf

de la vigilance et que les benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées ne doivent pas être utilisés pour traiter les réveils de milieu de nuit³⁸.

En France, un pictogramme indiquant le niveau de risque (classification à 3 niveaux) est apposé sur le conditionnement externe des médicaments susceptibles « d'altérer les capacités à conduire un véhicule ». Tous les médicaments de la famille des benzodiazépines relèvent des niveaux de risque les plus élevés de cette classification (niveau 3 pour les hypnotiques et niveau 2 pour les anxiolytiques).

4.2.3 Altération des fonctions cognitives et démence

a) Effets à court terme

Les effets cognitifs à court terme (altération de la vigilance, trouble de la mémoire, confusion, désorientation) sont des effets indésirables bien connus des benzodiazépines et molécules apparentées^{1,39}.

L'amnésie antérograde qui peut survenir aux doses thérapeutiques et dont le risque augmente proportionnellement à la dose est un effet indésirable fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) du RCP.

b) Effets à long terme

Leurs effets à long terme sur les fonctions cognitives et la survenue de démence restent sujets à débat.

En janvier 2012, le groupe « PGR-PEPI »⁴⁰ de l'ANSM a effectué une revue des études épidémiologiques ayant évalué l'association entre l'exposition aux benzodiazépines et l'altération des fonctions cognitives ou la survenue de démence². Dix études épidémiologiques publiées ont été analysées. Leurs résultats sont contradictoires :

- 5 études rapportent une association positive entre la prise de benzodiazépines et la survenue de troubles cognitifs ou de démence^{41,42,43,44,45} ;
- 4 études ne retrouvent pas d'association^{46,47,48,49} ;
- 1 étude retrouve une association protectrice entre la prise de benzodiazépines et l'altération des fonctions cognitives⁵⁰.

³⁸ ANSM [Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé]. Médicaments contenant du zolpidem – Point d'information. <http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Medicaments-contenant-de-la-domperidone-du-zolpidem-ou-de-l-hydroxyzine-retour-sur-la-reunion-d-avril-2014-du-CMDh-Point-d-Information>

³⁹ Curran HV et al. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med* 2003;33:1223-37.

⁴⁰ Groupe PGR-PEPI : groupe plan de gestion de risque - études pharmaco-épidémiologiques.

⁴¹ Wu CS et al. Effect of Benzodiazepine Discontinuation on Dementia Risk. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010.

⁴² Wu CS et al. The association between dementia and longterm use of benzodiazepine in the elderly : nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17:614-20.

⁴³ Lagnaoui R et al. Benzodiazepine use and risk of dementia : a nested case-control study. *J Clin Epidemiol* 2002;55:314-8.

⁴⁴ Paterniti S et al. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22:285-93.

⁴⁵ Gallacher J, Elwood P, Pickering J, et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*. 2012 Oct;66(10):869-73.

⁴⁶ Lagnaoui R, Tournier M, Moride Y, Wolfson C, Ducruet T, Begaud B, et al. The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing* 2009;38:226-8.

⁴⁷ Allard J, Artero S, Ritchie K. Consumption of psychotropic medication in the elderly : a re-evaluation of its effect on cognitive performance. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:874-8.

⁴⁸ Hanlon JT, Horner RD, Schmader KE, Fillenbaum GG, Lewis IK, Wall WE, Jr., et al. Benzodiazepine use and cognitive function among community-dwelling elderly. *Clin Pharmacol Ther* 1998;64:684-92.

⁴⁹ Dealberto MJ, McAvay GJ, Seeman T, Berkman L. Psychotropic drug use and cognitive decline among older men and women. *Int J Geriatr Psychiatry* 1997;12:567-74.

⁵⁰ Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12:14-7.

Deux autres études ont été publiées depuis janvier 2012 :

- l'étude de Billioti de Gage et al.⁵¹ (étude « Benzodem ») :

Cette étude a évalué l'association entre l'utilisation de benzodiazépines ou molécules apparentées et la survenue de démence à partir de la cohorte française PAQUID⁵². Au total, 1 063 hommes et femmes ne présentant pas de démence ont été inclus. Après 15 ans de suivi, 253 cas de démence ont été diagnostiqués. Le risque de démence a été supérieur chez les patients nouvellement exposés à une benzodiazépine ou molécule apparentée par rapport aux non exposés ($HR = 1,60$; IC 95 % [1,08 à 2,38]). Une analyse de sensibilité considérant la présence de symptômes dépressifs a confirmé cette association ($HR = 1,62$; IC 95 % [1,08 à 2,43]).

Une analyse secondaire incluant les patients nouvellement exposés à une benzodiazépine ou molécule apparentée à différents moments du suivi dans la cohorte a également montré une augmentation du risque de démence chez les patients nouvellement exposés par rapport aux non exposés ($HR = 1,40$; IC 95 % [1,06 à 1,85]).

Enfin, dans une analyse cas-témoin complémentaire, les patients exposés à une benzodiazépine ou molécule apparentée ont également eu un risque de démence majoré par rapport aux sujets non-exposés ($OR \text{ ajusté} = 1,55$; IC 95 % [1,24 à 1,95]). Le risque de démence était augmenté chez les utilisateurs anciens (> 9 ans) mais pas chez les utilisateurs plus récents (3 à 5 ans).

- l'étude de Mura et al.⁵³ :

Cette étude a évalué l'impact de l'utilisation à long terme de benzodiazépines ou molécules apparentées sur les performances cognitives à partir des données de la cohorte française "des trois Cités". Au total, 969 personnes ayant déclaré une prise de benzodiazépine ou molécule apparentée pendant 2, 4 ou 7 années consécutives et 4 226 personnes non-exposées ont été incluses. Les analyses ont porté sur les scores de plusieurs tests neuropsychologiques et ont permis de modéliser un processus cognitif latent commun aux tests. Cette étude a montré l'existence d'une association entre la consommation chronique de benzodiazépines ou molécules apparentées et un niveau cognitif abaissé sur la plupart des tests neuropsychologiques utilisés. Cependant aucune association n'a été trouvée entre la consommation chronique de benzodiazépines et un déclin cognitif accéléré.

Les études épidémiologiques ayant évalué l'association entre la prise de benzodiazépines et l'altération des fonctions cognitives ou la survenue de démence sont très hétérogènes sur le plan méthodologique (populations recrutées, définition et évaluation des troubles cognitifs ou de la démence, méthodologie de l'étude [cohorte ou cas-témoin], mesure de l'exposition aux benzodiazépines...). Leurs résultats sont donc difficilement comparables.

La discordance des résultats reflète également les limites méthodologiques des études, dont les principales ont été relevées par le groupe PGR-PEPI :

- le biais protopathique qui correspond à la difficulté de s'assurer que les sujets inclus dans les études ne présentaient pas les premiers symptômes de démence avant l'instauration du traitement par benzodiazépines ;
- le biais de déplétion du susceptible, correspondant à la disparition des sujets à risque élevé au cours du suivi après qu'ils aient présentés l'événement étudié ;
- l'absence d'information sur la durée réelle d'exposition aux benzodiazépines (dose, posologie, durée de traitement et dose cumulée) qui peut être à l'origine d'un biais de classement ;
- l'exclusion de nombreux sujets des cohortes initiales pouvant être à l'origine de biais de sélection si la raison d'exclusion est liée à la démence (ex : inclusion uniquement de sujets aptes à répondre aux questions) ou de biais de classement (ex : inclusion uniquement de sujets pour lesquels l'information sur l'utilisation de benzodiazépines est disponible) ;
- les différences dans le mode de recueil des données entre les études ;

⁵¹ Billioti de Gage S et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ. 2012. 345.

⁵² Cohorte de 3 777 personnes âgées de 65 ans ou plus entre 1987 et 1989 résidant en Gironde et Dordogne.

⁵³ Mura T et al. Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study. Eur Neuropsychopharmacol. 2013;23:212-23.

- le manque de représentativité de certains échantillons et l'impossibilité d'extrapoler les résultats ;
- la non prise en compte de manière satisfaisante de certains facteurs de confusion potentiels ;
- les modalités de prise en compte de l'effet de l'âge sur la survenue de démence.

Compte-tenu de ces limites, les données disponibles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'une association causale entre la prise de benzodiazépines et la survenue d'une démence.

05 ACTIONS D'INFORMATIONS SUR LE BON USAGE

Les principales actions d'information à destination des professionnels de santé et du grand public réalisées ou en cours de réalisation par la HAS sont rappelées ici.

Thèmes	Actions menées ou en cours
Information du grand public	<ul style="list-style-type: none">- Brochure « Être senior et mieux dormir » (dont des conseils hygiénico-diététiques) destinés au sujet âgé (2013)⁵⁴- Affiche « Être senior et mieux dormir » pour le cabinet médical et pour les pharmacies d'officine (2013)⁵⁵- Vidéo « Témoignage Patient, Médecins, Pharmaciens » accessible via le site HAS, facebook et youtube (2013)⁵⁶
Information des prescripteurs	<ul style="list-style-type: none">- Programme d'amélioration des pratiques « Être senior et mieux dormir » (mise à jour en 2013)- Programme d'amélioration des pratiques PsychoSA (Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé) (depuis 2007)- Recommandations de bonne pratique sur les modalités d'arrêt des BZD chez le sujet âgé et outils pour aider le médecin dans sa pratique (2007)⁵- Recommandations de bonne pratique sur la prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale et outils pour aider le médecin dans sa pratique (2006)³
Information des pharmaciens	<ul style="list-style-type: none">- Fiche d'actions d'amélioration des pratiques à destination du pharmacien d'officine sur le thème « Somnifères et sommeil du sujet âgé » (2013)⁵⁷

⁵⁴ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/echange_patient_quelques_conseils_pour_mieux_dormir_vf.pdf

⁵⁵ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-09/affiche_a4_somnifères.pdf

⁵⁶ http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1312411/fr/videos-troubles-du-sommeil-stop-a-la-prescription-systematique-de-somnifères-chez-les-personnes-agees

⁵⁷ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/fiche_action_sommeil_somnifères_et_sujet_age_vf.pdf

06 DONNEES D'UTILISATION

06.1 En France

6.1.1 Données de vente GERS

D'après les données de vente GERS, 48,8 millions de boîtes de benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées ont été vendues en officine en 2013. Le zopiclone et le zolpidem représentent 81 % des ventes (cf. tableau 4).

Tableau 4. Nombre de boîtes vendues en officine en 2013 (données GERS).

DCI	Spécialité	Nombre de boîtes vendues
zolpidem	STILNOX	23 308 024
zopiclone	IMOVANE	16 409 570
lormetazepam	NOCTAMIDE	6 162 473
loprazolam	HAVLANE	1 822 988
nitrazepam	MOGADON	425 267
estazolam	NUCTALON	453 062
flunitrazepam	ROHYPNOL	266 317
Total		48 847 701

6.1.2 Données de remboursement

L'EGB est un échantillon permanent représentatif au 1/97ème des assurés sociaux affiliés au régime général de l'assurance maladie, au régime agricole et au régime social des indépendants. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques générales des patients, leurs consommations de soins de ville remboursés et les séjours d'hospitalisation (PMSI-MCO).

Selon l'analyse des données de remboursement de l'EGB sur l'année 2013, 36 854 patients ont eu au moins un remboursement d'une benzodiazépine hypnotique ou apparenté en 2013.

L'extrapolation de ces données à la population française⁵⁸ permet d'estimer entre 3,9 et 4 millions le nombre de personnes exposées en France en 2013.

Tableau 5. Remboursements de benzodiazépines hypnotiques ou molécules apparentées en 2013 (EGB).

DCI	Spécialité	n EGB	n extrapolé à la population française	IC 95 % Borne inférieure	IC 95 % Borne supérieure
zolpidem	STILNOX	20 829	2 240 943	2 211 034	2 270 851
zopiclone	IMOVANE	13 777	1 482 235	1 457 765	1 506 704
lormetazepam	NOCTAMIDE	4 122	443 476	429 983	456 969
nitrazepam	MOGADON	418	44 972	40 662	49 281
loprazolam	HAVLANE	367	39 485	35 446	43 523
estazolam	NUCTALON	97	10 436	8 359	12 513
flunitrazepam	ROHYPNOL	20 829	2 240 943	2 211 034	2 270 851
Total*		39 041	3 965 034	3 925 796	4 004 272

* une même personne peut avoir reçu des remboursements pour plusieurs benzodiazépines hypnotiques ou molécules apparentées

⁵⁸ L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2013 (n = 609 159) rapporté à la population française au 01/01/2013 (n = 65 542 916). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/107,6.

6.1.3 Analyse de la population exposée et des modalités de traitement par l'ANSM⁶

L'ANSM a analysé, à partir de l'EGB, les modalités de traitement des patients exposés à une benzodiazépine. Seuls les résultats concernant les benzodiazépines hypnotiques ou molécules apparentées seront présentés ici.

Chez les patients ayant eu un premier remboursement en 2012 (n = 33 877) :

- la prescription d'une benzodiazépine hypnotique était établie dans 80 % des cas par un médecin généraliste ;
- l'âge médian des patients était de 58 ans ; un patient sur trois était âgé de 65 ans ou plus et près de 12 % des patients étaient âgés de 80 ans ou plus ;
- 59 % (n = 19 944) des patients ont bénéficié d'au moins trois délivrances consécutives dans l'année et ont eu une exposition médiane de 4 mois au cours de l'année.

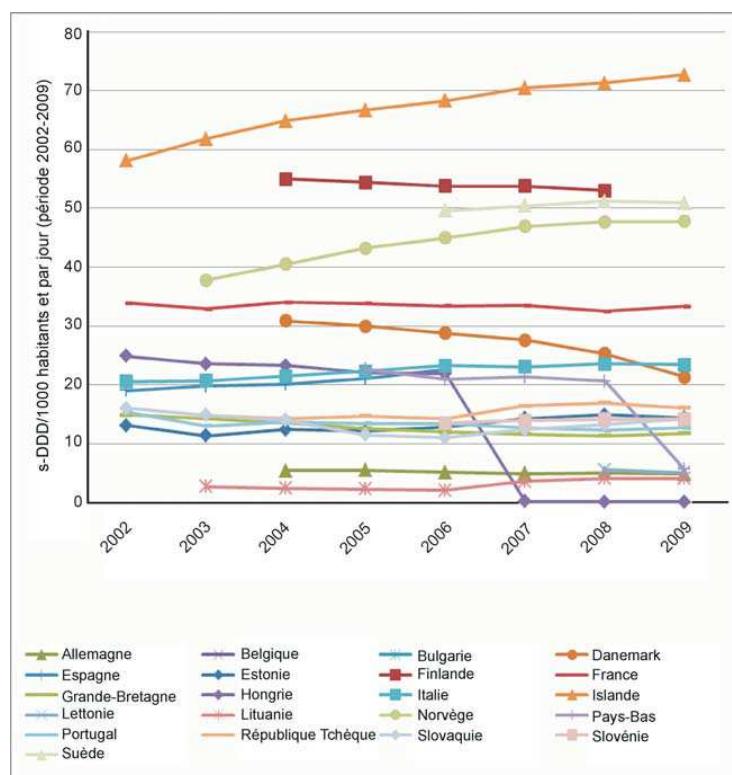
Chez les patients ayant eu un premier remboursement entre 2007 et 2012 (n = 93 795) :

- 50 % (n = 46 928) des patients ont bénéficié d'une seule délivrance sur la période d'étude ;
- près de 17 % des patients ont été traités sans interruption avec un temps d'exposition médian de 4,9 ans.

06.2 En Europe

En 2009, la France était en 5^{ème} position derrière les pays du Nord de l'Europe (Islande, Finlande, Norvège, Suède) pour l'utilisation d'hypnotiques⁵⁹.

Figure 1. Évolution des niveaux d'utilisation d'hypnotiques (classe ATC N05C) dans différents pays d'Europe dont la France, sur la période 2002-2009⁵⁹.



⁵⁹ Expertise collective Inserm. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Paris 2012.

07 RESUME & DISCUSSION

L'efficacité des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées (zolpidem et zopiclone) a été démontrée par rapport au placebo dans le traitement de l'insomnie principalement dans le cadre des évaluations subjectives du sommeil. La quantité d'effet est faible, de l'ordre d'une heure de sommeil gagné par nuit. L'efficacité des benzodiazépines et molécules apparentées a été essentiellement évaluée sur de courtes périodes (entre une nuit et 6 semaines). Le maintien d'une efficacité à plus long terme n'a pas été démontré.

Les données ne permettent pas de conclure à une différence d'efficacité entre les molécules. Les études ayant comparé des benzodiazépines hypnotiques ou molécules apparentées entre elles sont pour la plupart anciennes et de faible qualité méthodologique.

Les principaux effets indésirables associés à l'usage des benzodiazépines et molécules apparentées sont des troubles de la mémoire, une baisse de vigilance voire une somnolence, des troubles du comportement et un risque accru de chutes en particulier chez le sujet âgé. Si l'altération des performances cognitives à court terme est reconnue, les données actuelles ne permettent pas de conclure à l'existence ou non d'une association entre la prise de benzodiazépines et la survenue de démence.

L'exposition prolongée aux benzodiazépines et molécules apparentées expose à un risque de tolérance pharmacologique et un risque de dépendance psychique et physique.

Les données ne permettent pas de conclure à une différence sur la survenue d'effets indésirables en fonction des caractéristiques pharmacocinétiques des produits.

Selon une analyse de l'Inserm, la France se situe en 5^{ème} position derrière les pays du Nord de l'Europe (Islande, Finlande, Norvège, Suède) pour l'utilisation d'hypnotiques.

En 2013, 48,8 millions de boîtes de benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées ont été vendues en officine. Le zopiclone et le zolpidem représentent 81 % des ventes. Dans une analyse effectuée à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires de l'assurance maladie, parmi les patients nouvellement exposés à une benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée entre 2007 et 2012, 50 % ont eu une seule délivrance sur la période d'étude ; sur cette même période, 17 % des patients ont été traités en continu avec une durée médiane d'exposition d'environ 5 ans.

La DGS, la HAS et l'ANSM se sont engagées dans un plan d'action concerté visant à limiter la consommation des benzodiazépines et à promouvoir leur bon usage. Plusieurs actions d'information à destination des professionnels de santé et des patients ont été réalisées par la HAS en 2013. Des mesures d'ordre réglementaire sont également en cours de discussion (obligation de prescription des benzodiazépines sur ordonnance sécurisée, diminution des conditionnements...).

08 PLACE DANS LA STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Cette synthèse a été élaborée à partir des recommandations sur la prise en charge de l'insomnie en médecine générale et des recommandations sur les modalités d'arrêt des hypnotiques^{3,5}.

L'instauration d'un traitement pour insomnie justifie une consultation centrée sur celle-ci.

Dans tous les cas d'insomnie, il convient de s'assurer que les règles d'hygiène du sommeil et de l'équilibre du cycle éveil-sommeil sont réunies (cf. encadré ci-après). Ces règles peuvent parfois suffire à restaurer le sommeil en cas d'insomnies légères et sans comorbidité.

Règles d'hygiène du sommeil

- Dormir selon les besoins, mais pas plus ; éviter les siestes longues (> 1 h) ou trop tardives (après 16 h) ;
- Adopter un horaire régulier de lever et de coucher. Pour les personnes âgées, retarder le coucher ;
- Limiter le bruit, la lumière et une température excessive dans la chambre à coucher ;
- Éviter la caféine, l'alcool et la nicotine ;
- Pratiquer un exercice physique dans la journée, mais en général pas après 17 h ;
- Éviter les repas trop copieux le soir.

En cas de difficulté d'endormissement :

- Bien marquer le moment du réveil (douche, exercice physique, ambiance lumineuse forte) ;
- Éviter la lumière forte et l'activité physique le soir.

En cas de réveil matinal trop précoce :

- Ne pas trainer au lit après le réveil ;
- Le soir, favoriser l'activité physique et utiliser une ambiance lumineuse forte.

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) peuvent être proposées en première intention devant toute insomnie autre qu'occasionnelle.

Ces techniques regroupent différentes méthodes : la restriction de sommeil, le contrôle du stimulus, les techniques de relaxation, la thérapie cognitive proprement dite.

Elles ont démontré une efficacité à court terme sur le temps de latence du sommeil et le nombre d'éveils en cours de nuit, en particulier la méthode de contrôle du stimulus.

En France, elles sont peu développées et ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie.

08.1 Prescription d'une benzodiazépine hypnotique

La prescription d'une benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée ne doit s'inscrire que dans une stratégie à court terme.

La plus faible dose efficace, individuelle, doit être recherchée et prescrite pour une période limitée, de quelques jours à 4 semaines maximum incluant la période de diminution de la dose. Le cumul de plusieurs médicaments à effet sédatif est à proscrire.

Le choix d'un hypnotique est fonction :

- du profil d'insomnie du patient (insomnie d'endormissement, difficulté de maintien du sommeil ou réveil matinal prématûr) ;
- du délai (Tmax) et de la durée d'action du produit, liée à la dose utilisée et à la demi-vie ;
- du risque d'interactions médicamenteuses, notamment avec d'autres psychotropes (éviter si possible de cumuler plusieurs médicaments psychotropes) ;
- de l'état physiologique du patient (âge, état rénal et hépatique) ;
- du type d'activités susceptibles d'être pratiquées par le patient au décours de la prise.

L'intensité ou la durée des effets résiduels d'un produit ne dépend que peu de sa demi-vie mais de sa nature, de la dose, du délai d'action, de la fréquence d'administration ainsi que de l'âge et du sexe du patient, de son mode de vie et des pathologies associées.

Dans tous les cas de prescription d'une benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée, le patient doit être informé des conditions du traitement, de ses effets indésirables et des précautions à respecter. En particulier, il doit être informé du faible effet de ces médicaments, des risques de troubles de la mémoire, de somnolence, de troubles du comportement et de chute ainsi que de phénomène de tolérance et de dépendance. La prescription doit être évitée chez des patients à risque de développer une dépendance (patients déjà sous benzodiazépine, utilisant des doses importantes ou ayant des antécédents d'autres dépendances, médicamenteuses ou non).

Le changement d'une spécialité pour une autre n'est justifié que si le patient a des effets indésirables en rapport direct avec le produit utilisé, ou éventuellement dans le cadre d'un sevrage.

Quel que soit le choix thérapeutique, une seconde consultation au moins est recommandée à l'issue de la durée de prescription, en vue d'une réévaluation de la situation, ne serait-ce qu'en raison d'un risque de chronicisation du trouble.

Si la situation semble devoir durer plusieurs semaines, voire plus longtemps, il est recommandé de proposer un traitement non pharmacologique, notamment une prise en charge psychologique de type cognitivo-comportementale.

Il importe de rappeler :

- **qu'aucune benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée n'a d'indication dans le traitement de l'insomnie chronique ;**
- **qu'une dépendance à ces produits est possible, même en l'absence de facteur de risque de dépendance ;**
- **que ces traitements peuvent être un facteur d'entretien de l'insomnie, notamment en raison du rebond d'insomnie qu'ils peuvent induire à l'arrêt.**

08.2 Stratégie d'arrêt des benzodiazépines hypnotiques

Dès l'instauration d'un traitement par benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt.

Quelle que soit la stratégie choisie, en ambulatoire ou à l'hôpital, avec ou sans prise en charge spécialisée, l'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines (4 à 10 semaines habituellement) à plusieurs mois plus particulièrement chez les utilisateurs au long cours ou recevant des posologies élevées en raison du risque de syndrome de sevrage et d'effets rebonds.

Bien que l'objectif soit l'arrêt complet de la consommation de benzodiazépines ou molécule apparentée, l'obtention d'une diminution de la posologie doit déjà être considérée comme un résultat favorable.

Il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement médicamenteux substitutif lors du sevrage. L'accent doit être mis sur les mesures d'accompagnement non médicamenteuses, aussi prolongées que nécessaire.

Si la stratégie d'arrêt échoue, il est recommandé d'encourager le patient à recommencer ultérieurement après évaluation des raisons de l'échec.

08.3 Particularités de la prise en charge de l'insomnie chez le sujet âgé

La prise en charge des troubles du sommeil chez le sujet âgé doit tenir compte de différents paramètres :

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

L'objectif général de la prise en charge de l'insomnie chez le sujet âgé doit être la promotion de l'éveil diurne, de la pratique d'activités physiques ou intellectuelles, un horaire de coucher tardif et le respect d'un rythme éveil/sommeil régulier.

Les traitements non pharmacologiques sont à privilégier.

La prise de benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée expose tout particulièrement le patient âgé à des chutes et à leurs conséquences, ainsi qu'à des altérations cognitives et à des accidents de la voie publique.

Les patients âgés prennent souvent des benzodiazépines hypnotiques depuis longtemps. Un arrêt de traitement peut signifier pour eux la remise en cause d'un certain équilibre, voire d'un mode de vie auquel ils sont habitués. Il est donc recommandé d'analyser avec chaque patient les avantages et les risques associés à la consommation de benzodiazépine et à son interruption.

08.4 Les erreurs à éviter

- Prescrire un hypnotique de façon systématique, sans évaluation de la situation du patient
- Méconnaître une dépression ou un autre trouble psychiatrique, à l'origine du trouble du sommeil
- Négliger un symptôme évocateur de syndrome d'apnées du sommeil (ronflements sonores, somnolence diurne, céphalées au réveil, excès de poids)
- Associer plusieurs benzodiazépines, hypnotiques ou anxiolytiques
- Renouveler une ordonnance sans réévaluer la situation du patient
- Arrêter brutalement un traitement par benzodiazépine ou molécule apparentée

09 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

09.1 Réévaluation du Service Médical Rendu

- Les perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques. L'insomnie occasionnelle ou transitoire peut devenir chronique et peut être ainsi source de complications personnelles et sociales avec des répercussions socioprofessionnelles.
- Le rapport efficacité/effets indésirables des benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées est faible à court terme et insuffisant au-delà de 4 semaines.
- Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- La prescription d'hypnotiques doit s'inscrire dans une stratégie à court terme en seconde intention si les règles d'hygiène du sommeil ne suffisent pas. Dès l'instauration d'un traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques liés au traitement.

- Intérêt de santé publique :

Les troubles du sommeil représentent une charge importante pour la santé publique important compte-tenu de leur fréquence et de leurs répercussions humaines, sociales et économiques³. Le constat d'une consommation élevée des benzodiazépines en France sans en connaître la justification exacte, l'observation des conséquences délétère de ces médicaments sur les individus, ayant un impact sur la collectivité (accidents, chutes, dépendance, toxicomanie,...) eut égard à leur faible efficacité individuelle conduit à conclure à un effet potentiellement négatif de ces médicaments sur la santé publique.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par les benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées (NUCTALON, HAVLANE, NOCTAMIDE, MOGADON, NORMISON, IMOVANE et génériques, STILNOX et génériques) est faible dans le traitement des « troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire. »

010 RECOMMANDATIONS DE LA COMMISSION

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication « Troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire. ».

La Commission recommande :

- une meilleure information du public sur les risques de l'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,
- de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,
- de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses (thérapies cognitivo-comportementales),
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, dans le cadre de ses missions pouvant permettre une meilleure utilisation de ces produits.