

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
20 mai 2015

TRANXENE 5 mg, gélule

Boîte de 30 (CIP : 34009 377 012 9 7)

Boîte de 50 (CIP : 34009 559 002 9 0)

TRANXENE 10 mg, gélule

Boîte de 30 (CIP : 34009 377 013 5 8)

Boîte de 50 (CIP : 34009 559 003 5 1)

TRANXENE 20 mg, gélule

Boîte de 28 (CIP : 34009 362 988 5 9)

Boîte de 50 (CIP : 34009 565 362 3 8)

Laboratoire SANOFI-AVENTIS FRANCE

DCI	Clorazépate dipotassique
Code ATC (2015)	N05BA05 (anxiolytique - benzodiazépine)
Motifs de l'examen	Réévaluation du Service Médical Rendu des benzodiazépines anxiolytiques à la demande de la Commission, en application de l'article R-163-21 du Code de la Sécurité Sociale
Listes concernées	Sécurité Sociale (CSS L.162-17) pour TRANXENE 5 mg (boite de 30), TRANXENE 10 mg (boite de 30) et TRANXENE 20 mg (boite de 28) Collectivités (CSP L.5123-2) pour l'ensemble des spécialités
Indication concernée	« Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes »

SMR	Important
Recommandations	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, - de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, allant dans le sens d'une meilleure information du grand public et de meilleures pratiques des professionnels de santé.

INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM (procédure nationale)	TRANXENE 5 mg, gélule : 28/09/1989 TRANXENE 10 mg, gélule : 27/07/1988 TRANXENE 20 mg, gélule : 27/07/1988
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Pour TRANXENE 5 et 10 mg : Liste I. Prescription limitée à 12 semaines Pour TRANXENE 20 mg : Liste I. Prescription limitée à 28 jours, sur ordonnance sécurisée



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Rapport d'évaluation

20 mai 2015

SOMMAIRE

01	Contexte et objectif de la réévaluation	5
01.1	Contexte.....	5
01.2	Objectif.....	6
01.3	Description des spécialités concernées.....	6
02	Recherche documentaire.....	8
02.1	Données identifiées dans la littérature	8
02.2	Données déposées par les laboratoires pharmaceutiques	8
02.3	Autres sources	8
03	Données cliniques d'efficacité	9
03.1	Introduction et définitions	9
03.2	Trouble anxieux.....	10
03.3	Trouble de l'adaptation	14
03.4	Conclusion.....	14
04	Tolérance	16
04.1	Principaux effets indésirables	16
04.2	Risques particuliers	17
05	Recommandations	21
05.1	Place des benzodiazépines dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.....	21
05.2	Principes généraux de prescription des benzodiazépines.....	23
05.3	Particularités de la prise en charge chez le sujet âgé.....	24
06	Données d'utilisation	25
06.1	En France	25
06.2	En Europe	26
07	Résumé & discussion	27
08	Conclusions de la Commission	28

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 leurs indications comme hypnotiques dans les troubles sévères du sommeil, anxiolytiques dans le traitement symptomatique des manifestations anxieuses et le sevrage alcoolique, antiépileptiques ou anesthésiques.

Les effets indésirables des benzodiazépines incluent 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. Certaines études suggèrent un lien possible entre la consommation de benzodiazépines et l'altération des fonctions cognitives à long terme (1).

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 prolongées (2, 3). 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 leur consommation 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 (2, 4).

Face au maintien d'une forte consommation des benzodiazépines en France et aux risques liés à leur utilisation, la DGS, la HAS et l'ANSM se sont engagées en 2012 dans un plan d'action concerté visant à limiter la consommation des benzodiazépines et à promouvoir leur bon usage².

En juin 2014, la Commission de la transparence a réévalué le service médical rendu (SMR)³ des benzodiazépines hypnotiques et apparentées indiquées dans la prise en charge des troubles du sommeil. Elle a diminué leur niveau de SMR, d'important ou modéré, à faible et a recommandé :

- 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, allant dans le sens d'une meilleure information du grand public et de l'amélioration des pratiques des professionnels de santé.

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

² Communiqué de presse HAS - DGS - ANSM. Des mesures contre le mésusage des benzodiazépines. Septembre 2012. www.has-sante.fr

³ Le service médical rendu par un médicament correspond à son intérêt en fonction notamment de ses performances cliniques et de la gravité de la maladie traitée. La Commission de la Transparence de la HAS évalue le SMR, qui peut être important, modéré, faible, ou insuffisant pour que le médicament soit pris en charge par la collectivité.

A cette occasion, la Commission de la transparence a décidé de réévaluer le SMR des benzodiazépines indiquées dans le traitement des manifestations anxieuses.

01.2 Objectif

Suite à la réévaluation des benzodiazépines hypnotiques et apparentées, la Commission de la transparence a décidé de réévaluer le SMR des benzodiazépines indiquées dans la prise en charge des manifestations anxieuses. Cette décision a été soutenue par la DGS qui a saisi la Commission pour que ce sujet soit inscrit à son programme de travail pour 2015.

Les autres indications des benzodiazépines, notamment le sevrage alcoolique et l'épilepsie, n'entrent pas dans le périmètre de cette réévaluation.

01.3 Description des spécialités concernées

En France, 11 benzodiazépines par voie orale sont prises en charge dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et / ou invalidantes (cf. tableau 1). Elles se distinguent principalement par leur demi-vie et la présence de métabolites actifs.

Leur durée maximale de prescription est limitée à 12 semaines.

Ces spécialités possèdent également d'autres indications non concernées par la réévaluation :

- la prise en charge du sevrage alcoolique,
- l'épilepsie pour URBANYL,
- la prévention des convulsions fébriles chez l'enfant pour VALIUM.

Tableau 1. Benzodiazépines anxiolytiques commercialisées en France sous formes orales

DCI ¹	Spécialité	AMM ²	Labo- ratoire ³	½ vie ⁴ (h)	Dosage (mg)	Conditio nnement	Prix ⁵ (€)	Date de l'avis CT	SMR
Alprazolam	XANAX*	1999	Pfizer	10-20	0,25 0,5	30 cp 30 cp	1,43 2,27	18/07/12	
Bromazépam	LEXOMIL*	1974	Roche	20	6	30 cp	1,85	07/09/11	
Clobazam	URBANYL	1974	Sanofi- Aventis	20**	5 10 20	30 gel 30 cp 30 cp	1,36 2,96 4,37	14/02/07	
Clorazépate dipotassique	TRANXENE	1974	Sanofi- Aventis	30- 150**	5 10 20	30 gel 30 gel 28 gel	1,84 2,99 4,95	18/07/12	
Clotiazépam	VERATRAN	1982	CSP	4	5 10	30 cp 30 cp	1,36 2,28	17/01/07	
Diazépam	VALIUM*	1973	Roche	32- 47**	2 5 10 10/ml	40 cp 40 cp 30 cp fl 20 ml	0,95 1,00 1,35 2,28	07/09/11	Important
Loflazépate d'éthyle	VICTAN	1980	Sanofi- Aventis	77	2	30 cp	2,66	18/07/12	
Lorazépam	TEMESTA*	1977	Biodim	10-20	1 2,5	30 cp 30 cp	1,16 2,45	18/07/12	
Nordazépam	NORDAZ	1984	Bouchara- Recordati	30- 150**	7,5 15	30 cp 30 cp	2,01 3,55	31/03/10	
Oxazépam	SERESTA	1968	Biodim	8	10 50	30 cp 20 cp	1,28 2,10	18/07/12	
Prazépam	LYSANXIA	1975	Sigma-Tau	30- 150**	10 15/ml	40 cp fl 20 ml	2,41 2,13	18/07/12	

¹ DCI : dénomination commune internationale ; ² Date d'Autorisation de Mise sur le Marché ; ³ Laboratoire exploitant de la spécialité princeps ; ⁴ Selon le Mémo « Benzodiazépines » de la CNAM ; ⁵ Prix de la spécialité princeps ; * Spécialités génériques ; **Métabolite actif

02 RECHERCHE DOCUMENTAIRE

02.1 Données identifiées dans la littérature

Une recherche bibliographique des données publiées jusqu'au 31/12/2014 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 anxiolytiques dans la prise en charge des manifestations anxieuses ;
- les méta-analyses, revues de la littérature et études épidémiologiques ayant évalué les risques associés à la prise de benzodiazépines et molécules apparentées ;
- les guides de recommandations sur la prise en charge des manifestations anxieuses.

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 dans la prise en charge des manifestations anxieuses.

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 Introduction et définitions

Les benzodiazépines ont une autorisation de mise sur le marché pour « le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ».

Dans le cadre de ce travail, les études cliniques ayant évalué des benzodiazépines ont été recherché en distinguant deux situations :

- les manifestations anxieuses liées à un trouble anxieux ;
- les manifestations anxieuses liées à un trouble de l'adaptation.

3.1.1 Les troubles anxieux

Les troubles anxieux sont évoqués devant une anxiété pathologique (c'est-à-dire intense, inadaptée, hors de proportion avec ses causes et/ou entraînant un handicap social ou professionnel) d'évolution chronique. Selon la classification DSM V (Diagnostic and Statistical Manual), ils regroupent plusieurs entités cliniques incluant (5) :

- **Trouble anxieux généralisé (TAG)** : le trouble anxieux généralisé est caractérisé par une inquiétude excessive et inappropriée, persistante (au moins plusieurs mois) et ne se limitant pas à des situations particulières. Les patients souffrent de symptômes somatiques d'anxiété ainsi que de symptômes cognitifs typiques (agitation, fatigue, irritabilité, difficultés de concentration, tension musculaire et troubles du sommeil). Ce trouble est souvent retrouvé en cas de dépression majeure, trouble panique, trouble phobique, hypochondrie et trouble obsessionnel compulsif.
- **Trouble panique** (avec ou sans agoraphobie) : le trouble panique se caractérise par des bouffées récurrentes et inattendues d'angoisse sévère (« attaques de panique ») associées à une angoisse d'anticipation plus ou moins intense entre les attaques. Les attaques de panique sont de courtes périodes de peur ou de malaise intense, accompagnées de multiples symptômes somatiques et psychiques. Une attaque de panique atteint généralement son paroxysme en moins de 10 minutes et dure en moyenne 30 à 45 minutes. La plupart des patients développent une peur d'avoir d'autres attaques de panique. Environ deux tiers des patients souffrant de trouble panique ont une agoraphobie, caractérisée par une peur des endroits ou des situations qui pourraient rendre la fuite ou les secours difficiles en cas d'attaque de panique (comme être dans une foule, à l'extérieur de chez soi...). Ces situations sont évitées ou supportées avec une détresse intense.
- **Trouble de l'anxiété sociale (TAS)** ou phobie sociale : ce trouble est caractérisé par la crainte marquée, persistante et irraisonnée d'être observé ou évalué négativement en situation de performance ou d'interaction sociale et est associé à des symptômes somatiques et cognitifs d'anxiété. Les situations craintes (telles que parler à des personnes peu familières ou manger en public) sont évitées ou sont supportées avec une détresse intense.
- **Trouble obsessionnel compulsif (TOC)** : le TOC est caractérisé par des obsessions et ou des compulsions récurrentes, à l'origine de sentiments de détresse, de perte de temps, et interférant sur la vie sociale. Les obsessions les plus fréquentes concernent la contamination, les accidents et les préoccupations sexuelles ou religieuses. Les compulsions sont souvent le lavage, la vérification, l'ordre, le comptage et le contact.
- **Etat de stress post-traumatique (ESPT)** : le stress post-traumatique est caractérisé par un antécédent d'événement traumatisant (danger de mort, blessures graves, menace pour son intégrité physique ou celle des autres) associée à une frayeur intense, un sentiment

d'impuissance ou d'horreur et au développement de symptômes intrusifs (tels que souvenirs, flashbacks ou cauchemars), de symptômes d'évitement (d'activités ou d'idées associées au traumatisme par exemple), d'altérations cognitives, de troubles de l'humeur et hyperexcitation (incluant troubles du sommeil, hypervigilance et réaction exagérée à la surprise).

3.1.2 Les troubles de l'adaptation

Les troubles de l'adaptation correspondent à un ensemble de syndromes de réponse au stress qui se développent après un événement de vie difficile. Selon la classification DSM V (5), ils sont définis par plusieurs critères :

- Une survenue au cours des trois mois suivant un événement de vie stressant ;
- Une souffrance marquée plus importante qu'elle n'était attendue en réaction à ce facteur de stress ou une altération significative du fonctionnement social ou professionnel ;
- Des symptômes ne répondant pas aux critères d'un autre trouble psychiatrique (incluant les troubles anxieux avérés, un trouble de l'humeur ou une schizophrénie) ;
- Des symptômes ne persistant pas au-delà de six mois, une fois que le facteur de stress ou ses conséquences ont disparu.

Les troubles de l'adaptation sont classés par sous-type en fonction des symptômes prédominants (humeur dépressive, anxiété, perturbation des conduites).

03.2 Trouble anxieux

3.2.1 Trouble anxieux généralisé

En 2011, le NICE a réévalué les traitements pharmacologiques dans la prise en charge du TAG (6). Aucune méta-analyse n'a été publiée depuis. Le NICE a évalué l'efficacité des benzodiazépines comparativement au placebo et à des traitements pharmacologiques actifs. Aucune comparaison à des traitements non pharmacologiques n'a été effectuée.

a) Efficacité versus placebo

Au total, 12 études randomisées, double aveugle ayant évalué l'efficacité de benzodiazépines versus placebo pendant 4 à 8 semaines dans le TAG ont été incluses (cf. tableau 2). Les benzodiazépines étudiées étaient diazépam, alprazolam et lorazépam (6).

Les résultats d'efficacité sont contradictoires. Alprazolam et lorazépam ont eu une efficacité modeste sur la diminution des symptômes anxieux sur l'échelle d'anxiété de Hamilton⁴ (HAM-A) comparativement au placebo tandis que diazépam n'était pas différent du placebo sur ce critère (différence moyenne standardisée [DMS] alprazolam versus placebo : - 0,33 ; IC 95 % [- 0,53 à - 0,14] ; DMS lorazépam versus placebo : - 0,53 ; IC 95 % [- 0,83 à - 0,24]). A l'inverse, diazépam a été supérieur au placebo sur le pourcentage de non-répondeurs (≤ 50 % de réduction du score HAM-A), tandis qu'alprazolam et lorazépam n'étaient pas différents du placebo sur ce critère.

Les auteurs considèrent que le niveau de preuve concernant l'efficacité des benzodiazépines dans le TAG est plus faible que pour les antidépresseurs et la prégabaline.

Aucune étude à long terme sur la prévention des récives n'a été identifiée.

⁴ L'échelle d'anxiété de Hamilton (HAM-A) comprend 14 items qui couvrent la totalité des secteurs de l'anxiété psychique, somatique musculaire, viscérale, les troubles cognitifs et du sommeil, l'humeur dépressive. Ils sont évalués à l'aide de cinq degrés de gravité, de l'absence (0) jusqu'à l'intensité invalidante (4). La note globale va de 0 à 60.

Tableau 2. Etudes comparant des benzodiazépines au placebo dans le TAG (6)

	Diazépam vs placebo	Alprazolam vs placebo	Lorazépam vs placebo
N études (n participants)	4 (529)	4 (544)	4 (515)
Diagnostic	TAG DSM-III-R, IV	TAG DSM-III-R, IV, ICD-	TAG DSM-IV
% de femmes	53-68 %	54-67 %	53-59 %
Age moyen (année)	42	43	37
Durée (semaines)	4-8	4-6	4-6
Diminution des symptômes anxieux (HAM-A)	DMS = - 0,21 (- 1,01 à 0,59) DM = - 1,90 (- 8,94 à 5,14)	DMS = - 0,33 (- 0,53 à - 0,14) DM = - 2,53 (- 3,90 à - 1,17)	DMS = - 0,53 (- 0,83 à - 0,24) DM = - 2,49 (- 3,78 à - 1,20)
Non réponse (≤ 50 % réduction HAM-A)	RR = 0,67 (0,54 à 0,84)	RR = 0,87 (0,76 à 1,03)	RR = 0,84 (0,66 à 1,07)

DMS : différence moyenne standardisée ; DM : différence moyenne ; RR : risque relatif

b) Efficacité versus d'autres traitements pharmacologiques

Au total, 6 études randomisées, double-aveugle ayant comparé des benzodiazépines (diazépam, lorazépam, alprazolam) à des comparateurs actifs (venlafaxine, buspirone et prégabaline) pendant 4 à 10 semaines dans le TAG ont été incluses (cf. tableau 3).

Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre ces traitements.

Tableau 3. Etudes comparant des benzodiazépines à des comparateurs actifs dans le TAG (6)

	Venlafaxine vs diazépam	Buspirone vs lorazépam	Prégabaline vs lorazépam	Prégabaline vs alprazolam
N études (n participants)	1 (459)	1 (43)	3 (610)	1 (363)
Diagnostic	TAG DSM- IV	TAG DSM-III-R	TAG DSM-IV	TAG DSM-IV
% de femmes	68 %	68 %	53-59 %	64 %
Age moyen (année)	44	Non renseigné	37	39
Durée (semaines)	10	8	4	4
Diminution des symptômes (HAM-A)	NA	DMS = - 0,29 (- 0,89 à 0,32) DM = - 2,14 (- 6,64 à 2,36)	DMS = - 0,31 (- 0,65 à 0,03) DM = - 1,55 (- 3,22 à 0,12)	DMS = - 0,09 (- 0,33 à 0,15) DM = - 0,77 (- 2,36 à 0,82)
Réponse (≤ 50 % réduction HAM-A)	RR = 1,05 (0,81 à 1,36)	NA	RR = 1,04 (0,76 à 1,44)	RR = 0,81 (0,66 à 1,00)

DMS : différence moyenne standardisée ; DM : différence moyenne ; RR : risque relatif ; NA : non applicable

3.2.2 Trouble panique

Selon une revue de la littérature du NICE de 2004, sept méta-analyses ont comparé l'efficacité des benzodiazépines à des traitements pharmacologiques ou psychothérapeutiques dans le trouble panique avec ou sans agoraphobie (7).

Les trois méta-analyses les plus récentes seront détaillées ici :

- Méta-analyse de Gould *et al.* 1995 (8) :

Gould *et al.* ont inclus 43 études randomisées visant à évaluer l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et des traitements pharmacologiques (antidépresseurs et benzodiazépines) dans la prise en charge du trouble panique avec ou sans agoraphobie. L'ensemble des études sélectionnées comportaient un groupe contrôle (placebo ou liste d'attente). Au total, 16 études versus placebo de 6 à 32 semaines ont été sélectionnées dont 11 incluant une benzodiazépine (alprazolam ou clonazépam). L'évaluation de l'efficacité était fondée sur une taille d'effet global et la disparition des attaques de panique.

Les traitements pharmacologiques ont été plus efficaces que le placebo avec une taille d'effet global de 0,47 ; IC 95 % [0,38 à 0,54]. Aucune différence n'a été observée entre les antidépresseurs et les benzodiazépines (0,55 versus 0,40). De même, aucune différence n'a été observée entre les antidépresseurs et les benzodiazépines sur la fréquence des attaques de

panique (61 % pour les benzodiazépines [7 études] versus 58 % pour les antidépresseurs [2 études]).

La taille d'effet des TCC a été globalement supérieure à celle des traitements pharmacologiques (0,68 versus 0,47). Cependant, selon les auteurs, ces résultats pourraient être liés à la définition du groupe contrôle (placebo dans les études évaluant les traitements pharmacologiques et liste d'attente dans les études évaluant les TCC) qui favoriserait la TCC.

- Méta-analyse de Van Balkom *et al.* 1997 (9) :

Van Balkom *et al.* ont inclus 106 études comparatives ou non (4 016 patients) visant à évaluer l'efficacité à court terme de sept traitements : benzodiazépines (n = 28), antidépresseurs (n = 24), psychothérapie (n = 30), thérapie d'exposition (n = 55), et l'association de la thérapie d'exposition au placebo (n = 15), aux antidépresseurs (n = 10), ou à la psychothérapie (n = 28). Le nombre d'études randomisées, la durée des études et pour les traitements pharmacologiques, le nom des molécules n'étaient pas précisés. Seules 28 études comportaient un groupe contrôle (placebo ou liste d'attente). Les traitements ont été comparés entre eux et au groupe contrôle. L'estimation des différences moyennes standardisées a concerné 4 critères : agoraphobie, attaques paniques, anxiété et symptômes dépressifs.

La taille d'effet des benzodiazépines a été supérieure au contrôle (placebo ou liste d'attente) sur l'agoraphobie, les attaques de paniques et l'anxiété mais pas les symptômes dépressifs :

- o Agoraphobie : $1,00 \pm 0,59$ versus $0,32 \pm 0,55$ ($p < 0,007$) ;
- o Attaques de panique : $1,14 \pm 0,58$ versus $0,53 \pm 0,47$ ($p < 0,007$) ;
- o Anxiété : $1,18 \pm 0,52$ versus $0,51 \pm 0,54$ ($p < 0,007$) ;
- o Symptômes dépressifs : $0,69 \pm 0,40$ versus $0,32 \pm 0,36$ (NS).

Aucune différence n'a été observée entre les benzodiazépines et les antidépresseurs sur l'agoraphobie, les attaques de panique et l'anxiété. Les antidépresseurs étaient plus efficaces que les benzodiazépines sur les symptômes dépressifs.

Globalement, l'ensemble des traitements évalués ont eu une taille d'effet supérieure à celle du contrôle sur l'agoraphobie, les attaques de panique et l'anxiété à l'exception de la thérapie d'exposition qui ne s'est pas différenciée du contrôle sur les attaques de panique. L'association thérapie d'exposition et antidépresseurs a été plus efficace que les autres traitements sur l'agoraphobie. Pour les symptômes dépressifs, seuls les antidépresseurs, la psychothérapie et l'association thérapie d'exposition et antidépresseurs ont été supérieurs au contrôle.

L'interprétation de cette méta-analyse doit rester prudente compte-tenu de l'absence d'information sur la randomisation, la qualité et la durée des études incluses.

- Méta-analyse de Bakker *et al.* 1998 (10) :

Bakker *et al.* ont évalué l'efficacité à long terme des traitements dans le trouble panique avec ou sans agoraphobie. A partir des études identifiées par Van Balkom (9), ils ont sélectionné 68 études comportant des données de suivi à long terme (2 173 patients). Il s'agissait majoritairement de données non comparatives (84 %). Les traitements comparés étaient les suivants : benzodiazépines (n = 8), antidépresseurs (n = 5), psychothérapie (n = 25), thérapie d'exposition (n = 43), l'association thérapie d'exposition et antidépresseurs (n = 4) et l'association thérapie d'exposition et psychothérapie (n = 21). La durée de suivi était comprise entre 4 semaines et 8 ans. L'estimation des différences moyennes standardisées a concerné 2 critères : agoraphobie et attaques de panique.

Les auteurs concluent à un maintien de l'effet des traitements dans le temps. Aucune différence d'efficacité sur l'agoraphobie et les attaques de panique n'a été observée entre les benzodiazépines et les 5 autres traitements évalués. Comme pour la méta-analyse de Van Balkom, l'interprétation de ces résultats doit rester prudente compte-tenu de l'inclusion d'études majoritairement non comparatives et de leur variabilité en termes de durée de suivi.

3.2.3 Trouble de l'anxiété sociale

En 2013, le NICE a réévalué les traitements pharmacologiques dans la prise en charge de l'anxiété sociale. Au total, cinq études ayant évalué des benzodiazépines pendant 8 à 12 semaines dans le TAS ont été identifiées dans la littérature : alprazolam (1 étude), clonazépam (4 études) (11). Ces études ont comparé les benzodiazépines à un traitement contrôle (placebo, liste d'attente ou absence de traitement), à d'autres traitements pharmacologiques et à la TCC.

Seule l'efficacité comparativement à un traitement contrôle a été évaluée dans le cadre des méta-analyses du NICE. L'alprazolam et le clonazépam ont été plus efficaces que les traitements contrôle :

- o alprazolam : 1 étude ; 12 patients traités ; DMS : - 0,85 ; IC 95 % [- 1,40 à - 0,29] ;
- o clonazépam : 4 études ; 100 patients traités ; DMS : - 1,07 ; IC 95 % [- 1,44 à - 0,70].

Parmi les cinq études identifiées par le NICE, deux ont comparé les benzodiazépines à d'autres traitements pharmacologiques ou à la TCC :

- Gelernter *et al.* 1991 (12) :

Gelernter *et al.* ont comparé l'efficacité de l'alprazolam à celle de la phénelzine (IMAO non sélectif), du placebo et de la TCC chez 65 patients avec un diagnostic d'anxiété sociale (DSM-III) pendant 12 semaines. L'efficacité était évaluée à l'aide d'une batterie de 7 auto-questionnaires et du score obtenu à l'échelle WSDS⁵. Une amélioration des symptômes et du fonctionnement social des patients a été observée dans les quatre groupes. Cette étude n'a pas permis de démontrer de différence d'efficacité entre les traitements évalués.

- Otto *et al.* 2000 (13) :

Otto *et al.* ont comparé l'efficacité du clonazépam à celle de la TCC chez 45 patients avec un diagnostic d'anxiété sociale (DSM-III) pendant 12 semaines. L'efficacité était évaluée à l'aide d'une batterie de 7 questionnaires incluant la CGI-S⁶, l'échelle d'anxiété sociale LSAS⁷ et l'échelle d'anxiété HAM-A. Une amélioration des symptômes a été observée dans les deux groupes. Cette étude n'a pas permis de démontrer de différence d'efficacité entre le clonazépam et la TCC, malgré quelques scores en faveur de clonazépam en particulier sur les interactions sociales et l'impression de jugement négatif.

3.2.4 Trouble obsessionnel compulsif

Les benzodiazépines ont été peu étudiées dans le TOC. Dans une revue de la littérature du NICE de 2006, deux études randomisées en double aveugle ayant évalué l'efficacité du clonazépam ont été identifiées : une étude versus placebo et une étude en cross-over versus clomipramine et clonidine (14). Dans l'étude versus placebo incluant 27 patients, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre le clonazépam et le placebo après 10 semaines de traitement.

Dans l'étude cross-over incluant 28 patients, le clonazépam et la clomipramine ont été plus efficaces que la clonidine et la diphenhydramine sur la diminution de l'anxiété. Le niveau de preuve de cette étude est considéré comme faible compte-tenu des faiblesses méthodologiques et du faible effectif.

3.2.5 Etat de stress post-traumatique

De même que pour le TOC, l'efficacité des benzodiazépines a été très peu évaluée dans l'ESPT.

⁵ Work and social disability scale (WSDS) est une échelle d'évaluation de l'impact de la maladie sur le fonctionnement professionnel et social de 5 points (1 : pas de handicap à 5 : handicap sévère).

⁶ L'échelle d'impression clinique globale de la gravité (CGI-S) est une échelle de 1 à 7 point mesurant la sévérité globale de la maladie.

⁷ L'échelle d'anxiété de Liebowitz (LSAS) est une échelle de 24 items cotés de 0 à 3 portant d'une part sur la crainte et d'autre part sur l'évitement de situations sociales et/ou de performance au cours de la semaine précédente.

Une seule étude randomisée contrôlée a été identifiée dans la littérature. Il s'agit d'une étude de Braun *et al.* (15) ayant évalué l'efficacité de l'alprazolam comparativement au placebo pendant 5 semaines selon un schéma cross over (les patients étaient randomisés pour recevoir alprazolam ou placebo pendant 5 semaines avant de recevoir le placebo ou alprazolam). Aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les deux groupes sur les symptômes de l'ESPT.

03.3 Trouble de l'adaptation

Très peu d'études cliniques ont évalué l'efficacité des traitements pharmacologiques dans la prise en charge des troubles de l'adaptation. Dans une revue de la littérature de Casey en 2009 (16), quatre études randomisées ayant évalué l'efficacité des benzodiazépines ont été identifiées.

Dans une étude randomisée double aveugle de 191 patients ayant comparé lorazépam à l'éthifoxine, un anxiolytique non-benzodiazépine, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les deux groupes après 4 semaines de traitement.

Dans une étude randomisée en ouvert de 152 patients ayant comparé alprazolam à l'antidépresseur tianeptine, aucune différence d'efficacité n'a été observée entre les deux groupes après 6 semaines de traitement.

Une étude randomisée double aveugle conduite chez 18 patients atteints de cancer n'a pas permis de mettre en évidence une différence d'efficacité entre la trazodone et le clorazépate après 4 semaines de traitement.

Une étude a comparé l'efficacité de lormétazépam (benzodiazépine commercialisée comme hypnotique en France) au placebo ou à une psychothérapie pendant quatre semaines chez 85 patients. Aucune différence d'efficacité entre ces trois groupes n'a été observée.

03.4 Conclusion

L'efficacité des benzodiazépines dans le traitement des manifestations anxieuses a été évaluée dans plus d'une cinquantaine d'études, principalement dans le trouble anxieux généralisé et le trouble panique. Les benzodiazépines les plus étudiées ont été alprazolam, clonazépam, diazépam et lorazépam. Les études ont le plus souvent été conduites sur des durées courtes, inférieures à 12 semaines bien que quelques données non comparatives soient disponibles sur des durées plus longues. Très peu d'études ont comparé l'efficacité des benzodiazépines à celle d'autres traitements actifs en particulier les antidépresseurs inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). Les résultats sont généralement présentés en différence moyenne standardisée ou taille d'effet compte-tenu de la grande variabilité des échelles utilisées pour l'évaluation des symptômes.

Dans le trouble anxieux généralisé, les résultats d'efficacité sont contradictoires. Alprazolam et lorazépam ont montré une efficacité sur la diminution des symptômes anxieux comparativement au placebo dans des études de 4 à 6 semaines (taille d'effet compris entre 0,2 et 0,5) mais pas le diazépam qui a cependant été plus efficace que le placebo sur le pourcentage de non répondeurs. Aucune différence d'efficacité n'a été observée comparativement à venlafaxine, buspirone ou prégabaline. Aucune donnée versus psychothérapie n'est disponible.

Dans le trouble panique, les traitements pharmacologiques (dont l'alprazolam et le clonazépam) ont démontré une efficacité versus placebo dans des études de 4 à 32 semaines (taille d'effet de 0,47). Aucune différence d'efficacité n'a été observée comparativement aux antidépresseurs. Dans une méta-analyse, la taille d'effet de la TCC versus un traitement contrôle a été globalement supérieure à celle des traitements pharmacologiques. Ce résultat doit cependant être interprété avec prudence compte-tenu des différences de définition du groupe contrôle entre les études évaluant la TCC et celles évaluant les traitements pharmacologiques.

Dans le trouble de l'anxiété sociale, alprazolam et clonazépam ont démontré une efficacité versus placebo dans des études de 8 à 12 semaines (taille d'effet de 0,85 et de 1,07). Aucune différence d'efficacité n'a été observée comparativement à la phénelzine et à la TCC.

Les benzodiazépines n'ont quasiment pas été évaluées dans les TOC et l'état de stress post-traumatique, indications pour lesquelles leur bénéfice est considéré comme absent (cf. section 7 sur les recommandations).

Dans les troubles de l'adaptation, les études cliniques ayant évalué des benzodiazépines sont très peu nombreuses (4 études identifiées au total) et de faible niveau de preuve. Aucune de ces études ne permet de conclure à une différence d'efficacité entre les benzodiazépines et les traitements pharmacologiques auxquels elles ont été comparées.

04 TOLERANCE

04.1 Principaux effets indésirables

Selon les RCP, les principaux effets indésirables associés à l'usage des benzodiazépines et molécules apparentées sont :

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 HAS (4, 17) 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 (18-22) 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 (18, 20) 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 (21, 22) 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 (23-27) montrant une augmentation du risque de chute chez les sujets âgés exposés aux benzodiazépines (OR = 2,2 à 2,7) ;
- une méta-analyse (28) 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.* (29) 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.* (30) 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 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.* (31) 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 littérature des études ayant évalué le risque d'accident de la route associé à la prise de benzodiazépines (4, 17). Les résultats des 6 études retenues étaient contradictoires :

- sur trois études de cohorte, une étude (32) 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 (33, 34). Parmi ces deux études, l'une (33) 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 diazépam) 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 étude (35), 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 étude (36), il a été observé une augmentation du risque d'accident pour les moins de 45 ans, ainsi qu'un risque plus élevé pour les benzodiazépines anxiolytiques à demi-vie longue ;
- une étude transversale de Johansson *et al.* (37), 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 soutenue par l'ANSM (38, 39), basée sur les données recueillies par les forces de l'ordre lors des accidents de la circulation et sur les données de 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 zolpidem (40) suite aux résultats d'une étude montrant une diminution de la capacité de conduite automobile pour des taux sanguins du 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 du 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 du zolpidem suite au signalement d'effets indésirables incluant des états de somnambulisme et des accidents de la route (41, 42). 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 de la vigilance et que les benzodiazépines hypnotiques et molécules apparentées ne doivent pas être utilisés pour traiter les réveils de milieu de nuit (43).

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 2 ou 3 selon les molécules et les dosages).

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 (44).

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 »⁸ 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 démence (1, 45). 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 (46-50) ;
- 4 études ne retrouvent pas d'association (51-54) ;
- 1 étude retrouve une association protectrice entre la prise de benzodiazépines et l'altération des fonctions cognitives (55).

Trois autres études ont été publiées depuis janvier 2012 :

- Deux études de Billioti de Gage *et al.* :

L'étude « Benzodem » (56), a évalué l'association entre l'utilisation de benzodiazépines ou molécules apparentées et la survenue de démence à partir de la cohorte française PAQUID⁹. 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]).

⁸ Groupe PGR-PEPI : groupe plan de gestion de risque - études pharmaco-épidémiologiques.

⁹ Cohorte de 3 777 personnes âgées de 65 ans ou plus entre 1987 et 1989 résidant en Gironde et Dordogne.

Enfin, dans une analyse cas-témoin complémentaire, les patients exposés à une benzodiazépine ou molécule apparentée ont également eu un risque augmenté de démence par rapport aux non-exposés (OR 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 récents (3 à 5 ans).

Une étude cas-témoin (57) a évalué l'association entre l'utilisation de certaines benzodiazépines et la survenue de maladie d'Alzheimer grâce à l'analyse rétrospective des données de l'assurance maladie du Québec (RAMQ). Au total, 1 796 patients atteints de maladie d'Alzheimer et 7 184 témoins ont été inclus dans l'analyse. Une augmentation du risque de maladie d'Alzheimer a été observée chez les patients ayant eu au moins une dispensation de benzodiazépine au cours des 5 années précédentes (OR ajusté = 1,43 ; IC 95 % [1,28 à 1,60]).

- l'étude de Mura *et al.* (58) :

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 leur consommation chronique de benzodiazépines et un déclin cognitif accéléré.

Ces 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 de leurs résultats reflète également leurs limites méthodologiques, 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 présenté 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 ;
- 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 RECOMMANDATIONS

05.1 Place des benzodiazépines dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes

5.1.1 Dans les troubles anxieux

Les principales recommandations internationales pour le traitement des troubles anxieux sont résumées ci-après (cf. tableau 4).

Dans les attaques de panique (ou crises d'angoisse aiguës), un traitement symptomatique par benzodiazépines peut s'avérer nécessaire si les techniques de réassurance (isolement, dédramatisation, techniques d'exercice respiratoire) ne suffisent pas à réduire l'intensité de la crise ou la faire cesser ((59, 60).

En cas de trouble anxieux chronique avéré, actuellement, l'ensemble des guides de pratique recommandent en première ligne les antidépresseurs ISRS, IRSN et la TCC.

Les benzodiazépines restent une option thérapeutique de seconde intention dans le trouble anxieux généralisé, le trouble panique et le trouble de l'anxiété sociale. Leur usage est généralement restreint à une utilisation à court terme en cas d'échec des autres traitements pharmacologiques ou psychothérapeutiques ou en association aux antidépresseurs pendant quelques semaines. Plusieurs recommandations précisent que l'utilisation des benzodiazépines doit être écartée chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de pharmacodépendance.

La WFSPB est la seule recommandation qui mentionne la possibilité d'une utilisation des benzodiazépines sur une durée d'un an chez les patients pour qui d'autres modalités de traitement n'ont pas été efficaces ou sont mal tolérées (59, 60).

De façon générale, les benzodiazépines ne sont pas recommandées voire contre-indiquées dans les troubles obsessionnels compulsifs et les états de stress post-traumatique.

Tableau 4. Principales recommandations internationales de prise en charge des troubles anxieux

Indication	Recommandation
Trouble anxieux généralisé	WSBP (2008, 2012) (59, 60) - 1 ^{ère} ligne : ISRS, IRSN, prégabaline - BZD en cas d'échec des autres traitements ou en association aux antidépresseurs dans les 1^{ères} semaines - BZD au long cours uniquement en cas d'échec des autres traitements
	BAP (2014) (61) - 1 ^{ère} ligne : ISRS, TCC - 2 ^{ème} ligne : IRSN et prégabaline - BZD en cas d'échec des autres traitements (ISRS, IRSN, prégabaline, buspirone)
	ACTA (2014) (62) - 1 ^{ère} ligne : ISRS, IRSN, agomelatine, prégabaline, TCC - BZD en cas d'échec (au moins deux options de 1 ^{ère} ligne devraient être essayées avant de considérer un traitement de 2 ^{ème} ligne)
	NICE (2011) (6) - 1 ^{ère} ligne : sertraline, TCC, relaxation appliquée - Autres options : autre ISRS puis IRSN puis prégabaline - BZD uniquement en cas de crise
	WSBP (2008, 2012) (59, 60) - 1 ^{ère} ligne : ISRS, venlafaxine - Autres options : ATC, BZD...
	- BZD d'action rapide nécessaire dans les attaques de panique sévères - TCC associée permet d'obtenir les meilleurs résultats
	APA (2009) (63) - 1 ^{ère} ligne : ISRS, IRSN, (TCC) - Autres options : BZD (à préférer lorsqu'une action rapide est nécessaire), ATC, IMAO en cas d'échec des autres traitements
Trouble panique	BAP (2014) (61) - 1 ^{ère} ligne : ISRS - Autres options : BZD, IRSN, ATC... - TCC associée permet d'obtenir les meilleurs résultats

	ACTA (2014) (62)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS, venlafaxine - Autres options : BZD, ATC - TCC associée permet d'obtenir les meilleurs résultats
	NICE (2004) (7)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS, TCC - Autres options : ATC... - BZD non recommandées
Trouble anxiété sociale	WSBP (2008, 2012) (59, 60)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS, venlafaxine - Autres options : phénelzine - BZD en cas d'échec des autres traitements (peu étudiées) - TCC efficace
	BAP (2014) (61)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS, TTC (réduction des rechutes par rapport au traitement pharmacologique) - BZD en cas d'échec des autres traitements
	ACTA (2014) (62)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS, venlafaxine, TCC (réduction des rechutes par rapport au traitement pharmacologique) - BZD en cas d'échec (au moins deux options de 1 ^{ère} ligne devraient être essayées avant de considérer un traitement de 2 ^{ème} ligne)
	NICE (2013) (11)	- 1 ^{ère} ligne : TTC, ISRS - Autres options : IRSN, IMAO - BZD non recommandées
Trouble obsessionnel compulsif	WSBP (2008, 2012) (59, 60)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS - Autre option : clomipramine - BZD non citées
	APA (2007) (64)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS, TCC - Autre option : clomipramine - BZD à éviter en monothérapie
	BAP (2014) (61)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS, TCC - Autre option : clomipramine - TCC associée permet d'obtenir les meilleurs résultats
	ACTA (2014) (62)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS, TCC - Autres options : clomipramine, mirtazapine, venlafaxine
	NICE (2006) (14)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS et/ou TCC - Autres options : clomipramine - BZD à éviter (absence de preuve d'efficacité + dépendance)
Stress post- traumatique	WSBP (2008, 2012) (59, 60)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS (fluoxétine, sertraline), venlafaxine - BZD contre-indiquées dans les heures suivant l'exposition
	APA (2004) (65)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS - Autres options : ATC, IMAO - BZD : . Parfois utiles pour réduire l'anxiété et améliorer le sommeil . Non recommandées en monothérapie
		- A éviter en cas d'événement stressant aigu
	BAP (2014) (61)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS (paroxétine, sertraline) - Autre option : venlafaxine
	ACTA (2014) (62)	- 1 ^{ère} ligne : ISRS, venlafaxine, TCC - Autres options : fluvoxamine, mirtazapine, phénelzine - Non recommandé : alprazolam, citalopram, clonazepam
	NICE (2005) (66)	- 1 ^{ère} ligne : TCC centrée sur le traumatisme - Autre option : paroxétine, mirtazapine, amitriptyline, phénelzine - BZD hypnotique en traitement court en cas de troubles du sommeil

ACTA : Association Canadienne des troubles anxieux
 APA : American Psychiatric Association
 BAP : British Association for Psychopharmacology
 NICE : National Institute for Health and Care Excellence
 WSBP : World Federation of Biological Psychiatry

ATC : Antidépresseurs tricycliques
 BZD : Benzodiazépines
 IMAO : Inhibiteurs de la monoamine oxydase
 ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine
 IRSN : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline
 TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

5.1.2 Dans les troubles de l'adaptation

Aucune recommandation n'a été identifiée concernant le traitement des troubles de l'adaptation qui repose avant tout sur des bases empiriques.

D'après Casey (16, 67) les techniques psychothérapeutiques de courte durée sont généralement les plus adaptées. Le traitement pharmacologique par benzodiazépines peut avoir une utilité pour la prise en charge symptomatique de l'insomnie, de l'anxiété et des attaques de panique. Il n'y a pas de preuve solide de l'intérêt des antidépresseurs dans cette indication.

Selon Fielden en 2012 (68), la prescription de psychotropes dans le cadre des troubles de l'adaptation est très fréquente. D'après cet auteur, les benzodiazépines peuvent être utilisées à court terme chez les patients souffrant d'insomnie et d'anxiété n'ayant pas répondu aux tentatives de réduction du stress et aux techniques de coping (l'ensemble des stratégies et moyens mis en place pour affronter les événements stressants).

05.2 Principes généraux de prescription des benzodiazépines

En cas de retentissement important des symptômes anxieux ou dans le cadre d'un trouble anxieux ou de l'adaptation, un traitement de courte durée par benzodiazépine peut trouver sa place. Il doit répondre à des indications précises et des règles strictes de prescription.

Les principes généraux concernant la prescription des benzodiazépines sont les suivants :

- Dès l'instauration d'un traitement par benzodiazépine, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt ;
- Débuter par les doses les plus faibles ;
- Avertir le patient des risques de sédation, d'interaction avec l'alcool et de dépendance ;
- Réévaluer régulièrement la prescription et ne pas dépasser 8 à 12 semaines de traitement ;
- Ne pas associer deux benzodiazépines.

Concernant l'arrêt des benzodiazépines, d'après les recommandations de la HAS de 2007 (17) :

- 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.

Chez les patients utilisant des benzodiazépines depuis plusieurs années, un arrêt de traitement peut signifier la remise en cause d'un certain équilibre voire d'un mode de vie. Il est recommandé d'analyser avec chaque patient les avantages et les risques associés à la consommation de benzodiazépine et à son interruption.

Tableau 5. Les erreurs à éviter

- **Prescrire une benzodiazépine de façon systématique, sans évaluation de la situation du patient.**
- **Méconnaître une dépression, un autre trouble psychiatrique ou l'origine des symptômes anxieux.**
- **Méconnaître l'origine somatique (hyperthyroïdie, hyperparathyroïdie, phéochromocytome, hypoglycémie...) ou toxique (caféine, stimulants, alcool, drogues...) des symptômes anxieux.**
- **Associer plusieurs benzodiazépines, hypnotiques ou anxiolytiques.**
- **Renouveler une ordonnance sans réévaluer la situation du patient.**
- **Arrêter brutalement un traitement par benzodiazépine.**

05.3 Particularités de la prise en charge chez le sujet âgé

Selon l'ACTA (62), l'apparition de troubles anxieux (définition DSM) chez la personne âgée reste rare. Cependant, les manifestations anxieuses sont fréquentes et peuvent avoir un impact important sur la qualité de vie et le fonctionnement quotidien.

D'après le rapport de la HAS sur l'amélioration de la prescription des psychotropes chez le sujet âgé (69), spontanément le patient âgé anxieux se plaint peu de symptômes anxieux. Il consulte le plus souvent pour des plaintes somatiques (douleurs, insomnie, sensation de gêne respiratoire, etc...), des plaintes émotionnelles (irritabilité) ou des troubles cognitifs (troubles de concentration ou de mémoire). Ces signes d'appel doivent alerter le médecin et lui faire rechercher les signes d'anxiété. Dès lors, doivent être également recherchés un syndrome dépressif ou une maladie associée, causes les plus fréquentes de survenue de signes anxieux chez le sujet âgé. L'ancienneté des troubles est essentielle à préciser.

La dépression, associée à des symptômes ou des troubles anxieux, relève d'une prise en charge spécifique, avec évaluation du risque suicidaire.

En cas de retentissement important des symptômes anxieux, un traitement par benzodiazépine peut trouver sa place, à condition que l'analyse de la balance bénéfice/risque soit favorable. La prescription de benzodiazépine doit alors être particulièrement prudente (faible posologie, réévaluation régulière de l'indication).

Si les troubles sont chroniques, seule l'évaluation sur la base de critères précis du DSM permet de poser le diagnostic de troubles anxieux. Devant un trouble anxieux généralisé isolé, la prise en charge repose soit sur un antidépresseur soit sur une TCC adaptée au sujet âgé. Les troubles phobiques relèvent de la TCC. Les attaques de panique, le stress post-traumatique et les troubles compulsifs sont moins fréquents chez le sujet âgé.

Qu'il s'agisse de symptômes anxieux associés à une maladie ou des troubles anxieux avérés, un soutien psychologique du patient et de son entourage, un suivi rapproché assorti d'une évaluation régulière de l'efficacité et de la tolérance des traitements sont nécessaires.

La prescription de benzodiazépines chez la personne âgée doit tenir compte de différents paramètres (59, 60, 70) :

- L'absence d'étude ayant évalué spécifiquement l'efficacité des benzodiazépines dans cette population ;
- Les modifications pharmacocinétiques et pharmacodynamique liées à l'âge ;
- La plus grande fréquence des comorbidités et de la polymédication ;
- La sensibilité accrue des personnes âgées aux effets indésirables des benzodiazépines incluant le risque de chutes, de perturbations cognitives et de réactions paradoxales.

06 DONNEES D'UTILISATION

06.1 En France

6.1.1 Données de remboursement

L'échantillon généraliste des bénéficiaires (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, 66 713 patients ont eu au moins un remboursement d'une benzodiazépine anxiolytique sur l'année 2014.

L'extrapolation de ces données à la population française permet d'estimer entre 7,1 et 7,2 millions le nombre de personnes exposées en France en 2014.

Tableau 6. Remboursements des benzodiazépines anxiolytiques en 2014 (EGB).

DCI	Spécialité	n EGB	n extrapolé à la population française	IC 95 % Borne inférieure	IC 95 % Borne supérieure
Alprazolam	XANAX [§]	24 119	2 595 102	2 563 005	2 627 198
Bromazépam	LEXOMIL [§]	18 645	2 006 123	1 977 771	2 034 475
Clobazam	URBANYL	1 594	171 508	163 099	179 916
Clorazépate	TRANXENE	1 702	183 128	174 440	191 816
Clotiazépam	VERATRAN	1 690	181 837	173 179	190 494
Diazépam	VALIUM [§]	5 156	554 764	539 685	569 842
Loflazépate d'éthyle	VICTAN	529	56 918	52 070	61 766
Lorazépam	TEMESTA [§]	6 252	672 689	656 100	689 278
Nordazépam	NORDAZ	597	64 235	59 084	69 385
Oxazépam	SERESTA	9 386	1 009 894	989 621	1 030 167
Prazépam	LYSANXIA	7 386	794 702	776 688	812 716
Total*		66 713	7 178 035	7 126 634	7 229 436

* une même personne peut avoir reçu des remboursements pour plusieurs benzodiazépines

[§] et génériques

6.1.2 Analyse de la population exposée et des modalités de traitement par l'ANSM

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 anxiolytiques seront présentés ici.

Chez les patients ayant eu un premier remboursement en 2012 (n = 57 060) :

- la prescription d'une benzodiazépine anxiolytique était établie dans 78 % des cas par un médecin généraliste et dans 8 % des cas par un psychiatre ;
- l'âge médian des patients était de 55 ans (intervalle interquartile [IQR] : 42 à 69) ; près de 30 % des patients étaient âgés de 65 ans ou plus et 10 % étaient âgés de 80 ans ou plus ;

- les femmes représentent 67 % des utilisateurs ;
- 62 % (n = 35 266) des patients ont bénéficié d'au moins trois délivrances consécutives et ont eu une exposition médiane de 4,4 mois (IQR : 4,3 à 4,6) au cours de l'année.

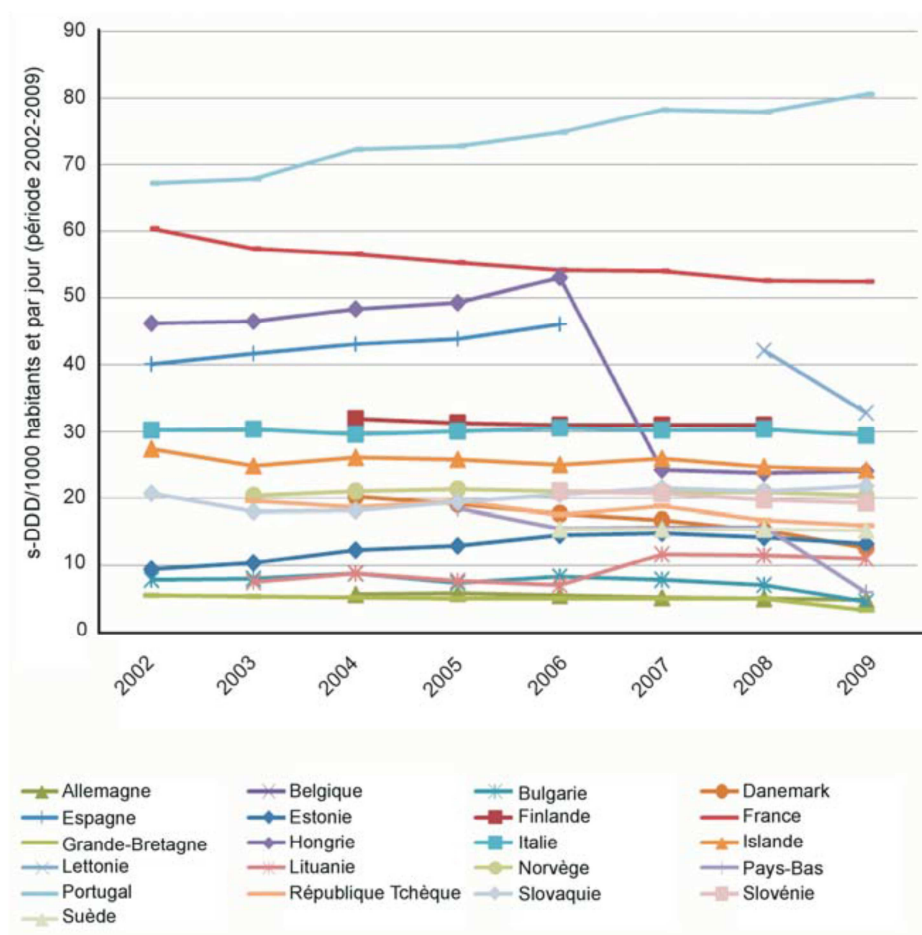
Chez les patients ayant eu un premier remboursement entre 2007 et 2012 (n = 149 074) :

- 52 % (n = 72 103) des patients ont bénéficié d'une seule délivrance sur la période d'étude ;
- près de 16 % des patients ont été traités sans interruption avec un temps d'exposition médian de 5,9 ans (IQR : 5,8 à 5,9).

06.2 En Europe

En 2009, la France était en 2^{ème} position derrière le Portugal pour l'utilisation d'anxiolytiques¹⁰ avec une discrète décroissance depuis 2002, passant de 60 DDJ/1 000 habitants/jour en 2002 à 53 DDJ/1 000 habitants/jour en 2009.

Figure 1. Évolution des niveaux d'utilisation d'anxiolytiques (classe ATC N05C) dans différents pays d'Europe dont la France, sur la période 2002-2009.



¹⁰ Expertise collective Inserm. Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances. Paris 2012.

07 RESUME & DISCUSSION

L'efficacité des benzodiazépines a été évaluée dans plus d'une cinquantaine d'études, principalement dans le trouble anxieux généralisé et le trouble panique. Les benzodiazépines les plus étudiées ont été alprazolam, clonazépam, diazépam et lorazépam. Les études ont le plus souvent été conduites sur des durées courtes, inférieures à 12 semaines bien que quelques données non comparatives soient disponibles sur des durées plus longues. Très peu d'études ont comparé l'efficacité des benzodiazépines à celle d'autres traitements actifs en particulier les antidépresseurs ISRS ou IRSN. Aucune donnée ne permet de conclure à une différence d'efficacité entre les benzodiazépines.

Les principaux effets indésirables associés à l'usage des benzodiazépines 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 de ces 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 2^{ème} position derrière le Portugal pour l'utilisation des anxiolytiques.

En 2014, près de 7 millions de personnes ont été exposées, au moins une fois, à une benzodiazépine anxiolytique. Dans une analyse effectuée à partir des données de l'assurance maladie, parmi les patients nouvellement exposés à une benzodiazépine anxiolytique entre 2007 et 2012, 50 % ont eu une seule délivrance sur la période d'étude. Durant cette même période, 16 % des patients ont été traités en continu avec une durée médiane d'exposition d'environ 6 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 en 2013. En 2014, en complément de ces actions, la Commission de la transparence a diminué le SMR des benzodiazépines hypnotiques à faible. Des mesures d'ordre réglementaire sont également en cours de discussion (obligation de prescription des benzodiazépines sur ordonnance sécurisée, diminution des conditionnements...).

08 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

- Les manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes ont un impact sur le fonctionnement quotidien et la qualité de vie des patients. Elles peuvent devenir chroniques et source de complications personnelles et sociales.
- Le rapport efficacité/effets indésirables des benzodiazépines dans cette indication est important à court terme (en deçà de 8 à 12 semaines).
- Les benzodiazépines entrent dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- La prescription de benzodiazépines anxiolytiques doit s'inscrire dans une stratégie à court terme soit dans un contexte de crise aiguë d'anxiété soit en seconde intention dans les troubles anxieux ou les troubles de l'adaptation. 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 :

Malgré l'intérêt non remis en cause des benzodiazépines dans le traitement des manifestations aiguës de l'anxiété en cas d'échec des mesures non médicamenteuses, le niveau d'exposition de la population française à ces produits et les risques d'effets indésirables (troubles cognitifs, accidents de la voie publiques, chutes, troubles du comportement...) et de dépendance qui leur sont associés, 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 indiquées dans le traitement des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes (alprazolam, bromazépam, clobazam, clorazépate, clotiazépam, diazépam, loflazépate, lorazépam, nordazépam, oxazépam et prazépam) reste important. Dès l'instauration d'un traitement par benzodiazépine, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt du fait des risques d'effets indésirables et de dépendance.

La Commission recommande :

- une meilleure information du public quant aux risques d'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,
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, allant dans le sens d'une meilleure information du grand public et de meilleures pratiques des professionnels de santé.

Bibliographie

1. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Saint-Denis: AFSSAPS; 2012.
2. Société de formation thérapeutique du généraliste. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. Argumentaire. Paris: SFTG; 2006.
3. Assemblée Nationale, Office parlementaire d'évaluation des politique de santé. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, . Paris: Assemblé nationale; 2006.
4. Haute Autorité de Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Recommandation. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.
5. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. DSM-V. Arlington: APA; 2013.
6. Royal College of Psychiatrists, British Psychological Society. Generalised anxiety disorder in adults : management in primary, secondary and community care. London: RCP, BPS; 2011.
7. National Institute for Health and Care Excellence. Anxiety management of anxiety (panic disorder, with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. London: Nice; 2004.
8. Gould RA, Otto MW, Pollack MH. A meta-analysis of treatment outcome for panic disorder. *Clin Psychol Rev* 1995;15(8):819-44.
9. van Balkom AJ, Bakker A, Spinhoven P, Blaauw BM, Smeenk S, Ruesink B. A meta-analysis of the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a comparison of psychopharmacological, cognitive-behavioral, and combination treatments. *J Nerv Ment Dis* 1997;185(8):510-6.
10. Bakker A, van Balkom AJ, Spinhoven P, Blaauw BM, van Dyck R. Follow-up on the treatment of panic disorder with or without agoraphobia: a quantitative review. *J Nerv Ment Dis* 1998;186(7):414-9.
11. Royal College of Psychiatrists, British Psychological Society. Social anxiety disorder. Recognition, assessment and treatment. London: RCP, BPS; 2013.
12. Gelernter CS, Uhde TW, Cimboric P, Arnkoff DB, Vittone BJ, Tancer ME, *et al.* Cognitive-behavioral and pharmacological treatments of social phobia. A controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(10):938-45.
13. Otto MW, Pollack MH, Gould RA, Worthington JJ, 3rd, McARDLE ET, Rosenbaum JF. A comparison of the efficacy of clonazepam and cognitive-behavioral group therapy for the treatment of social phobia. *J Anxiety Disord* 2000;14(4):345-58.
14. National Institute for Health and Care Excellence, Health NCCfM. Obsessive compulsive disorder: Core interventions in the treatment of obsessive compulsive disorder and body dysmorphic disorder. London: Royal College of Psychiatrists, British Psychological Society; 2006.
15. Braun P, Greenberg D, Dasberg H, Lerer B. Core symptoms of posttraumatic stress disorder unimproved by alprazolam treatment. *J Clin Psychiatry* 1990;51(6):236-8.

16. Casey P. Adjustment disorder: epidemiology, diagnosis and treatment. *CNS Drugs* 2009;23(11):927-38.
17. Haute Autorité de Santé. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. Argumentaire. Saint-Denis la Plaine: HAS; 2007.
18. Neutel CI, Hirdes JP, Maxwell CJ, Patten SB. New evidence on benzodiazepine use and falls: the time factor. *Age Ageing* 1996;25(4):273-8.
19. Maxwell CJ, Neutel CI, Hirdes JP. A prospective study of falls after benzodiazepine use: a comparison of new and repeat use. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1997;6(1):27-35.
20. Passaro A, Volpato S, Romagnoni F, Manzoli N, Zuliani G, Fellin R. Benzodiazepines with different half-life and falling in a hospitalized population: The GIFA study. Gruppo Italiano di Farmacovigilanza nell'Anziano. *J Clin Epidemiol* 2000;53(12):1222-9.
21. Ray WA, Thapa PB, Gideon P. Benzodiazepines and the risk of falls in nursing home residents. *J Am Geriatr Soc* 2000;48(6):682-5.
22. Landi F, Onder G, Cesari M, Barillaro C, Russo A, Bernabei R. Psychotropic medications and risk for falls among community-dwelling frail older people: an observational study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(5):622-6.
23. Ryyanen OP, Kivela SL, Honkanen R, Laippala P, Saano V. Medications and chronic diseases as risk factors for falling injuries in the elderly. *Scand J Soc Med* 1993;21(4):264-71.
24. Gales BJ, Menard SM. Relationship between the administration of selected medications and falls in hospitalized elderly patients. *Ann Pharmacother* 1995;29(4):354-8.
25. Caramel VM, Remarque EJ, Knook DL, Lagaay AM, Van den Brande KJ. Benzodiazepine users aged 85 and older fall more often. *J Am Geriatr Soc* 1998;46(9):1178-9.
26. Frels C, Williams P, Narayanan S, Gariballa SE. Iatrogenic causes of falls in hospitalised elderly patients: a case-control study. *Postgrad Med J* 2002;78(922):487-9.
27. Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourier-Reglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging* 2008;25(1):61-70.
28. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: I. Psychotropic drugs. *J Am Geriatr Soc* 1999;47(1):30-9.
29. Berdot S, Bertrand M, Dartigues JF, Fourier A, Tavernier B, Ritchie K, *et al.* Inappropriate medication use and risk of falls-a prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC Geriatr* 2009;9:30.
30. van Strien AM, Koek HL, van Marum RJ, Emmelot-Vonk MH. Psychotropic medications, including short acting benzodiazepines, strongly increase the frequency of falls in elderly. *Maturitas* 2013;74(4):357-62.
31. Obayashi K, Araki T, Nakamura K, Kurabayashi M, Nojima Y, Hara K, *et al.* Risk of falling and hypnotic drugs: retrospective study of inpatients. *Drugs R D* 2013;13(2):159-64.

32. Soderstrom CA, Dischinger PC, Kerns TJ. Benzodiazepine use and crash risk in older patients. *JAMA* 1998;279(2):114-5.
33. Ray WA, Fought RL, Decker MD. Psychoactive drugs and the risk of injurious motor vehicle crashes in elderly drivers. *Am J Epidemiol* 1992;136(7):873-83.
34. Hemmelgarn B, Suissa S, Huang A, Boivin JF, Pinard G. Benzodiazepine use and the risk of motor vehicle crash in the elderly. *JAMA* 1997;278(1):27-31.
35. Leveille SG, Buchner DM, Koepsell TD, McCloskey LW, Wolf ME, Wagner EH. Psychoactive medications and injurious motor vehicle collisions involving older drivers. *Epidemiology* 1994;5(6):591-8.
36. Barbone F, McMahon AD, Davey PG, Morris AD, Reid IC, McDevitt DG, *et al.* Association of road-traffic accidents with benzodiazepine use. *Lancet* 1998;352(9137):1331-6.
37. Johansson K, Bryding G, Dahl ML, Holmgren P, Viitanen M. Traffic dangerous drugs are often found in fatally injured older male drivers. *J Am Geriatr Soc* 1997;45(8):1029-31.
38. Orriols L, Delorme B, Gadegbeku B, Tricotel A, Contrand B, Laumon B, *et al.* Prescription medicines and the risk of road traffic crashes: a French registry-based study. *PLoS Med* 2010;7(11):e1000366.
39. Orriols L, Philip P, Moore N, Castot A, Gadegbeku B, Delorme B, *et al.* Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther* 2011;89(4):595-601.
40. Kuehn BM. FDA warning: Driving may be impaired the morning following sleeping pill use. *JAMA* 2013;309(7):645-6.
41. European Medicines Agency. Review of zolpidem-containing medicines started. London: EMA; 2013.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Zolpidem-containing_medicinal_products/Procedure_started/WC500145745.pdf
42. European Medicines Agency. PRAC recommends product information of zolpidem be updated with new advice to minimise the risk of nextmorning impaired driving ability and mental alertness. London: EMA; 2014.
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
43. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments contenant de la dompéridone, du zolpidem ou de l'hydroxyzine : retour sur la réunion d'avril 2014 du CMDh - Point d'Information [En ligne]. Saint-Denis: ANSM; 2014.
<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>
44. Curran HV, Collins R, Fletcher S, Kee SC, Woods B, Iliffe S. Older adults and withdrawal from benzodiazepine hypnotics in general practice: effects on cognitive function, sleep, mood and quality of life. *Psychol Med* 2003;33(7):1223-37.
45. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Saint-Denis: ANSM; 2013.
46. Wu CS, Ting TT, Wang SC, Chang IS, Lin KM. Effect of benzodiazepine discontinuation

on dementia risk. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19(2):151-9.

47. Wu CS, Wang SC, Chang IS, Lin KM. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly: nested case-control study using claims data. *Am J Geriatr Psychiatry* 2009;17(7):614-20.

48. Lagnaoui R, Begaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L, *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *J Clin Epidemiol* 2002;55(3):314-8.

49. Paterniti S, Dufouil C, Alperovitch A. Long-term benzodiazepine use and cognitive decline in the elderly: the Epidemiology of Vascular Aging Study. *J Clin Psychopharmacol* 2002;22(3):285-93.

50. Gallacher J, Elwood P, Pickering J, Bayer A, Fish M, Ben-Shlomo Y. Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health* 2012;66(10):869-73.

51. 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(2):226-8.

52. 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(10):874-8.

53. 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(6):684-92.

54. 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(5):567-74.

55. Fastbom J, Forsell Y, Winblad B. Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1998;12(1):14-7.

56. Billioti de Gage S, Begaud B, Bazin F, Verdoux H, Dartigues JF, Peres K, *et al.* Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. *BMJ* 2012;345:e6231.

57. Billioti de Gage S, Moride Y, Ducruet T, Kurth T, Verdoux H, Tournier M, *et al.* Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease: case-control study. *BMJ* 2014;349:g5205.

58. Mura T, Proust-Lima C, Akbaraly T, Amieva H, Tzourio C, Chevassus H, *et al.* Chronic use of benzodiazepines and latent cognitive decline in the elderly: results from the Three-city study. *Eur Neuropsychopharmacol* 2013;23(3):212-23.

59. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, *et al.* Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16(2):77-84.

60. Bandelow B, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Moller HJ, Zohar J, *et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders - first revision. *World J Biol Psychiatry* 2008;9(4):248-312.

61. British Association for Psychopharmacology, Baldwin DS, Anderson

IM, Nutt DJ, Allgulander C, Bandelow B, *et al.* Evidence-based pharmacological treatment of anxiety disorders, post-traumatic stress disorder and obsessive-compulsive disorder: a revision of the 2005 guidelines from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 2014;28(5):403-39.

62. Katzman MA, Bleau P, Blier P, Chokka P, Kjernisted K, Van Ameringen M, *et al.* Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14 Suppl 1:S1.

63. American Psychiatric Association, Stein MB, Goin MK, Pollack MH, Roy-Byrne P, Sareen J, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with panic disorder. Arlington: APA; 2009.

64. American Psychiatric Association, Koran LM, Hanna GL, Hollander E, Nestadt G, Simpson HB. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Arlington: APA; 2007.

65. American Psychiatric Association, Ursano RJ, Bell C, Eth S, Friedman M, Norwood A, *et al.* Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. Arlington: APA; 2004.

66. Royal College of Psychiatrists, British Psychological Society. Post-traumatic stress disorder. The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. London: RCP, BPS; 2005.

67. Casey P, Bailey S. Adjustment disorders: the state of the art. *World Psychiatry* 2011;10(1):11-8.

68. Fielden JS. Review: management of adjustment disorder in the deployed setting. *Mil Med* 2012;177(9):1022-7.

69. Haute Autorité de Santé. Améliorer la prescription des psychotropes chez le sujet âgé. Propositions d'actions concertées. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2007.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/prescription_psychotropes_sujet_age_court.pdf

70. Dell'osso B, Lader M. Do benzodiazepines still deserve a major role in the treatment of psychiatric disorders? A critical reappraisal. *Eur Psychiatry* 2013;28(1):7-20.