

Médicaments hypnotiques apparentés aux benzodiazépines (ZOLPIDEM/ZOPICLONE) : RAPPEL DU BON USAGE

En France, malgré une baisse de leur consommation (1), le recours aux médicaments hypnotiques tels que les apparentés aux benzodiazépines reste très important, en particulier avec un rebond de consommation suite à la période Covid.

Par ailleurs, il est constaté dans les officines de Bourgogne-Franche-Comté, contrairement aux données de leur AMM, la persistance de délivrances à « double dose » de ces spécialités, et des durées de traitement devenant chroniques, traduisant ainsi un mésusage.



RRÉVA

RAPPEL PHARMACOLOGIQUE

Propriétés pharmacologiques :
actions hypnotique, myorelaxante, anxiolytique, sédative, anticonvulsivante et amnésiante.

Par action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe «récepteurs macromoléculaires **GABA_A**».

Induction d'un raccourcissement du délai d'endormissement, une réduction du nombre de réveils nocturnes, une augmentation de la durée totale du sommeil.

Demi-vie courte (2-6h voire moins pour le zolpidem) pouvant toutefois s'allonger chez le sujet âgé.

INDICATIONS SELON L'AMM (2)

Troubles sévères du sommeil chez l'adulte en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire (en traitement à court-terme, de quelques jours à 4 semaines).

RECOMMANDATIONS POSOLOGIQUES

ZOLPIDEM	ZOPICLONE
Dose journalière max : 1 comprimé soit 10 mg	Dose journalière max : 1 comprimé soit 7,5 mg
Sujets âgés ou fragilisés (1) : ½ comprimé soit 5 mg	Sujets âgés ou fragilisés (1) : ½ comprimé soit 3,75 mg, exceptionnellement 7,5 mg
La dose maximale de 10 mg ne doit pas être dépassée	Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 7,5 mg par jour

➔ **Prise au moment du coucher**

(possibilité de prises discontinues par exemple 3 x par semaine et non tous les soirs pour éviter l'accoutumance)

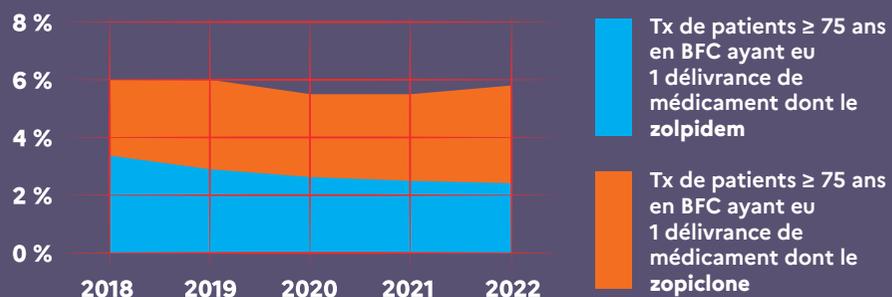


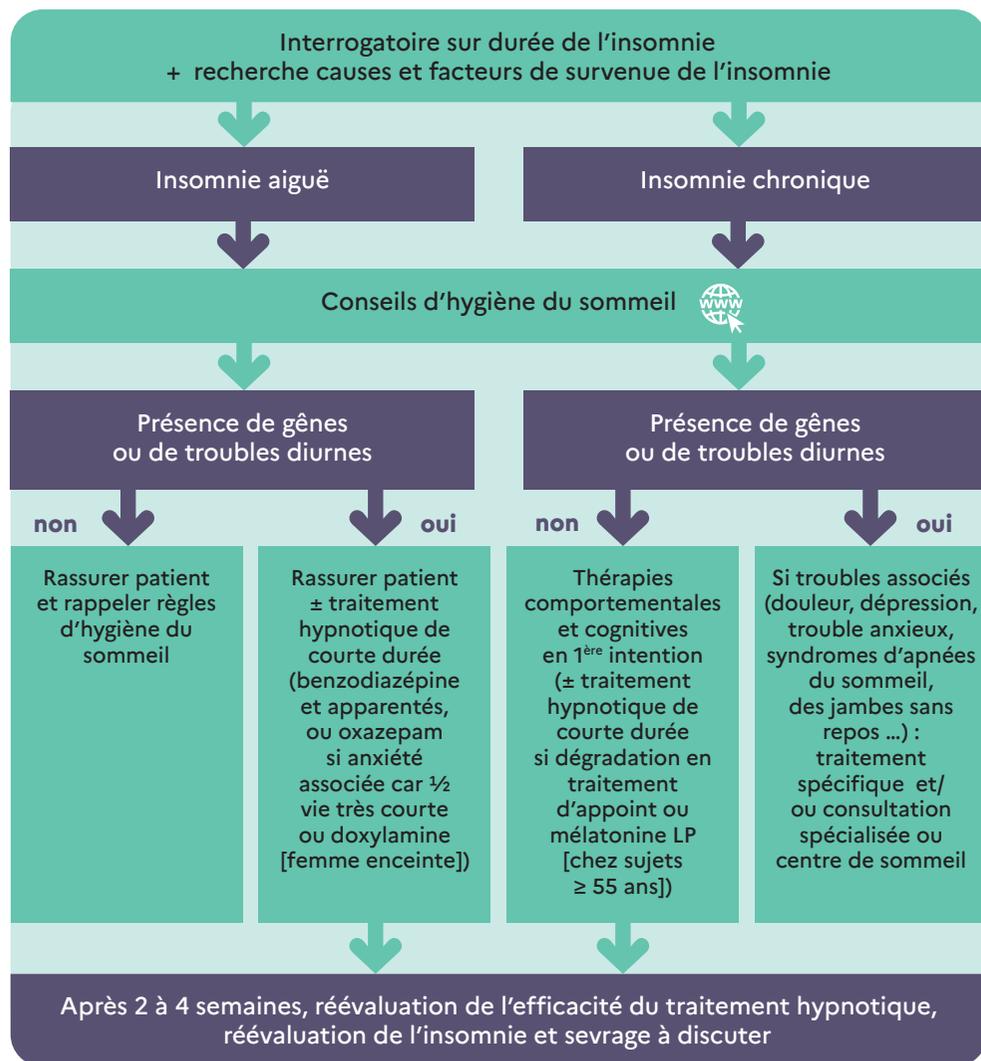
Figure 1 : Taux de patients ≥ 75 ans en BFC ayant eu 1 délivrance de médicament dont zolpidem/zopiclone. Données montrant une baisse des délivrances entre 2018 et 2020 avant une augmentation avec le zopiclone.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Zopiclone ➔ Liste I. Soumis à prescription obligatoire limitée à 28 jours (ordonnance non renouvelable).

Zolpidem : suite aux cas de mésusage, depuis 2017 ➔ Prescription sur ordonnance sécurisée limitée à 28 jours. Chevauchement interdit sauf mention expresse du prescripteur portée sur l'ordonnance.

RECOMMANDATIONS DE PRISE EN CHARGE DE L'INSOMNIE CHEZ LES ADULTES (3)



TROUBLE DU SOMMEIL ET INSOMNIE

En France, on estime qu'1 personne sur 5 souffre d'insomnie. Elle peut entraîner des troubles diurnes (tels que fatigue, somnolence diurne, trouble de l'attention et de la concentration ou perturbation de l'humeur).

Dans un 1^{er} temps, il convient d'identifier la cause des troubles du sommeil.

Il peut être nécessaire de prescrire des examens du sommeil (tenue d'un agenda, polygraphie ventilatoire pour un éventuel diagnostic d'apnée du sommeil...).

CONSEILS ET RESSOURCES DISPONIBLES ICI :

Institut National du Sommeil et de la Vigilance (4) 
Carte des centres agréés - SFRMS (sfrms-sommeil.org) (5)

MÉTHODE POUR STOPPER LES TRAITEMENTS (non nécessaire dans le cas d'un traitement très bref)

1. Arrêter par diminution progressive des doses (sur 4 à 10 semaines) afin d'éviter la sensation de manque ainsi que des symptômes transitoires qui peuvent se manifester à l'arrêt : insomnie, anxiété, confusion, troubles digestifs...
2. Accompagner par un suivi médical et une prise en charge pluriprofessionnelle (IDE, médecins, pharmaciens...), par ex dans le cadre de CPTS, et à l'occasion des bilans de prévention.
3. Énoncer au patient les modalités d'arrêt de manière très précise (arrêt progressif sur plusieurs semaines).
4. Avertir le patient d'un possible phénomène de rebond (exacerbation des symptômes pendant 1 à 2 jours) et le prévenir du caractère inconfortable de cette phase.

EFFETS INDÉSIRABLES (6)

- Baisse de la vigilance, trouble de la concentration
- Somnolence diurne
- Interactions avec d'autres médicaments notamment addition de risques de dépression respiratoire
- Dépendance psychique et physique (7)
- Effets paradoxaux

En particulier chez le **patient âgé**, le traitement de l'insomnie par des hypnotiques (8) :

- Génère des troubles de la mémoire et diminue les capacités cognitives, avec risque de démence (9) ;
- Est source d'accident de la voie publique à cause de trouble de la vigilance ;
- Augmente le risque de chute ;
- Provoque des fausses routes ;
- Est responsable de perte d'autonomie ;
- Augmente le risque de dépendance (en traitement chronique) et le risque d'automédication ;
- En cas de prise concomitante d'alcool ou d'autres médicaments déprimeurs du système nerveux central : risque accru de dépression centrale ;
- De plus, des doses supérieures aux doses maximales et/ou les traitements chroniques augmentent le risque d'apparition d'effets indésirables.

REGLES DE PRESCRIPTION

- 1) La prescription ou le renouvellement n'est pas systématique. En cas de traitement, planifier l'arrêt dès l'instauration.
- 2) Tout renouvellement d'une ordonnance nécessite la réévaluation clinique du patient.
- 3) L'association de deux hypnotiques n'est pas recommandée.
- 4) La prescription hors AMM (doses et/ou durées non conformes au RCP) ne peut avoir lieu qu'en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée et sous réserve que le prescripteur juge indispensable, au regard des connaissances médicales avérées, le recours à ce médicament (article L. 5121-12-1-2 CSP). Cette prescription relève de la responsabilité du prescripteur mais également du pharmacien délivrant (Les prescriptions et délivrances hors AMM à l'officine | CNOP) (ordre.pharmacien.fr).
Or, les posologies de Z-drugs supérieures à celle de l'AMM n'ont pas démontré une meilleure efficacité tout en augmentant le risque de dépendance et d'effets indésirables. En effet, aucun bénéfice sur l'insomnie n'a été démontré par une prise supérieure à la dose maximale du RCP alors que la concentration plasmatique restant élevée au-delà des 8 h de sommeil, la diminution de la vigilance est démontrée avec une augmentation du risque de chutes et d'accidents lors de la conduite de véhicule en journée (10). La prescription de dose hors AMM n'a donc aucun intérêt et présente des risques pour le patient.

ROLE DU PHARMACIEN

Refus de délivrance → une obligation du pharmacien « lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger » (R. 4235-61 CSP) (soupçon d'abus, mésusage, utilisation hors AMM non conforme aux règles en vigueur, etc.).

En cas de refus, il doit informer immédiatement le prescripteur et mentionner le refus sur l'ordonnance. Un échange avec le médecin concernant la prescription pourra s'engager.

Tout cas d'abus ou de pharmacodépendance grave doit être signalé au Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance - addictovigilance (CEIP-A) dont les professionnels de santé dépendent. → Accueil - Portail de signalement des événements sanitaires indésirables (social-sante.gouv.fr) (rubrique « effet sanitaire indésirable suspecté d'être lié à des produits de consommation »).

Les **bilans de prévention** (11) peuvent permettre d'aborder le sujet du sommeil du patient, ses habitudes de vie et ses traitements. Ce bilan peut être aussi réalisé par des médecins, infirmiers et sages-femmes.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES :



- (1) Bénard-Larivière A, Pambrun E, Diop PY, Pariente A. Trends in use of benzodiazepines and Z-drugs in France from 2012 to 2020. *Thérapie*. 2023 Nov-Dec;78(6):743-745. doi: 10.1016/j.therap.2022.12.005. *Epub 2022 Dec 9. PMID: 36586750.
- (2) Base de données publiques des médicaments -RCP : Zolpidem et Zopiclone
- (3) Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale – Recommandation HAS - 2007
- (4) Institut National du Sommeil et de la Vigilance
- (5) Carte des centres agréés - SFRMS (sfrms-sommeil.org)
- (6) Schifano, F., [...] Guirguis, A. (2019). An Insight into Z-Drug Abuse and Dependence : An Examination of Reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *International Journal of Neuropsychopharmacology*
- (7) Victorri-Vigneau, C., [...] Jolliet, P. (2007). Evidence of zolpidem abuse and dependence : results of the French Centre for Evaluation and Information on Pharmacodependence (CEIP) network survey. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 64(2), 198–209.
- (8) Revue des prescriptions médicamenteuses potentiellement inappropriées chez les seniors (PDF) - CHU de Limoges
- (9) Torres-Bondia, F., [...] Piñol-Ripoll, G. (2021). Benzodiazepine and Z-Drug Use and the Risk of Developing Dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology*
- (10) FDA Drug Safety Communication: 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)
- (11) Mon bilan prévention | ameli.fr | Pharmacien

Ont également participé à la relecture de ce document :

- ◆ Dr Baudier F. et Dr Vuattoux P. (CPTS CaPaciTÉS Besançon & Métropole)
- ◆ Dr V. Gillet (centre santé sommeil Ellipse - le Don du Souffle)

