



Bulletin d'information en pharmacovigilance de Nouvelle-Aquitaine

NUMÉRO SPÉCIAL

BENZODIAZÉPINES



“ ÉDITORIAL

Benzodiazépines : quand tous les vigilants ont quelque chose à dire

Hélène GENIAUX

Plus de neuf millions de Français consomment chaque année une benzodiazépine. Des médicaments anciens, familiers, souvent efficaces. Peut-être trop familiers.

Dépendance, chutes, troubles cognitifs, accidents de la route, intoxications pédiatriques, soumission chimique, difficultés de déprescription : derrière une prescription souvent banale se dessine une réalité plus complexe. Celle d'une classe médicamenteuse dont les risques sont connus depuis longtemps, mais restent pleinement d'actualité.

Les benzodiazépines ont ceci de particulier qu'elles traversent plusieurs champs de vigilance. Elles concernent autant la pharmacovigilance, bien sûr, mais aussi l'addictovigilance, la toxicovigilance, et plus largement tous les soignants impliqués dans la prescription, la dispensation et le suivi des patients. Une même classe pharmacologique, plusieurs regards, et autant de signaux à ne pas manquer.

Ces regards convergent pourtant vers les mêmes questions de pratique. Comment éviter qu'un traitement prévu pour quelques semaines ne devienne chronique ? Comment repérer plus tôt les situations à risque ? Comment accompagner l'arrêt sans banaliser les difficultés du sevrage ?

Pour ce numéro spécial, nous avons réuni plusieurs expertises régionales afin de croiser les points de vue sur une même classe médicamenteuse, Parce qu'avec les benzodiazépines, le risque n'est pas toujours dans l'exceptionnel : il est souvent dans l'habitude.

Bonne lecture, et bel été à toutes et tous ”



Déprescrire les benzodiazépines

Pr Marie-Laure Laroche, Centre de pharmacovigilance de Limoges

Depuis 1991, les benzodiazépines et apparentés (z-drugs, comme zolpidem et zopiclone) ont une durée maximale de prescription limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques (1, 2). Toutefois, les données de vie réelle montrent que les benzodiazépines sont utilisées pour des durées bien supérieures, avec une durée médiane d'utilisation en continu jusqu'à 6 ans dans la population française (3). Cet usage chronique des benzodiazépines favorise un risque de chute, de troubles de la mémoire, de somnolence diurne et d'accident de la circulation, ainsi qu'un état de dépendance physique et psychique. Par conséquent, l'arrêt des benzodiazépines est susceptible de réduire les risques associés à leur usage chronique. Cependant, un arrêt brutal peut provoquer un syndrome de sevrage. Même lorsque les benzodiazépines sont arrêtées progressivement, avec par exemple un protocole de réduction par palier maximum d'1/4 de dose toutes les semaines, des signes de sevrage (insomnie, anxiété, agitation, irritabilité, fatigue, sueurs, douleurs musculaires, tremblements) empêchent un arrêt définitif des benzodiazépines chez 32 % à 42 % des patients (4).

Les indications à la déprescription des benzodiazépines utilisées en chronique sont l'existence d'un effet indésirable, la perte d'efficacité, la disparition ou l'absence d'indication, l'optique de réduction du nombre de médicaments ou un souhait du patient. D'ailleurs le succès d'une déprescription de benzodiazépine repose sur l'adhésion du patient à la démarche, longue et complexe, avec un suivi rapproché multidisciplinaire.

Les recommandations actuellement disponibles de la HAS (2015) et l'ANSM (2025) indiquent une **diminution progressive des doses** lors de l'arrêt de la benzodiazépine pour réduire le risque d'effets indésirables liés au sevrage. La principale critique de ces recommandations est l'absence d'exemple de schéma de décroissance de doses, avec une explication sur l'ajustement en cas de signe de sevrage ou de rebond de la maladie.

Lors du suivi des patients bénéficiant d'une déprescription de benzodiazépine, il est important de distinguer les 2 situations suivantes (5) :

- les symptômes liés à l'arrêt : il s'agit de symptômes (insomnie, anxiété, agitation, irritabilité, fatigue, sueurs, douleurs musculaires, tremblements,...), de survenue rapide (heures à jours). En cas de symptômes légers pendant la décroissance, il est conseillé de maintenir la dose du palier supérieur pendant 1 à 2 semaines supplémentaires, puis de réduire plus lentement les doses suivantes.
- les symptômes liés à une rechute : il s'agit d'un retour du tableau clinique initial, de

survenue plus tardive que pour le sevrage, d'installation progressive et d'intensité croissante, voire une aggravation ou une persistance, nécessitant une réévaluation du traitement

Une approche rationnelle de la décroissance des doses de benzodiazépines, fondée sur des principes pharmacologiques, est actuellement discutée. La relation entre la dose de benzodiazépines et leur récepteur GABA-A est hyperbolique en raison de la loi d'action de masse. Cela veut dire qu'une petite dose du médicament occupe un petit nombre de récepteurs et produit un effet important, et lors d'augmentation de la dose, les récepteurs deviennent progressivement saturés, ce qui entraîne un effet décroissant. Par conséquent, une réduction de la dose par quantités fixes (par exemple par paliers de 15 mg) entraîne des diminutions de plus en plus importantes de l'occupation des récepteurs GABA-A, ce qui est observé en clinique où une réduction de même amplitude provoque des effets de sevrage plus marqués à des doses plus faibles. Par exemple, d'après les données de neuro-imagerie, une réduction de 50 à 45 mg de diazépam entraîne une diminution de 1,5 point de pourcentage de l'occupation des récepteurs GABA-A, mais une réduction de 10 mg à 5 mg entraînera une diminution de 11,7 points. Ainsi, une réduction de dose de même amplitude provoquera une modification environ huit fois plus importante de l'effet sur l'occupation des récepteurs pour le diazépam. Par conséquent, une réduction hyperbolique signifie que l'ampleur des réductions de dose doit devenir de plus en plus faible à mesure que la dose totale diminue (6). Toutefois, cette méthode amène à des doses finales avant l'arrêt complet très faibles, qui ne sont pas nécessairement disponibles avec les dosages sur le marché. Des préparations magistrales sont alors nécessaires. De plus, cette démonstration théorique de la décroissance hyperbolique nécessite encore une validation clinique (en cours).

Une expérimentation belge propose un programme de sevrage progressif des benzodiazépines et apparentés (5, 7 ou 10 paliers de 10 à 30 jours), remboursé par l'Assurance Maladie (INAMI) en impliquant les médecins et les pharmaciens (2023-2024). Le programme est basé sur des préparations magistrales de gélules, réalisées par le pharmacien d'officine à la suite de la prescription par un médecin, pour certains patients ambulatoires utilisateurs chroniques de benzodiazépines ou Z-drugs (7). Au total, 5500 patients ont participé au programme, dont 69 % avaient plus de 60 ans. Au total, 35 % des patients ont reçu l'ensemble des préparations du programme. Parmi l'ensemble des participants, 42 % des patients n'avaient pas repris la

benzodiazépine 6 mois après la dernière prise (programme complet ou pas).

Chez les personnes ayant suivi le programme complet, 75 % des personnes avec le schéma 5 paliers n'avaient pas repris la benzodiazépine 6 mois après la dernière prise, 60 % avec le schéma 7 paliers et 55 % avec le schéma 10 paliers (suivi incomplet de tous les patients dans ce schéma) (8,9). Ce programme basé sur des préparations magistrales de gélules à la suite de la prescription du médecin a été reconduit en 2025.

En France, un travail est en cours pour proposer des recommandations sur un modèle proche du programme belge. Nous ne manquerons pas de

revenir sur cette actualité dans un prochain bulletin d'information.

Note : Certaines stratégies proposent de passer à une benzodiazépine à longue demi-vie comme le diazépam en tenant compte de la conversion en équivalent diazépam. Toutefois, il n'est pas clair si le fait de passer au diazépam représente une meilleure stratégie par rapport à la simple diminution progressive du produit utilisé, compte tenu de la longue demi-vie du diazépam et de ses métabolites actifs. Comme dans l'expérimentation belge, nous ne la recommandons pas ici.

Références :

- (1) HAS. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant ambulatoire. Juin 2015. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf
- (2) ANSM. Bon usage des benzodiazépines (mise à jour 03/09 :2025). <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-des-benzodiazepines>
- (3) AFSSAPS: Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France. Rapport d'expertise. 2012. <https://archive.ansm.sante.fr/S-informer/Communique-Communique-Points-presse/L-Afssaps-dresse-un-etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Communique>
- (4) Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term Therapeutic Use of Benzodiazepines: II. Effects of Gradual Taper. Arch Gen Psychiatry. 1990;47:908-915. <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/article-abstract/495123>
- (5) Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé (mise à jour 23/02/2022). <https://sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante>
- (6) Horowitz M, Taylor D. The Maudsley Deprescribing Guidelines: Antidepressants, Benzodiazepines, Gabapentinoids And Z Drugs. 2024
- (7) Centre Belge d'information pharmacothérapeutique. Lancement d'un programme de sevrage progressif des benzodiazépines et apparentés. 2023. <https://www.cbip.be/fr/articles/4007?folia=4002&matches=afbouwprogramma%7Cafbouw%7Cbenzodiazepines>
- (8) Programme de sevrage (progressif) des benzodiazépines avec Multipharma: des résultats positifs. <https://www.multipharma.be/fr/benzodiazepines-sevrage/benzos-withdrawal.html>
- (9) Sevrage des benzodiazepines par prescription magistrale. <https://www.usagepsychotropes.be/sites/default/files/2024-06/SPFS-23-31514-Article%20chiffres-140624-sl-r4.pdf>

Cas clinique "basique"

Diminution hyperbolique

(a) si on fait une réduction linéaire des doses (20 puis 15 puis 10 puis 5 mg puis 0), on a une énorme chute de l'effet sur les récepteurs d'un coup (80 % puis 75 % puis 67 % puis 58 % puis 0 !)

(b) pour obtenir une réduction uniforme de l'effet sur les récepteurs (passage de 75 % à 55 % à 35 % : -20 points à chaque réduction), il faut une réduction hyperbolique des doses (20 puis 5 puis 2 puis 0,6).

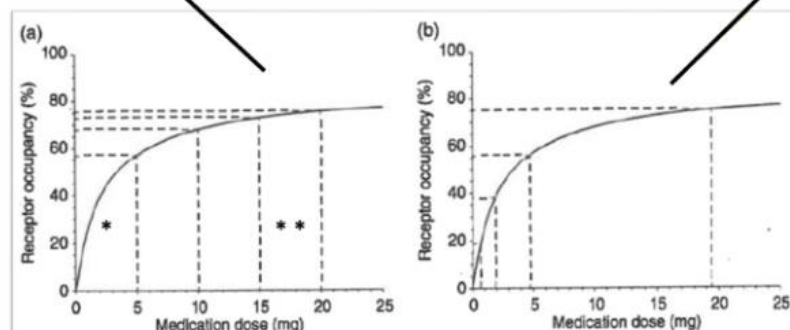


Figure 1.4 Linear versus hyperbolic tapering (a) Linear reductions of dose cause increasingly large reductions in effect on receptor targets, possibly associated with more withdrawal effects. (b) 'Even' reductions of effect at target receptors requires hyperbolic dose reductions. The final dose before stopping will need to be very small so that this step down is not larger (in terms of effect on the brain) than previous reductions.

Source : adapté du *The Maudsley Deprescribing Guidelines* (M Horowitz)

Réactions paradoxales aux benzodiazépines : un risque rare mais à ne pas méconnaître

Dr Hélène GENIAUX, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Les **benzodiazépines** occupent une place importante dans la prise en charge de l'anxiété aiguë, de l'insomnie, de certaines crises épileptiques, ainsi que dans la sédation procédurale ou péri-opératoire. Leur **effet attendu** repose sur la potentialisation de la neurotransmission GABAergique, entraînant une diminution de l'excitabilité neuronale. Pourtant, chez certains patients, **l'effet observé peut être inverse de celui recherché : on parle alors de réaction paradoxale aux benzodiazépines.**

Les **manifestations cliniques sont polymorphes.** Elles peuvent inclure **agitation psychomotrice, irritabilité, logorrhée, désinhibition, hostilité, agressivité verbale ou physique, voire des comportements violents.** Des hallucinations, des symptômes d'allure maniaque, une exacerbation anxieuse, ainsi que des conduites auto-agressives ou suicidaires ont également été rapportés. Dans certains cas, l'épisode est suivi d'une **amnésie antérograde**, ce qui peut compliquer l'analyse clinique, la compréhension de l'événement par le patient et, parfois, son interprétation médico-légale.

Leur **fréquence exacte reste difficile à établir**, en raison de définitions hétérogènes, de contextes cliniques variés et d'une probable sous-déclaration. Dans la population générale, leur prévalence est **généralement considérée comme faible, souvent estimée à moins de 1 %.** Des fréquences plus élevées ont toutefois été rapportées dans certains contextes spécifiques, notamment lors de sédations procédurales, en particulier avec le midazolam (jusqu'à 8 %).

Plusieurs **facteurs de risque sont suspectés.** Les **antécédents psychiatriques, les troubles de la personnalité**, en particulier avec impulsivité ou faible contrôle comportemental, ainsi qu'une **anxiété élevée** semblent associés à un risque accru. Les **âges extrêmes** (enfants et personnes âgées) sont également souvent cités. Un trouble neurocognitif préexistant voire une démence semble aussi augmenter le risque. Enfin, la **consommation d'alcool** constitue un facteur aggravant par potentialisation de la désinhibition comportementale. Des **facteurs pharmacologiques** sont aussi discutés, mais les **données disponibles restent hétérogènes et à interpréter avec prudence.** Ainsi, il n'existe pas de consensus définitif sur une molécule intrinsèquement plus "à risque", mais les molécules ayant une forte affinité pour les récepteurs GABA pourraient être plus susceptibles de déclencher ces épisodes ; à ce titre, l'alprazolam et le lorazépam sont souvent

mentionnés. Le midazolam, très fréquemment utilisé en sédation procédurale fait aussi l'objet de nombreux rapports de cas d'agitation et d'agressivité soudaine, tant chez l'adulte que chez l'enfant. La rapidité d'action liée à la voie IV pourrait être un facteur explicatif. **L'influence de la demi-vie reste débattue :** les benzodiazépines à demi-vie courte ont souvent été suspectées, mais des réactions paradoxales ont également été décrites avec des molécules à demi-vie longue. En pratique, le risque semble surtout favorisé par des **doses élevées** et une **titration rapide.**

La **prise en charge** repose d'abord sur l'identification rapide du phénomène. Le principal écueil est d'interpréter **l'agitation comme un échec thérapeutique ou une insuffisance de dose**, conduisant à administrer davantage de benzodiazépine et à aggraver la situation. Cette difficulté est particulièrement importante chez les patients présentant des troubles neurocognitifs (Alzheimer ou maladie à corps de Lewy par exemple), chez qui l'agitation ou l'agressivité peut être attribuée à tort à la pathologie sous-jacente. Devant une agitation inattendue, une désinhibition ou une agressivité survenant après l'administration d'une benzodiazépine, **l'hypothèse d'une réaction paradoxale doit donc être envisagée.**

La prise en charge inclut **l'arrêt de la benzodiazépine** ou sa **diminution progressive** lorsque le contexte le permet. Dans certaines situations aiguës, notamment après administration procédurale, le **flumazénil peut être discuté pour antagoniser l'effet benzodiazépinique.** Son emploi doit toutefois rester prudent, en particulier chez les patients exposés chroniquement aux benzodiazépines, polymédiqués ou à risque de convulsions. Des traitements symptomatiques, notamment des antipsychotiques comme l'halopéridol, ont été décrits mais leur utilisation doit rester individualisée.

Concernant le **risque de récurrence, les données disponibles sont limitées.** Un patient ayant présenté une réaction paradoxale à une benzodiazépine peut parfois tolérer une autre molécule, voire une réexposition à la même molécule, sans récurrence systématique. Toutefois, des cas de réexposition positive ont été rapportés. L'antécédent doit donc être **documenté clairement dans le dossier médical**, et toute réintroduction doit être **discutée au cas par cas**, en tenant compte de l'indication, des alternatives disponibles et du bénéfice attendu.

En pratique, la prévention repose sur une prescription prudente : indication clairement définie, dose minimale efficace, augmentation progressive, durée limitée lorsque cela est possible, et surveillance attentive des patients

vulnérables. L'association avec l'alcool ou avec d'autres déprimeurs du système nerveux central doit être évitée. **Les patients et les soignants doivent être informés de la possibilité, rare mais importante, d'un effet opposé à celui attendu.**

Références :

- (1) Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical Reactions to Benzodiazepines: Literature Review and Treatment Options. *Pharmacotherapy*. 2004;24(9):1177-1185.
- (2) Saïas T, Gallarda T. Réactions d'agressivité sous benzodiazépines : une revue. *L'Encéphale*. 2008;34(4):330-336.
- (3) Champion C, Novais T, Cretin B, *et al.* Réactions paradoxales aux benzodiazépines chez la personne âgée. *Gériatrie et Psychologie Neuropsychiatrie du Vieillissement*. 2021;19(3):305-312.

Benzodiazépines et conduite automobile

Pr Franck SAINT-MARCOUX, unité de toxicologie au CHU de Limoges

La législation française attribue une part importante de responsabilité au conducteur. L'arrêté du 28 mars 2022, relatif à la liste des affections incompatibles ou compatibles avec ou sans aménagements ou restrictions pour l'obtention, le renouvellement ou le maintien du permis de conduire, rappelle que « la conduite d'un véhicule terrestre à moteur requiert une aptitude physique, cognitive et sensorielle. Le conducteur apprécie sa capacité à conduire au regard de ses affections médicales, de son état de fatigue et de vigilance, de sa capacité de mobilité, de la prise de médicaments ou de substances psychoactives » (1). Ce même arrêté rappelle aussi que le code de la route impose au conducteur d'adopter en permanence un comportement prudent et respectueux des autres usagers, et d'être en mesure d'exécuter commodément et sans délai toutes les manœuvres qui lui incombent (2).

Par ailleurs, conformément à l'article R. 5121-139 du code de la santé publique, lorsqu'un médicament ou un produit est susceptible d'avoir des effets sur la capacité de conduire des véhicules, son conditionnement extérieur doit comporter un pictogramme de niveau 1, 2 ou 3 (3). La liste des substances actives susceptibles d'entraîner une baisse de vigilance et une somnolence, avec un impact important sur la sécurité routière, est fixée par un arrêté publié au Journal Officiel ; cet arrêté précise le niveau de pictogramme devant figurer sur le conditionnement extérieur (4). Pour le niveau 3, la mention indiquée est « Attention, danger : ne pas conduire. Pour la reprise de la conduite demandez l'avis d'un médecin ». Pour ces médicaments, il est donc clairement considéré que la conduite est dangereuse après leur prise. Il s'avère que les benzodiazépines anxiolytiques,

comme le diazépam, l'oxazépam, le lorazépam, le bromazépam, l'alprazolam ou le clorazépate, sont classées en niveau 3. Il en est de même pour les benzodiazépines hypnotiques et les médicaments apparentés, tels que la zopiclone et le zolpidem.

Les effets des benzodiazépines sur la vigilance, l'attention, la mémoire, la coordination psychomotrice et le temps de réaction, conditionnent précisément aux fonctions qui conditionnent la capacité à conduire un véhicule en sécurité. Le risque lié aux benzodiazépines au volant est particulièrement marqué en début de traitement, lors d'une augmentation de dose, en cas de prise nocturne avec effet résiduel le lendemain, ou lors d'une association avec d'autres substances dépressives du système nerveux central. Bien entendu, de multiples études ont montré que l'alcool représente à cet égard une situation à haut risque, de même que l'association avec les opioïdes, les antihistaminiques sédatifs, certains antidépresseurs, antipsychotiques ou antiépileptiques.

Sur le plan de la sécurité routière, le poids des médicaments reste inférieur à celui de l'alcool, de la vitesse ou des stupéfiants, mais il n'est pas négligeable. L'Assurance Maladie rapporte qu'environ 3 % des accidents de la route seraient attribuables aux médicaments, avec une augmentation du risque lorsque plusieurs médicaments à risque sont associés. En 2017, les CRPV d'Île-de-France indiquaient également que 3,4 % des accidents mortels de la route étaient liés à une prise de médicaments, avec des benzodiazépines impliquées dans environ la moitié de ces cas. Selon le bilan ONISR 2024, près de 3 % des accidents survenus entre 2013 et 2022 seraient dus aux médicaments,

principalement les benzodiazépines et apparentés (ainsi que des antalgiques dont les opioïdes). Les données CESIR IV / TARPON II, portant sur 17 296 victimes d'accidents de la voie publique prises en charge aux urgences du CHU de Bordeaux entre 2013 et 2021, estiment à environ 4 % la part des accidents attribuables aux médicaments, avec une contribution importante des benzodiazépines et apparentés.

En pratique, le message à transmettre au patient doit être explicite : l'absence de somnolence ressentie ne garantit pas l'absence d'altération des capacités de conduite. La conduite doit être évitée après toute introduction, modification de

dose ou prise rapprochée d'un hypnotique. Le patient doit être informé du risque d'effet résiduel le lendemain matin, de l'interdiction d'associer de l'alcool, et de la nécessité de demander un avis médical avant toute reprise de la conduite.

Les benzodiazépines ne posent pas seulement une « question pharmacologique », elles engagent la responsabilité du conducteur et celle des professionnels de santé qui les prescrivent et les dispensent. La prévention repose sur une information claire, répétée et individualisée, en particulier chez les personnes âgées, les conducteurs professionnels et les patients polymédiqués.

Références :

- (1) Arrêté du 28 mars 2022 - Journal Officiel de la république française : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000045464094>
- (2) Article R412-6 du code la route : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000019277061#:~:text=l.,voies%20ouvertes%20%C3%A0%20la%20circulation
- (3) Article R. 5121-139 du Code de la santé publique : https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000034432960#:~:text=l.,r%C3%A9sum%C3%A9%20des%20caract%C3%A9ristiques%20du%20produit
- (4) Arrêté du 13 mars 2017 modifiant l'arrêté du 8 août 2008 pris pour l'application de l'article R. 5121-139 du code de la santé publique et relatif à l'apposition d'un pictogramme sur le conditionnement extérieur de certains médicaments et produits : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000034208195>

Les benzodiazépines pendant la grossesse et l'allaitement

Dr Nassir Mirfendereski, Centre de Pharmacovigilance de Poitiers

L'utilisation des benzodiazépines (BZD) pendant la grossesse ou l'allaitement soulève des questions fréquentes chez les professionnels de santé et les patientes et leurs effets potentiels nécessitent des précisions pour garantir une prise en charge sécurisée durant ces périodes.

La grossesse

Le passage placentaire de toutes les BZD est attendu (1).

Chez l'Animal, le risque tératogène lié aux BZD est controversé, avec peut-être une augmentation du risque de fentes labiopalatines, d'atteintes squelettiques, d'anomalies cardiovasculaires et du système nerveux central (1).

Une méta-analyse portant sur 23 études n'a pas montré d'augmentation du risque global de malformations majeures (2). Seule une faible augmentation du risque de fentes orales a été évoquée dans cette étude mais elle n'a pas été confirmée par d'autres études ultérieures (3). Les résultats ont été rassurants dans d'autres cohortes portant sur plus de 4000 patientes exposées au 1er trimestre (4).

L'utilisation de BZD aux 2^e et 3^e trimestre de grossesse, selon certaines études de cohorte, a été associée à une augmentation du risque de prématurité et de petit poids à la naissance (5) ainsi qu'à un risque de diminution des mouvements actifs fœtaux et/ou de la variabilité du rythme cardiaque fœtal (6). Dans une méta-analyse portant sur 8000 grossesses exposées, une association entre les BZD et la survenue de fausse couche a été retrouvée. Les données suggèrent un effet de classe avec l'ensemble des BZD, un effet dose-dépendant et principalement au cours d'une exposition au 2^e trimestre (7).

Une étude prospective a rapporté une augmentation de risque de survenue de pré-éclampsie dans le groupe de patientes traitées par un anxiolytique et/ou un antidépresseur (218 grossesses) par rapport au groupe non exposé. Cependant dans cette étude seulement 26 grossesses étaient exposées à une BZD en monothérapie rendant difficile une conclusion sur le rôle spécifique de cette classe médicamenteuse (8).

Un traitement par une BZD jusqu'à l'accouchement expose à un syndrome d'imprégnation et/ou à un syndrome de sevrage à la naissance. Parmi les signes d'imprégnation (floppy infant syndrome), on retrouve une hypotonie axiale, une diminution de la réactivité, une hypoventilation, des troubles de la succion et dans les cas les plus sévères une dépression respiratoire voire une apnée nécessitant une ventilation assistée. Le syndrome de sevrage associe généralement hypertonie, hyper réflexivité, irritabilité, hyperexcitabilité, agitation, etc. Le délai de survenue et la durée des signes peuvent varier en fonction des BZD (selon leur demi-vie ou leur métabolisation). Par exemple, le délai de survenue peut être de 5 à 7 jours après l'accouchement pour l'oxazépam (demi-vie courte, absence de métabolites actifs) mais plus tardif avec une benzodiazépine de demi-vie longue comme le prazépam ou le diazépam.

Il faut donc prévenir l'équipe de la maternité des effets indésirables attendus à la naissance afin d'accueillir le mieux possible le nouveau-né.

Les risques à long terme notamment neurocomportementaux sont encore mal connus chez les enfants exposés in utero aux BZD. Les données de la cohorte EFEMERIS, couvrant toutes les naissances en Haute-Garonne depuis 2004 portant sur 85 860 enfants nés, a retrouvé que le risque de Troubles Envahissants du Développement chez les enfants exposés aux BZD in utero aux âges de 5 et/ou 8 ans n'était pas statistiquement différent de celui des enfants nés de mères exposées uniquement avant la grossesse ou des enfants nés de mères non exposées (9).

Ces études comportent souvent des biais (pathologie maternelle, exposition au tabac ou alcool, consommation concomitante de médicaments ou de substances) rendant difficile toute conclusion définitive. Une décision de l'arrêt ou de la poursuite des BZD doit être prise en fonction de l'évaluation de la balance bénéfique -risque et du contrôle de la pathologie maternelle.

L'allaitement

Bien que les BZD puissent passer dans le lait maternel pendant l'allaitement, certaines études ont déterminé que la quantité était très faible pour certaines BZD (10-11). En effet, il convient de prendre en compte l'importance du passage lacté du médicament (évalué par le rapport concentration lactée/concentration plasmatique) et la dose relative reçue par l'enfant par rapport à celle administrée à sa mère. Ces données sont plutôt rassurantes dans des études portant sur des femmes allaitantes (10). Les BZD à longue demi-vie doivent être évitées en raison du risque d'accumulation dans le lait, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée de traitement brève. Si le médicament doit être utilisé pendant que la patiente allaite, elle doit surveiller attentivement le bébé pour détecter les effets indésirables, tels que la sédation,

l'hypotonie, l'incapacité à téter, l'altération de la prise poids ou la dépression respiratoire (11).

Comme pour tous les médicaments psychoactifs, les données sont insuffisantes concernant les effets à long terme d'un traitement maternel continu chez les nourrissons allaités.

En conclusion, en cas de connaissance d'une exposition à une BZD pendant la grossesse ou l'allaitement, n'hésitez pas contacter le centre régional de pharmacovigilance dont vous dépendez : vous pourrez d'une part, obtenir une information personnalisée sur la prise en charge de votre patiente ; d'autre part, après un suivi de l'évolution de la grossesse ou de l'enfant, permettre d'approfondir nos connaissances sur l'exposition à ces médicaments dans ces situations.

Références :

- (1) Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation: A Reference Guide to Fetal and Neonatal Risk*. 12th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2022.
- (2) Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JM, Power JD, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998 Sep 26;317(7162):839-43.
- (3) Eros E, Czeizel AE, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002 Mar 10;101(2):147-54.
- (4) Enato E, Moretti M, Koren G. The Fetal Safety of Benzodiazepines: An Updated Meta-Analysis. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011 Apr;33(4):319. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34858-7. Epub 2016 Feb 23.
- (5) Li BM, Wei SY, Chuang MT, Lai EC. Benzodiazepine Use in Pregnancy and the Risk of Pregnancy Outcomes. *JAMA Intern Med*. 2026 Feb 1;186(2):215-223.
- (6) Wikner BN, Stiller CO, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007 Nov;16(11):1203-10.
- (7) Picot C, Piroux Y, Pleau J, Bérard A, Cucherat M, Cottin J. Risk of miscarriage after benzodiazepine use during pregnancy: updated systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2026 Jan 26;26(1):175.
- (8) Bernard N, Forest JC, Tarabulsky GM, Bujold E, Bouvier D, Giguère Y. Use of antidepressants and anxiolytics in early pregnancy and the risk of preeclampsia and gestational hypertension: a prospective study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):146.
- (9) Delteil L, Araujo M, Arnaud C, Lacroix I, Delobel-Ayoub M, Bénévent J. Risque de troubles envahissants du développement chez les enfants exposés in utero aux benzodiazépines. *Journal of Epidemiology and Population Health* 74 (2026), Supplement 1, 203174
- (10) Nishimura A, Furugen A, Umazume T, Kitamura S, Soma M, Noshiro K, Takekuma Y, Sugawara M, Iseki K, Kobayashi M. Benzodiazepine Concentrations in the Breast Milk and Plasma of Nursing Mothers: Estimation of Relative Infant Dose. *Breastfeed Med*. 2021 May;16(5):424-431.
- (11) Kokras, N., Sotiropoulos, M. G., Poulgiannopoulou, E., & Dalla, C. of Psychotropic Medications During Pregnancy and Lactation. *Perinatal Psychopharmacology*, 17, 2019

Données de toxicovigilance pour les expositions aux benzodiazépines chez les moins de 15 ans en Nouvelle-Aquitaine entre 2020 et 2025

C. Paradis, A. Nardon, C. Bragança, A. Courtois, M. Oliva-Labadie
Centre Antipoison de Nouvelle-Aquitaine, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

Présentes dans de nombreux foyers, les benzodiazépines exposent les enfants à des situations potentiellement préoccupantes. Le Centre Antipoison de Nouvelle-Aquitaine propose ici une analyse des expositions recensées entre 2020 et 2025 chez les moins de 15 ans. Ces données régionales éclairent les circonstances de survenue, la gravité des cas et les enjeux de prévention associés à ces médicaments.

Introduction et objectifs : les benzodiazépines sont largement prescrites et ainsi présentes dans de nombreux foyers. Le centre antipoison (CAPTV) reçoit régulièrement des cas d'exposition aux benzodiazépines chez les enfants de moins de 15 ans. L'objectif est de décrire ces expositions à partir des données du CAPTV de Nouvelle Aquitaine.

Méthodologie : extraction dans la base de données des cas médicaux du CAPTV de Nouvelle-Aquitaine (SI-CAP : CNIL n°747735, norme MR-003) des cas concernant les enfants de moins de 15 ans exposés à au moins une benzodiazépine, entre le 01/01/20 et le 31/12/25, soit 677 cas en Nouvelle-Aquitaine. Les critères d'exclusion étaient la présence d'autres substances (n=247), une exposition douteuse (n=10) ou une imputabilité nulle (n=3). Au final 417 cas d'exposition à une ou plusieurs benzodiazépines chez des enfants de moins de 15 ans entre 2020 et 2025 en Nouvelle-Aquitaine ont été retenus. Ces expositions pouvaient être symptomatiques (intoxications) ou non, le codage des dossiers n'a pas été revu. L'analyse statistique a été réalisée par un test de Fisher corrigé (Bonferroni).

Résultats : la répartition temporelle est relativement constante avec une moyenne d'environ 70 expositions/an, sans différence statistiquement significative entre les années. Les circonstances majoritaires identifiées lors de ces expositions sont : les accidents de l'enfant (médicaments laissés à portée) avec une moyenne annuelle de 61 % (généralement des enfants de moins de 7 ans et/ou des personnes en situation de handicap mental) et la conduite suicidaire, avec une moyenne annuelle de 29 %. Il ne semble pas apparaître de tendance à la hausse ou à la baisse sur la répartition de ces circonstances. Les départements comportant le plus de cas d'exposition sont : la Charente, la Gironde et le Lot-et-Garonne (respectivement 8,8, 8,7 et 8,4 cas/100 000 habitants). Concernant le sous-groupe symptomatique

(n=219), 50 % n'avaient aucun antécédent médical, 18 % avaient déjà réalisé une tentative de suicide et/ou présentaient un syndrome dépressif, 7 % des cas présentaient une autre pathologie psychiatrique et les autres antécédents représentaient moins de 5 % du sous-groupe. La gravité des cas symptomatiques était faible dans 67,5 % des cas, moyenne dans 32 % et un cas (0,5 %) était de gravité forte. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés étaient une somnolence/ralentissement psychomoteur (74 %), des vertiges/ataxie (34 %), une mydriase (10 %), des agitations/délire/hallucinations (9 %), une dysarthrie (6 %), des nausées et vomissements (5 %) et une sensation de malaise (5 %). Les autres symptômes étaient présents chez moins de 5 % de la population symptomatique. Considérant les agitations/délire/hallucinations comme des réactions paradoxales probables, ces dernières étaient plus fréquentes chez les 1-6 ans symptomatiques (18,4 %, 19/103, $p < 0,001$) versus 0,9 % (1/114) chez les plus de 6 ans et aucune chez les moins de 1 an (0/2). Enfin, le taux d'hospitalisation de la population d'étude (N=417) était de 71 % ; il n'y a pas eu de décès.

Discussion-conclusion : cette étude rétrospective sur 6 ans, indique que les expositions pédiatriques aux benzodiazépines en Nouvelle-Aquitaine constituent un phénomène relativement stable dans le temps. Deux profils se dégagent : l'intoxication accidentelle du jeune enfant et le contexte suicidaire (le cas grave de la série est une tentative de suicide). Ce dernier groupe est préoccupant puisque, près d'un enfant symptomatique sur cinq avait déjà présenté une tentative de suicide ou des troubles dépressifs, soulignant un risque de récurrence, probablement favorisé par la présence de ces molécules au domicile. La gravité reste majoritairement faible à modérée dans 99,5 % des cas, avec un tableau clinique correspondant aux caractéristiques pharmacologiques des benzodiazépines dont les réactions paradoxales décrites chez l'enfant. Ces réactions sont estimées autour de 9 % dans cette série, prévalence comparable à deux séries pédiatriques de 80 (prévalence de 17,5 %) et 222 (11,3 %) patients mais très supérieure à une série plus large de 2617 enfants de moins de 18 ans (1,4 %) (1-3), elle reste toujours supérieure au moins de 1 % retrouvé dans le reste de la population (dont adultes). Le flumazénil peut être conseillé pour traiter ces intoxications (4), sous réserve qu'il n'y ait pas de prise associée d'un toxique pro-convulsivant. Les enfants entre

1 et 6 ans étaient significativement plus largement touchés par les réactions paradoxales que les plus de 6 ans. Il n'est pas possible de conclure pour les moins de 1 an car leurs effectifs sont trop faibles. Ces différences de survenue de réactions paradoxales entre les classes d'âges des enfants sont difficiles à expliquer car le mécanisme de ces manifestations n'est pas clairement établi. Dans tous les cas, les âges extrêmes de la vie sont les plus concernés (4,5) (voir article page 4). Les disparités départementales observées mériteraient une analyse complémentaire intégrant la proportion départementale de la population de moins de 15 ans ainsi que des

données de prescription. Enfin la fréquence des hospitalisations est extrêmement élevée (presque 3 patients sur 4). Elle s'explique par le fait que la population pédiatrique pouvant présenter des réactions paradoxales est difficile à interroger quant à la dose ingérée. D'autre part, les nombreuses tentatives de suicide sont systématiquement orientées aux urgences par le CAPTV pour la prise en charge du geste. Les principales limites de cette étude sont son caractère rétrospectif, l'absence de révision du codage des dossiers et la probable sous-notification au CAPTV de ces expositions, que les urgentistes et pédiatres savent prendre en charge.

Références :

- (1) Massanari M, Novitsky J, Reinstein LJ. Paradoxical reactions in children associated with midazolam use during endoscopy. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:681-4. <https://doi.org/10.1177/00092289703601202>
- (2) Roelofse JA, Stegmann DH, Hartshorne J, Joubert JJ. Paradoxical reactions to rectal midazolam as premedication in children. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1990;19:2-6. [https://doi.org/10.1016/s0901-5027\(05\)80558-2](https://doi.org/10.1016/s0901-5027(05)80558-2)
- (3) Saltik IN, Ozen H. Role of flumazenil for paradoxical reaction to midazolam during endoscopic procedures in children. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3011-2. <https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.03235.x>
- (4) Mancuso CE, Tanzi MG, Gabay M. Paradoxical reactions to benzodiazepines: literature review and treatment options. *Pharmacotherapy* 2004;24:1177-85. <https://doi.org/10.1592/phco.24.13.1177.38089>
- (5) Jackson BF, Beck LA, Losek JD. Successful Flumazenil Reversal of Paradoxical Reaction to Midazolam in a Child. *J Emerg Med* 2015;48:e67-72. <https://doi.org/10.1016/j.jemermed.2014.09.062>

Mésusage et abus des benzodiazépines : le point de vue de l'addictovigilance

Dr Hélène GENIAUX, Centre de Pharmacovigilance de Limoges

Dr Ghada Miremont-Salamé et Amélie Daveluy Centres d'addictovigilance de Bordeaux

Le mésusage des benzodiazépines et apparentés fait l'objet d'une surveillance spécifique par le réseau français des Centres d'Addictovigilance. Pour ce volet, nous renvoyons les lecteurs au [bulletin n°20 de l'Association des Centres d'Addictovigilance](#), « Mésusage et abus des benzodiazépines et apparentés : où en est-on ? », publié en juin 2023. Ce bulletin synthétise les

données françaises de surveillance du mésusage, de l'abus, des ordonnances suspectes ou falsifiées, des décès en lien avec l'abus de médicaments et des situations de soumission chimique impliquant des benzodiazépines et apparentés ainsi que les mesures de sécurisation mises en place pour certaines benzodiazépines ou apparentés.

CONTACT

CRPV de Limoges - CHU -
Centre de Biologie et de Recherche en Santé
2, avenue Martin Luther King
87042 Limoges Cedex

Tél. : 05 55 05 67 43

Fax : 05 55 05 62 98

Courriel :

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

OMNIDOC : omnidoc.fr/chu-limoges

Retrouvez-nous sur le SITE INTERNET :

<https://www.rfcrpv.fr/>

Pour s'inscrire ou se désinscrire de la lettre
d'information

pharmacovigilance@chu-limoges.fr

Conformément à loi Informatique et Liberté du 06/01/1978 modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données vous concernant (Articles 39 et 40).

CONTACT

CRPV de Bordeaux -
Hôpital Pellegrin - Bât 1A Nord
CHU Bordeaux
33076 Bordeaux Cedex

Tél : 05 56 79 55 08

Fax : 05 57 57 46 60

Courriel :

pharmacovigilance@u-bordeaux.fr
pharmacovigilance@chu-bordeaux.fr

Site internet :

<https://www.pharmacobx.fr/equipes/centre-regional-pharmacovigilance-crpv>

CONTACT

CRPV de Poitiers
Vie La Santé, Porte 5, 1^{er} Etage
CHU Poitiers
86021 Poitiers Cedex

Tél : 05 49 44 38 36 (LD)

Fax : 05 49 44 38 45

Courriel :

pharmaco.clin@chu-poitiers.fr

Les Centres de Pharmacovigilance et d'Information sur les médicaments de Bordeaux, Limoges et Poitiers ont pour mission de répondre à vos questions sur les médicaments.

Les professionnels de santé doivent déclarer au Centre Régional de Pharmacovigilance dont ils dépendent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance (loi n° 2011-2012 du 29 décembre 2011).