

M E S S A G E S - C L E S

- Les spécialités Noctran® et Mépronizine® seront retirées du marché respectivement le 27 octobre 2011 et le 10 janvier 2012

Dès à présent, il ne faut plus instaurer de nouveau traitement avec ces spécialités et organiser l'arrêt du traitement des patients actuellement traités.

- Les motivations du retrait

L'association des substances actives de Noctran® (clorazépate dipotassique, acépromazine, acéprométazine) et Mépronizine® (méprobamate, acéprométazine) expose à un cumul des risques d'effets indésirables graves tels que coma, chute, état confusionnel et dyskinésies, et à un risque de décès en cas de surdosage.

- Les bénéfices escomptés de l'arrêt du traitement

Arrêter ces médicaments, notamment lorsqu'ils sont pris depuis longtemps, permet de prévenir les risques de chute et de troubles de la mémoire, en particulier chez les personnes âgées. Il est rappelé que la prise d'hypnotiques de manière chronique n'est pas recommandée dans l'insomnie.

- La réévaluation de l'insomnie

Au moment d'entreprendre l'arrêt du traitement il est nécessaire de prévoir une consultation dédiée au sommeil auprès du médecin traitant. Cette consultation doit comprendre la réévaluation du diagnostic d'insomnie (à l'aide d'outils tel qu'un agenda) et de son retentissement sur l'état de veille, ainsi que la recherche d'une comorbidité sous-jacente somatique ou psychiatrique qui pourrait expliquer les troubles du sommeil.

Il est recommandé de rappeler en premier lieu au patient les règles d'hygiène du sommeil.

- L'évaluation de la difficulté à arrêter le traitement

La recherche des facteurs pronostiques (autres addictions, insomnie chronique sévère, posologie élevée et traitement au long cours, etc.) permet d'anticiper les difficultés et d'optimiser les modalités d'arrêt.

- Les modalités d'arrêt du traitement

- L'arrêt doit toujours être progressif, particulièrement chez les utilisateurs au long cours.
- Le rythme de réduction de la posologie doit être adapté à la situation de chaque patient. La dose est diminuée par demi-comprimé en respectant des paliers de 2 à 4 semaines.
- Sauf cas particulier, il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement médicamenteux substitutif lors de l'arrêt du Noctran® ou de la Mépronizine®.

- Les cas particuliers

En cas d'insomnie chronique sévère, d'antécédents de syndrome de sevrage, de dépendances associées ou de troubles psychiatriques, une prise en charge prolongée, voire un avis spécialisé ou une hospitalisation peuvent être nécessaires, en évitant de remplacer systématiquement le traitement arrêté par un autre traitement médicamenteux hypnotique.

Motivations du retrait des spécialités Noctran® et Mépronizine®

Le retrait du marché des spécialités Noctran® et Mépronizine® prévu respectivement le 27 octobre 2011 et le 10 janvier 2012 conduit à préciser les modalités d'arrêt du traitement et de prise en charge de l'insomnie. En effet cet arrêt doit être anticipé et programmé sur une période prolongée en prenant en compte l'ancienneté du traitement.

Le Noctran® associe une benzodiazépine (clorazépate dipotassique), un neuroleptique phénothiazinique (acépromazine) et un antihistaminique phénothiazinique (acéprométazine). Ses indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil liés à une insomnie occasionnelle ou transitoire. La durée de traitement ne doit pas dépasser 5 jours ou 3 semaines selon le type d'insomnie. La Commission d'AMM a donné un avis défavorable au maintien de l'AMM pour les raisons suivantes : l'association de trois substances actives n'a pas démontré son intérêt en termes de bénéfice par rapport à une seule substance active à dose adaptée, elle expose à un cumul des risques d'effets indésirables et à un risque de décès en cas de surdosage ; de plus le mésusage (non-respect de la durée de traitement et de la posologie recommandées) persiste, notamment au sein de la population âgée, malgré les mesures de minimisation des risques mises en place.

La Mépronizine® associe un anxiolytique (méprobamate) et un antihistaminique phénothiazinique (acéprométazine). Elle est indiquée dans l'insomnie occasionnelle chez l'adulte lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable. Son utilisation est déconseillée chez le sujet âgé et la durée de traitement ne doit pas dépasser 5 jours. La Commission d'AMM a donné un avis défavorable au maintien de l'AMM en raison de la persistance des risques d'intoxications volontaires graves conduisant à un coma d'issue parfois fatale, d'effets indésirables graves (chutes et états confusionnels notamment) et de mésusage (non-respect de la durée de traitement recommandée) chez des patients le plus souvent polymédiqués, en particulier dans la population âgée, malgré la mise en place de mesures de minimisation de ces risques.

Dans ce contexte, il est indispensable :

- de ne pas instaurer de nouveau traitement avec Noctran® ou Mépronizine® ;
- d'organiser l'arrêt progressif du traitement des patients actuellement traités par ces médicaments et de procéder à la réévaluation de l'insomnie. Le retrait du marché ne sera effectif que fin octobre 2011 pour Noctran® et début janvier 2012 pour Mépronizine® afin de permettre aux professionnels de santé d'organiser l'arrêt du médicament chez les patients actuellement traités et revoir la prise en charge de l'insomnie.

Cette mise au point a pour objectif d'aider le prescripteur à organiser l'arrêt du traitement, la prise en charge et le suivi des patients qui avaient l'habitude de prendre du Noctran® ou de la Mépronizine®. Elle est également l'opportunité de rappeler les messages importants ayant trait à la prise en charge de l'insomnie chez l'adulte.

Bénéfices escomptés de l'arrêt du traitement

L'arrêt progressif et encadré de ces traitements peut améliorer certaines fonctions cognitives.

La prise d'hypnotiques de manière chronique n'est pas recommandée dans l'insomnie.

Elle peut entraîner un état de dépendance psychique et physique, un risque de chute plus particulièrement chez les personnes âgées, des troubles de la mémoire.

Réévaluation de l'insomnie

L'arrêt du traitement et la réévaluation de l'insomnie justifient une consultation dédiée au sommeil auprès du médecin traitant.

L'évaluation globale du diagnostic et de la sévérité de l'insomnie est le pré-requis indispensable à sa prise en charge. L'insomnie se définit par la présence de difficultés d'endormissement et/ou d'éveils nocturnes et/ou d'un sommeil non récupérateur survenant au moins trois fois par semaine depuis au moins un mois et étant associée à des retentissements sur le fonctionnement diurne : fatigue, trouble de la concentration, de la mémoire, altération de l'humeur, morosité, irritabilité, ou erreurs dans la réalisation de tâches.

L'évaluation clinique doit porter sur l'ensemble du cycle sommeil-éveil, elle comporte un entretien approfondi, au moyen d'une approche somatique, psychologique et environnementale, soigneuse et détaillée, et d'une étude méticuleuse de l'historique du sommeil. Les horaires de coucher/extinction de la lumière, d'endormissement, d'éveil et de lever, la qualité de la veille et du sommeil peuvent être relevés en s'appuyant sur l'Agenda sommeil-éveil réalisé sur une période d'au moins 10 jours ([lien vers l'Agenda sommeil-éveil](#)) (SFTG - HAS : Recommandations pour la pratique clinique « Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale ». Décembre 2006).

Afin d'adapter au mieux le traitement et pouvoir traiter les pathologies sous-jacentes ou éliminer les facteurs environnementaux à l'origine des troubles du sommeil, il convient de procéder à un diagnostic différentiel en évaluant :

- le caractère aigu ou durable de l'insomnie, sa fréquence et sa sévérité ;
- la présence ou non d'un événement déclenchant ;
- la présence ou non de symptômes évocateurs de troubles organiques du sommeil associés dont apnées et jambes sans repos ;
- la présence ou non de comorbidités somatiques (état douloureux, cardiopathies, troubles respiratoires ou thyroïdiens, reflux gastro-oesophagien, neuropathies dégénératives, troubles prostatiques etc.) ou psychiatriques (troubles psychiques anxieux et/ou dépressifs) ;
- la consommation ou non de produits perturbant le sommeil (médicaments, psychostimulants, alcool, substances illicites) ;
- les traitements déjà utilisés y compris ceux pris en automédication ;
- les facteurs physiques d'environnement, les rythmes de vie et de travail, les habitudes relatives au sommeil (activités vespérales, rituels, siestes, etc.), les facteurs d'hyperstimulation (activités excitantes en fin de journée, substances entretenant l'éveil, etc.) ;
- la présence de croyances, représentations ou pensées parasites pouvant entraîner des conditionnements mentaux défavorables au sommeil (par ex. : lien entre « se mettre au lit » et « certitude de ne pas pouvoir s'endormir »).

L'insomnie est soit un symptôme associé à une autre pathologie dont elle peut constituer un signal d'alarme, soit une pathologie à considérer en elle-même. Dans le premier cas, de loin le plus fréquent, le traitement doit avant tout chercher à être étiologique. Cela n'exclut pas de traiter l'insomnie pour elle-même, selon sa chronicité et/ou sa sévérité.

Évaluation de la difficulté à arrêter le traitement

La recherche des causes pouvant entraîner des difficultés à arrêter le traitement permet d'optimiser la démarche et de l'adapter à chaque patient.

Il convient d'évaluer les attentes du patient et son degré « d'attachement » au traitement pour aboutir à une décision partagée. Il est possible de s'appuyer sur l'échelle ECAB (Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines ; Pelissolo 1996 – [lien vers ECAB](#)).

Les principales causes pouvant entraîner des difficultés à arrêter le traitement sont :

- une posologie élevée et un traitement ancien, qui augmentent le risque de syndrome de sevrage,
- la prise concomitante de plusieurs psychotropes,

- une insomnie chronique sévère (plusieurs symptômes associés, ancienneté de la plainte, temps de sommeil très court),
- une détresse psychologique ou autre trouble psychiatrique,
- un antécédent de syndrome de sevrage,
- des dépendances associées, la consommation d'alcool.

Aussi, il est important de prendre en charge une anxiété ou une dépression sous-jacente pour permettre de maintenir l'arrêt d'un traitement hypnotique médicamenteux.

Modalités d'arrêt du traitement

L'arrêt du traitement et la réévaluation de l'insomnie justifient une consultation dédiée avec le médecin traitant.

Cette période doit être programmée avec le patient. Le médecin et le patient conviennent ensemble d'un calendrier.

L'arrêt du traitement doit toujours être progressif quelle que soit l'ancienneté de l'insomnie, plus particulièrement chez les utilisateurs au long cours, afin de prévenir ou limiter les effets d'un syndrome de sevrage ou un effet rebond.

La durée du sevrage peut s'étendre de quelques semaines à plusieurs mois chez les utilisateurs au long cours.

Le rythme de réduction de la posologie doit être adapté à la situation de chaque patient :

- la dose est diminuée d'1 demi-comprimé à la fois, en respectant des paliers de 2 à 4 semaines,
- sur 4 à 12 semaines selon les difficultés de sevrage rencontrées.

En cas d'appréhension à l'arrêt du dernier demi-comprimé, bien qu'il n'y ait pas d'étude démontrant l'efficacité d'un tel protocole, une prise discontinue peut éventuellement être envisagée en ayant au préalable convenu d'un contrat thérapeutique avec le patient ; un agenda répertoriant précisément les prises devra être rempli.

Il est recommandé de prévoir des consultations rapprochées pendant le sevrage, d'instaurer un soutien psychologique, ainsi qu'un suivi attentif des effets potentiels liés au sevrage de chacun des composants. Il peut être utile de mettre en place une prise en charge en thérapie comportementale.

L'accompagnement doit être poursuivi après l'arrêt total de l'hypnotique.

Cas particuliers

Présence de causes de difficultés d'arrêt du traitement

En cas d'insomnie chronique sévère, d'antécédents de syndrome de sevrage, de dépendances associées, ou de troubles psychiatriques, une prise en charge prolongée peut être nécessaire, avec le cas échéant un recours à un avis spécialisé ou à une hospitalisation.

L'objectif est d'éviter de remplacer systématiquement le traitement arrêté par un autre hypnotique ou un anxiolytique à visée hypnotique. Cette prise en charge peut nécessiter des examens réguliers pour assurer une efficacité à long terme, d'où l'importance du suivi programmé.

Si un autre médicament hypnotique est prescrit, il est important de savoir que :

- aucun médicament n'a l'indication « insomnie chronique »,
- une accoutumance est possible,
- l'association de plusieurs médicaments à effet sédatif est à éviter,

Il est rappelé que certaines benzodiazépines et apparentés peuvent avoir un effet paradoxal à type d'euphorie ou de désinhibition.

Il est recommandé d'informer les patients sur la durée du traitement, le nécessaire respect de la dose prescrite, l'heure de la prise, le délai moyen d'action du produit prescrit, ses effets indésirables possibles notamment sur la vigilance et la mémoire, et les modalités d'arrêt.

L'arrêt du traitement doit être prévu dès la prescription.

Personnes âgées

Il existe des modifications physiologiques du sommeil avec l'âge. La personne âgée dort moins, son sommeil est fractionné et se répartit différemment dans la journée.

Les plaintes relatives au sommeil sont fréquentes mais elles ne correspondent pas forcément à une insomnie. Elles peuvent être liées à un temps passé au lit trop important, à une avance des rythmes de sommeil par rapport aux rythmes habituels (envie de dormir et de se réveiller plus tôt) mais aussi aux causes somatiques ou psychologiques préalablement évoquées. Une bonne perception de son état de santé facilite l'arrêt du traitement et permet d'éviter la reprise d'un traitement médicamenteux hypnotique.

Il n'y a pas d'argument pour proposer un traitement médicamenteux substitutif lors de l'arrêt du Noctran® ou de la Mépronizine® chez le patient âgé. En effet, l'efficacité des traitements hypnotiques n'a été démontrée que sur une très courte durée et ces médicaments présentent des effets indésirables en particulier chez les personnes âgées qui peuvent favoriser les chutes (par exemple en cas de lever nocturne) avec des conséquences souvent graves dans cette population.

Les modalités d'arrêt sont celles recommandées dans le chapitre « Arrêt du traitement ».

En premier lieu, il est nécessaire de rappeler au patient les règles élémentaires d'hygiène du sommeil (cf chapitre « Rappel des règles d'hygiène du sommeil »).

Rappel des règles d'hygiène du sommeil

Au moment d'entreprendre l'arrêt du traitement il est nécessaire de mettre en place des mesures non médicamenteuses aussi longtemps que nécessaire :

- règles d'hygiène de vie et de régulation du cycle éveil-sommeil ; les mesures de renforcement du contraste veille-sommeil constituent un appoint utile ;
- soutien psychologique ;
- éventuellement accompagnement non médicamenteux tel que phytothérapie, thérapies cognitivo-comportementales, particulièrement en cas d'anxiété concomitante.

En premier lieu, il est nécessaire de rappeler au patient les règles élémentaires d'hygiène du sommeil :

- Dormir selon les besoins, mais pas plus ; éviter les siestes longues (> 1 h) ou trop tardives (après 16 h) ;
- Adopter un horaire régulier de lever et de coucher ;
- Ne rester au lit que pour dormir ;
- Limiter le bruit, la lumière, les animaux domestiques et une température excessive dans la chambre à coucher ;
- Éviter la caféine et les excitants en deuxième partie de journée ;
- Pratiquer un exercice physique dans la journée, mais en général pas après 17 h ;
- Éviter les repas trop copieux le soir ;
- De façon générale, il convient de favoriser le contraste veille-sommeil, en particulier en s'exposant tôt le matin à la lumière du jour.

B I B L I O G R A P H I E

- SFTG - HAS : Recommandations pour la pratique clinique « Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale ». Décembre 2006
- HAS : Recommandations professionnelles « Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé ». Octobre 2007
- HAS : Programme pilote « Psycho SA - Plaintes du sommeil-Insomnie ». Mise à jour mars 2010
- INPES : Bien dormir. Mieux vivre. Le sommeil c'est la santé. 2007

A D R E S S E S U T I L E S

Société Française de recherche et de médecine du sommeil (Réseau des centres de sommeil) www.sfrms.org
Institut National du sommeil et de la Vigilance. www.institut-sommeil-vigilance.org
Réseau Morphée www.reseau-morphee.fr

G R O U P E D E T R A V A I L

L'Afssaps a réalisé cette mise au point en collaboration avec un groupe d'experts composé de :

Présidé par Jean-Pierre LEPINE (psychiatre, Paris), et composé de : Francis ABRAMOVICI (médecin généraliste, Lagny-sur-Marne), Jean-Benoît CHENIQUE (médecin généraliste, Le Chesnay), Isabelle CIBOIS-HONNORAT (médecin généraliste, Mirabeau), Catherine DEGUINES (Afssaps), Nathalie DELEAU (Afssaps), Jean DOUCET (interniste gériatre, Rouen), Nathalie DUMARCET (Afssaps), Claire FERARD (Afssaps), Dominique GREVET (médecin généraliste, Egletons), Véronique LAVERGNE (Afssaps), Damien LEGER (spécialiste du sommeil, Paris), Anne-Marie MAGNIER (médecin généraliste, Paris), Antoine PELISSOLO (psychiatre, Paris), Maria-Antonia QUERA-SALVA (neurologue, Garches), Gwenaëlle VEYRAC (médecin en pharmacovigilance, Nantes), Marie-Laure VEYRIES (Afssaps), Véronique VIOT-BLANC (psychiatre, Paris)

Ce document a été validé par le groupe référent médecins généralistes de l'Afssaps au sein duquel sont représentés : MG France, la Confédération des syndicats médicaux français (CSMF), le Syndicat des médecins libéraux (SML), le Regroupement des sociétés scientifiques de médecine générale (RSSM), Union Généraliste et l'Ordre des médecins.

La mise au point a été validée par la Comité de validation du 30 juin 2011 présidée par le Pr. Pierre AMBROSI.

Cette mise au point est disponible sur le site internet :
www.afssaps.fr