

Le point sur : Réaction paradoxale sous benzodiazépines

1. Quelle symptomatologie clinique (Taylor et al. 2018) ?

Plusieurs formes : Désinhibition, agitation, impulsivité, peut inclure : agressivité, irritabilité, sur-réaction émotionnelle, anxiété, « fureur ».

Mécanismes (hypothétiques) : augmentation de la transmission GABA : baisse du contrôle inhibiteur du cortex, baisse connue de l'inhibition sociale, effets amnésiant et sédatif => moins attentifs aux signaux sociaux externes

2. Quelle fréquence ?

Rare : Environ 1 % de la population globale, mais attention plus élevée si on considère les populations à risque (Taylor et al. 2018).

Inattendue. (vaste majorité du temps : BDZ=> : sédation/anxiolytique/réduit l'agressivité.)

3. Qui est à risque ?

-- Trouble de la personnalité **borderline (> 50% !)** (Taylor et al. 2018).

-- **Enfants et ado, (30% des enfants)** (Virani A and Kalyna Z 2009).

-- Patient avec **trouble panique (13%)**, (Taylor et al. 2018).

-- Trouble de l'apprentissage, du développement (débatu).

-- Historique d'agressivité et d'instabilité émotionnelle impulsivité, (serait moins fréquent avec oxazepam (Virani A and Kalyna Z 2009).

-- Maladies neurodégénérative et troubles neurologiques.

-- Patient âgé.

NB : les pourcentages : par ex :comprendre « 50 % des TBP développent une réaction paradoxale ».

4. Quel composé est le plus à risque ? (Taylor et al. 2018)

Attentions aux fluctuations hautes et rapides, donc :

-- BDZ à **courte demi-vie** ;

-- **Hautes doses** ;

-- **Voie IV** ;

-- BDZ **puissantes**

Dans les case report : Ce sont les injections de midazolam qui sont souvent décrites (Robin and Trieger 2002), dans des contextes souvent non psychiatriques (chir), (Tae et al. 2014). L'alprazolam a aussi été décrit chez personne âgée (Kirkpatrick et al. 2016).

5. Quand après avoir initié le traitement ?

Peut arriver : à la fois : après traitement long-terme ou alors une dose unique (Taylor et al. 2018; van Tuijl et al. 2017).

6. Quelle conduite à tenir /traitement ?

Prévention :

-Eviter chez les patients à risque (Trouble de la personnalité borderline++), et avec antécédents de réactions paradoxales.

-Documenter ++ car si antécédent de réaction => choisir autre molécule anxiolytique non BDZ voire des antipsychotiques (Taylor et al. 2018).

-Si Midazolam IV=> choisir un débit bas (Moallem, Teshnizi, and Mohseni 2014).

Traitement/prise en charge :

-Switcher vers une molécule à mécanisme d'action différent.

-Dans les cas extrêmes : Fumazenil (Anexate®) a été efficace (Exemple de doses décrites : 0,5 ou 0,2 mg IV) (Taylor et al. 2018; Jordahn et al. 2016; Jackson, Beck, and Losek 2015; Cabrera et al. 2010).

7. Remarque :

-- Il est effectivement possible, pour un composé, de réduire et à la fois d'augmenter l'anxiété/agitation/agressivité (c'est le cas pour les amphétamines, le méthylphénidate et l'alcool).

-- Z-drugs : Des cas ont aussi été décrits (Taylor et al. 2018; Jordahn et al. 2016).

-- Dans une étude récente (van Tuijl et al. 2017), 35 % des enfants épileptiques ont montré des phénomènes de désinhibition sous traitement antiépileptique, de délai d'apparition très variable (2 à 357 jours), mais en moyenne : 2 mois après instauration. Les composés GABAergiques sont largement incriminés : Les BDZ, mais aussi : valproate, lamotrigine, phenobarbital, felbamate (Taloxa®), stiripentol (Diacomit®), vigabatrin (Sabril®). Le levetiracetam (Keppra) (modulateur de la libération des neurotransmetteurs induite par la protéine SV2A) est aussi incriminé, mais dans des réactions plus tardives (> 3 mois). (NB : Pour mémoire : levetiracetam=composé bien connu pour induire des troubles psychiatriques de type irritabilité, agressivité et trouble de l'humeur). Si l'on ne regarde que les troubles arrivant dans les 3 mois post-instauration : Seuls les composés modulant la transmission GABAergiques ont été montrés comme responsables.

Dans les profils des enfants épileptiques qui ont présenté une réaction paradoxale, aucun facteur de risque n'a pu être dégagé. (Âge, début du diagnostic d'épilepsie, comorbidités psychiatriques telles qu'ADHD ou autisme, QI ou type d'épilepsie).

Annexes:

I : Diagnostic des troubles de la personnalité borderline : SSPP 2018 (S. et al. 2018).

Critères diagnostiques selon la CIM 10		Critères diagnostiques selon le DSM-5	
Trouble de la personnalité émotionnellement labile <ul style="list-style-type: none"> • Pour le diagnostic du « type borderline », trois des critères 1-5 sont nécessaires ainsi que deux des critères 6-10. • Le trouble est classifié sous F60.31. • Le diagnostic ne doit pas être posé avant l'âge de 16 ans. 		Trouble de la personnalité borderline <ul style="list-style-type: none"> • Pour le diagnostic, 5 des 9 critères sont nécessaires. • Le TPB est classifié sous la catégorie 301.83 dans le cluster B. • En dessous de 18 ans, les caractéristiques doivent être présentes depuis au minimum 1 an. 	
1	Tendance marquée à agir de façon imprévisible et sans considération pour les conséquences.	4	impulsivité dans au moins 2 domaines potentiellement dommageables pour le sujet (dépenses, sexualité, toxicomanie, conduite automobile dangereuse, crises de boulimie) (N.B. ne pas inclure les comportements suicidaires ou les automutilations, ceux-ci sont compris dans le critère 5).
2	Tendance marquée au comportement querelleur, à entrer en conflit avec les autres, particulièrement lorsque les actes impulsifs sont contrariés ou critiqués.		
3	Tendance aux éclats de colère ou de violence, avec incapacité à contrôler les comportements impulsifs qui en résultent.	8	Colères intenses et inappropriées ou difficulté à contrôler sa colère (par exemple, fréquentes manifestations de mauvaise humeur, colère constante ou bagarres répétées).
4	Difficulté à poursuivre une action qui ne conduit pas à une récompense immédiate.		
5	Humeur instable et capricieuse.	6	instabilité affective due à une réactivité marquée de l'humeur (par exemple, dysphorie épisodique intense, irritabilité ou anxiété durant habituellement quelques heures et rarement plus de quelques jours).
6	Perturbation et incertitude concernant sa propre image, ses buts et ses choix personnels (y compris sexuels).	3	Perturbation de l'identité : instabilité marquée et persistante de l'image ou de la notion de soi.
7	Tendance à s'engager dans des relations intenses et instables amenant souvent à des crises émotionnelles.	2	Mode de relations interpersonnelles instables et intenses caractérisé par l'alternance entre des positions extrêmes d'idéalisation excessive et de dévalorisation.
8	Efforts démesurés pour éviter d'être abandonné.	1	Efforts effrénés pour éviter les abandons réels ou imaginés (N.B. ne pas inclure les comportements suicidaires ou les automutilations, ceux-ci sont compris dans le critère 5).
9	Menaces ou tentatives récurrentes de gestes auto-agressifs.	5	Répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires, ou d'automutilations.
10	Sentiment permanent de vide.	7	Sentiments chroniques de vide.
		9	Survenue transitoire dans des situations de stress d'une idéation persécutoire ou de symptômes dissociatifs sévères.

CIM 10 = version française de l'International Classification of Diseases (ICD) (WHO: The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva, World Health Organization, 1992.)

DSM-5 = APA: Diagnostic and statistical manual of mental disorders Washington, D. C., American Psychiatric Pub, 2013.

II : Extraits de l'Etude (van Tuijl et al. 2017): Table I Mécanisme d'action des anti-épileptiques et table 3 : résultats.

Table 1. Prescription frequencies for type and mechanism of action of AEDs

	AED category						Total prescribed
	A2D	AGL	CAB	GAB	NAB	SV2A	
Benzodiazepines				X			144
Carbamazepine							66
Ethosuximide			X				26
Felbamate		X		X	X		10
Gabapentin	X						3
Lacosamide					X		9
Lamotrigine		X	X		X		67
Levetiracetam						X	106
Oxcarbazepine					X		58
Phenobarbital				X			29
Phenytoin					X		38
Pregabalin	X						1
Rufinamide					X		11
Stiripentol				X			8
Topiramate		X		X	X		39
Valproate				X			128
Vigabatrin				X			23
Zonisamide			X		X		11
Total prescribed	4	116	104	381	309	106	

Mechanism of action: A2D, alpha-2-delta modulation; AGL, antagonism of glutamate; CAB, Ca²⁺-channel blockade; GAB, potentiation of GABA activity; NAB, Na⁺-channel blockade; SV2A, modulation of SV2A-mediated neurotransmitter release. Several AEDs have multiple targets. Total prescribed refers to incidences of ever prescribed across the sample. Benzodiazepines include clobazam, clonazepam, midazolam infusion, and nitrazepam. Rescue medication was not included.

Source table 1 : Diana C. van Tuijl ; *Epilepsia Open*, 2(1):59–66, 2017 ; doi: 10.1002/epi4.12032.

Table 3. Risk-set approach analysis outcomes for current AEDs and last-added AED

	Current use			Last-added AED within 90 days prior to behavioral disinhibition		
	OR	95% CI	p value	OR	95% CI	p value
NAB	1.35	0.74–2.47	0.33	NP	NP	NP
CAB	0.53	0.19–1.48	0.22	NP	NP	NP
SV2A	2.02	1.13–3.60	0.02	7.70	0.98–60.09	0.05
GAB	1.84	1.02–3.29	0.04	26.88	6.71–107.76	<0.001
AGL	1.26	0.44–3.59	0.67	3.51	0.36–34.42	0.28
A2D	NP	NP	NP	NP	NP	NP

A2D, alpha-2-delta modulation; AGL, antagonism of glutamate; CAB, Ca²⁺-channel blockade; CI, confidence interval; GAB, potentiation of GABA activity; NAB, Na⁺-channel blockade; NP, not prescribed; OR, odds ratio; SV2A, modulation of SV2A-mediated neurotransmitter release. The OR for current use of A2D could not be calculated because no cases were using this AED category at the time of behavioral disinhibition symptom occurrence.

OR, odds ratio of the presence versus absence of AED category in cases with behavioral disinhibition symptoms compared to all subjects with no behavioral disinhibition at that time point.

REFERENCES :

- Cabrera, L. S., A. S. Santana, P. E. Robaina, and M. S. Palacios. 2010. 'Paradoxical reaction to midazolam reversed with flumazenil', *J Emerg Trauma Shock*, 3: 307.
- Jackson, B. F., L. A. Beck, and J. D. Losek. 2015. 'Successful flumazenil reversal of paradoxical reaction to midazolam in a child', *J Emerg Med*, 48: e67-72.
- Jordahn, Z., C. Andersen, A. M. Roust Aaberg, and F. Christian Pott. 2016. 'Reversal of a Suspected Paradoxical Reaction to Zopiclone with Flumazenil', *Case Rep Crit Care*, 2016: 3185873.
- Kirkpatrick, D., T. Smith, M. Kerfeld, T. Ramsdell, H. Sadiq, and A. Sharma. 2016. 'Paradoxical Reaction to Alprazolam in an Elderly Woman with a History of Anxiety, Mood Disorders, and Hypothyroidism', *Case Rep Psychiatry*, 2016: 6748947.
- Moallem, A., S. H. Teshnizi, and M. Mohseni. 2014. 'The injection rate of intravenous midazolam significantly influences the occurrence of paradoxical reaction in pediatric patients', *J Res Med Sci*, 19: 965-9.

- Robin, C., and N. Trieger. 2002. 'Paradoxical reactions to benzodiazepines in intravenous sedation: a report of 2 cases and review of the literature', *Anesth Prog*, 49: 128-32.
- S., Euler, Dammann G., Endtner K., Leihener F., Perroud N.A., Reisch T., Schmeck K., Sollberger D., Walter M., and Kramer U. 2018. 'Recommandations de traitement de la SSPP pour le trouble de la personnalité borderline'.
- Tae, C. H., K. J. Kang, B. H. Min, J. H. Ahn, S. Kim, J. H. Lee, P. L. Rhee, and J. J. Kim. 2014. 'Paradoxical reaction to midazolam in patients undergoing endoscopy under sedation: Incidence, risk factors and the effect of flumazenil', *Dig Liver Dis*, 46: 710-5.
- Taylor, David, Thomas R.E. Barns, A. H. Young, and South London and Maudsley NHS Trust. 2018. *The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry* (John Wiley & Sons Inc.: Chichester, West Sussex ; Hoboken, NJ).
- van Tuijl, D. C., R. H. H. Groenwold, C. Vlaskamp, J. S. van Campen, K. P. J. Braun, F. E. Jansen, and H. Bruining. 2017. 'Behavioral disinhibition and antiepileptic treatment in childhood epilepsy: A retrospective cohort study', *Epilepsia Open*, 2: 59-66.
- Virani A, and Kalyna Z. 2009. *Clinical Handbook of Psychotropic Drugs, 18th edition* (John Wiley & Sons, Ltd).