

# Recommandations de prise en charge des mésusages et addictions aux benzodiazépines

CAROLE GRANDJEAN<sup>a</sup>, Dre SÉVERINE CRETOL WAVRE<sup>b</sup>, Pr YASSER KHAZAAL<sup>c,d</sup>, Dr JAVIER SANCHIS ZOZAYA<sup>e</sup>, Dr NICOLAS ANSERMOT<sup>b</sup>, Dr FREDERIK VANDENBERGHE<sup>b</sup>, GUIBET SIBAILLY<sup>a</sup> et Pr CHIN-BIN EAP<sup>b,f,g,h</sup>

Rev Med Suisse 2021; 17: 1754-9

La prise en charge de patients ayant développé une dépendance aux benzodiazépines et analogues est une problématique rencontrée fréquemment tant en médecine somatique que psychiatrique. Aucun traitement pharmacologique n'est actuellement reconnu comme efficace dans la prise en charge de ces dépendances, en dehors d'une réduction progressive des doses. Nous proposons des stratégies pratiques de mise en œuvre de réduction progressive des doses et de choix de molécules tout en favorisant une adaptation individuelle aux symptômes de sevrage présentés par le patient.

## Recommendations for management of misuses and addictions to benzodiazepines

The management of patients who have become dependent on benzodiazepines and analogues is a problem frequently encountered in both somatic and psychiatric medicine. No pharmacological treatment is currently recognized as effective in the management of these addictions, apart from a gradual reduction of doses. We propose practical strategies for the implementation of gradual dose reduction and choice of molecules while promoting individual adaptation to the withdrawal symptoms presented by the patient.

## INTRODUCTION

Les benzodiazépines (BZD) et analogues (zolpidem et zopiclone en Suisse, aussi appelés *Z-drugs*) sont des molécules

comportant un risque non négligeable de développement de dépendance, en particulier pour des prescriptions prolongées et/ou des dosages élevés. Ces molécules sont indiquées pour traiter l'anxiété et/ou l'insomnie mais pour des durées limitées dans le temps (par exemple, maximum 4 semaines pour l'insomnie). La tolérance à l'effet sédatif se développe rapidement et des symptômes de sevrage apparaissent lors d'un arrêt brusque. La vitesse et l'importance du développement de la tolérance à l'effet anxiolytique restent controversées.<sup>1</sup>

Dans cet article, nous proposons des recommandations et stratégies de prise en charge basées sur la littérature consultée.

## DÉPENDANCES AUX BENZODIAZÉPINES: GÉNÉRALITÉS

La dépendance aux BZD et analogues est une problématique de santé publique majeure dans de très nombreux pays, touchant jusqu'à 1 à 2% des populations étudiées. Les risques semblent augmenter de manière importante pour les personnes avec d'autres addictions aux substances, y compris l'alcool. Ils sont également accrus pour les personnes avec d'autres troubles mentaux, notamment les troubles anxieux et les troubles de l'humeur, ainsi que pour celles en situation de précarité.<sup>2</sup>

La probabilité d'abus des BZD semble varier selon plusieurs paramètres, dont la pharmacocinétique des médicaments comme la rapidité d'action (influencée notamment par la lipophilie et la vitesse d'absorption de la molécule)<sup>3</sup> et la demi-vie d'élimination (**tableau 1**).

Quelques études ont tenté de classer les BZD selon leur potentiel d'abus via différentes méthodologies.<sup>3-5</sup> Les résultats ne sont souvent pas comparables, mais il en ressort globalement la classification suivante (du potentiel d'abus le plus marqué au plus faible): flunitrazépan > diazépam > alprazolam = clonazépam >> oxazépam.<sup>3-5</sup>

Aucun traitement pharmacologique n'est reconnu pour favoriser le sevrage aux BZD.<sup>6,7</sup> Seul un sevrage graduel des BZD est recommandé afin de diminuer le risque de rebond, de rechute et de symptômes de sevrage lors d'utilisation chronique (par exemple, prise journalière depuis > 4 semaines).<sup>7,8</sup>

Un *rebond* est caractérisé par le retour des symptômes originaux (par exemple, anxiété, insomnie) de manière plus forte

<sup>a</sup>Pharmacien-ne-s, Unité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, CHUV et Université de Lausanne, 1008 Prilly, <sup>b</sup>Unité de pharmacogénétique et de psychopharmacologie clinique, Centre de neurosciences psychiatriques, Département de psychiatrie, CHUV et Université de Lausanne, 1008 Prilly, <sup>c</sup>Service de médecine des addictions, CHUV et Université de Lausanne, 1005 Lausanne, <sup>d</sup>Département de psychiatrie et d'addictologie, Université de Montréal, 2900, boulevard Édouard-Montpetit, Montréal (Québec) H3T 1J4, <sup>e</sup>Unisanté, Centre universitaire de médecine générale et santé publique, Département vulnérabilités et médecine sociale, 1012 Lausanne, <sup>f</sup>Centre de recherche et d'innovation en sciences pharmaceutiques cliniques, CHUV et Université de Lausanne, 1005 Lausanne, <sup>g</sup>Section des sciences pharmaceutiques, Université de Genève, 1211 Genève 4, <sup>h</sup>Institut des sciences pharmaceutiques de Suisse occidentale, Université de Genève, Université de Lausanne, 1005 Lausanne  
carole.grandjean@chuv.ch | severine.crettol-wavre@chuv.ch  
yasser.khazaal@chuv.ch | javier.sanchis-zozaya@unisante.ch  
nicolas.ansermot@chuv.ch | frederik.vandenbergh@chuv.ch  
guibet.sibailly@chuv.ch | chin.eap@chuv.ch

**TABEAU 1** Tableau comparatif des benzodiazépines et analogues

Les doses équivalentes sont indiquées pour 5 mg de diazépam; classement par demi-vie croissante de la molécule mère ou des métabolites actifs contribuant à l'effet thérapeutique; les doses équivalentes proposées sont approximatives car très variables selon les références consultées. Lors de passage d'une molécule à l'autre, il convient donc de titrer la dose de manière individuelle. En cas de doses équivalentes au-delà de la dose maximale autorisée dans l'information officielle, évaluer les risques selon le contexte clinique, informer le patient du risque de refus de remboursement par l'assurance, documenter dans le dossier du patient et si nécessaire instaurer un cadre strict de remise.

Les femmes ont tendance à avoir des concentrations sanguines plus élevées de zolpidem et plus d'impact sur la capacité à conduire le lendemain matin. La Food and Drug Administration (FDA) a donc exigé un changement de recommandations posologiques pour les femmes avec une diminution de la dose de moitié; voie majeure.

CR: comprimés à libération contrôlée; CYP: cytochromes; CYP 3A4/5: l'activité 3A est une combinaison principalement de 3A4 et 3A5, deux isoformes qui ont une activité qui se chevauche; GLUC: glucuroconjugaison; peu ou pas affectée par l'insuffisance hépatique et les interactions CYP mais interaction avec notamment le valproate (inhibition de certaines UGT → risque d'augmentation des taux des BZD métabolisées par ces UGT) et la carbamazépine (induction de certaines UGT → risque de diminution des taux des BZD métabolisées par ces UGT); hosp: lors d'une hospitalisation; ret: comprimés à libération retardée; Tmax: temps pour atteindre la concentration maximale; UGT = UDP-glucuronosyltransférase.

| Molécule (noms commerciaux)                | Comprimé/capsule                               | Initiation  | Doses quotidiennes usuelles chez l'adulte  | Tmax                 | Demi-vie (T1/2)      | Métabolites actifs contribuant à l'effet thérapeutique   | Métabolisme (voie majeure)  | Doses équivalentes approximatives |
|--|--|---|--|----------------------|----------------------|--|---|-----------------------------------|
| Midazolam (Dormicum et génériques)         | 7,5 et 15 mg                                   | Faible dose   | 7,5-15 mg/j au coucher   | 1-2 h                | 1,5-2,5 h            | 1-hydroxy-midazolam  | CYP 3A4/5 <sup>b</sup> , 2B6  | 3,75 mg                           |
| Triazolam (Halcion)                        | 0,125 et 0,25 mg                               | Faible dose   | 0,125-0,250 mg/j au coucher  | 1-2 h                | 1,5-5,5 h            | -  | CYP 3A4/5 <sup>b</sup>  | 0,25-0,5 mg                       |
| Zolpidem (Stilnox et génériques)           | 10 mg<br>CR: 6,25 et 12,5 mg                   | Faible dose   | 5-10 mg/j (max 5 mg/j chez les femmes) <sup>a</sup><br>CR: 6,25-2,5 mg/j au coucher                                | 0,5-3 h<br>CR: 1,5 h | 2,5 h<br>CR: 3 h     | -  | CYP 3A4/5 <sup>b</sup> , 1A2, 2C9, 2C19, 2D6                          | 5-10 mg                           |
| Zopiclone (Imovane et génériques)          | 7,5 mg   | Faible dose   | 7,5 mg/j au coucher  | 1,5-2 h              | 5 h                  | zopiclone-N-oxide  | CYP 3A4/5 <sup>b</sup> , 2C8  | 3,75-15 mg                        |
| Oxazépam (Séresta, Anxiolite)              | 15 et 50 mg                                    | Faible dose   | 15-120 mg/j (max 150 mg/j)<br>Troubles du sommeil: 15-30 mg/j au coucher   | 2,5 h                | 8 h                  | -  | GLUC (UGT 2B15, 1A9, 2B7)   | 15-30 mg                          |
| Témazépam (Normison)                       | 10 et 20 mg                                    | Faible dose   | 10-20 mg/j (max 40 mg/j) au coucher  | 1 h                  | 7-11 h               | -  | GLUC  | 10-15 mg                          |
| Lormétazépam (Noctamid, Loramet)           | 1 et 2 mg                                      | Faible dose   | 1-2 mg/j au coucher  | 1,5 h                | 10 h                 | -  | GLUC  | 0,5-1 mg                          |
| Lorazépam (Temesta, Sédazin)               | 1 et 2,5 mg<br>Expidet: 1 et 2,5 mg            | Faible dose   | 3-7,5 mg/j en 3-4 prises<br>Troubles du sommeil: 1 mg/j au coucher   | 2-3 h                | 12-16 h              | -  | GLUC (UGT 2B15, 2B7)  | 0,5-1 mg                          |
| Alprazolam (Xanax)                         | 0,25, 0,5, 1 et 2 mg<br>ret: 0,5, 1, 2 et 3 mg | 0,5-1,5 mg/j (en plusieurs prises)<br>(ret: en 1-2 prises)                          | Anxiété: 0,5-4 mg/j<br>Trouble panique: 4-6 mg/j   | 1-2 h<br>ret: 5-11 h | 12-15 h              | -  | CYP 3A4/5 <sup>b</sup>  | 0,25-0,75 mg                      |
| Bromazépam (Lexotanil)                     | 1,5, 3 et 6 mg                                 | Faible dose (en 2-3 prises)   | 4,5-9 mg/j (hosp 12-36 mg/j)   | 2 h                  | 20 h                 | -  | CYP 1A2 <sup>b</sup> , 3A4/5  | 2,5-7,5 mg                        |
| Flunitrazépam (Rohypnol)                   | 1 mg   | 0,5 mg/j  | 0,5-1 mg/j (max 2 mg/j) au coucher   | 0,75-2 h             | 16-35 h              | -  | CYP 3A4/5   | 0,5 mg                            |
| Nitrazépam (Mogadon)                       | 5 mg   | Faible dose   | 5 mg/j au coucher (hosp 10-20 mg/j)  | 2 h                  | 30 h                 | -  | CYP 3A4/5, 2D6  | 2,5-5 mg                          |
| Clonazépam (Rivotril)                      | 0,5 et 2 mg + gouttes                          | Épilepsie: 1,5 mg/j (en 3 prises)<br>Trouble panique Suisse):<br>FDA: 2 x 0,25 mg/j | Épilepsie: 4-8 mg/j (max 20 mg/j)<br>Trouble panique selon FDA (hors indication en Suisse):<br>1 mg/j (max 4 mg/j) | 1-4 h                | 30-40 h              | -  | CYP 3A4/5 <sup>b</sup> , NAT2 <sup>?</sup>                            | 0,25-0,5 mg                       |
| Clobazam (Urbany)                          | 10 mg  | 15 mg/j (en 2-3 prises)   | 15-60 mg/j (hosp max 120 mg/j)   | 0,5-4 h              | 36 h                 | N-desméthylclobazam (t <sub>1/2</sub> ≈ 76 h)  | CYP 2C19 <sup>b</sup> , 3A4/5, 2B6                                    | 10 mg                             |
| Prazépam (Demetrin)                        | 10 et 20 mg                                    | Faible dose   | 10-30 mg/j   | 3-6 h                | Prodrogue            | Norprazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 50-80 h)   | CYP 3A4/5, CYP 2C19   | 5-15 mg                           |
| Flurazépam (Dalmador)                      | 15 et 30 mg                                    | Faible dose   | 15-30 mg/j au coucher  | 0,5-1 h              | 2-4 h                | N1-désalkylflurazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 47-100 h)<br>N1-hydroxyéthylflurazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 16 h) | CYP 3A4/5 <sup>b</sup>  | 7,5-15 mg                         |
| Clorazépate (Tranxilium et génériques)     | 5, 10, 20 et 50 mg                             | Faible dose   | 5-30 mg/j (max 100 mg/j) en 1 ou plusieurs prises  | 1 h                  | (2,3 h)<br>Prodrogue | Nordiazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 30-150 h)<br>Oxazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 8h)                              | CYP 3A4/5 <sup>b</sup> , 2C19   | 3,75-7,5 mg                       |
| Diazépam (Valium, Psychopax et génériques) | 2,5 et 10 mg + gouttes                         | 5-10 mg   | 5-20 mg/j (hosp 30-60 mg/j)<br>Dose unitaire max 10 mg   | 30-90 min            | 30-100 h             | Nordiazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 30-150 h)<br>Ténazépam (OH-diazépam)<br>Oxazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 8 h)  | CYP 3A4/5 <sup>b</sup> , 2C19 <sup>b</sup> , 1A2, 2B6, 2C9, puis GLUC | 5 mg                              |

(Adapté des réf. 3, 8, 12, 21-27).

qu'avant la prise de BZD. Les molécules à courte durée d'action sont plus susceptibles que celles à longue durée d'action de provoquer des rebonds car l'effet cesse brutalement. Des symptômes de rebond peuvent survenir dans les 24 heures après l'arrêt d'une BZD à demi-vie courte et dans les 3 à 8 jours après l'arrêt d'une molécule à longue demi-vie. Le retour des symptômes au même niveau qu'avant le traitement (= *rechute*) peut prendre 1 à 3 semaines.<sup>8</sup>

Le *sevrage* se manifeste par l'apparition de nouveaux symptômes ainsi que la péjoration des symptômes préexistants avant l'arrêt de la BZD. Lors d'un sevrage aux BZD, les symptômes suivants peuvent être observés: anxiété, insomnie, tremblements, nausées, transpiration, dépression, crise d'épilepsie, psychose, etc.<sup>3</sup> Une échelle appelée CIWA-B (Clinical Institute Withdrawal Assessment – Benzodiazepine) permettant de quantifier ces symptômes de sevrage a, par exemple, été développée par Busto et coll.<sup>9,a</sup> En général, ces symptômes diminuent progressivement sur 3 à 6 semaines.<sup>8</sup> Les facteurs associés à une plus grande sévérité des symptômes de sevrage sont notamment la durée d'utilisation, les doses élevées, l'utilisation de BZD à très courtes demi-vies et la sévérité des pathologies préexistantes.<sup>3,8</sup> Le risque de crises convulsives est plus élevé lors d'atteinte cérébrale, d'addiction concomitante à l'alcool et d'anomalies de l'EEG.<sup>3</sup>

En l'absence de médicaments spécifiques pour traiter la dépendance aux BZD, les approches pharmacologiques proposées se basent sur des adaptations des choix et des modalités de prescription et de délivrance des BZD elles-mêmes.

## DÉPENDANCES À UNE BENZODIAZÉPINE À COURTE OU MOYENNE DEMI-VIE (< 10 HEURES)

Lors de dépendances à une BZD à courte demi-vie, le passage à une BZD à longue demi-vie (par exemple, diazépam) est parfois proposé, le sevrage des BZD à courtes demi-vies échouant plus souvent que celui de celles à longues demi-vies. Toutefois, on ne sait pas si cette stratégie présente un réel avantage car elle n'est pas associée à une amélioration du taux de réussite dans certaines études.<sup>10,11</sup> En cas de dépendance à plusieurs BZD, la conversion en une seule est recommandée.<sup>10</sup>

Idéalement, un changement (*switch*) devrait être proposé vers une molécule qui n'a pas d'effet pic important (effet *flash*), qui agit longtemps sans s'accumuler et dont l'intérêt sur le marché noir est faible. Cela permettrait de réduire le potentiel addictif, d'améliorer la sécurité de la prescription et de réduire les risques d'exposition aux sollicitations des marchés parallèles.

Le diazépam est la molécule de substitution la plus utilisée, mais elle n'est pas dénuée de risque d'accumulation et d'effet *flash*; le clorazépate est une alternative. L'alprazolam sous forme retard (Xanax retard) et le clonazépam (Rivotril, officiellement indiqué en Suisse uniquement pour traiter l'épilepsie) sont aussi parfois prescrits.<sup>12</sup> Toutefois, le choix de la BZD sélectionnée pour ce changement de médicament

doit tenir compte de l'évolution locale du marché noir. En Suisse, on rencontre actuellement une forte demande de clonazépam (voir ci-après). Cette molécule est donc à éviter dans la mesure du possible.

En présence de maladies hépatiques, il est encore plus important d'éviter les BZD présentant un risque d'accumulation (par exemple, diazépam) et d'utiliser à la place l'oxazépam ou le lorazépam.<sup>12</sup> L'oxazépam est fréquemment utilisé en addictologie lors des dépendances à l'alcool et peut aussi être une molécule intéressante lors de dépendance aux BZD de par ses avantages pharmacocinétiques (faible potentiel d'interactions médicamenteuses en raison d'un métabolisme par glucuroconjugaison, absence de métabolites actifs, métabolisme peu influencé par les atteintes hépatiques et par l'âge) et son faible intérêt sur le marché noir. Cette stratégie est notamment celle qui a été retenue lors de suspicion de mésusage de clonazépam (voir ci-après).

Lors de suspicion de mésusage et de revente sur les marchés parallèles, les BZD à longues demi-vies présentent l'avantage de permettre une seule prise journalière et l'instauration d'un cadre strict de remise. Une prise quotidienne sous surveillance (par exemple, en collaboration avec une pharmacie ouverte 7 jours sur 7) est alors recommandée. Les formes galéniques liquides (à diluer dans  $\geq 100$  ml d'eau) sont à privilégier si elles existent (par exemple, gouttes de diazépam et de clonazépam) afin de faciliter une observation de la prise. Une telle approche devrait bien entendu être discutée avec le patient pour qu'il puisse y trouver un sens (l'aider à mieux contrôler l'usage des BZD et obtenir de meilleures réponses à ses besoins).

## DÉPENDANCES À UNE BENZODIAZÉPINE À LONGUE DEMI-VIE (> 10 HEURES)

Lors de dépendance à une BZD à longue demi-vie, il n'y a pas d'intérêt pharmacologique à passer à une autre BZD pour le sevrage. Par contre, un remplacement par une BZD de moindre valeur sur le marché noir est parfois souhaitable, comme dans le cas du clonazépam développé plus loin.

## CHANGEMENT DE MOLÉCULE (SWITCH) ET CALCUL D'ÉQUIVALENCE

Une fois la dose consommée par le patient estimée au mieux, il faut calculer l'équivalence en molécule choisie selon les rapports approximatifs du **tableau 1** sans dépasser la dose maximale journalière officiellement recommandée, en tout cas dans un premier temps. À noter que des sites internet proposent le calcul en ligne d'équivalence de doses entre BZD, notamment: [wiki.psychiatrienet.nl/wiki/Main\\_Page](http://wiki.psychiatrienet.nl/wiki/Main_Page).

Les équivalences de doses entre les BZD mentionnées dans la littérature sont très variables, allant parfois du simple au double (**tableau 1**). Cette grande variabilité peut s'expliquer d'une part par des différences au niveau pharmacocinétique (par exemple, voies métaboliques, demi-vies plasmatiques et Tmax différents) et d'autre part par le manque d'étude comparant l'efficacité des différentes BZD les unes par rapport

<sup>a</sup>Cette échelle est aussi disponible sur différents sites internet (par exemple, [insight.qld.edu.au](http://insight.qld.edu.au)).

aux autres. Globalement, les équivalences proposées dans la littérature sont donc empiriques. La conversion en diazépam étant le cas de figure le plus souvent rapporté.<sup>13,14</sup>

Lors de passage d'une molécule à l'autre, la prudence est donc de mise et une adaptation de la dose de manière individuelle est nécessaire, notamment en tenant compte des demi-vies plasmatiques des molécules en question et des symptômes de sevrage (évalués à l'aide de l'échelle CIWA-B, par exemple). La mesure des taux plasmatiques des BZD n'est pas cliniquement utile.<sup>15</sup>

### Passage d'une molécule à courte demi-vie vers une molécule à longue demi-vie

Il faut compter environ 5 demi-vies pour que le taux de la molécule (à longue demi-vie) choisie pour le changement atteigne l'état d'équilibre. Comme la molécule à courte demi-vie s'élimine plus rapidement dès son arrêt, des symptômes de sevrage au début de la période de changement pourraient apparaître. Il faut faire attention à ne pas augmenter la dose de la molécule à longue demi-vie trop rapidement en raison du risque d'accumulation. Nous proposons donc de procéder comme suit:

- Faire un premier palier avec 50% de la dose journalière de la molécule à courte demi-vie (répartie en plusieurs prises journalières) + 50% de la dose en équivalent à longue demi-vie.
- Puis, après environ 1 à 2 semaines, passer à 100% de la dose en équivalent à longue demi-vie.

### Passage d'une molécule à longue demi-vie vers une molécule à courte demi-vie

Après l'arrêt de la molécule à longue demi-vie, il faut compter environ 5 demi-vies pour que le taux plasmatique devienne négligeable. Il faut faire attention à l'apparition de symptômes de surdosage au début du changement de molécule. Le passage de la molécule à longue demi-vie vers celle à courte demi-vie peut se faire d'un jour à l'autre, mais au plus tôt après le pic de concentration plasmatique (Tmax) de la molécule à longue demi-vie. Nous proposons donc de choisir une dose équivalente dans le bas de la fourchette pour celle à courte demi-vie, puis d'augmenter progressivement la dose en cas de symptômes de sevrage apparaissant rapidement (soit environ après 5 demi-vies de la molécule à courte durée d'action) après le changement.

## DIMINUTION DE DOSE DE LA BENZODIAZÉPINE CHOISIE POUR LE SEVRAGE

Actuellement il n'existe pas de consensus sur un schéma de sevrage des BZD.<sup>10,11,16</sup> En général, celui-ci devrait s'effectuer sur plusieurs semaines (4-8) afin de prévenir les crises convulsives et les symptômes de sevrage. Toutefois, la vitesse du sevrage reste dictée par une décision partagée avec le patient, en tenant compte de ses symptômes et de sa capacité à les gérer. Certains auteurs recommandent d'éviter de prolonger la durée de sevrage jusqu'à plusieurs mois pour limiter la focalisation du patient.<sup>10</sup> D'autres auteurs, en revanche, ont recours à des schémas de sevrage très lents et prolongés

(parfois au-delà d'une année) afin de s'adapter au mieux à la tolérance du patient.<sup>14</sup>

Les premières étapes du sevrage sont souvent plus faciles à tolérer que les dernières. Les réductions de doses en début de sevrage peuvent être plus importantes qu'à la fin du processus car les symptômes de sevrage ont tendance à augmenter.<sup>17</sup> Les patients qui prennent de hautes doses de BZD tolèrent souvent mieux d'importantes réductions de celles-ci par rapport à ceux qui en consomment des doses plus faibles.<sup>18</sup> La nécessité d'ajout d'un antiépileptique devrait être évaluée lors de consommation de très hautes doses.<sup>19</sup> Pour les cas complexes, une stabilisation de la dose durant plusieurs mois après une réduction de 50% améliore parfois la tolérance.<sup>19</sup>

Vers la fin du sevrage, certains patients ont besoin que la réduction de doses s'effectue par paliers très faibles pour tolérer le sevrage.<sup>19</sup> En cas de survenue de symptômes de sevrage, on peut remonter la dose au palier précédent et la maintenir ainsi durant 1 à 2 semaines avant de reprendre le sevrage.

Sur la base des considérations qui précèdent, nous proposons dans le **tableau 2** un schéma de sevrage adapté à la dose consommée.

On peut considérer la possibilité d'un sevrage en milieu hospitalier lorsque l'un ou plusieurs des critères suivants sont remplis:

- Échec du sevrage en ambulatoire.
- Épilepsie liée au sevrage.
- Autres indicateurs de risque de sevrage compliqué (tenir compte de l'ensemble des comorbidités).
- Très hautes doses de BZD.<sup>10</sup>

Dans tous les cas, le clinicien devra ajuster la vitesse de réduction des doses au monitoring des symptômes de sevrage. Cette réduction de dose devrait pouvoir se faire sans symptômes de sevrage ou uniquement avec des symptômes légers (en suivant par exemple les scores de l'échelle CIWA-B). Lors de la titration de la dose de BZD, il faut toujours tenir compte de la demi-vie d'élimination spécifique de la molécule et du fait qu'il faut compter environ 5 demi-vies pour atteindre l'état d'équilibre et donc la pleine «efficacité» de la nouvelle dose.

**TABLEAU 2** Schéma de sevrage proposé selon la dose de benzodiazépine consommée

BZD: benzodiazépine.

| BZD à dose faible/moyenne   | BZD à dose moyenne-élevée (équivalent à env. 30 mg/j de diazépam)   | BZD à dose très élevée  |
|---|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction de 10% de la dose initiale toutes les 2 semaines (moins rapidement si symptômes de sevrage)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduction de 50% de la dose initiale en 2 à 4 semaines (moins rapidement si symptômes de sevrage)</li> <li>• Puis réduction de 10% de la dose initiale toutes les 2 semaines (moins rapidement si symptômes de sevrage)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Réduire à une dose équivalente à la posologie maximale officiellement indiquée ou équivalent à max 30 mg/j de diazépam, rester 2 semaines à cette posologie maximale</li> <li>• Puis suivre le schéma de la colonne 2</li> </ul> |

(Adapté des réf. 10,28).

## CAS PARTICULIER DES MÉSUSAGES ET ADDICTIONS AU CLONAZÉPAM

Depuis quelque temps, les services d'urgence et de premier recours du CHUV et d'Unisanté observent des demandes fréquentes et insistantes de prescriptions de clonazépam (souvent à hautes doses) en dehors d'une indication strictement établie. Ces demandes s'associent fréquemment à des addictions à cette molécule. Cette problématique de mésusage du clonazépam, touchant particulièrement de jeunes migrants originaires des pays du Maghreb, a déjà été identifiée en France il y a plusieurs années.<sup>20</sup> Ceci nous a amené à émettre des recommandations de prise en charge spécifiques en partant des éléments généraux développés précédemment. La stratégie de sevrage au clonazépam retenue en première intention est le passage à l'oxazépam (pour les raisons elles aussi déjà évoquées plus haut).

### Calcul de l'équivalence clonazépam-oxazépam

Selon le **tableau 1**, 0,5 à 1 mg de clonazépam correspondent approximativement à 30-60 mg d'oxazépam. Il est prudent de choisir une dose équivalente d'oxazépam dans le bas de la fourchette. Il faut également faire attention à ne pas dépasser la dose maximale d'oxazépam officiellement recommandée, qui est de 150 mg/j répartie en 3 à 4 prises journalières. Le passage du clonazépam à l'oxazépam peut ensuite se faire d'un jour à l'autre mais au minimum 6 à 8 heures après la dernière prise de clonazépam (afin d'être au-delà du pic de concentration du clonazépam).

Dans un deuxième temps, environ 2 jours après le début du traitement d'oxazépam (soit après environ 5 fois sa demi-vie afin d'atteindre l'état d'équilibre plasmatique), en cas d'apparition de symptômes de sevrage objectivés sous 150 mg/j d'oxazépam, la dose pourrait être majorée en tenant compte de l'ensemble du contexte clinique et de l'encadrement de la prise.

### Sevrage progressif de l'oxazépam

Nous proposons un schéma de sevrage du clonazépam, adapté à la dose consommée, dans le **tableau 3**. Si le patient n'est pas prêt pour un sevrage ou qu'il présente une comorbidité psychiatrique majeure, une stabilisation de la dose est recommandée avant de débiter.<sup>10</sup>

### Refus du passage du clonazépam à l'oxazépam par le patient

Si un passage à l'oxazépam et/ou un sevrage n'est pas envisageable ou a déjà échoué, un maintien du traitement de clonazépam à doses élevées nécessite l'instauration d'un cadre strict de remise. Une prise sous surveillance à fréquence quotidienne (par exemple, en collaboration avec une pharmacie ouverte 7 jours sur 7) est recommandée. Une prise unique quotidienne est possible pour le clonazépam en raison de sa longue demi-vie. La forme galénique recommandée est le Rivotril en gouttes, à diluer dans  $\geq 100$  ml d'eau.

En cas d'incertitudes sur les doses réellement consommées par le patient, nous proposons un schéma de retraitage en

| TABLEAU 3   |  | Schéma de sevrage proposé selon la dose consommée de clonazépam   |
|---|--|---|
| Dose consommée < 1,5 mg/j de clonazépam<br>→ oxazépam < 90 mg/j (en 3-4 prises/j)   | Dose consommée 1,5-2,5 mg/j de clonazépam<br>→ oxazépam $\approx$ 90-150 mg/j (en 3-4 prises/j)  | Dose consommée > 2,5 mg/j de clonazépam<br>→ oxazépam > 150 mg/j (en 3-4 prises/j)  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Réduction de 10% de la dose initiale d'oxazépam toutes les 2 semaines (moins si symptômes de sevrage)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Réduction de 50% de la dose initiale d'oxazépam en 2 à 4 semaines (moins si symptômes de sevrage)</li> <li>Puis réduction de 10% de la dose initiale d'oxazépam toutes les 2 semaines (moins rapidement si symptômes de sevrage)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Réduire la dose à 150 mg/j d'oxazépam et rester 2 semaines à cette posologie</li> <li>Puis suivre le schéma de la colonne 2</li> </ul> |

partant d'environ 50% de la dose annoncée par le patient (et en restant en dessous de la dose maximale officielle de clonazépam, soit 20 mg/j) afin d'éviter au maximum le risque de surdosage. Cette dose doit ensuite être adaptée de manière hebdomadaire (une adaptation plus rapide ferait courir un risque d'accumulation au vu de la longue demi-vie du clonazépam).

## CONCLUSION

Les BZD sont associées à un risque de développement de dépendance et de mésusages. La meilleure stratégie de prise en charge pharmacologique des patients dépendants à ces substances semble être, selon l'état actuel des connaissances, la réduction progressive des doses. Cette stratégie exige toutefois un engagement très important du patient et une intense collaboration entre ce dernier et le prescripteur pour adapter au mieux le schéma de sevrage aux symptômes du patient. D'autre part, ce type de prise en charge nécessite la coordination de plusieurs services et professionnels de la santé, notamment de la médecine de premier recours et des spécialistes des addictions et/ou de la psychiatrie. Un travail en réseau est indispensable afin d'assurer, sur la durée, la meilleure cohérence possible dans la prise en charge et d'éviter d'éventuels clivages entre les professionnels ou des prescriptions à double.

**Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

### IMPLICATIONS PRATIQUES

- Les addictions et mésusages aux benzodiazépines et analogues sont une problématique fréquemment rencontrée en pratique clinique
- En l'absence de médicaments validés pour la prise en charge de ces dépendances, seule la réduction progressive des doses est proposée
- Les schémas de réduction de doses doivent être adaptés, en étroite collaboration avec le patient, aux symptômes de sevrage individuels

- 1 Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms Underlying Tolerance after Long-Term Benzodiazepine Use: A Future for Subtype-Selective GABA(A) Receptor Modulators? *Adv Pharmacol Sci* 2012;2012:416864.
- 2 Votaw VR, Geyer R, Rieselbach MM, McHugh RK. The Epidemiology of Benzodiazepine Misuse: a Systematic Review. *Drug Alcohol Depend* 2019;200:95-114.
- 3 Park TW. Uptodate: Benzodiazepine Use Disorder : Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Course, and Diagnosis. 10 janvier 2020. Disponible sur : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- 4 Griffiths RR, Johnson MW. Relative Abuse Liability of Hypnotic Drugs: a Conceptual Framework and Algorithm for Differentiating Among Compounds. *J Clin Psychiatry* 2005;66(Suppl.9):31-41.
- 5 Pradel V, Delga C, Rouby F, Micallef J, Lapeyre-Mestre M. Assessment of Abuse Potential of Benzodiazepines from a Prescription Database Using « Doctor Shopping » as an Indicator. *CNS Drugs* 2010;24:611-20.
- 6 \*Baandrup L, Ebdrup BH, Rasmussen JO, et al. Pharmacological Interventions for Benzodiazepine Discontinuation in Chronic Benzodiazepine Users. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;3:CD011481.
- 7 Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, Young RMCD. Effectiveness of Current Treatment Approaches for Benzodiazepine Discontinuation: a Meta-Analysis. *Addiction* 2009;104:13-24.
- 8 Drug Consult – MICROMEDEX Benzodiazepine Withdrawal Schedule and Symptoms. Micromedex (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponible sur : [www.micromedexsolutions.com/](http://www.micromedexsolutions.com/)
- 9 Busto UE, Sykora K, Sellers EM. A Clinical Scale to Assess Benzodiazepine Withdrawal. *J Clin Psychopharmacol* 1989;9:412-6.
- 10 \*\*Soyka M. Treatment of Benzodiazepine Dependence. *N Engl J Med* 2017;376:1147-57.
- 11 \*\*Paquin AM, Zimmerman K, Rudolph JL. Risk Versus Risk: a Review of Benzodiazepine Reduction in Older Adults. *Expert Opin Drug Saf* 2014;13:919-34.
- 12 Chapter Medikamente, Benzodiazepine. Disponible sur : [www.praxis-sucht-medizin.ch](http://www.praxis-sucht-medizin.ch)
- 13 Benzodiazepine Equivalence Table, Revised April 2007. Disponible sur : [www.benzo.org.uk/bzequiv.htm](http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm)
- 14 \*Professor Ashton CH. Benzodiazepines – How They Work and How to Withdraw. Institute of Neuroscience NU, Newcastle upon Tyne, NE4 5PL, England, UK. The Ashton Manual. Disponible sur : [www.benzo.org.uk/manual](http://www.benzo.org.uk/manual). Revised August 2002.
- 15 Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry* 2018;51:9-62.
- 16 Pottie K, Thompson W, Davies S, et al. Deprescribing Benzodiazepine Receptor Agonists: Evidence-Based Clinical Practice Guideline. *Can Fam Physician* 2018; 64:339-51.
- 17 Lader M, Kyriacou A. Withdrawing Benzodiazepines in Patients With Anxiety Disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2016;18:8.
- 18 Lingford-Hughes AR, Welch S, Peters L, Nutt DJ, British Association for Psychopharmacology ERG. BAP Updated Guidelines: Evidence-Based Guidelines for the Pharmacological Management of Substance Abuse, Harmful Use, Addiction and Comorbidity: Recommendations from BAP. *J Psychopharmacol* 2012;26:899-952.
- 19 \*Ogbonna CI, Lembke A. Tapering Patients Off of Benzodiazepines. *Am Fam Physician* 2017;96:606-10.
- 20 Kempfer J. Mésusage du Rivotril, un état des lieux. Santé, réduction des risques, usages de drogues. *Swaps* 47. 2007. Disponible sur : [www.pistes.fr/swaps/47\\_101.htm](http://www.pistes.fr/swaps/47_101.htm)
- 21 Swissmedic. Disponible sur : [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch)
- 22 Miners JO, Rowland A, Novak JJ, Lapham K, Goosen TC. Evidence-Based Strategies for the Characterisation of Human Drug and Chemical Glucuronidation In Vitro and UDP-Glucuronosyltransferase Reaction Phenotyping. *Pharmacol Ther* 2021;218:107689.
- 23 Kiang TK, Ensom MH, Chang TK. UDP-Glucuronosyltransferases and Clinical Drug-Drug Interactions. *Pharmacol Ther* 2005;106:97-132.
- 24 Benzodiazepine Equivalency Chart. Updated: Aug 02, 2019. Author: Abimbola Farinde, PharmD, PhD. Disponible sur : [emedicine.medscape.com/article/2172250-overview](http://emedicine.medscape.com/article/2172250-overview)
- 25 Benzodiazepines Conversion Calculator. Disponible sur : [wiki.psychiatrienet.nl/wiki/Special:RunQuery/CalcBenzo](http://wiki.psychiatrienet.nl/wiki/Special:RunQuery/CalcBenzo)
- 26 Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley, Prescribing Guidelines in Psychiatry. 12th ed. Wiley-Blackwell, 2015.
- 27 Chung JY, Cho JY, Yu KS, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interaction of Lorazepam and Valproic Acid in Relation to UGT2B7 Genetic Polymorphism in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2008;83:595-600.
- 28 Steinman M, Reeve E. Uptodate: Deprescribing. 21 février 2020. Disponible sur : [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

\* à lire

\*\* à lire absolument