

# DANGERS DES BENZODIAZÉPINES : risques connus et données récentes

J-M. CLOOS (1), V. BOCQUET (2)

**RÉSUMÉ :** Les benzodiazépines ont longtemps été considérées comme étant la thérapie de choix dans maints troubles neuropsychiatriques. Elles sont actuellement plus controversées et d'autres substances jugées moins dangereuses les ont remplacées. Cet article passe en revue les caractéristiques des différentes benzodiazépines commercialisées en Belgique et leurs indications actuelles. Abus et dépendance sont décrits, de même que les dangers de l'utilisation de ces molécules dans certaines populations ou situations spécifiques. De nouvelles données font craindre un risque nettement augmenté de décès lors d'une prise chronique. Finalement, des conseils d'usage rationnel et de sevrage sont exposés.

**MOTS-CLÉS :** Benzodiazépines - Dépendance - Abus - Dangers - Sevrage

**BENZODIAZEPINES : KNOWN RISKS AND RECENT DATA**

**SUMMARY :** Benzodiazepines have been considered the treatment of choice for a variety of neuropsychiatric disorders. They are currently much more controversial and drugs considered less dangerous are generally preferred. This article summarizes the characteristics of the different benzodiazepines present on the Belgian market. It describes abuse and dependence, as well as the risks of these substances in specific populations or situations. New data suggest that there is a much higher risk of decease in case of a chronic use. Finally, recommendations on rational use and withdrawal are given.

**KEYWORDS :** Benzodiazepines - Dependence - Abuse - Risks - Withdrawal

## INTRODUCTION

L'émergence des benzodiazépines, il y a plus de 50 ans, a permis la discontinuation de la prescription du méprobamate et des barbituriques, substances potentiellement létales et hautement addictogènes. À dose thérapeutique, les benzodiazépines ont la réputation de présenter une faible toxicité si elles ne sont pas combinées à d'autres substances causant des dépressions respiratoires et de provoquer peu d'effets secondaires avec peu d'interactions médicamenteuses. Toutefois, rapidement après l'utilisation de la première benzodiazépine, les scientifiques ont pu constater des symptômes de sevrage et un risque potentiel de dépendance (1). Depuis lors, les benzodiazépines ont polarisé de nombreux articles de la littérature scientifique et les médias populaires (p.ex., en 1966, dans la chanson *Mother's Little Helper* des Rolling Stones). Au début des années 1980, les dangers relatifs aux benzodiazépines furent décrits dans l'autobiographie de Barbara Gordon, *I'm Dancing as Fast as I Can*, qui est devenue un best-seller et qui a été adaptée au grand écran. L'attitude enthousiaste initiale envers les benzodiazépines s'est refroidie et il s'en est suivi une controverse quant à leur prescription (2). Cet article passe en revue les dangers potentiels des benzodiazépines en tenant compte des nouvelles données, tout en donnant

des conseils pour une utilisation raisonnable de ces substances et en détaillant les principes de leur sevrage.

## CARACTÉRISTIQUES DES BENZODIAZÉPINES

Les benzodiazépines renforcent la neurotransmission GABAergique dans le système nerveux central via le récepteur GABA-A, qu'elles ne peuvent cependant pas activer directement, ce qui explique leur sécurité dans le cas d'un surdosage (3). Les benzodiazépines commercialisées en Belgique sont reprises dans le tableau I. La conversion en équivalence diazépam permet une comparaison des benzodiazépines et constitue une aide dans l'instauration d'un sevrage (notamment en cas de prises de multiples benzodiazépines). En dehors de leurs conditions d'utilisation (durée et dose), trois facteurs de risque inhérents aux benzodiazépines peuvent jouer un rôle dans la genèse d'une dépendance (4) :

1. la puissance de la benzodiazépine, caractérisée par son affinité pour les récepteurs GABA-A : les benzodiazépines à forte affinité présenteraient plus de risque de dépendance;

2. le début d'action : une benzodiazépine résorbée rapidement a tendance à donner beaucoup plus souvent un effet «flash», inducteur de toxicomanie;

3. la durée d'action : les effets de sevrage sont retardés ou limités en cas de demi-vie longue; une molécule à courte durée d'action peut produire plus d'effets de sevrage et de rebond. Certaines benzodiazépines sont des bioprécurseurs («prodrug») à l'origine d'un ou

(1) Psychiatre, Addictologue, ZithaKlinik, Luxembourg.  
(2) Statisticien, CRP-Santé, Luxembourg.

TABLEAU I. CARACTÉRISTIQUES DES BENZODIAZÉPINES COMMERCIALISÉES EN BELGIQUE (21-23).

Substance active	DED	DQD	DTH Min	DTH Max	DTM	I.A.	Puis-sance	Début de l'action (en prise orale)	Durée d'action (y compris métabolites)	Métabolite actif à demi-vie > 48 h
Alprazolam	0,5-1	1	0,25	4	10 (AP)	2,26	élevée	rapide (15-30 min)	courte (6-24 heures)	-
Bromazépam	4,5-9	10	3	18	60	1,59	élevée	rapide	courte	-
Brotizolam	0,25-0,5	0,25	0,125	0,25	0,5	0,70	élevée	rapide	courte	-
Clobazam	10-30	20	10	30	80	2,00	faible	rapide	longue	norcloba-zam (50-100)
Clonazépam	1-4	8	0,5	8	20 (E)	0,75	élevée	intermédiaire	intermédiaire (24-48 heures)	-
Clorazépate	10-30	20	15	60	90 (E)	1,50	faible	intermédiaire	longue	nordazépam (36-200)
Clotiazépam	5-10	15	5	15	60	2,07	élevée	rapide	courte	-
Cloxazolam	1-2	9	1	4	12	2,19	élevée	lent (> 60 min)	longue	délorazé-pam (70-100)
Diazépam	10	10	4	40	variable	1,10	élevée	rapide	longue	nordazé-pam (36-200)
Flunitrazépam	0,5-2	1	0,5	1	2	0,75	élevée	rapide	courte/inter-médiaire	-
Flurazépam	15-60	30	15	30	30	0,95	inter-médiaire	rapide	longue	desalkyl-flurazépam (50-160)
Loflazépate	1-3	2	1	3	4	0,97	inter-médiaire	rapide	longue	descarboxy-loflazépate (70-120)
Loprazolam	0,5-2	1	0,5	1	2	1,07	élevée	intermédiaire	intermédiaire	-
Lorazépam	2-8	2,5	1	6	10	1,69	élevée	rapide	courte	-
Lormétazépam	1-2	1	0,5	2	4	1,05	élevée	rapide	courte	-
Midazolam (IV)	7,5-15	20	2	20	0,35 mg/kg	-	élevée	ultrarapide (< 15 min)	très courte (< 6 heures)	-
Nitrazépam	5-10	5	2,5	10	20	0,86	élevée	rapide	intermédiaire	-
Nordazépam	2,5-10	15	5	15	20	0,86	inter-médiaire	rapide	longue	-
Oxazépam	15-100	50	15	120	300	1,34	inter-médiaire	lent	courte	-
Prazépam	30-60	30	10	60	60	2,32	faible	lent	longue	nordazépam (36-200)
Tétrazépam	25-100	100	25	150	400	-	inter-médiaire	rapide	intermédiaire	-
Triazolam	0,25-0,5	0,25	0,125	0,25	0,5	0,56	élevée	rapide	très courte	-

DED = dose équivalente de 10 mg de diazépam (selon le Répertoire commenté des médicaments)  
DQD = dose quotidienne définie, «daily defined dose (DDD)» (Organisation Mondiale de la Santé)  
DTH = doses thérapeutiques habituelles (dosage minimal et maximal), AP = attaques de panique, E = épilepsie  
DTM = dosage thérapeutique maximal exceptionnel (dans des troubles sévères);  
I.A. = Index anxiolytique.

plusieurs métabolites actifs dont la demi-vie peut être très longue (jusqu'à 120 heures). Il est conseillé d'éviter ces bioprécurseurs chez les personnes âgées (tableau I).

Les benzodiazépines peuvent aussi être distinguées par leurs effets cliniques : une molécule fortement myorelaxante est préférable dans les troubles spasmodiques; une benzodiazépine à effet anticonvulsif sera utilisée dans le cadre de l'épilepsie. Les benzodiazépines plus hypnotiques seront utilisées dans les troubles du sommeil; les benzodiazépines plus anxiolytiques dans les troubles anxieux. Afin de permettre la visualisation rapide de ces différences cliniques, des chercheurs liégeois ont mis au point un modèle «en étoile» (5), évaluant cinq paramètres. Cette représentation graphique a permis de mettre en évidence des différences cliniques nettes entre les différentes benzodiazépines (fig. 1).

Néanmoins, le problème majeur du modèle «en étoile» est la contribution de la dose repré-

sentée à cette physiologie clinique. Les auteurs ont en effet arbitrairement choisi de représenter l'action d'une dose unique de benzodiazépine correspondant au dosage le plus élevé des formes orales commercialisées en Belgique. Or, il paraît évident qu'un dosage puissant obtient des cotes plus élevées aux divers paramètres d'activité qu'un dosage faible. C'est pourquoi, les auteurs du modèle «en étoile» ont défini un paramètre beaucoup plus indépendant de la dose représentée : l'index anxiolytique. Celui-ci correspond à la somme des effets anti-anxiété et anti-angoisse divisée par la somme des effets sédatif/hypnotique et myo-relaxant. Cet index apprécie la spécificité anxiolytique de la molécule, un index élevé correspondant à des effets anxiolytiques dominant les effets sédatifs et myorelaxants. Un index anxiolytique élevé sera particulièrement recommandé lorsque l'on désire obtenir un effet anxiolytique avec le minimum d'effets indésirables. L'index anxiolytique (I.A.) des benzodiazépines figure dans le tableau I.

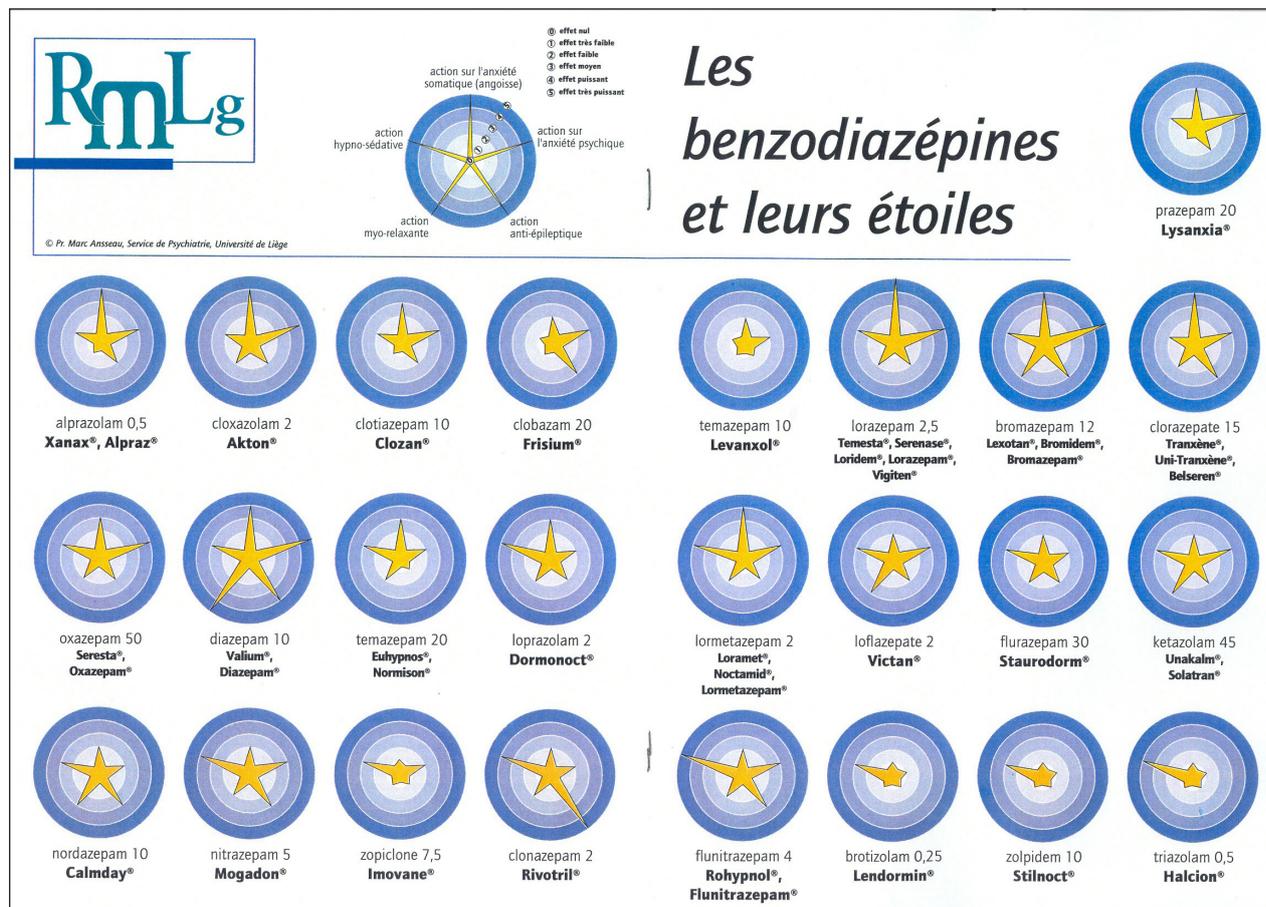


Figure 1. Modèle «en étoile» des benzodiazépines.

## BENZODIAZÉPINES ET ANXIÉTÉ

Si les benzodiazépines restent le traitement de choix dans des phases anxieuses aiguës et pour un usage prolongé chez des patients anxieux résistant à d'autres traitements (sans antécédents d'abus de substances), les recommandations thérapeutiques pour les autres troubles anxieux ont connu des modifications notables durant ces vingt dernières années. En 1992, les benzodiazépines étaient considérées comme le traitement de premier choix pour le trouble panique, l'anxiété généralisée (TAG), la phobie simple et le trouble de l'adaptation. Un bêta-bloquant était utilisé pour le traitement de la phobie sociale. Un antidépresseur tricyclique était utilisé pour le traitement de l'agoraphobie et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) (6). En 1997, les recommandations ont changé en faveur des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Ces agents sont toujours recommandés à l'heure actuelle comme le traitement de premier choix – souvent en combinaison avec la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) – pour les troubles anxieux, les benzodiazépines ne venant plus qu'en deuxième ligne en raison de leur risque de surconsommation. D'après le British National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), les benzodiazépines présentent moins de résultats thérapeutiques favorables que d'autres options de traitement comme les ISRS et ne devraient pas être prescrites pour une durée dépassant les deux à quatre semaines dans le traitement du TAG ou les troubles paniques chroniques (7). Les benzodiazépines sont à éviter dans les états de stress post-traumatique en raison de leur inefficacité et sont même susceptibles d'exacerber le trouble. Elles sont peu efficaces dans le traitement des TOCs et ne devraient être réservées qu'à des cas résistants au traitement par antidépresseurs et TCC.

## BENZODIAZÉPINES ET DÉPRESSION

En présence d'une comorbidité dépressive, l'antidépresseur reste le traitement de choix. Une combinaison d'antidépresseurs et de benzodiazépines dans les premières semaines du traitement – préalable à la diminution des symptômes avec l'antidépresseur – est susceptible de réduire l'anxiété additionnelle associée avec les effets adverses initiaux des antidépresseurs et d'accroître la compliance. Toutefois, la combinaison ne devrait pas être systématique en raison du risque de la discontinuation du traitement antidépresseur en faveur des ben-

zodiazépines, même si ces dernières n'ont pas d'effets antidépresseurs.

## BENZODIAZÉPINES ET TROUBLES DU SOMMEIL

Pour les troubles du sommeil, les TCC et les techniques de relaxation sont généralement recommandées comme traitements de première ligne en combinaison avec une éducation à l'hygiène du sommeil. Si un traitement pharmacologique supplémentaire est choisi, les benzodiazépines ne constituent pas le premier choix. Leur efficacité a seulement été prouvée pour le premier mois de traitement, et leur utilisation nocturne régulière ne semble pas être efficace pour la plupart des patients. Les benzodiazépines hypnotiques sont des inducteurs du sommeil, elles ne sont donc que très peu indiquées pour traiter les insomnies du milieu et de la fin de la nuit, notamment de la personne âgée. Bien que les benzodiazépines augmentent de manière significative le temps de sommeil total, elles ne diminuent que légèrement la latence de sommeil, altèrent l'architecture du sommeil et rendent difficile de se rappeler des souvenirs et des rêves (8). Elles peuvent causer un effet «gueule de bois», une somnolence diurne et un manque de coordination motrice, responsables d'accidents en journée. Les benzodiazépines hypnotiques ne devraient pas être prescrites chez les patients présentant une dysfonction respiratoire, et elles peuvent être particulièrement dangereuses chez les personnes âgées, notamment quand ces dernières se lèvent durant la nuit. Une des raisons principales pour leur utilisation à long terme est probablement la grande fréquence d'insomnies passagères dite «de rebond» en cas d'un arrêt brusque. Ce phénomène, de même que l'anxiété de rebond, favoriserait la prise chronique du médicament, le patient estimant que ses problèmes sont toujours présents et nécessitent une poursuite de la prise (9).

## BENZODIAZÉPINES, ABUS ET DÉPENDANCE

La distinction entre surconsommation, abus, dépendance à haute dose et à dose thérapeutique est particulièrement importante (10). Les patients qui prennent des benzodiazépines pour leurs effets euphorisants ou pour moduler les effets de drogues illicites ou d'alcool font clairement un mésusage du médicament. Ces patients nécessitent des soins appropriés et il ne faut plus leur fournir de prescriptions. On reconnaîtra une consommation problématique

de benzodiazépines devant les signes indirects suivants (11) :

- l'approvisionnement via des tiers, direct via une pharmacie ou à l'étranger;
- l'obtention d'ordonnance par des moyens frauduleux, vols ou falsifications;
- un revirement de l'effet (utilisation d'hypnotiques pour être plus éveillé);
- un effet paradoxal (agitation psychomotrice, ivresse pathologique);
- des conséquences psychiques de la prise (état dysphorique et dépressif, nivellement affectif, insouciance, perte du sens critique, euphorie, etc.);
- des troubles de la concentration, amnésie et désorientation;
- des intoxications inexplicables, mais typiques (ataxie, dysarthrie, nystagmus);
- un manque d'appétit;
- des signes de négligence avec soins corporels insuffisants.

La triade typique d'indifférence affective, de déficits cognitifs et mnésiques et de faiblesse corporelle générale se rencontre même dans le cas d'une consommation à dosage faible et constitue en fait le problème majeur d'une prise chronique. En cas de prolongation de la consommation problématique de benzodiazépines, ces suites ont tendance à s'accroître. Le développement d'une dépendance à haut dosage ne fait qu'accroître ce processus. Cette consommation à hautes doses, dont la prévalence selon une étude des auteurs de cet article est proche de 1% dans la population générale, devrait aussi conduire à un plan de traitement rigoureux visant à diminuer progressivement les doses et à proposer des thérapies alternatives.

Le traitement à long terme avec des doses thérapeutiques de benzodiazépines n'est cependant pas à considérer systématiquement comme un abus ou une dépendance; toutefois, ces patients peuvent présenter une dépendance pharmacologique et des symptômes de sevrage à l'arrêt brutal du traitement. Dans ces cas, il faudra s'interroger sur la nécessité de continuer le traitement par benzodiazépines et, le cas échéant, initier un plan de sevrage en collaboration avec le patient. Une prise prolongée de benzodiazépines à dosage thérapeutique n'est habituellement indiquée que dans les cas suivants, si d'autres thérapies se sont avérées non suffisamment efficaces (12) :

- les états psychotiques et démentiels (recherche d'un effet sédatif ou diminution d'une akathisie);
- le trouble affectif bipolaire (clonazépam);
- les états de panique rebelles;
- l'anxiété généralisée rebelle;
- l'insomnie chronique rebelle (sans évidence d'apnées du sommeil);
- l'épilepsie rebelle (clonazépam, nitrazépam);
- la parasomnie du sommeil paradoxal (clonazépam);
- les impatiences musculaires de l'éveil (clonazépam);
- les mouvements périodiques des jambes («restless legs») au cours du sommeil (clonazépam).

Dans tous les cas, il faudra être vigilant que le patient ne développe pas de tolérance avec une augmentation des doses et une émergence d'une dépendance à haut dosage. Si la littérature estime le taux de succès d'un sevrage aux benzodiazépines à environ 70%, en cas de plusieurs essais infructueux de sevrage, la dépendance aux benzodiazépines du patient nécessite, elle aussi, une poursuite de la prescription, préférablement par un seul médecin et avec des doses les plus faibles possibles.

#### BENZODIAZÉPINES ET PERSONNE ÂGÉE

Les effets secondaires les plus fréquents des benzodiazépines sont la somnolence, l'instabilité, l'ataxie et les troubles mnésiques. Ces effets seront d'autant plus marqués que la dose est importante, qu'il est fait usage simultanément d'alcool ou d'autres produits agissant sur le système nerveux central (neuroleptiques, antidépresseurs, analgésiques, anesthésiques, drogues illicites sédatives ...) ou encore si la benzodiazépine elle-même a un effet sédatif ou myorelaxant puissant ou qu'elle est à l'origine d'un métabolite à demi-vie longue avec risque d'accumulation. Cette demi-vie d'élimination peut être fortement allongée chez les personnes âgées. Il faudra donc être particulièrement vigilant lors de la prescription de benzodiazépines dans cette tranche d'âge, souvent polymédiquée, et il est habituellement conseillé de ne prescrire que la moitié de la dose thérapeutique recommandée au-dessus de 65 ans, recommandation qui contraste fortement avec la pratique réelle.

Les benzodiazépines peuvent donc altérer le sens de l'équilibre chez les personnes âgées

et être la source de chutes et d'accidents, avec notamment des fractures de hanche ou du poignet, risque qui augmenterait d'au moins 50%. À noter cependant que tous les psychotropes augmentent le risque de chutes, et le remplacement des benzodiazépines par des ISRS dans les recommandations du traitement des troubles anxieux a été source de critique dans ce contexte (13).

#### **BENZODIAZÉPINES ET CONDUITE AUTOMOBILE**

Les benzodiazépines exercent une influence défavorable sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines. Elles peuvent induire de la somnolence, des troubles de l'équilibre et des difficultés de concentration durant la journée, même si elles sont prises uniquement en tant que somnifères, avec des difficultés pour le conducteur à tenir sa trajectoire. Le risque d'accidents de roulage est donc significativement accru, plus particulièrement durant le premier mois de prescription, et il faudra mettre en garde le patient (14).

#### **CONTRE-INDICATIONS ET RISQUES PARTICULIERS**

Les contre-indications absolues aux benzodiazépines sont l'hypersensibilité à ces substances et l'insuffisance respiratoire aiguë ou chronique (à cause de leur effet dépressur respiratoire). Les contre-indications relatives sont la grossesse (surtout au dernier trimestre), la myasthénie, les apnées du sommeil et la détérioration intellectuelle (qui risque d'être aggravée). Comme tous les psychotropes, elles sont à utiliser avec précaution chez les enfants et les adolescents dont la maturité cérébrale n'est pas acquise.

Les benzodiazépines peuvent être à l'origine d'une désinhibition paradoxale, plus fréquente chez les personnes âgées, qui s'explique par la levée de l'action inhibitrice du cerveau frontal sur le sous-cortical. Des réactions paradoxales extrêmement dangereuses (type «ivresse pathologique») avec agitation clastique, désinhibition et agressivité peuvent se manifester aussi chez des sujets plus jeunes, à l'origine d'actes hétéro- ou auto-agressifs. Des amnésies antérogrades, même à dose thérapeutique, ont par ailleurs été rapportées, notamment avec le triazolam, avec des comportements inappropriés accompagnant ces phénomènes.

#### **DANGERS À LONG TERME : NOUVELLES DONNÉES**

##### *BENZODIAZÉPINES ET DÉMENCE*

Les benzodiazépines peuvent aggraver des déficits cognitifs préexistants. Un usage prolongé de benzodiazépines peut causer des dysfonctionnements majeurs et les patients risquent de ne pas retrouver leur niveau de fonctionnement cognitif précédent, même après arrêt du traitement. Deux études prospectives récentes confirmeraient l'hypothèse que la prise de benzodiazépines augmente le risque de démence (15, 16).

##### *BENZODIAZÉPINES, CANCER ET MORTALITÉ*

Il existerait, selon une étude de cohorte rétrospective taïwanaise récente, d'une durée de 5 ans et portant sur 59.647 sujets (17), une relation statistiquement significative entre la prise de benzodiazépines et le risque de cancer, plus particulièrement du cancer hépatique, rénal et du cancer de la prostate et de la vessie. Une forte association existerait également chez les hommes entre la prise de benzodiazépines et le cancer du cerveau. Une telle association avec le cancer a aussi été retrouvée dans une étude longitudinale (2,5 ans en moyenne) américaine de 2012 sur 10.529 sujets (18), qui estime que le risque de cancer est augmenté de 35% chez les consommateurs à hautes doses de benzodiazépines. Globalement, la prise de benzodiazépines amènerait une mortalité au minimum trois fois plus importante selon cette dernière étude. Les biais n'ont cependant pas pu être entièrement exclus de cette recherche et ces résultats doivent être corroborés par d'autres études à venir.

#### **RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION**

En Belgique, le BCNBP (Belgian College of Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry) a publié, dans son manuel de psychopharmacothérapie de 2003, dix règles d'utilisation raisonnable des benzodiazépines anxiolytiques, qui restent toujours d'actualité :

1. Ne pas considérer toute anxiété comme pathologique. L'anxiété possède un rôle adaptatif essentiel dans l'équilibre de l'individu. Ce n'est que lorsque, par son intensité ou sa durée, l'anxiété devient inhibitrice ou engendre un degré de souffrance incompatible avec une vie normale qu'elle nécessite d'être traitée.

2. Toujours inclure le médicament dans une stratégie globale visant à améliorer l'hygiène de vie, la gestion du stress, l'expression des émotions et l'adaptation à l'environnement. L'utilité de techniques de relaxation ou d'une approche psychothérapeutique plus formelle doit être envisagée.

3. Toujours expliquer au patient la stratégie thérapeutique et la durée présumée du traitement. Un traitement anxiolytique ne devrait pas dépasser 3 mois. Ne jamais prescrire de benzodiazépines pour des durées illimitées.

4. Ne jamais prescrire plus d'une benzodiazépine anxiolytique à la fois.

5. Utiliser les benzodiazépines à la dose minimale efficace, adaptée individuellement. Ne prescrire de benzodiazépines qu'aux patients capables d'une bonne compliance aux directives thérapeutiques. Ne pas prescrire de benzodiazépines en ambulatoire chez les patients alcooliques ou toxicomanes aux sédatifs, aux stimulants ou aux analgésiques.

6. Passer aussi rapidement que possible d'une prise systématique à une prise « si nécessaire » en prévoyant une posologie journalière à ne pas dépasser. Envisager la possibilité de diminuer la posologie dès la ou les premières semaines de traitement.

7. Revoir le patient régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement; ne pas renouveler la prescription sans réévaluation de la symptomatologie et du contexte. Limiter le traitement prolongé par benzodiazépines au patient chez qui une approche psychologique est impossible ou inefficace.

8. Ne jamais dépasser les posologies maximales recommandées, si ce n'est pour des périodes très brèves.

9. Intervenir immédiatement en cas de tendance spontanée à l'augmentation progressive de la posologie afin d'assurer un meilleur respect du traitement et en cas d'échec, arrêter le médicament. De même, en cas de dépassement injustifié des posologies prescrites, arrêter le traitement.

10. Diminuer la posologie de manière progressive, particulièrement chez les patients consommant des benzodiazépines à hautes doses et/ou pendant des durées prolongées. Dans de tels cas, étaler la décroissance posologique sur 6 à 8 semaines, voire plus.

En 2005, le Service Public Fédéral de Santé Publique a publié un manuel d'aide aux médecins généralistes (19), ainsi qu'un manuel d'aide aux pharmaciens dans le cadre d'une

campagne de sensibilisation du public et des médecins, afin d'utiliser les benzodiazépines d'une manière rationnelle et d'envisager les alternatives existantes.

#### SEVRAGE DES BENZODIAZÉPINES

Le sevrage des benzodiazépines a fait l'objet d'un autre article par l'auteur principal (20). Il se résume comme suit :

1. Traiter et stabiliser préalablement toute comorbidité psychique ou physique.

2. Informer sur le principe du sevrage dégressif en ambulatoire, sur les symptômes de rebond et de sevrage. Proposer un sevrage en milieu hospitalier en cas de codépendance, de risque d'épilepsie ou de multiples échecs de sevrages ambulatoires précédents.

3. Proposer toujours une prise en charge psychothérapeutique adjuvante s'inspirant, selon les cas, d'une démarche cognitivo-comportementaliste, psychanalytique, voire, le cas échéant, systémique et/ou de support.

4. Associer éventuellement des médications adjuvantes :

- des antidépresseurs dans les troubles anxio-dépressifs;

- des somnifères ne comportant pas de risque de dépendance pour pallier temporairement les troubles de sommeil rebond;

- un antiépileptique à dose habituelle pour éviter les convulsions et prévenir les rechutes;

- des bêtabloquants, des antispasmodiques, etc. afin de traiter les symptômes *sui generis* du sevrage.

5. Prendre le relais par une seule benzodiazépine à durée d'action intermédiaire sans métabolite à demi-vie longue (afin d'éviter un risque d'accumulation) ou, en cas de dose initiale peu élevée, à durée d'action longue, facilement fractionnable, en utilisant un tableau d'équivalence.

6. Répartir les doses sur 2 à 4 prises quotidiennes.

7. Organiser un sevrage dégressif avec vitesse de réduction décroissante au fur et à mesure qu'on se rapproche de la fin du sevrage.

8. Organiser, si possible, une période de sevrage s'étalant sur 6 à 8 semaines, en prévoyant des paliers tenant compte des nécessités physiologiques et/ou des désirs du patient.

9. Informer le patient des dénominations commerciales et des principes actifs des benzodiazépines et substances apparentées disponibles sur le marché.

## CONCLUSION

Même si les benzodiazépines sont utilisées depuis un demi-siècle, les études à long terme sont relativement limitées, mais ont montré que la prise chronique de benzodiazépines est associée à une augmentation du risque de chutes, de troubles cognitifs irréversibles et, peut-être même, de cancers et de décès prématurés. La dépendance à haut dosage est rare, mais préoccupante; de nombreux patients développent cependant déjà des dépendances physiques à dose thérapeutique. Une bonne connaissance de base des profils particuliers des benzodiazépines, l'identification de populations à risque, des indications claires sur le traitement et le courage d'interrompre le traitement, s'il n'y a plus d'utilité à le maintenir, peuvent limiter les problèmes inhérents aux benzodiazépines.

## BIBLIOGRAPHIE

- Essig CF. — Addiction to nonbarbiturate sedative and tranquilizing drugs. *Clin Pharmacol Ther*, 1964, **5**, 334-343.
- Rosenbaum JF. — Attitudes toward benzodiazepines over the years. *J Clin Psychiatry*, 2005, **66**, 4-8.
- Roy-Byrne PP. — The GABA-benzodiazepine receptor complex: structure, function, and role in anxiety. *J Clin Psychiatry*, 2005, **66**, 14-20.
- Teboul E, Chouinard G. — A guide to benzodiazepine selection. Part I : Pharmacological aspects. *Can J Psychiatry*, 1990, **35**, 700-710.
- Anseau M. — Les benzodiazépines. *Rev Med Liège*, 1996, **1**, 70-77.
- Uhlenhuth EH, Balter MB, Ban TA, Yang K. — International study of expert judgment on therapeutic use of benzodiazepines and other psychotherapeutic medications, VI : trends in recommendations for the pharmacotherapy of anxiety disorders, 1992-1997. *Depress Anxiety*, 1999, **9**, 107-116.
- National Institute for Health and Clinical Excellence. — Management of anxiety (panic disorder with or without agoraphobia, and generalised anxiety disorder) in adults in primary, secondary and community care. NICE, London, 2004 (amended 2007).
- Holbrook AM, Crowther R, Lotter A, et al. — Meta-analysis of benzodiazepine use in the treatment of insomnia. *CMAJ*, 2000, **162**, 225-233.
- Kales A, Soldatos CR, Bixler EO, Kales JD. — Rebound insomnia and rebound anxiety: a review. *Pharmacology*, 1983, **26**, 121-137.
- O'Brien CP. — Benzodiazepine use, abuse, and dependence. *J Clin Psychiatry*, 2005, **66**, 28-33.
- Laux G, König W. — Benzodiazepine abuse - findings from a German state mental hospital. *Schweiz. Rundsch Med Prax*, 1989, **78**, 779-783.
- Collège des Médecins du Québec. — L'utilisation prolongée de benzodiazépines. *Le Collège*, 1997, **37**, mise à jour : Le Collège, 1998, 38. Disponible sur : [www.cmq.org](http://www.cmq.org).
- Hartikainen S, Lönnroos E, Louhivuori K. — Medication as a risk factor for falls: critical systematic review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2007, **62**, 1172-1181.
- Rapoport MJ, Lanctôt KL, Streiner DL, et al. — Benzodiazepine use and driving: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*, 2009, **70**, 663-673.
- Gallacher J, Elwood P, Pickering J, et al. — Benzodiazepine use and risk of dementia: evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *J Epidemiol Community Health*, 2012, **66**, 869-873.
- Billioti de Gage S, Bégaud B, Bazin F, et al. — Benzodiazepine use and risk of dementia : prospective population based study. *BMJ*, 2012, **345**, e6231, 1-12.
- Kao CH, Sun LM, Su KP, et al. — Benzodiazepine use possibly increases cancer risk : a population-based retrospective cohort study in Taiwan. *J Clin Psychiatry*, 2012, **73**, e555-560.
- Kripke DF, Langer RD, Kline LE. — Hypnotics' association with mortality or cancer : a matched cohort study. *BMJ Open*, 2012, **2**, e000850, 1-8.
- SPF Santé Publique. — Manuel d'aide aux médecins généralistes : Anxiété, stress & troubles du sommeil. Campagne Fédérale pour l'usage rationnel des benzodiazépines, Bruxelles, 2005.
- Cloos J-M, Stein R, Rauchs P, Koch P, Chouinard G. — Addictions aux benzodiazépines : prévalence, diagnostic et traitement. *EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Psychiatrie*, 2011, 37-396-A-17.
- Gallanter M, Kleber HD. — The American Psychiatric Publishing Textbook of Substance Abuse Treatment. Arlington, VA : American Psychiatric Publishing Inc; 2008.
- Sweetman SC. — Martindale : the complete drug reference, 36th edition. London, Chicago : Pharmaceutical Press; 2009.
- Drugdex® DrugPoint. — Micromedex® Healthcare Series. Ann Arbor, MI : Thomson Reuters.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr. J-M. Cloos, Service de Psychiatrie, ZithaKlinik, Luxembourg.  
Email : [cloosj@pt.lu](mailto:cloosj@pt.lu)