

Carlo Caflisch, Marc Vogel, George Riesen

## Prescription et usage problématique de benzodiazépines (BZD) et de *Z-drugs*

Avec cette prise de position, la SSAM propose une orientation sur la base des connaissances et les meilleures pratiques.

### Principes directeurs

- Les BZD sont des médicaments sûrs et efficaces lorsque l'indication est posée avec attention.
- Les BZD ont un potentiel de dépendance important, dont les personnes doivent être informées.
- Les BZD ne suppriment souvent les symptômes que pendant une courte période et peuvent renforcer les symptômes initiaux à l'arrêt du traitement.
- Pour prescrire des BZD en toute sécurité, il est nécessaire d'établir un plan de traitement clair, qui doit inclure la durée et la quantité prescrite, la dose la plus faible possible et éviter les ordonnances à durée indéterminée.
- Les BZD ont souvent pour effet secondaire de provoquer des troubles cognitifs. C'est particulièrement le cas pour les BZD de courte durée d'action.
- Les BZD à courte durée d'action ont un potentiel de dépendance particulièrement élevé et sont commercialisées sur le marché noir. En psychiatrie et en médecine générale, il n'existe aucune indication pour leur utilisation, à l'exception d'une utilisation à court terme comme hypnotique. En particulier, doivent être évités l'utilisation du midazolam, de l'alprazolam (à l'exception de sa forme retard) et du flunitrazépam.
- La dépendance à la BZD doit être soigneusement évaluée. Il s'agit notamment d'identifier les troubles comorbides, en particulier les troubles anxieux et les troubles post-traumatiques. Un traitement spécifique de ces troubles éventuels doit être organisé.
- Un traitement de sevrage n'est pas possible ou utile pour tous les personnes usagères de BZD à long terme. Les bénéfices et les risques doivent être soigneusement évalués. Ici aussi, un plan de traitement particulièrement clair et précis est nécessaire.
- Les personnes qui consomment des doses élevées peuvent bénéficier d'une prescription de BZD *off-label*. En ce cas, il est recommandé de consulter un addictologue. Une telle prise en charge justifie un accompagnement étroit.
- Les personnes qui font un usage non-médical ou qui reçoivent une prescription à long-terme des BZD peuvent néanmoins bénéficier d'interventions psychothérapeutiques. Il n'y a aucune preuve scientifique à l'appui d'une contre-indication fondamentale de l'aptitude à la psychothérapie sous BZD !
- Il y a lieu d'encourager une uniformisation et un allègement des modalités de déclaration et d'autorisation par les cantons.

### Contexte

En se liant au récepteur GABA<sub>A</sub>, les *Z-drugs* et les BZD génèrent une augmentation de l'affinité pour le neurotransmetteur GABA, dont l'action est généralement inhibitrice. Ils peuvent avoir des

effets somnifères et sédatifs ainsi qu'anxiolytiques, myorelaxants, anticonvulsifs et amnésiques antérogrades. Il existe des degrés de tolérance différents pour chacun de ces effets.

Les BZD sont, avec les substances Z et les barbituriques, des substances contrôlées, figurant en Suisse dans la liste b des substances dites « stupéfiantes ». Ces médicaments sont disponibles en pharmacie avec une ordonnance ordinaire (pas d'ordonnance à souche numéroté). La durée de validité est un mois. Il est possible d'établir des ordonnances permanentes d'une durée de validité allant jusqu'à 6 mois.

Une partie des personnes qui prennent de la BZD développent une utilisation problématique, qui peut aller d'une forme de "dépendance à faible dose" décrite ci-dessous jusqu'à un syndrome de dépendance au sens d'un trouble addictif en tant que tel, au sens de la nomenclature des maladies. Le risque de déclenchement iatrogène peut être réduit en appliquant des principes de base tels qu'une indication soigneuse et prudente, l'information des personnes traitées, une limitation de la durée de prescription à une période aussi courte et d'une quantité prescrite aussi faible que possible et d'éviter les ordonnances à durée indéterminée. Sous réserve de respect de ces principes, les BZD et les *Z-drugs* sont des médicaments assez sûrs, efficaces et indispensables à la médecine actuelle.

Leurs domaines d'application comprennent notamment l'anxiolyse et la sédation en psychiatrie aiguë, par exemple en cas de psychose aiguë, le traitement à court terme de l'anxiété et des troubles du sommeil en tant que tels et en cas d'autres maladies psychiques supplémentaires, par exemple au début d'un traitement de la dépression en cas d'effet insuffisant des médicaments alternatifs. Les effets à court terme, comme par exemple une meilleure adhésion au traitement en début de prise en charge, doivent être mis en balance avec le risque de dépendance en cas de traitement prolongé.

En outre, les BZD et les *Z-drugs* sont les médicaments de premier choix dans le traitement de sevrage des personnes souffrant d'un trouble lié à l'usage d'alcool, afin d'atténuer les symptômes de sevrage et de prévenir les crises d'épilepsie. En neurologie, ces médicaments sont également utilisés pour le traitement et parfois la prophylaxie des crises d'épilepsie.

Les effets secondaires tels que les troubles cognitifs et un risque accru d'accident et de chute sont généralement réversibles, même après une prise prolongée. Les limitations cognitives sont toutefois importantes dans la clinique quotidienne. Les personnes doivent être informées d'une éventuelle limitation de l'aptitude à la conduite, même en cas de prise de BZD à courte durée d'action. Parmi les autres effets indésirables, il faut également mentionner les surdosages, surtout en combinaison avec d'autres substances à effet dépresseur central comme les opioïdes ou l'alcool.

Dans la pratique, les *Z-drugs* sont presque exclusivement utilisées comme hypnotiques (temporaires) en cas de troubles du sommeil ; pour les BZD, l'insomnie est également une indication fréquente. Au-delà d'un traitement ponctuel de quelques jours, il convient toutefois de privilégier l'utilisation d'alternatives comme les antidépresseurs sédatifs (p. ex. trazodone, mirtazapine) ou les neuroleptiques à faible puissance (*off-label*) (p. ex. quétiapine) pour l'utilisation comme hypnotique, en raison du risque de développement d'une accoutumance ou d'une dépendance. En cas de troubles du sommeil persistants, le traitement de choix consiste à effectuer un entraînement au sommeil (TCC-I avec restriction ou compression du sommeil)

### **Dépendance pharmacologique et trouble addictif**

Une dépendance peut se développer en cas de prise continue de BZD et de *Z-drugs*. Le potentiel de dépendance des deux groupes de substances est vue comme similaire. Parmi les groupes de personnes les plus touchés, on trouve les femmes et les personnes âgées.

En ce qui concerne la prise à long terme de BZD, le groupe de personnes qui ne subit pas d'augmentation significative de la dose au cours du temps et qui ne prend que la dose prescrite par le

médecin est clairement prédominant. Il s'agit notamment des personnes âgées souffrant de troubles du sommeil ou de maladies anxieuses. Lors de l'arrêt de la prescription, cette "dépendance à la faible dose" peut toutefois entraîner des symptômes de sevrage, même si les critères de la nomenclature ne sont généralement pas remplis.

A l'opposé, on trouve un petit groupe de personnes présentant une dépendance aux doses élevées, chez lesquelles tous les critères d'addiction sont clairement remplis. Dans ce groupe, on observe également une prise parentérale, ainsi qu'une consommation et fréquemment un trouble lié à l'usage d'autres substances telles que les stimulants et les opioïdes. Les quantités élevées de BZD sont souvent obtenues sur le marché noir ou par l'intermédiaire d'ordonnances obtenues de la part de plusieurs médecins.

Comme une dépendance à faible dose peut s'installer même après une prise relativement courte de BZD, la durée du traitement devrait être limitée à une période maximale de 4 à 8 semaines, idéalement à la dose la plus faible raisonnable. Une telle dépendance est souvent iatrogène, avec une prescription initiale typiquement liée à des troubles du sommeil ou de l'anxiété et une poursuite au-delà de 1-2 mois en raison de l'effet de soulagement à court terme - souvent sur la demande insistante des personnes soignées.

Le syndrome de sevrage des sédatifs et des hypnotiques peut être marqué par une légère agitation interne, des tremblements et des sueurs, voire des convulsions et des états délirants.

### **Thérapie du trouble addictif lié à l'usage de BZD**

Les troubles psychiques comorbides, qui peuvent même être à l'origine de la prise de BZD, doivent être soigneusement diagnostiqués et traités dès le début du traitement. Ceci est souvent décisif pour une évolution stable à moyen terme.

En règle générale, le traitement doit être effectué en ambulatoire, ou en hospitalier, en cas de facteurs de risque tels que des crises d'épilepsie connues, des états délirants antérieurs, des doses élevées avec désir d'une réduction rapide et complète, ou encore l'échec de tentatives de traitement ambulatoire. Les comorbidités psychiques telles que les troubles affectifs sévères, les troubles psychotiques et la présence d'autres troubles addictifs peuvent également rendre nécessaire une prise en charge hospitalière.

Pour la décision thérapeutique, les aspects négatifs de la prise à long terme et les risques d'un traitement de sevrage devraient être soigneusement mis en balance avec les avantages de l'arrêt complet, même en cas de dépendance à faible dose, en tenant compte de la motivation et de la disposition au changement de la personne soignée.

En cas d'évolution chronique avec des tentatives de sevrage infructueuses, l'objectif du traitement peut être, outre la réduction complète et l'absence de toute prise de BZD, le passage à une BZD présentant le moins d'effets secondaires possible et une durée d'action plus longue, ou encore le renoncement à la consommation de BZD non prescrites.

Le traitement de sevrage devrait se faire par une réduction progressive des doses. Alternativement, on peut d'abord envisager de passer à une BZD à moyenne ou longue durée d'action. Les substances appropriées pour un *switch* sont l'oxazépam (durée d'action moyenne), les BZD à longue durée d'action tel le clonazépam ou encore l'alprazolam à libération prolongée, avec une attention particulière pour le diazépam (risque d'accumulation). L'absence de métabolites actifs dans l'oxazépam et le clonazépam est un avantage. La détermination de la dose est facilitée par l'existence de tableaux d'équivalence.

Il n'existe pas de schéma universel pour la réduction et la vitesse est déterminée individuellement. En clinique courante, une réduction hebdomadaire de la dose de 10% à 25% s'avère adaptée en

ambulatoire. Des sevrages plus lents, de ½ à 1 an, peuvent être nécessaires, en particulier chez les personnes consommant de multiples substances. Dans le cadre d'une hospitalisation, la réduction peut être plus rapide, avec une réduction quotidienne de la dose de l'ordre de 10%.

La réduction de la dose peut être un objectif (intermédiaire) approprié, en particulier chez les personnes ayant présentées des tentatives de réduction infructueuses. En cas d'échecs répétés des tentatives de sevrage, il est également possible d'administrer une BZD parmi les choix proposés, à des doses plus élevées, dans le cadre d'une approche similaire au traitement par agonistes opioïdes, mais avec l'objectif d'une dose d'entretien la plus faible possible et, par conséquent, d'une altération neurocognitive et d'une consommation secondaire de BZD minimales. L'indication devrait être posée en concertation avec des spécialistes en médecine des addictions.

Les méthodes psychothérapeutiques ne sont pas seulement utilisées pour le traitement du trouble addictif en lui-même, mais peuvent également être utilisées et combinées en cas de complications dues au sevrage, telles que l'anxiété exacerbée, les symptômes dépressifs et les troubles du sommeil, ainsi qu'en cas de comorbidités. Les connaissances les plus récentes suggèrent que la thérapie cognitivo-comportementale, associée à une réduction progressive, offre les meilleures chances de succès. L'entretien motivationnel est indiqué, tant au début qu'au cours du traitement, en accompagnement de la réduction de la dose. Il n'y a guère de travaux de recherche appuyant d'autres interventions psychothérapeutiques.