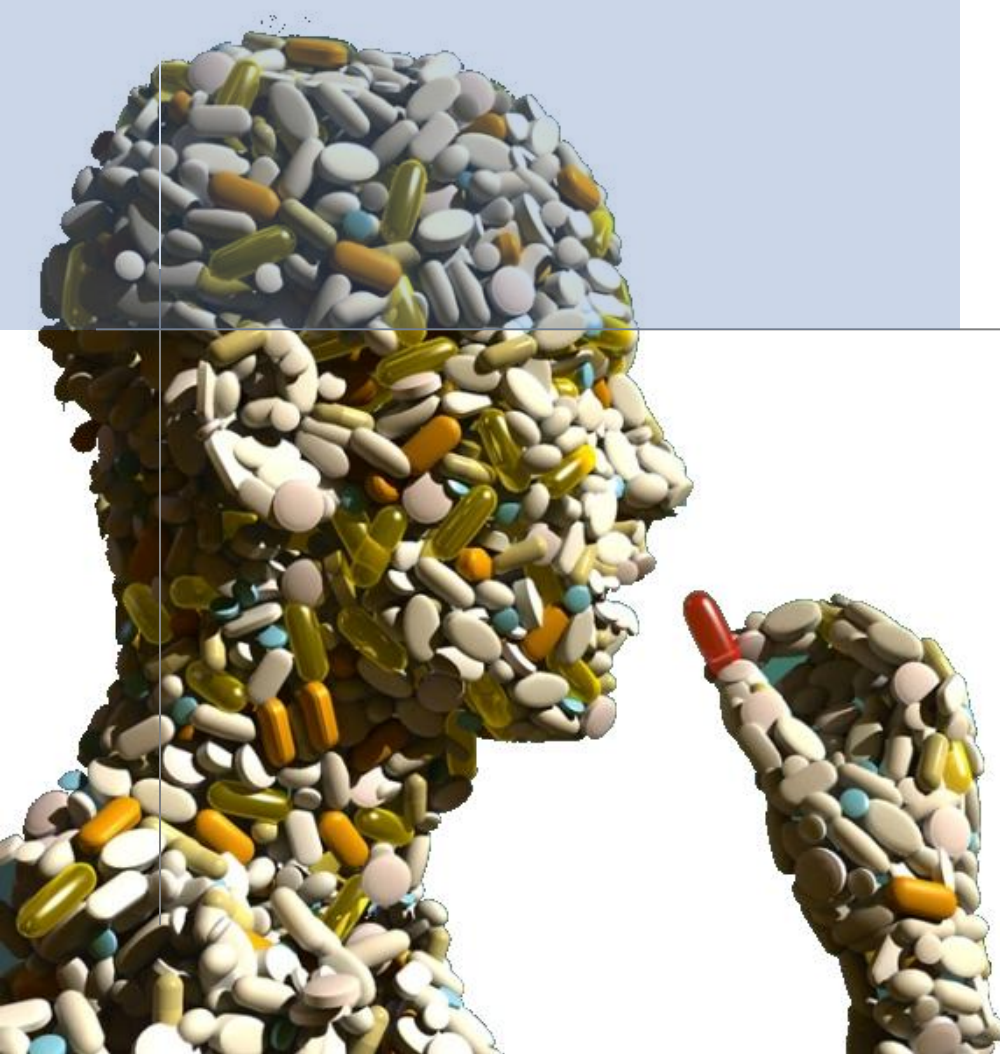




Dre Sophia Achab, MD-PhD

StarterKit en addiction

17/12/2013

Adapté du cours du Pr Daniele Zullino

Prise en charge d'un patient souffrant de dépendance aux Benzodiazépines

Vignette clinique 1

- Mr. R. 27 ans sans papiers demande une prescription de Rivotril (clonazépam).
- Il en prend depuis plusieurs années car il souffre d'une épilepsie
- Il veut une ordonnance pour 50mg/j
- Il vous demande une prescription de 2 mois car il ne sait pas quand il pourra vous voir la prochaine fois, n'ayant pas de domicile fixe il se rendra chez un ami à Zurich quelques temps probablement
- Il n'a pas de suivi médical en Suisse ou il vit depuis 5 ans

Que faites-vous? Que lui répondez-vous?

Vignette clinique 2

- Mme B. âgée de 72 ans qui réside dans un EMS vous dit prendre un « petit » Dormicum (midazolam) de temps en temps pour dormir
- Elle est adressée par l'équipe de l'EMS ou elle réside parce qu'elle devient difficile à gérer au quotidien.
- Elle réclame du Dormicum tous les soirs, et on vous demande en tant que « spécialiste » de gérer ce traitement car le médecin traitant se sent dépassé
- Elle devient agressive quand on lui refuse quelque chose
- Elle commence à déambuler la nuit dans les couloirs empêchant les autres résidents de dormir
- Elle insulte le personnel

Que faites-vous?



Demande médicament

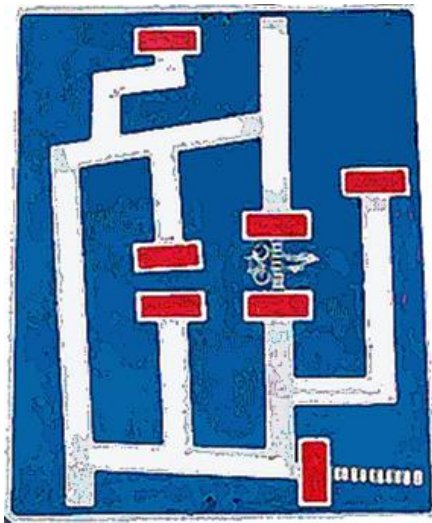
↑
Plainte



Plainte

↓
Demande d'aide

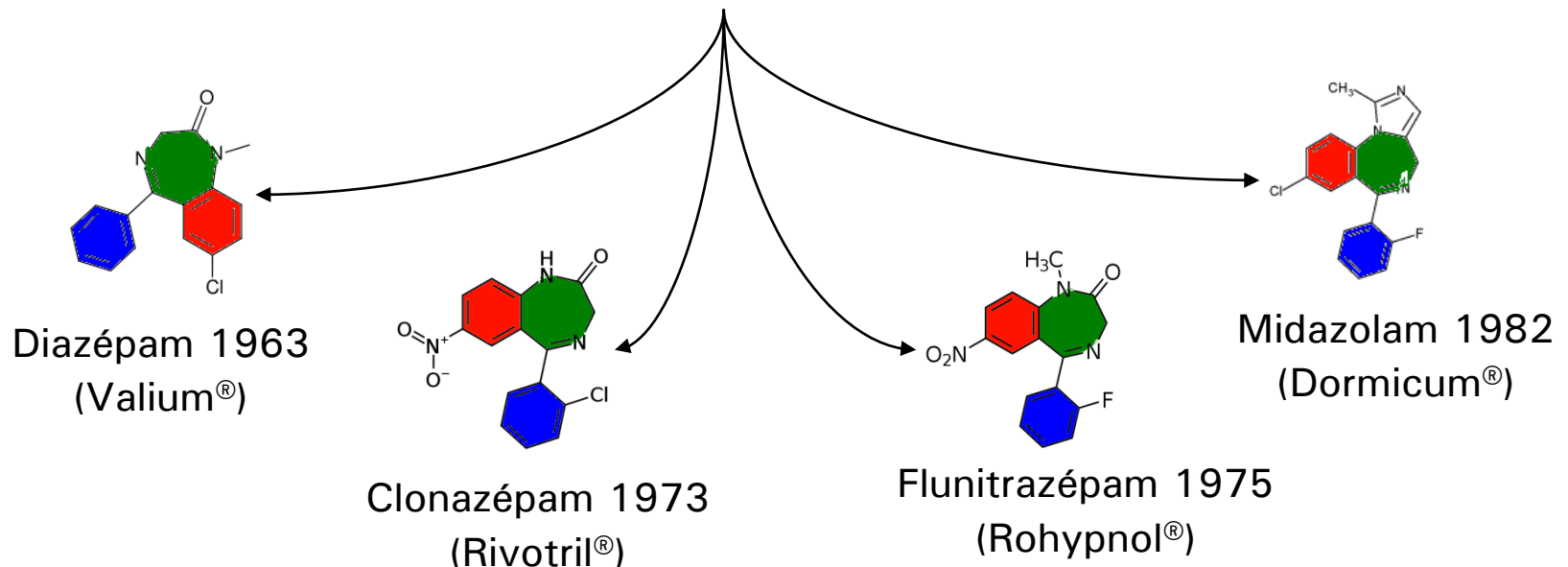
Plan



- Epidémiologie
- Pharmacologie
- Effets et indications
- Effets secondaires
- Aspects addictologiques

Historique

- 1954 Découverte groupe des benzodiazépines
- 1960 Mise sur le marché chlórdiazépoxide (Librium[®])
- Modifications chimiques de la structure de base



Historique

- Actuellement > 2,000 benzodiazépines synthétisées
- > 30 substances mises sur le marché
- 16 actuellement en Suisse

Contexte légal

Ordonnance sur les listes des stupéfiants, OLStup-DFI

Art. 1 Substances soumises à contrôle

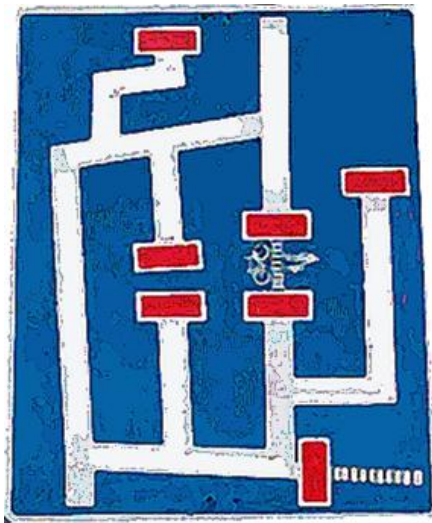
Sont des stupéfiants, des substances psychotropes, des matières premières et des produits ayant un effet semblable à celui des stupéfiants au sens de l'art. 2a LStup:

alprazolam, bromazépam, brotizolam, camazépam, clobazam, clonazépam, clorazépate, clotiazépam, cloxazolam, délorazépam, diazépam, fludiazépam, flunitrazépam, flurazépam, halazépam, haloxazolam, loprazolam, lorazépam, lormétazépam, médazépam, midazolam, nimétazépam, nitrazépam, nordazépam, oxazépam, oxazolam, pinazépam, prazépam, témazépam, tétrazépam, triazolam, zolpidem

Benzos *cachées*

- Librax ®
 - BZD et anticholinergique
 - ttt spasmes gastro-Intestinaux et uro-génitaux
- Limbritol ®
 - antidépresseur tricyclique et BZD (amytriptyline et chlordiazépoxide)
 - dépressions à composante anxieuse

Plan



- Historique
- Epidémiologie
- Pharmacologie
- Effets et indications
- Effets secondaires
- Aspects addictologiques

Prescription Benzos en CH

- Etude rétrospective, 520 000 patients sur 6 mois
- 9.1 % ont reçu $\geq$ benzo
 - 67 % étaient des femmes
 - 51 % étaient âgés $>$ 65 ans
 - 56 % avaient des prescriptions répétées
 - 1.6 % doses extrêmement hautes

Prescription Benzos en CH

- 35% généralistes
- 33% internistes
- 4.7% psychiatres



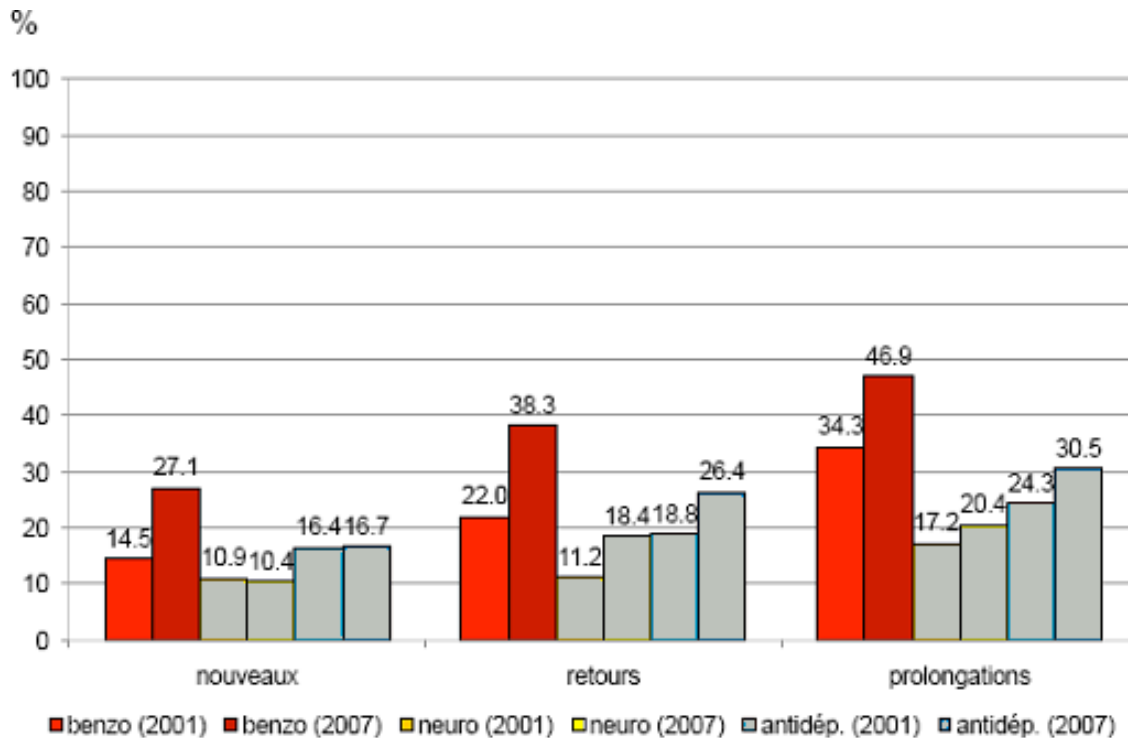
*81% de toutes les
prescriptions*

Benzos dans EMS



- 60% des pensionnaires en reçoivent
- = 47 % des prescriptions
- Doses : 1 – 200 mg de Valium®-équivalent

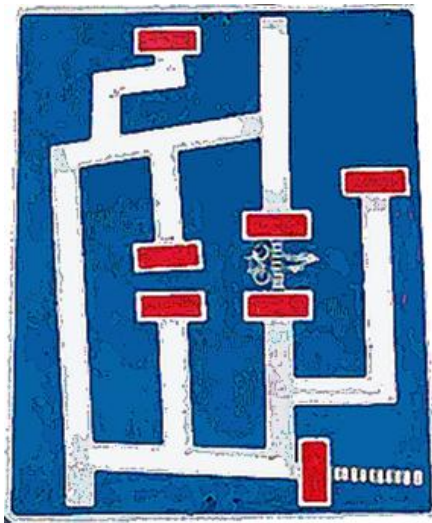
Patients sous méthadone (VD)



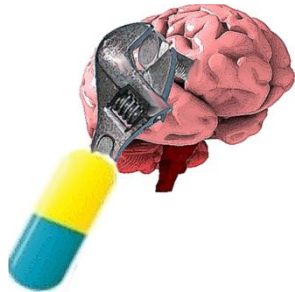
IUMSP

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Lausanne

Plan

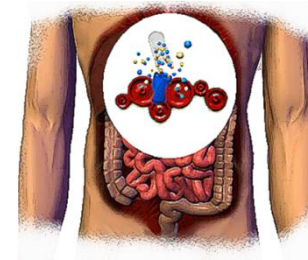


- Historique
- Epidémiologie
- Pharmacologie
- Effets et indications
- Effets secondaires
- Aspects addictologiques



Pharmacodynamique

→ Ce que la substance fait avec l'organisme



Pharmacocinétique

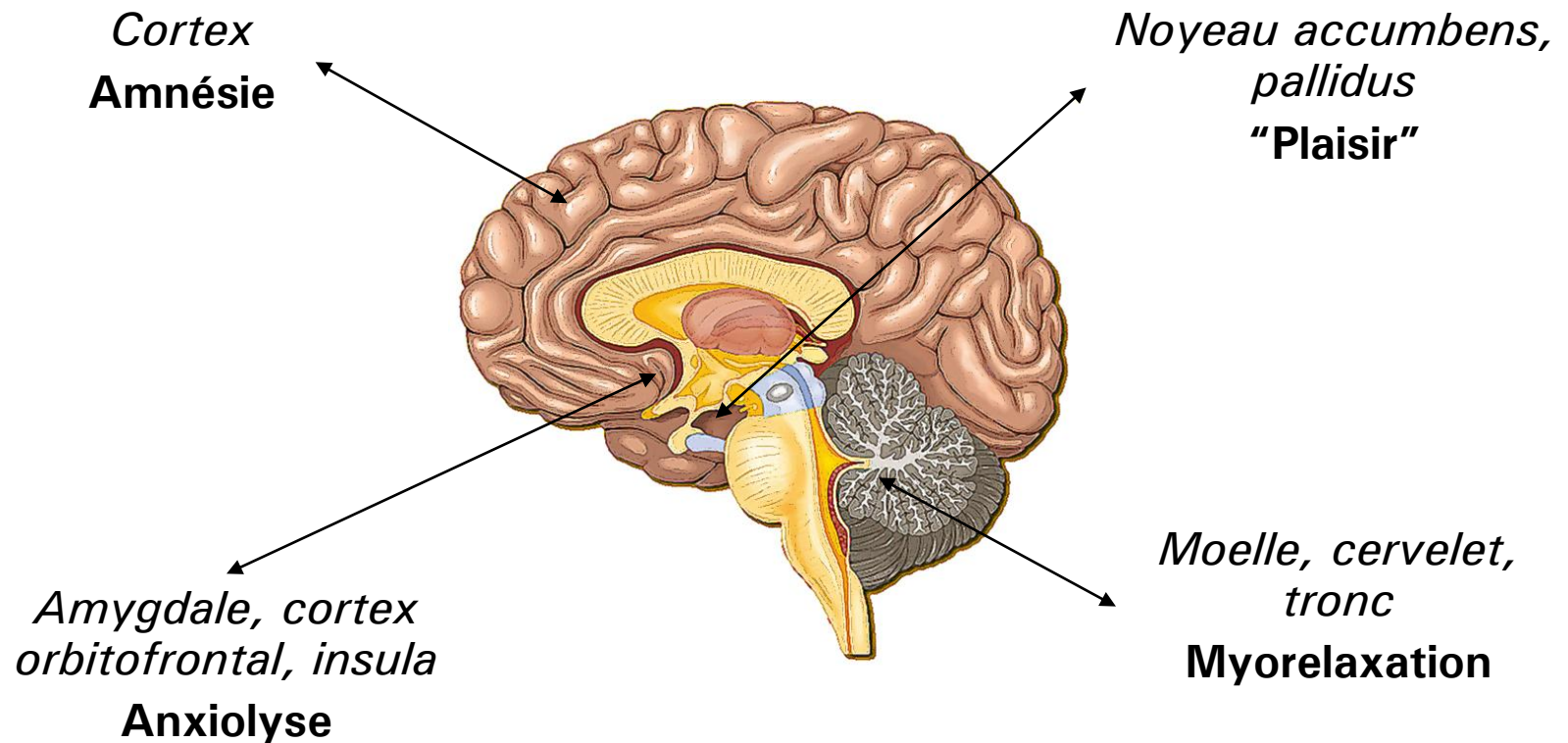
← Ce que l'organisme fait avec la substance

Effet
clinique

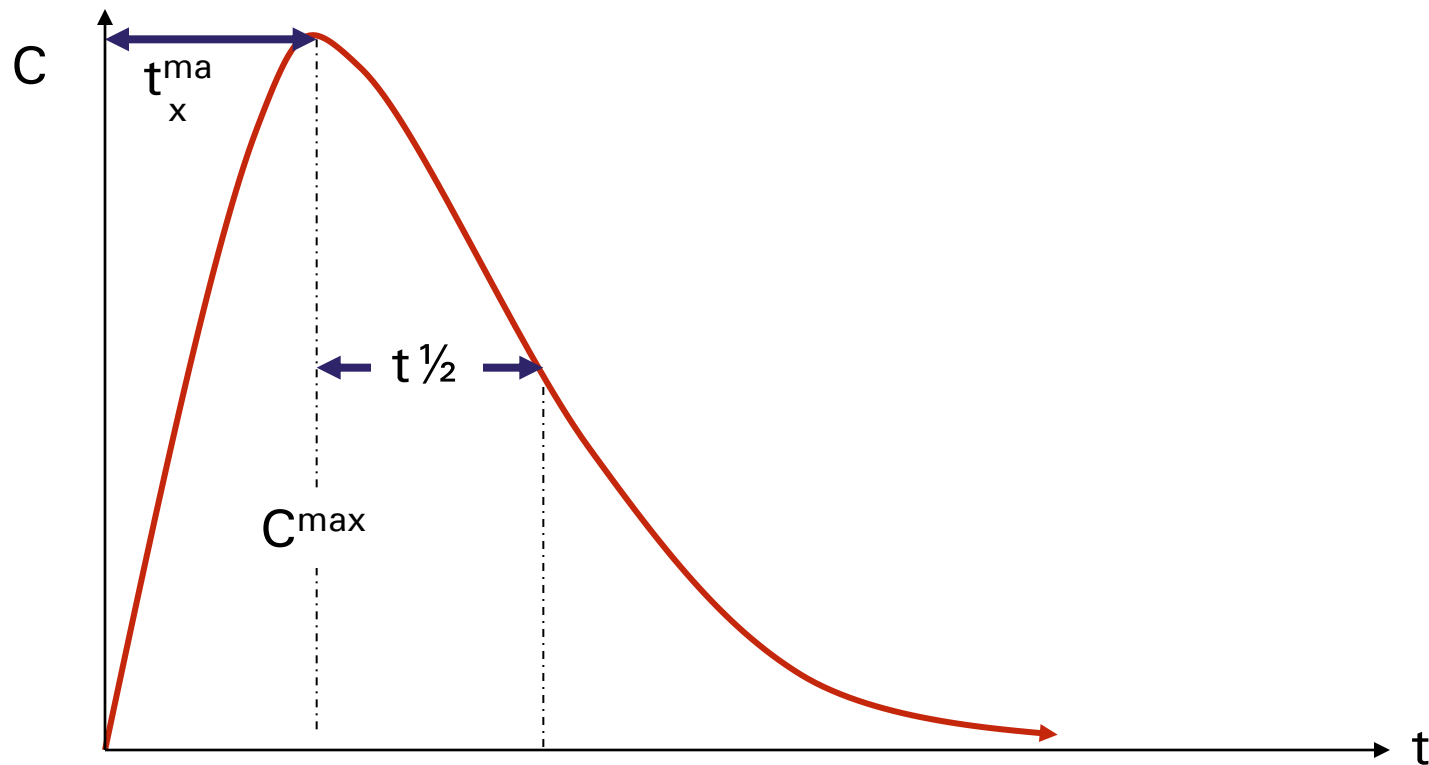
→ *La même pour toutes les
benzodiazépines*

← *Varie entre les différentes
substances*

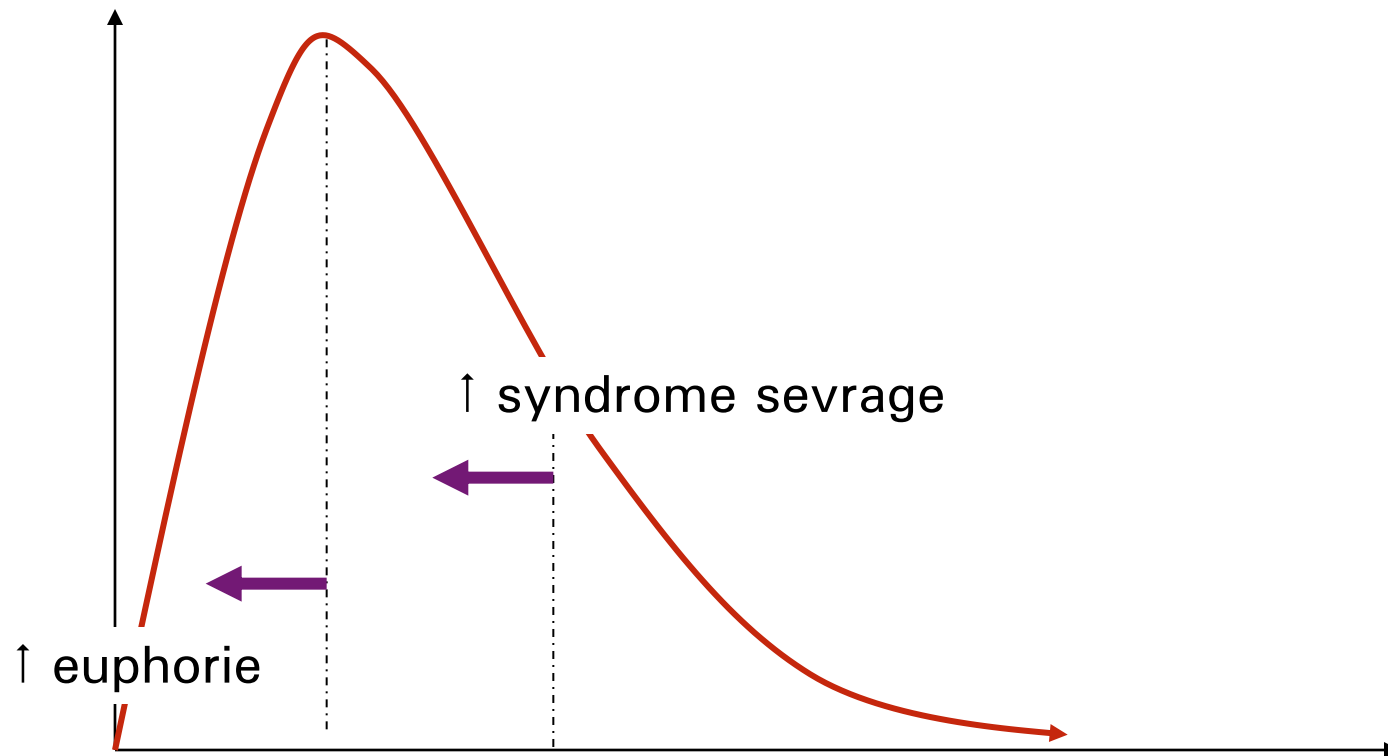
Action benzodiazépines



Impact pharmacocinétique

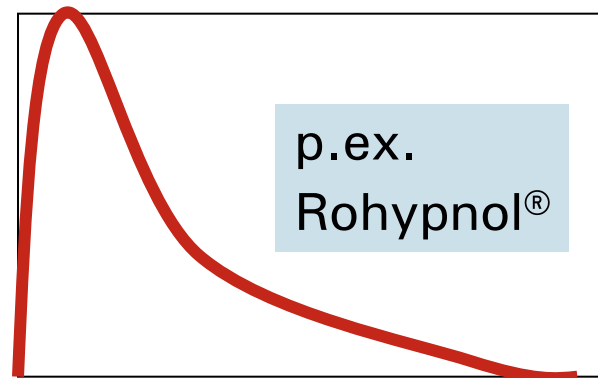
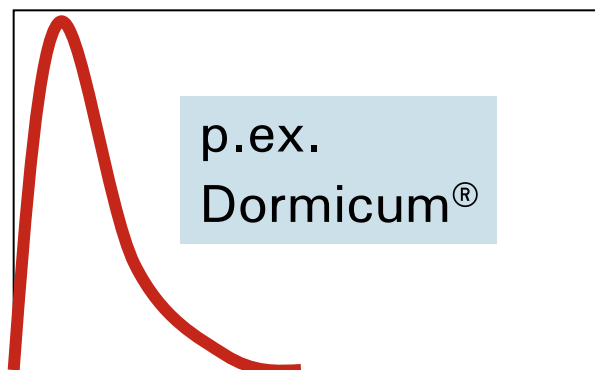


Impact pharmacocinétique

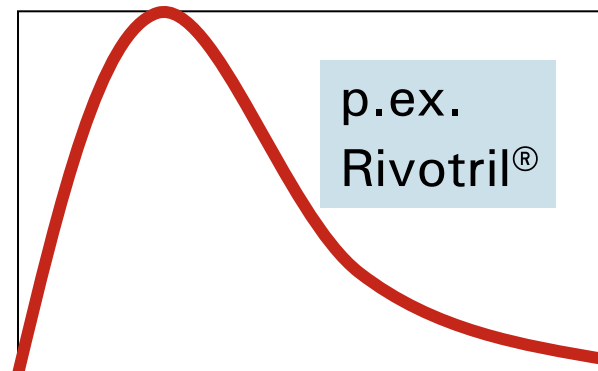
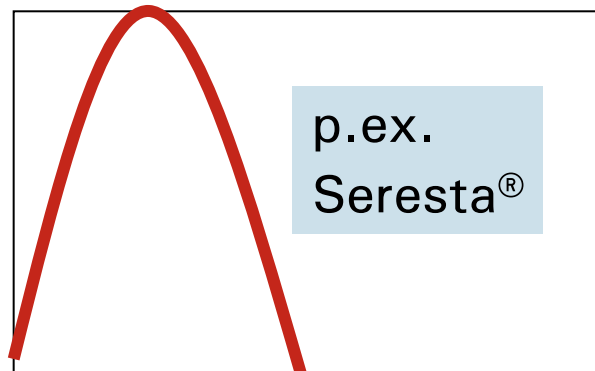


Rapidité effet

Rapide



Lent



Court

Long

Durée effet

Substance active

Métabolites actifs

Métabolites inactifs

Diazépam

Chlordiazépoxyde

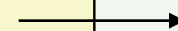
Chlorazépate

Prazépam

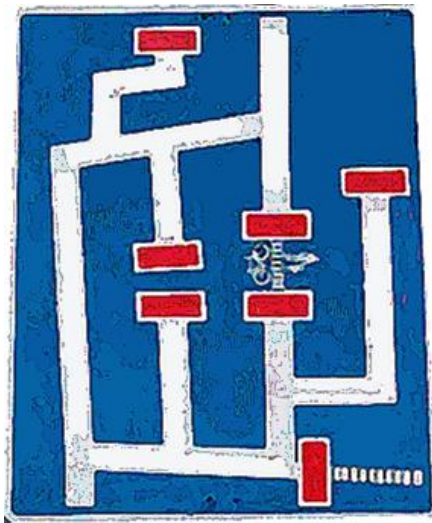
Lorazépam

→ Nordiazépam → Oxazépam

Métabolites
glucuronisés

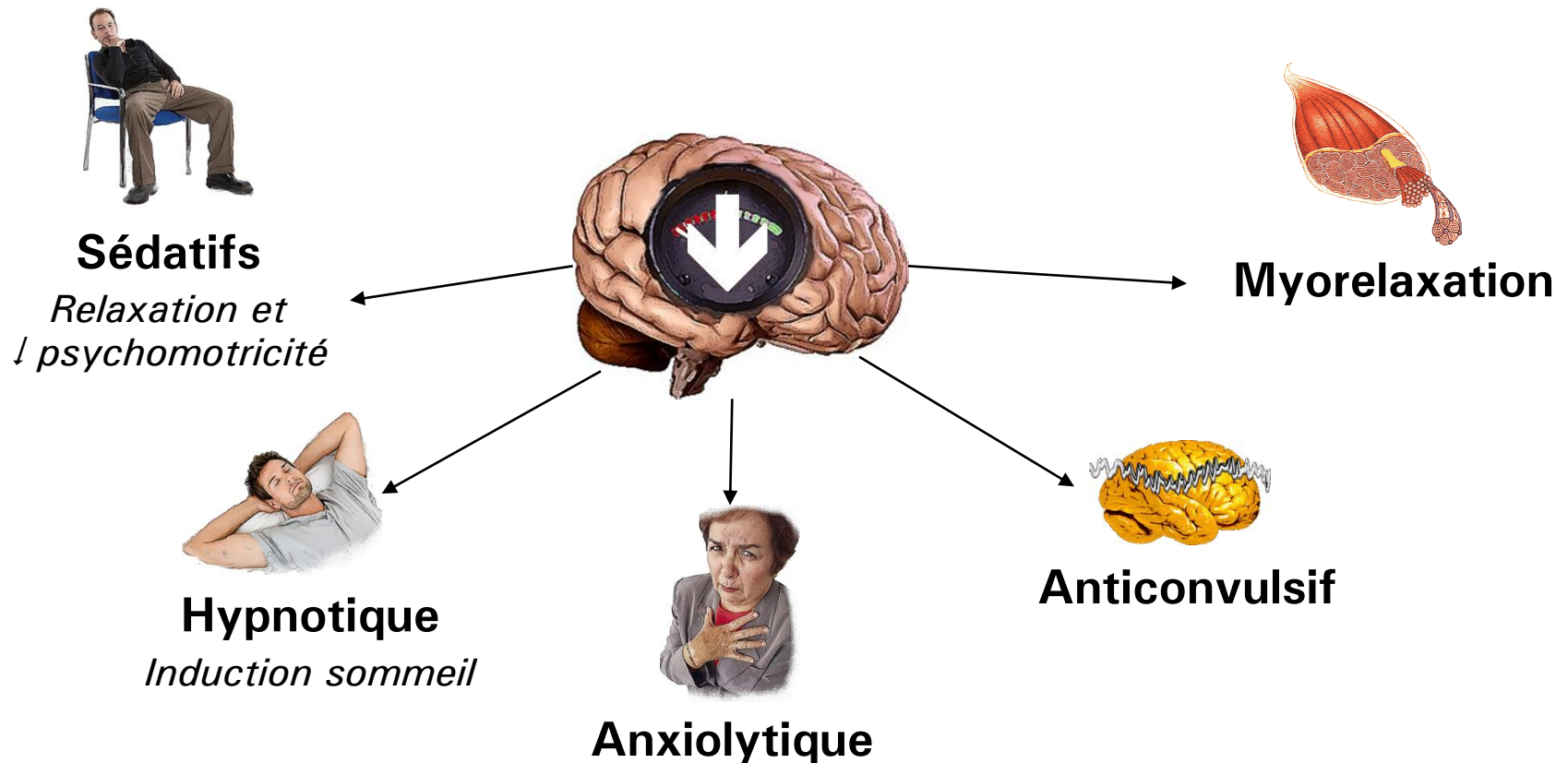


Plan



- Historique
- Epidémiologie
- Pharmacologie
- Effets et indications
- Effets secondaires
- Aspects addictologiques

Effets benzodiazépines



Indications



Sédatifs

*Relaxation et
↓ psychomotricité*

Psychoses

Stupeur catatonique
Agitation

Intoxication

Agitation sous cocaïne, LSD etc

Sédation

Pré-/periopérative
Urgences médicales

Indications



Hypnotique

Induction sommeil

Troubles sommeil aigus

Indications



Anxiolytique

Troubles anxieux

Trouble anxieux généralisé

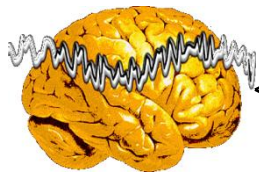
Trouble panique

Phobies

Anxiété dans cadre tr. somatiques

P.ex. douleurs chroniques

Indications



Anticonvulsif

Epilepsie

Syndromes de sevrage

alcool

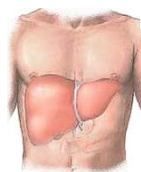
barbituriques

benzodiazépines

Contre-indications



Dépression respiratoire
Apnées du sommeil



Troubles hépatiques



Myasthenia gravis

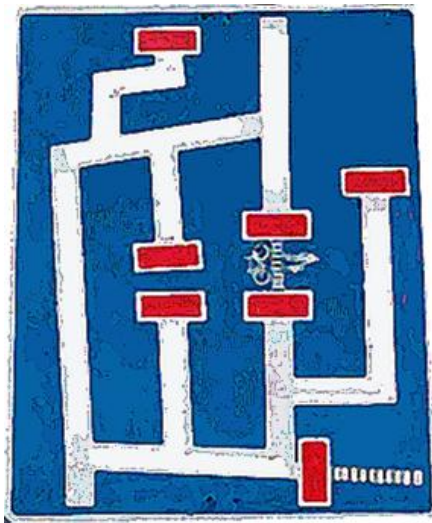


Grossesse (1^{er} trimestre)
Allaitement



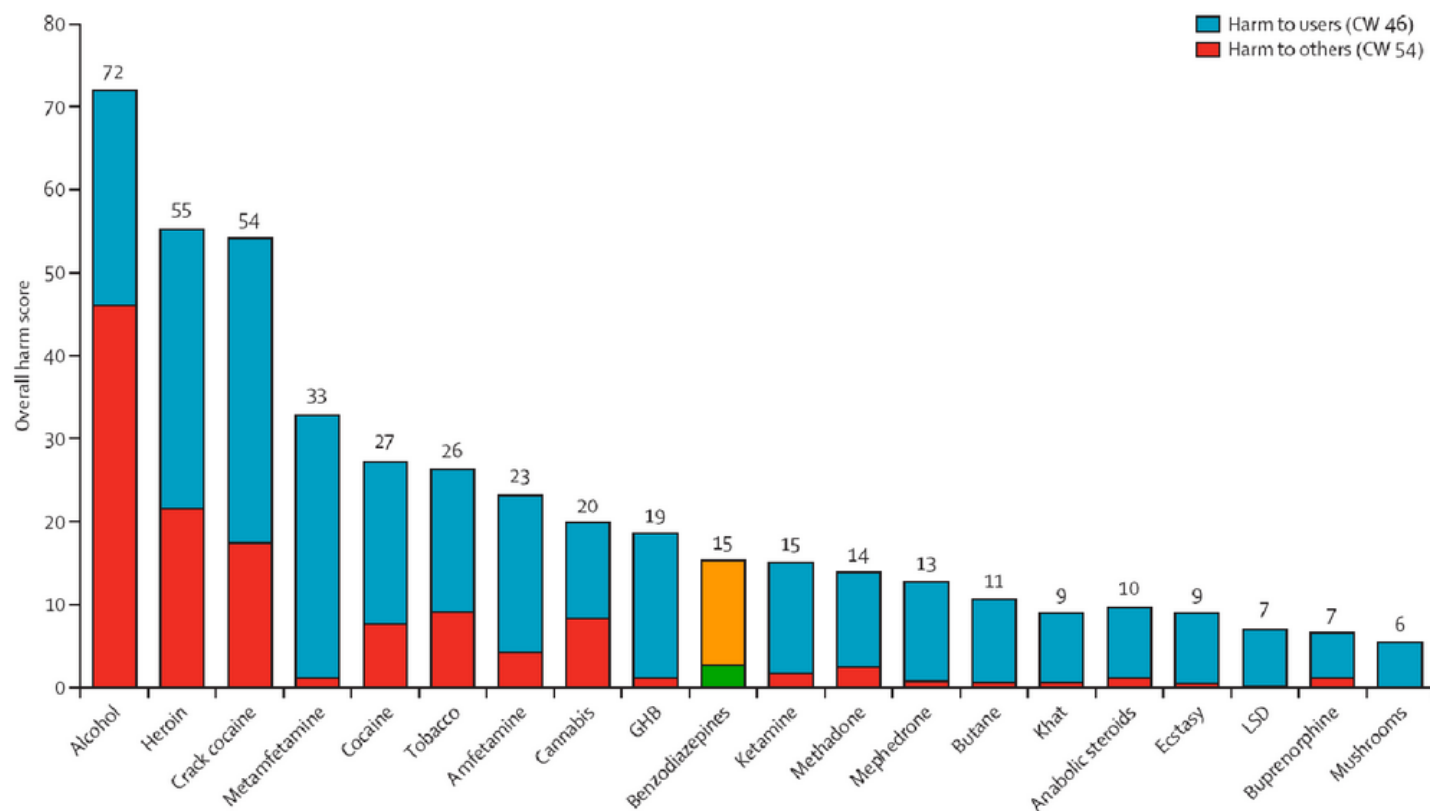
Intoxication aigue avec
autres substances sédatives

Plan

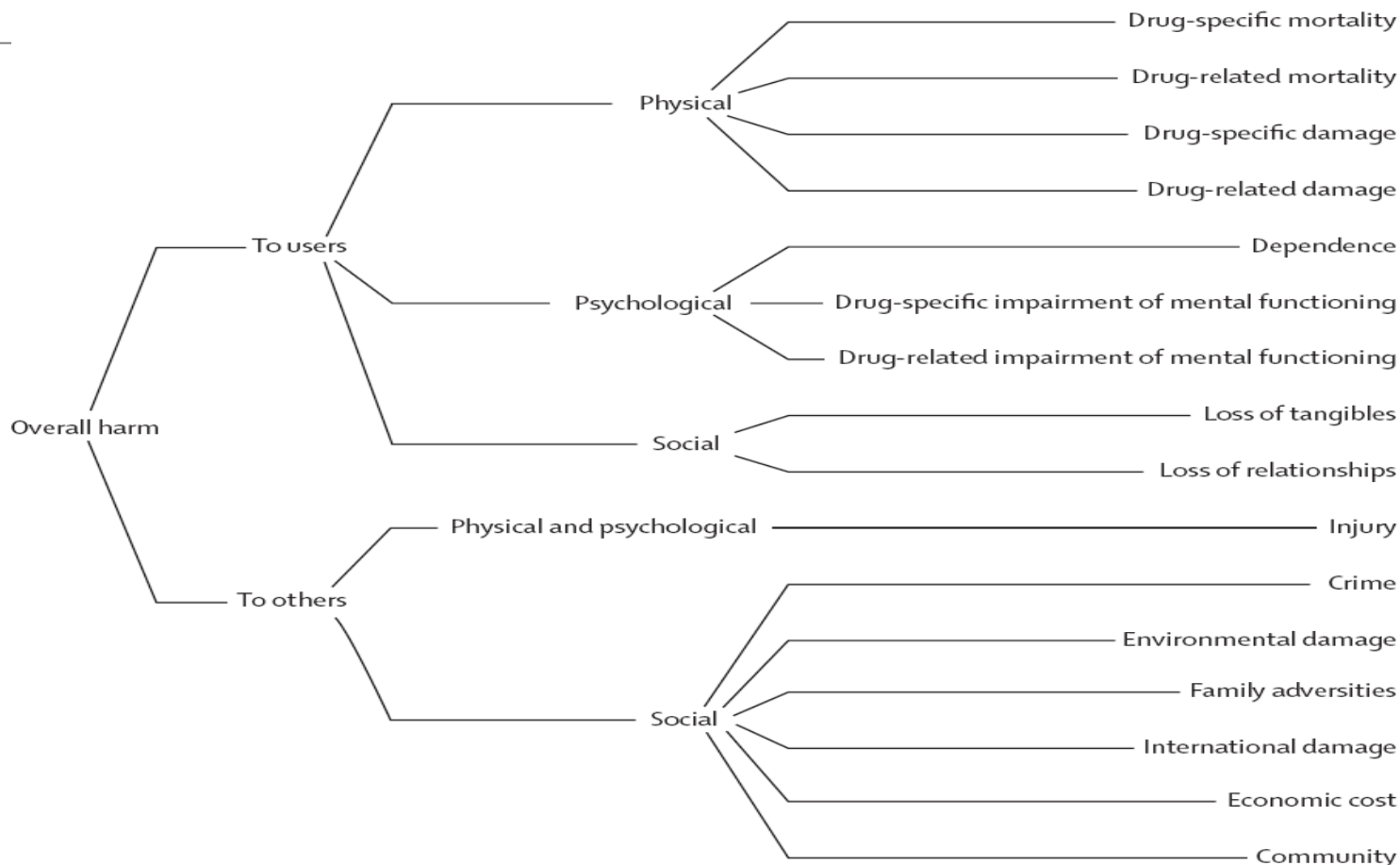


- Historique
- Epidémiologie
- Pharmacologie
- Effets et indications
- Effets secondaires
- Aspects addictologiques

« Danger » benzodiazépines



Classification séquelles





Sédation,
sommolence,
léthargie



Amnésie
antérograde,
confusion



Faiblesse
musculaire,
ataxie,
tr. démarche



Effets secondaires



Dépression
respiratoire
(application i.v.)



Effets paradoxaux



Dépendance
Sevrage

Benzodiazépines et grossesse



- Benzos et métabolites traversent placenta
 - Risque tératogène faible mais existant
- Risque postnatal
 - “floppy infant syndrome”
 - Sevrage nouveau-né

Réactions paradoxales: Manifestations

- Passages à l'acte soudains
- Souvent précédé par un événement de frustration ou de provocation
- Symptômes
 - Irritabilité
 - Comportement violent (désinhibition, agression physique, insultes)
 - Fort niveau d'anxiété
 - Réactions de rage, d'intolérance à la frustration
 - Altération de la vigilance
 - Amnésie antérograde

Réactions paradoxales

Epidémiologie

- Population générale < 1 %
- Patients traités pour tr. anxieux 6-20%
- > 50 % patients Borderline

Pharmacologie

- Toutes les benzodiazépines concernées
- A toutes les doses
- A tout moment du traitement
- ↓ activité sérotoninergique

Populations problématiques



Patients âgés

↓ métabolisme

Troubles cognitifs, amnésies

Myorelaxation, sédation →
chutes

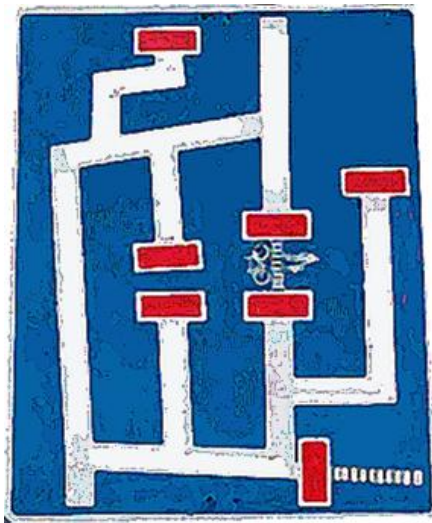


Patients avec addictions



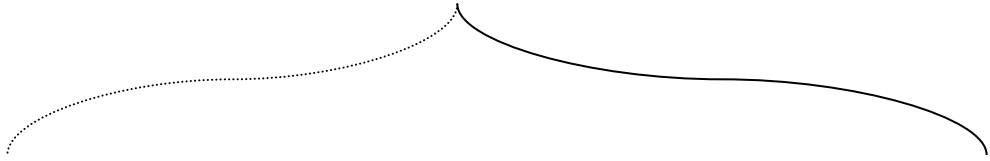
Patients avec tr. sommeil chronique

Plan



- Historique
- Epidémiologie
- Pharmacologie
- Effets et indications
- Effets secondaires
- Aspects addictologiques

Tolérance



Pharmacocinétique

↑ Élimination molécule

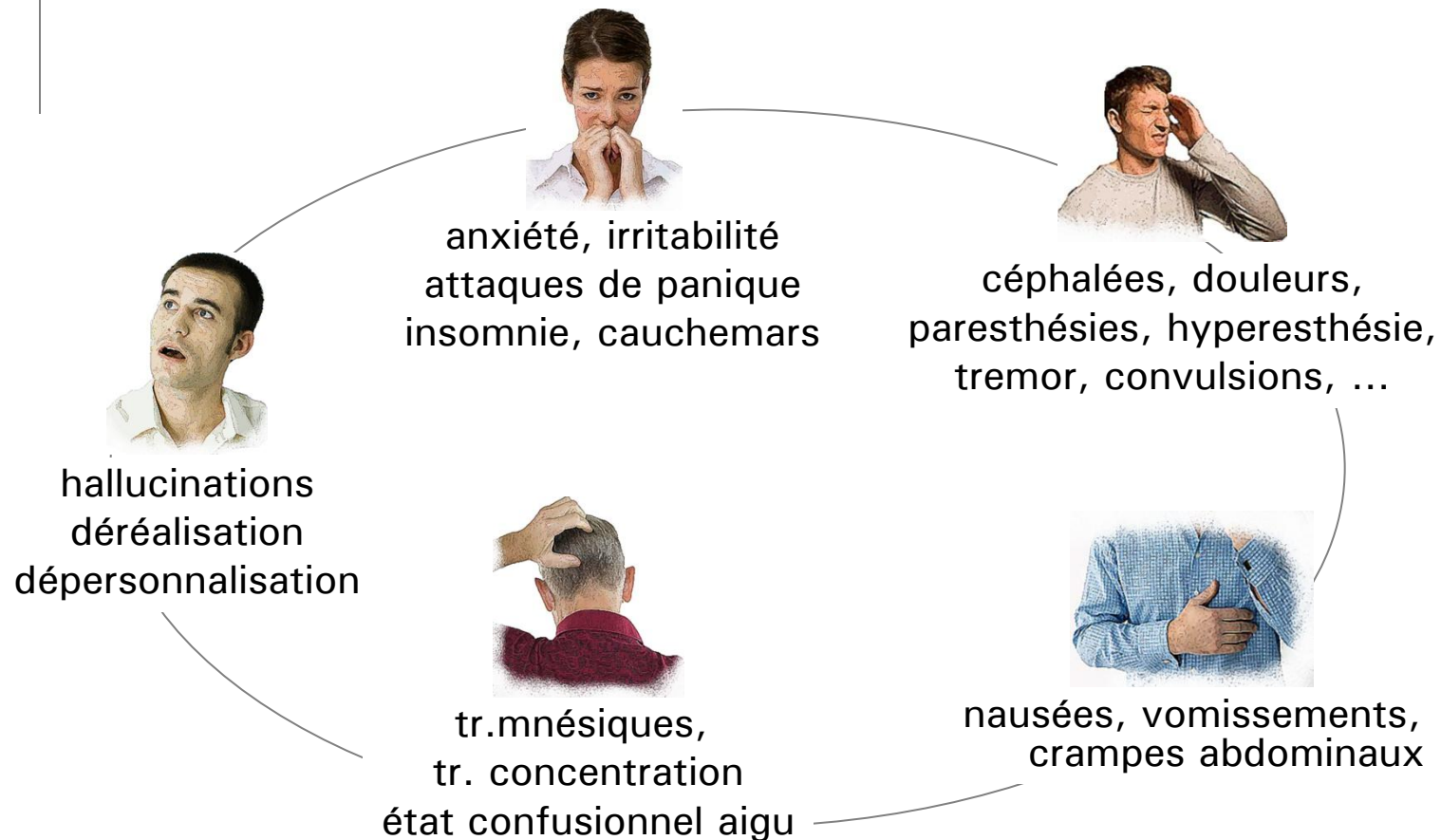
P.ex. induction enzymatique

Pharmacodynamique

↓ efficacité molécules

P.ex. désensibilisation récepteurs

Sevrage benzodiazépines



Sevrage de benzodiazépines

Les symptômes

- A $\frac{1}{2}$ vie moyenne et jusqu'à 1 semaine pour celles à $\frac{1}{2}$ vie longue.
- Durée 3-7 j lors du sevrage ou de la réduction importante.
- De leur importance dépend le succès du sevrage.
- Des symptômes subjectifs co-existent.

Etiologie des symptômes	Sevrage	Trouble anxieux
Début	Au cours de la première semaine	Après la première semaine
Évolution	Progression puis régression des symptômes sur qqs jours à 1-2 semaines	Progression et persistance
Durée	1 à 2 semaines	> 2 semaines
Symptômes particuliers	Photophobie, hyperacousie, myoclonie, delirium et convulsions	Spécifiques aux troubles anxieux (phobie, soucis, etc.)

Prédicteurs de la sévérité du sevrage

Variables pharmacologiques

- Hautes doses (Hauts taux plasmatiques)
- BZD de courte $\frac{1}{2}$ vie
- Prise ≥ 10 mg/j pendant plus de 6 mois (seulement les derniers 50%)

Variables individuelles

- ATCD d'attaques de panique
- Haut $\frac{1}{2}$ vie / pression
- Certains troubles (anxiété, dépression, dépendance, neuroticisme...)
- Comorbidité addictive (alcool/drogues)

Attention à bien différencier les symptômes de sevrage et une résurgence de symptômes de troubles anxieux => impact sur la suite de la prise en charge. Si trouble anxieux : ttt de fond par antidépresseur et psychothérapie

Symptômes discontinuation

- **Rebond**
 - Symptômes trouble traité, mais de façon accentuée
 - Typique pour substances à courte action
 - Dépend de dose
 - S'estompent après quelques jours pour se stabiliser au niveau pré-thérapeutique
- **Rechute**
 - Mêmes symptômes que pré-thérapeutique
 - Perdurent
- **Sevrage**
 - Au moins partiellement autres symptômes que ceux traités

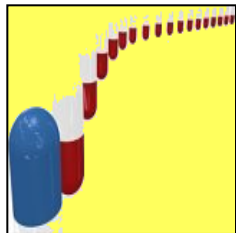
Utilisation inadéquate médicaments



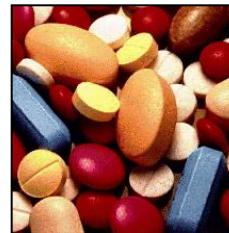
Dose inadéquate
(surdosage,
sous-dosage)



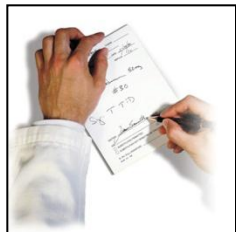
Prescription
manquée



Durée inadéquate
(trop long/trop court)



Combinaisons
problématiques



Hors indication



Monitoring
inadéquat

Utilisation problématique médicaments



« Prêt » médicaments par proches



Prise par anticipation
peur douleur, insomnies, angoisses



Utilisation récréationnelle



Combinaison avec l'alcool

Dépendance et mésusage

- Basse dose thérapeutique
- Haute dose thérapeutique
 - Tendance augmentation de dose jusqu'à anxiolyse
- Mésusage
 - Tendance augmentation au-delà d'anxiolyse
 - Ev. Recherche effets euphorisants
- Combinaison avec autres substances
 - Passage à conduites addictives

Utilisation prolongée benzodiazépines: facteurs risque



Trouble psychiatrique
(Dépression, trouble anxieux)



Maladie somatique
(Douleurs, troubles sensoriels, invalidités)



Stresseurs émotionnels/sociaux
(Deuil, pertes sociales, retraite, ennui, isolation)

Tolérance, dépendance

- Dépendance: 3 % des utilisateurs
- Pas de tolérance pour effets anxiolytiques

Auto-administration



Utilisation récréationnelle

Utilisation
multiples substances

Motif: euphorie

Doses supra-thérapeutiques
Dépendance haute dose

Plutôt rare



Utilisation quasi- thérapeutique

Utilisation long-terme sans
indication médicalement
acceptée

Motif: insomnie chronique

Doses « thérapeutiques »
Dépendance basse dose

Plus fréquent



Effet renforçateur chez sujets avec addiction

Griffiths et al., 1976; Bigelow et al., 1976; Griffith et al., 1979; Griffith et al., 1980; Healey & Pickens, 1983; Griffith et al., 1984; Roache & Griffiths, 1989; Troisi et al., 1993; Silverman et al., 1994; Mumford et al., 1995; Roache et al., 1995

Pas d'effet renforçateur chez sujets sans addiction

Johanson & Uhlenhuth, 1980; deWit et al., 1984; deWit et al., 1985; deWit et al., 1986; McCracken et al., 1990; deWit, 1991; Johanson & deWit, 1992; Roehrs et al., 1992; deWit & Doty, 1994; Chutuape & deWit, 1995; Roehrs et al., 1996; Roehrs et al., 1997

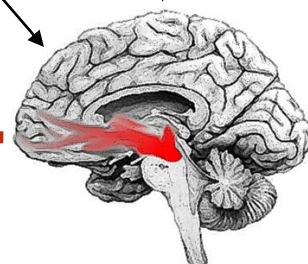
**Comportement
associé**



**Prise substance
addictive**



Corrélation
temporelle



Renforcement

Sevrage de BZD : différentes modalités

Diminution simple

- Diminuer de 10% la dose initiale toutes les 2 semaines, moins si symptômes de sevrage. Si dose > 30 mg de Diazépam ou équivalent, possibilité de réduire de 50% entre 2 et 4 semaines, puis réduction progressive de 10 %.

Diminution/substitution

- Substituer par une BZD de courte $\frac{1}{2}$ vie et plusieurs BZD par une seule molécule. L'oxazépam est une molécule de choix en addictologie.

Sevrage rapide

- Nécessaire dans certains cas : (voyage, projet de grossesse, travail, etc.). Nécessite un bon encadrement médico-infirmier, de préférence en milieu hospitalier.
- Substituer la molécule par son équivalent en oxazépam puis réduire selon les tableaux a et b ci-contre en annexe en tenant compte des symptômes de sevrage selon le score CIWA.

Sevrage abrupte

- Stopper toute prise de BZD d'un seul coup puis traiter les éventuels signes de sevrage. Réservé à des situations exceptionnelles de contre-indications aux BZDs. Il s'agit d'un ttt symptomatiques par d'autres psychotropes comme : carbamazépine, valproate, trazodone et imipramine.

a. Schéma pour sevrage de basses doses (consommation < 100 mg/jour d'équivalence oxazépam)

	08:00		12:00		19:00		22:00	
	Proposé	Appliqué	Proposé	Appliqué	Proposé	Appliqué	Proposé	Appliqué
Jour 1	15 mg		15 mg		15 mg		15 mg	
Jour 2	15 mg		15 mg		15 mg		15 mg	
Jour 3	15 mg		15 mg				15 mg	
Jour 4	15 mg						15 mg	
Jour 5							15 mg	
Jour 6								
Jour 7								
Jour 8								
Jour 9								
Jour 10								

b. Schéma pour sevrage de haute doses (consommation > 100 mg/jour d'équivalence oxazépam)

	08:00		12:00		19:00		22:00	
	Proposé	Appliqué	Proposé	Appliqué	Proposé	Appliqué	Proposé	Appliqué
Jour 1	30 mg		30 mg		30 mg		30 mg	
Jour 2	30 mg		30 mg		30 mg		30 mg	
Jour 3	30 mg		30 mg				30 mg	
Jour 4	15 mg		15 mg				30 mg	
Jour 5	15 mg		15 mg				15 mg	
Jour 6	15 mg						15 mg	
Jour 7							15 mg	
Jour 8								

Prescription de BZD: à savoir

Recommandations thérapeutiques

Benzodiazépines

- Bonne tolérance et peu d'interactions médicamenteuses.
- Peuvent créer une dépendance.
- Effets indésirables : extension de l'effet pharmacologique primaire : somnolence, fatigue, faiblesse musculaire, ataxie, vertiges, troubles de la coordination, amnésie antérograde (de fixation).
- Effets paradoxaux : présents surtout chez les enfants et les personnes âgées : excitation avec désinhibition, confusion.
- Surdosage : modéré = conséquences bénignes, intoxication grave = dépression des centres respiratoires => SI.
- Antagoniste : flumazénil.
- CI : patients dépendants à une autre substance, particulièrement OH ne devraient pas prendre de BZD. Contre-indications absolues : myasthenia gravis, SAOS sous CPAP non adhérent au ttt. Prudence chez les patients addicts, surtout OH (potentialise l'effet des BZD), les femmes enceintes et les personnes conduisant.
- Demi-vie : pas nécessairement le reflet de leur effet clinique.
- Forme galénique *expidet* : facilite la prise médicamenteuse mais pas la vitesse d'absorption digestive.
- Le choix de la molécule : selon le profil d'action et les éventuelles contre-indications.

Autres molécules anxiolytiques

- **Buspirone** : retirée du marché CH en 2010.
- **Bêta-bloquants** : ponctuellement efficaces, pour des situations précises.

Autres molécules sédatives – hypnotiques

Zolpidem

- dépendance possible, surtout si utilisation prolongée et posologie > à 1 cp/j.
- Contre-indications : idem BZD, CAVE chez patient souffrant d'insuffisance hépatique : réduire la posologie.
- Demi-vie : 2,5h.

Zopiclone

- Limitations : idem celles des BZD
- Demi-vie : 5h

Zaléplone

- Peu de risque de dépendance.
- Demi-vie : 1h
- Utilisation prolongée à 12 mois possible

Recommandation de prescription de BZD

Tableau des équivalences BZD

30 mg d'oxazépam (Anxiolit®) équivaut à :
10 mg de diazépam (Valium®)
1 mg d'alprazolam (Xanax®)
4.5 mg de bromazépam (Lexotanil®)
20 mg de clobazam (Urbanyl®)
0.5 mg de clonazépam (Rivotril®)
15 mg de clorazépate (Tranxilium®)
1,5 mg de flunitrazépam (Rohypnol®)
30 mg de flurazépam (Dalmadorm®)
2 mg de lorazépam (Temesta®)
10 mg de midazolam (Dormicum®)
20 mg de prazepam (Demetrin®)
20 mg de temazepam (Normison®)
0,25 mg de triazolam (Halcion®)

Avantages de l'oxazépam par rapport aux autres benzodiazépines :

- Elimination principalement par voie rénale
- Profil d'interactions pharmacocinétique très favorable.
- Demi-vie intermédiaire permettant d'ajuster la dose de façon flexible et d'éviter des phénomènes d'accumulation.

- **Une seule** benzodiazépine et analogues prescrite à la fois **et idéalement l'oxazépam**.
- Commencer par faibles posologies
- Envisager durée limitée (< 4 semaines)
Ev. traitement intermittent
Pas de rémission après 6 semaines → rémission sous BZD peu probable
- Eviter reconduction systématique ordonnance
- Alternatives ? Psychothérapie !
- Psychoéducation

Trouble panique :

- BZD pour 3-4 semaines associée à un ISRS ou ATC (Clomipramine) sur le long terme.

TAG :

- BZD POUR 3-4 semaines associée à un ISRS ou ATC.
Bêta-bloquants dans certaines situations spécifiques.

TOC :

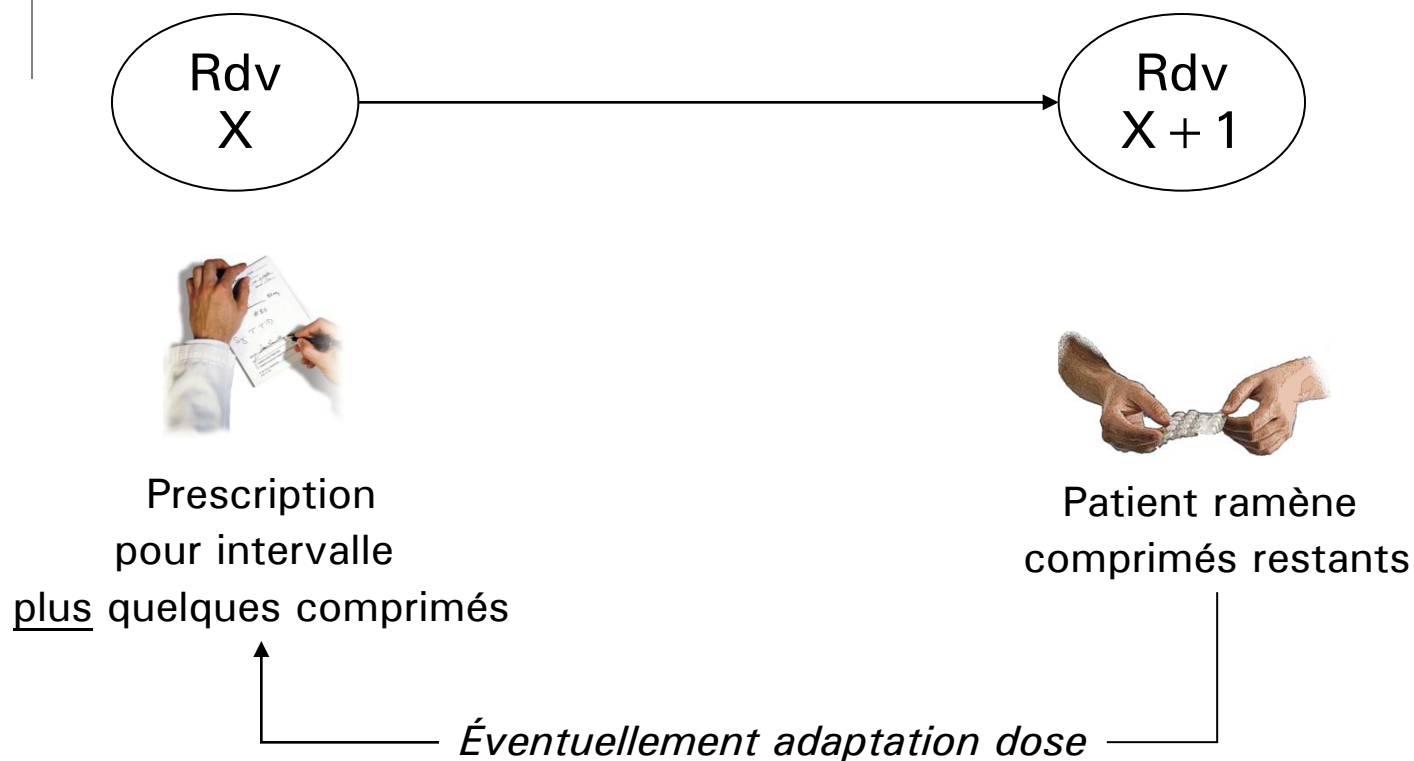
- ISRS ou ATC (Clomipramine ou Imipramine).
- Une ordonnance n'est jamais renouvelable ! Le patient doit avoir la quantité nécessaire jusqu'au prochain RDV où il apportera les comprimés en trop. S'il le patient ne le fait pas ou qu'on s'aperçoit qu'il en consomme plus que prévu : passer à une administration plus structurée (passage journalier dans le service ou semainier géré par la pharmacie).
- Si un sevrage de benzodiazépine est demandé par le patient, la première étape est de changer la molécule habituelle par de l'oxazépam selon les équivalences .

Choix de la méthode sevrage

Cochrane Review

- Sevrage progressif (sur $\geq$ 10 semaines) préférable au sevrage abrupt
 - ↓ drop-outs
 - Préféré par patients
 - Mais pas de différences concernant symptômes de sevrage
- Passage à benzo longue demi-vie pas d'avantages
- Pas d'intérêt à utiliser propanolol, dothiépine, buspirone, progestérone
- Carbamazépine pourrait être intéressant
 - Surtout chez patients avec doses $>$ 20 mg diazépam équivalence

Prescription contrôlée



4 questions initiales

- Indication ?
- Alternatives à la pharmacothérapie ?
- Risque de mésusage ?
- Durée ?

Conclusions

- Bilan efficacité / tolérance très bon
- Dépendance un problème majeur
- Conduites addictives un problème mineur ...
- Mais problème majeur dans population addict

Le PharmaKit

<http://www.hug-ge.ch/addictologie/formation-postgrade>

