

LES BENZODIAZÉPINES PRESCRITES

PRIMUM NON NOCERE

Voilà déjà plus de 60 ans que la première benzodiazépine a été synthétisée. Depuis, les indications de cette classe de médicaments se sont multipliées. Cependant, la vague de popularité des benzodiazépinés (tableau I) a provoqué un ressac d'innombrables effets néfastes. À l'ère des données probantes et des campagnes de sensibilisation sur la prescription judicieuse, où en sommes-nous ?

Louis-Christophe Juteau et Nicolas Demers

VRAI FAUX

1.	Les benzodiazépinés sont indiquées comme traitement de première intention de l'insomnie primaire chronique.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2.	Les benzodiazépinés sont recommandées en monothérapie de première intention contre certains troubles anxieux.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3.	Les benzodiazépinés peuvent être efficaces pour réduire les obsessions d'alcool et prévenir les rechutes.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4.	La dépendance physique aux benzodiazépinés survient après au moins six semaines de prise continue.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5.	L'option la plus sûre contre l'insomnie chez la femme enceinte est la prescription de faibles doses de benzodiazépinés sur une courte période.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6.	L'usage prolongé des benzodiazépinés par les personnes âgées cause des troubles cognitifs.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7.	Le sevrage des benzodiazépinés peut être calqué sur celui des autres substances agissant sur les récepteurs GABA, comme l'alcool et le GHB.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8.	L'hospitalisation des patients nécessitant un sevrage de benzodiazépinés est parfois indiquée.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

TABLEAU I

LES BENZODIAZÉPINES EN BREF

Description et mode de consommation

Comprimés ou capsules
Ingestion (prise intranasale ou intraveineuse rare)

Effets recherchés

Désinhibition, diminution de l'anxiété, sédation, aide au sommeil

Intoxication

Altération du jugement, de l'humeur et de la mémoire, dysarthrie, ataxie, incontinence, somnolence, léthargie, dépression respiratoire et décès (surtout en association avec d'autres déprimeurs du système nerveux central)

Sevrage

Céphalée, palpitations, sudation, myalgie, tremblements, nausées, diarrhée, insomnie, anxiété réactionnelle, agitation, psychose, convulsion, délirium

Tableau des auteurs.

Le Dr Louis-Christophe Juteau, omnipraticien, œuvre au service de médecine des toxicomanies du CHUM ainsi qu'au GMF-U Notre-Dame. Le Dr Nicolas Demers, omnipraticien, exerce au GMF-U de Verdun ainsi qu'à la Clinique communautaire de Pointe-Saint-Charles. Il est titulaire d'un diplôme de compétence avancée en médecine des toxicomanies de l'Université de Montréal.

1. LES BENZODIAZÉPINES SONT INDIQUÉES COMME TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DE L'INSOMNIE PRIMAIRE CHRONIQUE. FAUX.

La thérapie cognitivocomportementale de l'insomnie, à la fois efficace et sûre à court et à long terme, est en général recommandée comme seul traitement en première intention¹. En effet, cette approche a permis d'améliorer l'ensemble des mesures liées à l'insomnie (latence, réveil, qualité, etc.) chez les adultes, y compris chez les personnes âgées¹. Il est possible d'adapter ce traitement au contexte d'une consultation en cabinet, comme l'indiquent les D^{rs} Annie Vallières et Bernard Guay dans leur article intitulé : «Au-delà de l'ABC du traitement cognitivocomportemental de l'insomnie», paru en avril 2014 dans *Le Médecin du Québec*. Ce n'est qu'en cas d'échec du traitement initial non pharmacologique qu'un traitement médicamenteux pourrait être considéré.

Les preuves sont insuffisantes pour déterminer si les benzodiazépines apportent un quelconque bienfait dans le traitement de l'insomnie chronique. Une information à transmettre à nos patients sur la prise de benzodiazépines contre l'insomnie est que l'efficacité à court terme n'est pas synonyme d'efficacité à long terme. En effet, bien que les benzodiazépines puissent à court terme réduire modestement le délai d'endormissement et allonger initialement la durée totale de sommeil, la prise prolongée provoque une altération marquée de l'architecture normale du sommeil, notamment une diminution du sommeil profond et l'apparition d'une insomnie secondaire². De plus, l'amnésie antérograde, un effet des benzodiazépines, peut amener le patient à croire faussement qu'il a eu un sommeil sans réveil et à le rendre ainsi plus réticent à arrêter un traitement qui semble fonctionner en apparence. Bien que les benzodiazépines ne soient généralement pas recommandées contre l'insomnie, le témazépam à faibles doses (15 mg ou 7,5 mg chez les personnes âgées ou présentant une comorbidité) est la molécule la plus efficace par rapport à son degré d'innocuité. Toutefois, il ne devrait pas être prescrit pendant plus de deux semaines consécutives². De plus, la prise de benzodiazépines avec de l'alcool ou des opioïdes est à proscrire complètement étant donné l'augmentation synergique du risque de surdose pouvant mener rapidement à une dépression respiratoire et au décès.

2. LES BENZODIAZÉPINES SONT RECOMMANDÉES EN MONOTHÉRAPIE DE PREMIÈRE INTENTION CONTRE CERTAINS TROUBLES ANXIEUX. FAUX.

Il n'est pas rare que des patients qui prennent une benzodiazépine depuis longtemps nous mentionnent que c'est pour «leur anxiété», sans qu'ils prennent pour autant un antidépresseur. Pourtant, les benzodiazépines ne figurent plus dans les recommandations comme traitement de première intention des troubles anxieux depuis 1997. Dans les lignes directrices canadiennes sur la prise en charge des troubles anxieux, les

benzodiazépines ne sont jamais recommandées en monothérapie de première intention et doivent être utilisées uniquement comme traitement adjuvant de courte durée ou en deuxième, voire troisième intention³. Elles peuvent être prescrites comme traitement adjuvant temporaire, le temps qu'un ISRS devienne efficace dans les cas de trouble panique. Pour les phobies spécifiques, le traitement de première intention est la thérapie comportementale, mais les benzodiazépines peuvent être prescrites ponctuellement en prévision de certaines situations (ex. : IRM, visite chez le dentiste, vol d'avion). En ce qui concerne la phobie sociale et le trouble d'anxiété généralisée, les benzodiazépines ne sont recommandées qu'en deuxième intention et sur une courte période, compte tenu du peu d'effets sur les maladies concomitantes communes et du potentiel de mésusage et d'effets indésirables. Les études sur le recours au clonazépam contre le trouble obsessionnel-compulsif n'ont révélé aucun bienfait en monothérapie ni comme traitement adjuvant à la sertraline. Il en va de même des benzodiazépines contre le trouble de stress post-traumatique, qui vont même jusqu'à augmenter l'incidence lorsqu'elles sont administrées en prévention tout de suite après un traumatisme³. Bref, les benzodiazépines ne font pas partie du traitement usuel des troubles anxieux et devraient être évitées dans la mesure du possible. Autrement, elles sont à employer avec grande prudence, doivent être réservées aux cas réfractaires et être limitées à une utilisation de courte durée³.

3. LES BENZODIAZÉPINES PEUVENT ÊTRE EFFICACES POUR RÉDUIRE LES OBSESSIONS D'ALCOOL ET PRÉVENIR LES RECHUTES. FAUX.

Aucune donnée probante n'appuie le recours aux benzodiazépines pour maîtriser les envies impérieuses de consommer de l'alcool ou prévenir les rechutes. En fait, en agissant sur les mêmes récepteurs que l'alcool, les benzodiazépines pourraient provoquer une rechute ou entraîner une double dépendance. De plus, bien que les décès par dépression respiratoire causés seulement par les benzodiazépines soient relativement rares, l'association avec de l'alcool en augmente considérablement le risque⁴. Ainsi, une rechute d'alcool chez un patient qui prend des benzodiazépines pourrait se solder par un décès. Mieux vaut donc recommander un traitement de maintien de l'abstinence reconnu, comme la naltrexone ou l'acamprosate⁵ (voir l'article «Un autre sevrage d'alcool au cabinet!» dans *Le Médecin du Québec* de février 2009).

4. LA DÉPENDANCE PHYSIQUE AUX BENZODIAZÉPINES SURVIENT APRÈS AU MOINS SIX SEMAINES DE PRISE CONTINUE. FAUX.

Le développement d'une tolérance et l'apparition de symptômes de sevrage à l'arrêt sont présents chez près de la moitié des patients après un mois d'usage et peuvent survenir après une prise régulière pendant aussi peu que deux ou trois semaines chez des patients n'ayant jamais été exposés à cette molécule auparavant^{6,7}.



Quant au trouble de l'usage des benzodiazépines, différents facteurs de risque ont été signalés dans la littérature (*tableau II*⁸). Ces facteurs augmentent le risque de rechute après un sevrage graduel des benzodiazépines⁸.

5. L'OPTION LA PLUS SÛRE CONTRE L'INSOMNIE CHEZ LA FEMME ENCEINTE EST LA PRESCRIPTION DE FAIBLES DOSES DE BENZODIAZÉPINES SUR UNE COURTE PÉRIODE. FAUX.

Selon une revue récente de la littérature, la prise de benzodiazépines et d'hypnotiques non benzodiazépiniques à n'importe quel trimestre de la grossesse est associée à un risque accru d'accouchement avant terme, de césarienne, de bébé de faible poids à la naissance ou de bébé de petit poids pour l'âge gestationnel. Toutefois, le risque de malformation congénitale ne semble pas plus élevé⁹. En contrepartie, le recours ponctuel aux benzodiazépines pour mettre fin à un usage chronique d'alcool est plus sûr que la poursuite de la consommation d'alcool par la femme enceinte. Si l'arrêt brusque d'une consommation d'alcool chronique peut conduire à un décollement placentaire, à un accouchement avant terme ou à une détresse fœtale, le recours aux benzodiazépines sur une courte période pour le sevrage d'alcool semble relativement peu risqué¹⁰.

6. L'USAGE PROLONGÉ DES BENZODIAZÉPINES PAR LES PERSONNES ÂGÉES CAUSE DES TROUBLES COGNITIFS. VRAI.

L'association entre la prise de benzodiazépines et les troubles mnésiques et de l'attention est bien établie. Cependant, les études sont contradictoires quant à la relation causale et à la persistance des troubles cognitifs après l'arrêt des benzodiazépines. Une hypothèse plausible est que les benzodiazépines aient pu être prescrites pour traiter l'anxiété associée au prodrome de démence. Néanmoins, l'American Geriatrics Society a pris position contre la prescription de benzodiazépines aux personnes âgées en raison de l'augmentation du risque de chute, de fracture, de dépendance et de mortalité. Après ajustement pour tenir compte des facteurs de confusion, le risque annuel de décès demeure de 1,2 à 3,7 fois plus élevé chez les personnes âgées prenant des benzodiazépines que chez les autres¹¹.

7. LE SEVRAGE DES BENZODIAZÉPINES PEUT ÊTRE CALQUÉ SUR CELUI DES AUTRES SUBSTANCES AGISSANT SUR LES RÉCEPTEURS GABA, COMME L'ALCOOL ET LE GHB. FAUX.

Bien que les symptômes de sevrage soient semblables pour bien des substances psychoactives (*tableau D*), ils surviennent habituellement plus tardivement après l'arrêt des benzodiazépines. En outre, le risque de convulsion est plus grand. C'est la raison principale pour laquelle le sevrage des benzodiazépines est généralement plus long. L'autre raison est qu'un sevrage rapide sur une semaine, comme pour l'alcool ou le GHB, peut entraîner des symptômes importants souvent mal tolérés par le patient qui est alors susceptible de reprendre son médica-

TABLEAU II

FACTEUR DE RISQUE DU TROUBLE DE L'USAGE DES BENZODIAZÉPINES^{7,8}

Facteurs associés aux benzodiazépines

- ▶ Courte demi-vie
- ▶ Dose correspondant à l'équivalent de plus de 10 mg de diazépam par jour
- ▶ Usage régulier prolongé (plutôt que sur de courtes périodes)

Facteurs associés à la personne

- ▶ Trouble de l'usage de l'alcool ou d'une autre substance psychoactive
- ▶ Intensité élevée des symptômes de dépression, d'anxiété ou d'insomnie
- ▶ Présence de symptômes de somatisation ou de douleur chronique

Facteurs dont l'association est inconstante ou absente

- ▶ Jeune âge au début de l'usage
- ▶ Niveau d'éducation faible
- ▶ Sexe
- ▶ État matrimonial
- ▶ Occupation d'un emploi

ment. De plus, comme la molécule à cesser est la même ou fait partie de la même classe que celle qui est utilisée pour le sevrage, il est généralement facile de déterminer les doses à prescrire pour un sevrage sûr.

Au-delà du fait que la réduction de la dose doit être progressive et non soudaine, aucune méthode n'est supérieure à une autre. Certains auteurs suggèrent de passer à une seule benzodiazépine à longue demi-vie, comme le diazépam ou le clonazépam, à une dose équivalant à la précédente, mais répartie sur deux à quatre prises par jour pour réduire les symptômes de sevrage entre les prises⁷. Cette option est surtout intéressante lorsqu'il s'agit d'un médicament à très courte durée d'action, comme l'alprazolam, ou encore lorsque le patient prend plusieurs benzodiazépines en même temps. Il est suggéré de faire la prescription pour le sevrage en entier d'une durée de six à douze semaines, mais de prévoir un rendez-vous de suivi avec le patient après quelques semaines en cas de symptômes de sevrage importants. Il est alors possible de ralentir le rythme de diminution ou d'effectuer un plateau temporaire sans revenir en arrière.

Bien que du quart à la moitié des patients ne recommenceront pas à consommer des benzodiazépines à court terme après une simple ordonnance décroissante de benzodiazépines, un sevrage accompagné d'une thérapie cognitivocomportementale ciblant les motifs sous-jacents à la prise de benzodiazépines (anxiété ou insomnie) augmenterait cette proportion à 75% ou plus¹². Aucune pharmacothérapie n'est actuellement recommandée de manière générale pour faciliter le sevrage des benzodiazépines ou encore pour prévenir

la rechute, bien que la carbamazépine ou la prégabaline soit parfois employée en deuxième intention^{7,13}. Si un trouble psychiatrique concomitant est présent, son traitement pourrait favoriser le sevrage. De plus, certains cliniciens ont recours à un médicament sans risque de dépendance, tel que la doxépine ou la trazodone, pour traiter l'insomnie temporaire résultant du sevrage. Peu de données probantes appuient cependant cette pratique.

8. L'HOSPITALISATION DES PATIENTS NÉCESSITANT UN SEVRAGE DE BENZODIAZÉPINES EST PARFOIS INDIQUÉE. VRAI.

La majorité des sevrages de benzodiazépines sont effectués en externe. Toutefois, certains patients bénéficient effectivement d'une période de sevrage initiale sous supervision médicale, principalement ceux qui consomment les benzodiazépines qui ne leur étaient pas prescrites. Ces patients ont plus souvent une prise variable, prennent des doses élevées et mélangent fréquemment plusieurs benzodiazépines, ce qui rend difficile l'évaluation des doses nécessaires pour éviter un sevrage intense. De plus, les patients souffrant d'un trouble concomitant de l'usage de l'alcool ou des opioïdes posent un défi plus grand lors de la désintoxication et devraient être orientés vers des médecins experts en toxicomanie. De même, les patients ayant eu des convulsions lors d'un sevrage antérieur de benzodiazépines devraient être évalués dans un centre d'expertise avant toute nouvelle tentative de sevrage. Enfin, l'hospitalisation des femmes enceintes prenant de fortes doses de benzodiazépines peut servir à estimer directement la dose minimale nécessaire pour une diminution rapide de benzodiazépines sans symptômes de sevrage marqués afin d'assurer une réduction initiale plus importante de l'exposition du fœtus aux benzodiazépines¹⁴.

CONCLUSION

Bref, les benzodiazépines ne sont pas recommandées contre l'insomnie et devraient être réservées aux troubles anxieux réfractaires, car elles présentent des risques considérables de mésusage, de traumatisme, de troubles cognitifs et de mortalité. Chaque renouvellement d'une ordonnance de benzodiazépine constitue un moment privilégié pour en amorcer le sevrage et ainsi améliorer la santé et la survie de vos patients. Avant de prescrire: *Primum non nocere!* //

Date de réception: le 3 avril 2017

Date d'acceptation: le 20 mai 2017

Le Dr Louis-Christophe Juteau a été conseiller scientifique pour Indivior en novembre 2016. Le Dr Nicolas Demers n'a signalé aucun conflit d'intérêts.

CE QUE VOUS DEVEZ RETENIR

- ▶ Les benzodiazépines devraient être évitées si possible pour le traitement de l'insomnie et des troubles anxieux et ne sont pas indiquées pour le maintien de l'abstinence à l'alcool.
- ▶ La prise de benzodiazépines est associée à un risque accru de traumatismes, de troubles cognitifs et de décès.
- ▶ Le sevrage graduel des benzodiazépines sur une période de six à douze semaines, associé à une thérapie cognitivocomportementale de l'insomnie et de l'anxiété, est très efficace.

BIBLIOGRAPHIE

1. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA et coll. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2016; 165 (2): 125-33.
2. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD et coll. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2017; 13 (2): 307-49.
3. Katzman MA, Bleau P, Blier P et coll. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014; 14 (suppl. 1): S1. DOI: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1.
4. Cloos JM, Bocquet V. Benzodiazepines: known risks and recent data. *Rev Med Liege* 2013; 68 (5-6): 303-10.
5. Myrick H, Kranzler H, Ciraulo D et coll. Medication for use in alcohol rehabilitation. Dans: Ries R, Fiellin D, Miller S et coll., rédacteurs. *The ASAM principles of addiction medicine*. 5^e éd. Washington: Wolters Kluwer; 2014. p. 713-26.
6. Brett J, Murnion B. Management of benzodiazepine misuse and dependence. *Aust Prescr* 2015; 38 (5): 152-5.
7. Soyka M. Treatment of benzodiazepine dependence. *N Engl J Med* 2017; 376 (12): 1147-57.
8. Kan CC, Hilberink SR, Breteler MH. Determination of the main risk factors for benzodiazepine dependence using a multivariate and multidimensional approach. *Compr Psychiatry* 2004; 45 (2): 88-94.
9. Okun ML, Ebert R, Saini B. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212 (4): 428-41.
10. Bhat A, Hadley A. The management of alcohol withdrawal in pregnancy – Case report, literature review and preliminary recommendations. *Gen Hosp Psychiatry* 2015; 37 (3): 273. e1-3.
11. Markota M, Rummans TA, Bostwick JM et coll. Benzodiazepine use in older adults: dangers, management, and alternative therapies. *Mayo Clin Proc* 2016; 91 (11): 1632-9.
12. Baillargeon L, Landreville P, Verreault R et coll. Discontinuation of benzodiazepines among older insomniac adults treated with cognitive-behavioural therapy combined with gradual tapering: a randomized trial. *CMAJ* 2003; 169 (10): 1015-20.
13. Oulis P, Konstantakopoulos G. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepine dependence. *Expert Opin Investig Drugs* 2012; 21 (7): 1019-29.
14. Gopalan P, Glance JB, Azzam PN. Managing benzodiazepine withdrawal during pregnancy: case-based guidelines. *Arch Womens Ment Health* 2014; 17 (2): 167-70.

POUR EN SAVOIR PLUS

- ▶ Guay B, Morin C. L'insomnie – Quoi de neuf dans le DSM-5. *Le Médecin du Québec* 2014; 49 (9): 33-7.
- ▶ Dumont J. Diantre! Un autre sevrage d'alcool au cabinet! *Le Médecin du Québec* 2009; 44 (2): 43-9.