

75. Addiction aux médicaments psychotropes (benzodiazépines et apparentés)

Objectifs :

- **Repérer, diagnostiquer, évaluer le retentissement d'une addiction aux médicaments psychotropes (benzodiazépines et apparentés).**
- **Indications et principes du sevrage thérapeutique. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient**

Les benzodiazépines sont une famille homogène de médicaments présentant une structure chimique de base (figure 1) et des propriétés communes : elles sont anxiolytiques/hypnotiques, sédatives, anti-convulsivantes et myorelaxantes. Les différences entre les molécules sont liées à leur structure chimique et à des grandes variations pharmacocinétiques.

Elles sont utilisées dans :

- L'anxiété aiguë
- Le sevrage alcoolique
- La crise d'épilepsie
- L'insomnie

Les molécules hypnotiques apparentées (zolpidem, zopiclone) ont une structure chimique différente mais agissent sur le même récepteur GABA-A. Elles ont une demi-vie très courte et sont indiquées dans l'insomnie occasionnelle et transitoire.

Efficaces à court terme, elles ont un potentiel addictogène plus ou moins important selon les molécules. Elles peuvent être des agents de soumission chimique avec levée des inhibitions, perte de la capacité de jugement et amnésie résiduelle après la prise.

Leurs propriétés impliquent une attention particulière chez les personnes âgées particulièrement sensibles aux risques de chutes, confusion, troubles de la mémoire... La prise prolongée de benzodiazépines et des hypnotiques apparentés provoque également des troubles de la mémoire considérés comme facteurs favorisant des démences de type Alzheimer.

I. Données épidémiologiques

- Les benzodiazépines (BZD) et médicaments apparentés ("Z-drugs" : zolpidem, zopiclone) sont la troisième consommation après l'alcool et le tabac
- Les consommations commencent tôt, vers 14 ans, la moitié sans ordonnance, favorisées par l'entourage proche dont les parents (27%). Elle sont parfois associées à de l'alcool pour en majorer les effets, et prédominent là aussi chez les filles.
- Avec 3,8 millions de Français qui consomment régulièrement des médicaments psychoactifs, la France est l'un des pays européens qui en consomment le plus.
- La consommation de BZD prédomine chez les femmes (64%) et augmente avec l'âge : 33% des plus de 65 ans et 40-50% des plus de 80 ans en consomment, 22 % des consommateurs ont même recours à 2 BZD simultanément.
- La moitié des sujets est traitée pendant plus de 2 ans (avec ou sans interruption de traitement).
- Le temps d'utilisation annuel est respectivement de 3,9 et 5 mois pour les BZD hypnotiques et anxiolytiques chez les moins de 65 ans.

- les BZD font l'objet de prescriptions de longue voire de très longue durée (> 2 ans dans plus de 30% ; > 5 ans dans plus de 15%), notamment dans des contextes de plaintes somatiques et/ou sociales.
- Les médecins généralistes réalisent près de 90% de prescriptions.
- L'usage et le mésusage des BZD (surconsommation, voie d'administration non conforme, utilisation à des fins différentes de l'indication) sont aussi plus fréquents chez les consommateurs de produits illicites et dans certaines professions (voyages, travail de nuit, soignants, recherche de la performance...).
- Malgré ces chiffres, la prévalence de la dépendance médicamenteuse dans la population générale n'est pas connue en France.

II. Repérer le retentissement d'une addiction aux médicaments psychotropes

- La recherche d'antécédents personnels et familiaux d'addictions (avec et sans produit) et psychiatriques sont des éléments importants pour le repérage et le diagnostic
- Les traitements de longue durée et à fortes doses augmentent le risque d'addiction
- Certaines BZD sont plus addictogènes que d'autres, notamment celles de forte puissance et ayant un Tmax court (Tableau 1)

II.1. Trois types de population dépendante :

II.1.1. Les sujets dépendants à doses thérapeutiques

- Il s'agit d'une population majoritaire de sujets devenus involontairement dépendants suite à une prise prolongée de BZD (mois, années, parfois plus de 10-20 ans)
- Il s'agit plutôt de femmes âgées qui souffrent d'insomnie, d'anxiété (contexte de vieillissement, d'isolement, de troubles psychiques, somatiques douloureux ou autres troubles invalidants)
- Ces sujets ne parviennent pas à arrêter les BZD en raison de la réapparition des symptômes lors de la décroissance ou l'arrêt du traitement, notamment avec les hypnotiques.

II.1.2. Les sujets dépendants à doses très élevées

- Il s'agit d'une population minoritaire de sujets de 45-55 ans avec un usage de BZD souvent de plus de 5 ans
- L'installation est progressive et passe longtemps inaperçue
- Les BZD sont prises à visée anxiolytique, hypnotique ou pour d'autres motivations sur un terrain psychiatrique (trouble de la personnalité, trouble de l'humeur, trouble psychotique) et s'accompagne d'une tolérance qui favorise l'installation d'un cercle vicieux :
 - o symptômes insuffisamment corrigés et/ou réapparition des symptômes entre deux prises pour les BZD à demi-vie courte,
 - o mal-être à distance de la dernière prise du médicament,
 - o par peur d'en manquer, stock de BZD (sur soi, dans un sac, dans la voiture par exemple)
 - o demande insistante pour une BZD particulière, en réclamant des doses plus fortes
 - o difficultés à contrôler la consommation avec des doses supérieures aux doses préconisées ou prescrites (automédication excessive, voire surconsommation à des doses très élevées) souvent de manière compulsive
 - o besoin impérieux de consommer (craving)
 - o prise des médicaments de l'entourage, nomadisme médical et officinal, comportement de transgression avec vol ou de falsification d'ordonnance, voire achat dans la rue
 - o vie du patient rythmée voire ritualisée par l'obtention du produit et sa consommation
 - o conséquences importantes sur la santé et les autres domaines de la vie.

II.1.3. Les usagers de produits illicites

- Ils font un mésusage des BZD (dose, voie d'administration), souvent en association avec de l'alcool, des médicaments psychotropes, des drogues illicites
- Les BZD sont pris per os, par voie sublinguale voire comme les autres produits, broyés puis consommés par voie intranasale ou intraveineuse.

- Une perte du contrôle, un craving, une consommation compulsive quelles que soient les conséquences sont retrouvés

- Dans les 2 derniers groupes, hormis les effets hypnotiques et/ou anxiolytiques, les BZD sont consommées pour d'autres effets : euphorie, bien être, ébriété, désinhibition avec passage à l'acte plus ou moins délictueux.
- Les phénomènes d'accoutumance, surtout importants dans les deux derniers groupes de sujets dépendants, surviennent après quelques mois d'usage régulier.
- Ils concernent l'ensemble des propriétés thérapeutiques des BZD et conduisent à des escalades posologiques (plus de 50 fois la dose thérapeutique).
- Cette accoutumance est croisée avec celle de l'alcool, BZD et alcool agissant sur le récepteur GABA-A (mais sur des sites différents).

III. Diagnostic

III.1. Diagnostic du trouble addictif

- Les critères diagnostiques sont ceux des autres addictions (cf introduction)
- Le diagnostic peut être posé à l'aide des critères de la CIM-10 ou du DSM-5. Cependant, ils ne sont pas vraiment adaptés au groupe de sujets dépendants à dose thérapeutique. En effet, les phénomènes de rebond voire d'accoutumance existent en dehors de toute addiction.
- Dans cette population, l'utilisation de l'autoquestionnaire ECAB (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines) permet de mieux caractériser l'attachement excessif du sujet au médicament (Tableau 2).

III.2. Diagnostic des comorbidités

- La recherche d'une co-addiction (avec et sans produit), d'une comorbidité psychiatrique et d'un trouble du sommeil doit être systématique.
- Sur le plan addictif, le mésusage et la dépendance aux BZD sont fréquents (30-50%) chez les consommateurs de drogues illicites.
- Il existe une tolérance et une dépendance croisée avec l'alcool, mais la prévalence de l'usage, de l'usage nocif et de la dépendance aux BZD chez le patient alcoolodépendant n'est pas connue.
- Lors de la prise en charge, la réduction ou l'arrêt de la BZD doit faire rechercher un report de consommation sur un autre produit.
- Les BZD sont très prescrites chez les patients souffrant de troubles psychiatriques. Or l'existence d'un trouble psychiatrique favorise le développement d'une addiction. A l'inverse, l'addiction peut aggraver le trouble psychiatrique. L'existence de ce dernier doit conduire à plus de prudence lors de la réduction ou l'arrêt de la BZD (risque de recrudescence des symptômes). Il représente d'ailleurs un frein à la réduction ou à l'arrêt du traitement, et un risque supérieur de rechute. La persistance de troubles sévères du sommeil représente aussi un risque de rechute.

III.3. Evaluation du contexte environnemental

- Les facteurs environnementaux sont impliqués dans l'initiation de la consommation et la rechute.
- Ils peuvent contribuer à la poursuite des consommations et représenter un frein à la réduction ou à l'arrêt du traitement
- Le conditionnement opérant (environnement-comportement) favorise les rechutes, même plusieurs années après l'arrêt du médicament, lorsqu'un contexte particulier réactive son souvenir et son craving associé.
- L'environnement, classiquement délétère, peut être aussi protecteur, notamment lors de la prise en charge, à travers l'implication de l'entourage comme fonction d'étayage, supervision des prises médicamenteuses, délivrance quotidienne du traitement...
- L'évaluation environnementale est indispensable, et l'implication de l'entourage dans l'accompagnement représente un élément supplémentaire dans la mise en place et le maintien des nouveaux modes de fonctionnement du patient.

IV. Retentissement

- Les retentissements sont multiples, liés à une consommation chronique, à une surconsommation aiguë, ou à un sevrage.
- Environ 20% des effets indésirables graves sont des affections du système nerveux (confusion, coma...) et 15% sont des troubles psychologiques (désorientation, agitation, somnolence...).

IV.1. Conséquences liées à une surconsommation aiguë

- Il peut s'agir d'une simple surconsommation qui peut aller jusqu'à une intoxication médicamenteuse volontaire ou pas,
 - o responsable d'un coma voire d'une mort par dépression respiratoire,
 - o notamment dans un contexte de consommation compulsive, associée ou pas à d'autres produits psychoactifs (alcool, médicament, produit illicite).
- Un mésusage augmente le risque de mort par suicide
- 12% des décès par surdose d'une substance sont dus aux médicaments psychoactifs.

IV.2. Conséquences liées à une consommation chronique

- La dépendance médicamenteuse impacte dans de nombreux domaines (sanitaire, social, familial, scolaire et professionnel) :
 - o perte de motivation, réduction des activités
 - o désinhibition, prise de risque, impulsivité, accès de violence
 - o problèmes relationnels, échec aux examens, perte d'emploi
 - o accident du travail, accident de la route
 - o insomnie, anxiété, dépression, troubles cognitifs (attention, mémoire, fonctions exécutives)
 - o troubles respiratoires nocturnes, trouble de la vigilance
- Indépendamment de la dose, mais préférentiellement chez des personnalités impulsives, les BZD peuvent induire des comportements automatiques amnésiques eupraxiques ou dyspraxiques.
- Chez la personne âgée, les BZD majorent les risques de chute (notamment par atteinte de l'équilibre), de fracture, de détérioration cognitive, et de syndrome confusionnel.
- La consommation chronique de BZD est associée à un risque de maladie d'Alzheimer qui augmenterait avec la durée d'exposition (30% pour une prise quotidienne de 3-6 mois, > 60% si plus de 6 mois)

IV.3. Conséquences liées à un sevrage

Elles sont de 3 types :

- o rechute : réapparition des symptômes (anxiété, insomnie) préexistants avant la prise de BZD
- o phénomène de rebond : réapparition des symptômes préexistants mais de façon plus intense
- o syndrome de sevrage : tremblements, confusion, hallucinations, crises convulsives

- Les manifestations de sevrage surviennent chez 15-30% des consommateurs chroniques de BZD.
- Les convulsions concernent 2% des consommateurs chroniques, et surviennent indépendamment de tout antécédent de crise d'épilepsie, y compris chez des sujets traités à dose thérapeutique.
- Les symptômes apparaissent dès une réduction significative (environ 50%) de la dose initiale, et vont crescendo avec la poursuite de la baisse.
- Ils surviennent dans les 24 heures ou après 2 à 7 jours selon la demi-vie de la BZD, avec un pic d'intensité dans la première semaine.
- Les symptômes diminuent sur 2 semaines ou plus si la demi-vie est longue (Figure).

- Ces conséquences liées au sevrage représentent le principal obstacle à l'arrêt des BZD et sont à l'origine de 80-95% des rechutes
- Les facteurs prédictifs de sévérité du sevrage :
 - o traitement de longue durée (supérieure à 2 ans)
 - o rapidité du sevrage
 - o traitement à dose élevée
 - o prise d'une ou plusieurs BZD – usage de BZD à demi-vie courte
 - o comorbidité psychiatrique (anxiété, dépression)
 - o troubles cognitifs
 - o co-addiction (alcool, autres psychoactifs)

V. Indications et principes du sevrage thérapeutique. Argumenter l'attitude thérapeutique et planifier le suivi du patient

V.1. Principes du traitement

- La prise en charge dépend de la sévérité de l'addiction, des attentes du patient. Elle doit être planifiée, idéalement en période favorable.
- Le sevrage thérapeutique est réalisé le plus souvent en ambulatoire, ou si besoin lors d'une hospitalisation, selon la sévérité de l'addiction : dépendance à dose thérapeutique ou élevée, degré d'attachement aux BZD, perte totale du contrôle, consommations associées, conséquences médicales et/ou psychiatriques, terrain à risque, contexte social
- Les BZD sont utilisées principalement à visée symptomatique anxiolytique et/ou hypnotique. Pour proposer une prise en charge adaptée (réduction voire arrêt des BZD, prévention de la rechute), il faut identifier les causes de l'anxiété, de l'insomnie et des autres motivations de consommation.
- Comme n'importe quelle autre addiction, l'addiction aux BZD nécessite une prise en charge globale et multidisciplinaire pour éviter les complications de sevrage et prévenir la rechute
- Le patient, les soignants et l'entourage doivent être attentifs aux reports de consommation (alcool, tabac, autres médicaments, produits illicites, aliments, addictions sans produit...), et à l'aggravation des troubles psychiatriques.

V.2. Obligation réglementaire

- Tout médecin, dentiste ou sage-femme ayant constaté un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave d'un produit psychoactif (médicament, plante, etc... sauf alcool et tabac) doit le déclarer immédiatement (notification spontanée) au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP-Addictovigilance) du territoire où le cas a été constaté.
- Le pharmacien ayant eu connaissance d'un cas de pharmacodépendance grave ou d'abus grave de médicament, plante ou autre produit qu'il a délivré, doit le déclarer selon les mêmes modalités.
- Tout autre professionnel de santé ou toute personne dans le cadre de son exercice professionnel ayant eu connaissance d'un tel cas peut en informer le CEIP-Addictovigilance (*article R.5132-114 code de la Santé Publique*).

V.3. En pratique

- Le patient doit être parfaitement caractérisé concernant son addiction et ses comorbidités.
- La prise en charge ambulatoire nécessite que le patient soit motivé et observant.
- Il doit être informé des signes de sevrage, de leur caractère temporaire, et bénéficier :
 - o d'un accompagnement : conseils, entretien motivationnel, thérapie cognitivo-comportementale.
 - o d'un traitement étiologique des symptômes à l'origine de la consommation de BZD,

- d'une prise en charge d'un trouble anxieux, dépressif, d'un trouble du sommeil...
- Selon la BZD consommée, son nombre de comprimés quotidiens, sa durée d'action mais aussi selon la symptomatologie du patient, les raisons de sa consommation, les comorbidités associées et le contexte environnemental, il peut être proposé un sevrage progressif ou une approche substitutive.

V.3.1. Sevrage

- Différents schémas de réduction posologique sont proposés
- La réduction doit être progressive sur plusieurs semaines voire plusieurs mois, afin d'éviter des convulsions de sevrage.
 - elle est plus rapide lorsque le patient est hospitalisé.
 - elle est plus lente en cas de comorbidité (dépression, trouble anxieux...), de co-addiction (alcool...). Par exemple, réduction de 10% tous les 3 jours, 25% par semaine ou plus lentement de 10% toutes les 2 semaines.
- La réduction est adaptée aux symptômes du patient, en réévaluant régulièrement leur récurrence ou leur recrudescence :

- *signes sans gravité lors de la décroissance* : la dose est réaugmentée au palier antérieur puis diminuée plus progressivement.
- *signes sans gravité après l'arrêt* : la BZD ne doit pas être réintroduite car les symptômes sont transitoires. Le patient doit en être informé et soutenu dans sa démarche.
- *signes plus sévères ou persistants* : ils nécessitent une réévaluation et une prise en charge spécifique (dépression, trouble anxieux, trouble du sommeil...).
- *signes graves (confusion, convulsions...)* : ils nécessitent une hospitalisation et un traitement symptomatique

- Les transferts de dépendance sont systématiquement recherchés : reprise ou majoration de la consommation d'autres produits psychoactifs, compulsions alimentaires ; addictions sans produit.
- Chez les patients qui bénéficient d'un traitement de substitution aux opiacés (TSO) (buprénorphine haut dosage, chlorhydrate de méthadone) pour une dépendance aux opiacés (licites ou illicites), la consommation de BZD ou d'autres produits psychoactifs (alcool, cannabis...) peut témoigner d'un sous-dosage du TSO. Dans ce contexte, l'augmentation des MSO permet une réduction progressive voire un arrêt des BZD.

V.3.2. Approche substitutive

- Le principe de la substitution est de remplacer selon des équivalences de dose (tableau 1, données indicatives à adapter à chaque patient) une BZD ou apparenté à demi-vie courte ou moyenne par une BZD à demi-vie longue comme le diazépam (Valium®), ou très longue comme le prazépam (Lysanxia®), afin de limiter les fluctuations de concentration plasmatique.
- Puis en situation favorable (patient stabilisé, contexte propice), cette BZD est progressivement diminuée

V.4. Rôle des différents acteurs

- Le patient est le principal acteur de sa prise en charge. Son adhésion au protocole est un gage de succès.
- Selon la sévérité de l'addiction, la prise en charge peut impliquer différents partenaires dont le travail interactif en réseau permet au patient de tenir les objectifs : médecin traitant,

addictologue et autres spécialistes, pharmacien, voire médecin addictovigilant et médecin-conseil de la CPAM.

- Le pharmacien peut être impliqué dans une délivrance fractionnée.
- En plus de sa fonction d'étayage, l'entourage proche du patient peut aussi avoir un rôle de supervision et de délivrance fractionnée quotidienne du traitement.
- Si besoin, un protocole de soins peut être établi avec la CPAM (identification d'un seul prescripteur et d'une seule pharmacie pour la délivrance)

- L'indication du traitement par BZD doit avoir une durée maximale de prescription à la dose minimale efficace (4 semaines pour les hypnotiques et 12 semaines pour les anxiolytiques) incluant les phases de croissance et de décroissance posologique.
- Dès l'instauration du traitement, tout médecin doit expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt en raison des risques liés au traitement chronique.
- Au delà de ces durées, la balance bénéfice-risque doit être réévaluée, car une prescription prolongée qui ne respecte pas les indications médicales augmente le risque d'addiction.

V.5. Suivi

- Hormis un contact téléphonique qui permet au patient de joindre le médecin en cas de besoin, le patient doit être régulièrement revu en consultation, une semaine après la première diminution, puis à chaque diminution, par exemple toutes les 2 à 4 semaines, voire plus souvent en fonction du terrain et des symptômes.
- Ces consultations de suivi permettent d'évaluer l'adhésion au protocole, l'évolution des symptômes, des autres consommations, et de compter les comprimés non utilisés.
- Le suivi régulier doit se poursuivre au moins 6 mois après l'arrêt, le risque de rechute est élevé (27-87%) dans l'année qui suit l'arrêt.
- Si le patient ne parvient pas à se sevrer, il faut en comprendre les causes et encourager une nouvelle tentative.
- Toute diminution de consommation représente une première étape vers le sevrage complet, il faut la valoriser.
- Il existe des facteurs prédictifs d'un sevrage difficile (Cf IV.3) ou de reprise des BZD. Il faut les rechercher et les prendre en compte dans les soins proposés.

Facteurs prédictifs d'une reprise de BZD

- fortes doses de BZD, plusieurs BZD, BZD anxiolytique, autres consommations (médicaments psychotropes, alcool, drogues illicites)
- syndrome de sevrage sévère
- nombre de semaines nécessaires à l'arrêt
- mauvaise observance du traitement
- dépression, insomnie sévère
- mauvaise perception de l'état de santé

Tableau 1

	Equivalence 10 mg de diazépam	Tmax	demi-vie
- alprazolam (Xanax®)	0,5 mg	1-2h	10-20h
- clonazépam (Rivotril®)	0,5 mg	0,5-4h	20-60h
- loprazolam (Havlane®)	1-2 mg	1h	8h
- lorazépam (Témesta®)	1 mg	0,5-4h	10-20h
- lormétazépam (Noctamide®)	1-2 mg	3h	10h
- bromazépam (Lexomil®)	6 mg	0,5-1,5h	20h
- diazépam (Valium®)	10 mg	0,5-1,5h	32-47h
- clorazépate (Tranxène®)	10-15 mg	1h	30-150h
- prazépam (Lysanxia®)	10-20 mg	4-6h	30-150h
- zopiclone (Imovane®)	15 mg	1,5-2h	5h
- zolpidem (Stilnox®)	20 mg	0,5-3h	0,7-3,5h

Tableau 2

Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépine (ECAB)

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez. Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case "vrai" ; cochez la case "faux" dans le cas contraire. Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse "vrai" ou "faux", même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Nom du médicament concerné :

	vrai	faux
01. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
04. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
05. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
06. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
07. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
08. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer...	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
09. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Attribuer 1 point par réponse "vrai", sauf à la question 10 (1 point en cas de réponse "faux")

Score total (somme des points aux différents items). Un score ≥ 6 différencie les patients dépendants des non-dépendants avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 81%

Figure 1 : les benzodiazépines : une famille de médicaments homogène

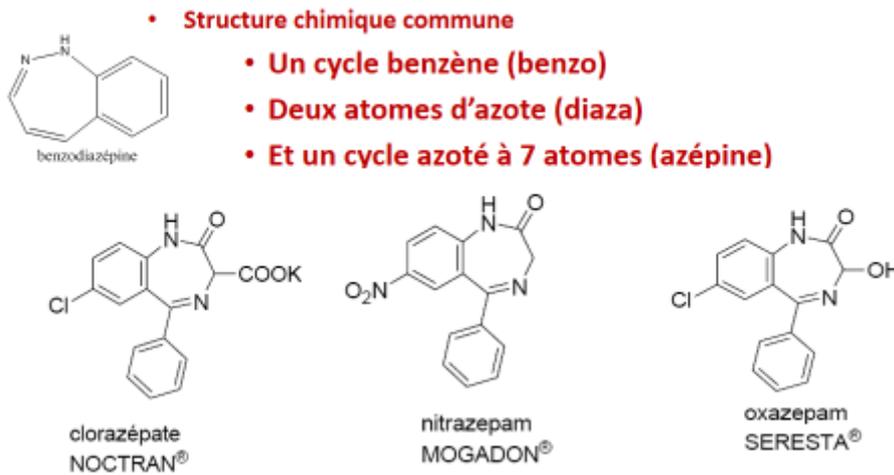


Figure 2 : évolution du sevrage benzodiazépinique

