

Diane Blais, B. Pharm. D.P.H. Louise Petit, B. Pharm

Benzodiazépines : dépendance et approche thérapeutique pour un retrait graduel

RÉSUMÉ

L'utilisation très répandue des benzodiazépines (BZD) dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie amène maintenant les cliniciens à s'interroger sur le potentiel de pharmacodépendance face à cette classe de médicaments.¹⁻³ En effet, on estime qu'au Canada, aux États-Unis et en Europe de l'Ouest, de 10 à 20 % des gens consomment des tranquillisants ou des hypnotiques (généralement des benzodiazépines). De ce nombre, 70 % sont âgés de 50 ans ou plus et 15 % d'entre eux consomment ces médicaments pendant plus de 12 mois.⁴⁻⁵ En 1980, Tyrer rapportait que 50 % des patients qui recevaient une ordonnance de benzodiazépines renouvelaient cette ordonnance sans consulter leur médecin.⁶ Dans cet article, nous examinerons brièvement la notion de dépendance, les facteurs de risque et les manifestations cliniques d'un syndrome de retrait aux benzodiazépines. Nous tenterons par la suite d'élaborer une approche thérapeutique rationnelle afin de faciliter l'arrêt de ces médicaments. (*Can Fam Physician* 1987; 33:2545-2548.)

Mots clés: benzodiazépines, pharmacodépendance aux benzodiazépines, retrait des benzodiazépines

SUMMARY

The extensive use of benzodiazepines in treating anxiety and insomnia makes clinicians ask themselves about the risk of addiction relating to these drugs.¹⁻³ Indeed, it is estimated that in Canada, the United-States, and Western Europe, between 10% and 20% of persons use tranquilizers or hypnotics (mostly benzodiazepines) during a one-year period. Of these persons 70% are 50 years of age or more. It has been noted that 15% of those persons have been using these drugs for more than 12 months.^{4,5} In 1980, Tyrer reported that 50% of the patients who receive a prescription for benzodiazepines renew that prescription without consulting their physician.⁶ In this article, the authors briefly review the dependency, risk factors and clinical signs resulting from withdrawal of these drugs. They also define a rational therapeutic approach to discontinuing their use.

Mme Petit est clinicienne en pharmacie communautaire, Lac Etchemin, Qué. Mme Blais, au moment de la rédaction était consultante au Service québécois Pharmacie, Université Laval, Québec. Mme Petit est clinicienne en pharmacie communautaire, Lac Etchemin, Qué. Adresser les demandes de tirés à part à : Diane Blais, Coordonnatrice adjointe, Service d'information pharmacothérapeutique de l'Outaouais, 501, Chemin Smyth, Ottawa, Ont. K1H 8L6

AU QUÉBEC, les benzodiazépines sont sans aucun doute parmi les médicaments les plus souvent prescrits. En 1985, les données de la Régie de l'assurance-maladie du Québec (RAMQ) concernant les remboursements effectués dans le cadre du programme de médicaments (touchant 1,3 million de personnes) mentionnent que plus de trois millions d'ordonnances de benzodiazépines ont été délivrées aux bénéficiaires. La consommation annuelle de benzodiazépines par bénéficiaire a presque doublée au cours des dernières années

passant de 1,22 ordonnances en 1976 à 2,36 ordonnances en 1985.⁷ Ce bref aperçu de statistiques nous incite à comprendre et analyser la situation actuelle afin de faire des interventions efficaces auprès des patients traités avec ces médicaments.

Pharmacodépendance aux benzodiazépines

La dépendance pharmacologique, telle que définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), se caractérise par une dépendance psycho-

logique et physique.⁸ On peut expliquer la dépendance psychologique des benzodiazépines par l'habitude du patient de consommer le médicament afin d'obtenir un effet bénéfique ou d'éviter un inconfort relié à son absence.^{1-4, 9} Cette habitude se reflète dans la pratique par le comportement du patient qui peut parcourir des distances toujours plus grandes pour s'assurer d'un approvisionnement adéquat de benzodiazépines.⁴ La dépendance physique est identifiée par la tolérance et l'apparition du syndrome de retrait suite à l'arrêt de la médication prise de façon chronique.^{1-4, 9}

La tolérance classique, manifestée par l'escalade des doses nécessaires pour atteindre l'effet désiré, n'est pas fréquente avec les benzodiazépines sauf chez des patients ayant une histoire de dépendance à d'autres médicaments (ex. : narcotiques ou alcool).^{1-4, 9-10} Plusieurs auteurs rapportent une diminution des effets anxiolytiques et hypnotiques des BZD après une période d'utilisation continue de trois à quatre mois.^{4, 11} Cette tolérance qui se développe avec des doses thérapeutiques semble reliée aux récepteurs des benzodiazépines.^{1-4, 10} D'autres études cliniques

sont nécessaires afin de confirmer cette hypothèse.

Depuis trois ou quatre ans, plusieurs auteurs rapportent des cas de dépendance physique caractérisée principalement par un syndrome de retrait spécifique aux benzodiazépines.^{1-4, 10, 12} Ce dernier semble très fréquent (27-45 %) suite à l'administration continue de doses thérapeutiques de BZD.^{1, 13, 14}

Facteurs de risque

L'utilisation de benzodiazépines de façon régulière pendant une période de trois mois ou plus favorise la dépendance pharmacologique.^{1-4, 10, 12} Cependant, cette dépendance peut apparaître plus rapidement, soit en quelques jours ou quelques semaines, particulièrement chez des patients déjà dépendants face à d'autres médicaments.^{4, 10} L'emploi de doses élevées, le choix d'une BZD à courte action de même que la personnalité du patient augmentent le risque de pharmacodépendance.^{1-4, 10} La notion de puissance élaborée par Fontaine et coll.¹⁵⁻¹⁸ amène ceux-ci à différencier les BZD par rapport à leur risque de produire la dépendance pharmacologique. La puissance des BZD (ex. : puissance élevée : lorazépam; puissance intermédiaire : diazépam; faible puissance : oxazépam) semble être fonction de leur affinité aux récepteurs, de leur efficacité clinique et de facteurs pharmacocinétiques variés.¹⁵⁻¹⁸ Bien que cette théorie semble intéressante et prometteuse, il apparaît important de préciser que des études cliniques contrôlées supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer de façon objective l'impact et les applications de ce nouveau concept.

Syndrome de retrait

Le syndrome de retrait aux benzodiazépines se manifeste d'une part par un « rebond » de l'anxiété ou de l'insomnie accompagné de symptômes physiques mineurs et d'autre part par de nouveaux symptômes spécifiques à l'arrêt des BZD (Tableau 1). Des symptômes physiques majeurs (tels que délire ou convulsions) sont peu fréquents; ils ont été rapportés suite à l'arrêt brusque de doses élevées de BZD associé ou non à l'arrêt d'autres médicaments induisant la dépendance.^{1-4, 10, 12-14, 19-21}

La sévérité du syndrome de retrait

dépend entre autres de la vitesse à laquelle sont cessées les BZD et de la pharmacocinétique du dérivé utilisé. Si l'arrêt est brusque et rapide, des symptômes de sevrage sont susceptibles d'être plus importants. Ces derniers semblent aussi plus sévères avec des BZD à courte demi-vie et sans métabolite actif. Le début des symptômes de retrait apparaît normalement une journée après l'arrêt de BZD avec une demi-vie courte ou intermédiaire (ex. : lorazépam) et trois à huit jours plus tard chez les patients utilisant une BZD à longue action (ex. : diazépam). Ce syndrome de retrait persiste pendant environ deux à quatre semaines; dans certains cas il peut continuer de façon intermittente pendant plusieurs mois.^{1-4, 10, 12-14, 19-21}

Approche thérapeutique face au retrait des benzodiazépines

La réussite de l'arrêt d'un traitement aux BZD dépend principalement d'une réduction graduelle de leur concentration plasmatique afin de minimiser ou d'éliminer la plupart des symptômes de sevrage. À cet effet, il est préférable lors du retrait, de remplacer une BZD à courte demi-vie par son équivalent ayant une longue demi-vie (ex. : diazépam). Un plan systématique de diminution des doses doit être établi en fonction de chaque patient.^{1-4, 10, 12-14, 19, 22, 23}

Étapes à suivre pour un retrait graduel des benzodiazépines^{10, 22-26}

- Discuter avec le patient de la nécessité d'arrêter ses BZD. Si le patient refuse, discuter à nouveau de la nécessité du retrait à chaque renouvellement d'ordonnance.
- Estimer la dose quotidienne prise par le patient et évaluer la dose corre-

Tableau 2
Doses approximativement équivalentes à 5 mg de diazépam pour un programme de retrait graduel aux benzodiazépines^{19, 26}

Alprazolam (Xanax®) :	0,25 mg
Bromazépam (Lectopam®) :	3 mg
Chlordiazépoxide (Librium®) :	25 mg
Clorazépate (Tranxène®) :	3,75 mg
Flurazépam (Dalmane®) :	15 mg
Lorazépam (Ativan®) :	1 mg
Nitrazépam (Mogador®) :	2,5 mg
Oxazépam (Serax®) :	30 mg
Triazolam (Halcion®) :	0,5 mg

Tableau 1
Symptômes associés au syndrome de retrait^{1-4, 10, 12-14, 19-21}

- Réactions « rebond » :
(souvent d'une intensité plus grande qu'avant le traitement)
 - anxiété
 - insomnie
 - irritabilité
 - difficulté de concentration
- Symptômes physiques mineurs :
 - tachycardie
 - tremblements
 - sudation
 - étourdissements
 - palpitations
 - tension musculaire, maux de tête
 - symptômes gastro-intestinaux (nausées, vomissements...)
- Symptômes spécifiques au retrait des BZD :
 - altérations visuelles et auditives
 - altérations du goût et de l'odorat
 - anomalies de perception du mouvement
 - dépersonnalisation, sensations d'irréalité
 - paresthésies
 - spasmes musculaires
 - perte d'appétit et de poids

spondante de diazépam selon la BZD utilisée (Tableau 2). Donner le diazépam en doses divisées.

- Préparer un programme de réduction graduelle des doses (Tableau 3) qui s'échelonne généralement sur une période de quatre à huit semaines. Il est recommandé de voir le patient une à deux fois par semaine afin de le soutenir dans sa démarche et de vérifier la présence de symptômes de retrait. Si tel est le cas, une réduction plus ou moins rapide peut être envisagée selon la personnalité et le choix du patient.

- Il est possible que les aspects psychologiques de la dépendance s'intensifient au moment de cesser complètement la médication. Conseiller alors au patient de diminuer graduellement la fréquence d'administration de sa dernière dose (ex. : à tous les jours, aux deux jours, aux trois jours).

- Les symptômes de retrait peuvent apparaître jusqu'à quatre semaines après la dernière dose de BZD. Il est donc suggéré de continuer à rencontrer le patient une fois par semaine au cours de cet intervalle de temps.

- Si le retrait est difficile à faire en milieu externe, le patient peut être référé en milieu hospitalier. Si cette tentative échoue également, retourner aux doses initiales de BZD et discuter à nouveau de la nécessité du retrait à chaque renouvellement d'ordonnance.

Tableau 3 Exemples d'un retrait graduel des benzodiazépines

Exemple A¹⁰:

Diazépam 10 mg 3 fois par jour (déjeuner-souper-coucher)

Diminuer de moitié la dose au souper (1^{ère} semaine)

Diminuer de moitié la dose au déjeuner (2^{ème} semaine)

Diminuer de moitié la dose au coucher (3^{ème} semaine)

Enlever la dose au souper (4^{ème} semaine)

Enlever la dose au déjeuner (5^{ème} semaine)

Enlever la dose au coucher (6^{ème} semaine)

Exemple B :

Diazépam 30 mg par jour

Réduire la dose quotidienne de 5 à 10 % à tous les jours ou à tous les deux jours;²² ou de 10 à 20 % à chaque semaine.¹⁹ En général, le pourcentage diminue à mesure que le retrait progresse (ex. : diminution de 10 %, 6 %, 3 %).

Médication alternative^{10, 22-25}

- Certains auteurs suggèrent l'utilisation à court terme des bêta-bloquants (ex. : propranolol pendant une à deux semaines) afin de diminuer les composantes somatiques du retrait. Ces médicaments peuvent atténuer les symptômes de sevrage tels que tachycardie et tremblements, mais ils ne préviennent pas leur apparition ni leur fréquence.

- Si l'insomnie est persistante et agaçante, des hypnotiques autres que les BZD peuvent être administrés temporairement (ex. : prométhazine 50 mg aux deux soirs pendant une à deux semaines).

- Le syndrome de retrait peut être associé à des épisodes de dépression. Bien que le seuil de convulsion soit diminué par les antidépresseurs, il est quelquefois nécessaire d'utiliser une telle médication chez des patients ayant des idées suicidaires.

- Les tranquillisants majeurs sont contre-indiqués (risque de complications : crises psychotiques, dyskinésie tardive).

- Les barbituriques sont aussi à éviter en raison des risques inhérents de dépendance et de toxicité.

Adjuvants psychologiques^{10, 22, 23}

- Tout en gardant un contact étroit avec le patient tout au long du sevrage, le clinicien peut lui suggérer diverses techniques psychologiques (ex. : relaxation, thérapie de groupe, thérapie familiale) en coordination avec son programme de retrait.

Conclusions

Bien qu'il n'existe aucune étude à long terme concernant le « suivi » d'un programme de retrait graduel, le taux de succès à court terme chez des patients volontaires varie de 88 % à 100 %. Environ un tiers de ces patients ne présente aucun problème après l'arrêt de la médication. Par contre, plusieurs recommencent à prendre des benzodiazépines. Certains patients, souvent plus susceptibles à des problèmes psychotiques ou présentant une histoire d'alcoolisme, ne bénéficient pas d'un programme de retrait aux benzodiazépines.²³

Quoique les benzodiazépines demeurent relativement sécuritaires au niveau de leur toxicité, le risque potentiel de dépendance et de syndrome de sevrage doit être considéré sérieusement par les professionnels de

la santé. La prévention devient donc une stratégie importante et préférable à un programme de retrait graduel des BZD suite à une pharmacodépendance.^{4, 10, 23} À cet effet, divers auteurs^{4, 10, 23, 27} suggèrent des conseils judicieux pour prévenir une dépendance aux benzodiazépines (Tableau 4). Les médecins et les pharmaciens peuvent ainsi s'assurer d'une utilisation plus rationnelle et plus sécuritaire des benzodiazépines en sensibilisant les patients aux risques d'une administration prolongée de ces médicaments et en les aidant lors du sevrage. ●

Remerciements

Nous tenons à remercier Joëlle St-Pierre, B. Pharm., D.P.H., Danièle Fournier, B. Pharm., D.P.H. et Marquis Nadeau, B. Pharm., M. Sc. pour leur collaboration ainsi que madame Thérèse Girard pour son assistance technique.

Références

1. Owen RT, Tyrer P. Benzodiazepine dependence. A review of the evidence. *Drugs* 1983; 25:385-98.
2. Lader M, Petursson H. Rational use of anxiolytic/sedative drugs. *Drugs* 1983; 25: 514-28.
3. Tyrer PJ, Seivewright N. Identification and management of benzodiazepine dependence. *Postgrad Med J* 1984; 60 (Suppl 2):

Tableau 4 Conseils pour la prévention d'une dépendance aux benzodiazépines^{4, 10, 23, 27}

- Ne pas prescrire de benzodiazépines aux patients avec une histoire de dépendance à d'autres médicaments, incluant l'alcool.
- Être prudent concernant la prescription de BZD chez des patients qui ont dans leur famille une histoire de dépendance à d'autres médicaments, incluant l'alcool.
- Considérer la possibilité d'interventions non pharmacologiques, particulièrement lors de désordres affectifs mineurs (décès, divorce...)
- Prescrire des BZD pour une durée limitée, soit une courte période (de 5 à 21 jours) à la dose la plus faible possible; suggérer une diminution graduelle par la suite.
- Expliquer clairement au patient le pourquoi de la durée limitée de l'ordonnance des BZD : possibilité de dépendance, de « rebond » de l'anxiété ou de l'insomnie à l'arrêt du traitement.

41-6.

4. Laux G, Puryear DA. Benzodiazepines—misuse, abuse and dependency. *Am Fam Phys* 1984; 30:139-47.

5. Menuck M. Unwanted effects of benzodiazepine tranquilizers. *Mod Med Canada* 1979; 34:1637-40.

6. Tyrer P. Dependence on benzodiazepines. *Br J Psych* 1980; 13:576-7.

7. Conseil consultatif de pharmacologie. Information médicament-capsules pharmacothérapeutiques. *Qué Pharm* 1986; 33:365-6.

8. World Health Organization. Expert committee on drug dependence, twentieth report. WHO Technical Report Series 1974;No. 551.

9. Edwards JG, Cantopher T, Olivieri S. Dependence on psychotropic drugs: an overview. *Postgrad Med J* 1984; 60 (Suppl 2):29-40.

10. Lennane KJ. Treatment of benzodiazepine dependence. *Med J Austr* 1986; 144:594-7.

11. Committee on the Review of Medicines. Systematic review of the benzodiazepines. *Br Med J* 1980; 280:910-2.

12. Petursson H, Lader MH. Withdrawal

from long-term benzodiazepine treatment. *Br Med J* 1981; 283:643-5.

13. Tyrer P, Owen R, Dawlin S. Gradual withdrawal of diazepam after long-term therapy. *Lancet* 1983; 1:1402-6.

14. Tyrer P, Rutherford D, Huggett T. Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *Lancet* 1981; 1:520-2.

15. Fontaine R. Mise à jour sur les benzodiazépines. Conférence présentée au : Congrès scientifique de la F.M.O.Q. : La psychiatrie démythifiée. Québec. 1986 Sept 18.

16. Fontaine R, Chouinard G, Annable L. Rebound anxiety in anxious patients after abrupt withdrawal of benzodiazepine treatment. *Am J Psych* 1984; 141:848-52.

17. Chouinard G, Labonté A, Fontaine R, et al. New concepts in benzodiazepine therapy: rebound anxiety and new indications for the more potent benzodiazepines. *Prog Neuro-Psychopharm & Biol Psych* 1983; 7:669-73.

18. Fontaine R, Annable L, Beaudry P, et al. Efficacy and withdrawal of two potent benzodiazepines: bromazepam and lorazepam. *Psychopharm Bull* 1985; 21:91-2.

19. Busto U, Sellers EM, Naranjo CA, et al. Withdrawal reaction after long-term

therapeutic use of benzodiazepines. *N Engl J Med* 1986; 315:854-9.

20. Mellor CS, Jain VK. Diazepam withdrawal syndrome: its prolonged and changing nature. *Can Med Assoc J* 1982; 27:1093-6.

21. Ashton H. Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *Br Med J* 1984; 288:1135-40.

22. Johnstone GJ, Parker WA. Practical management of benzodiazepine withdrawal. *Can Pharm J* 1983; 116:457-500.

23. Higgitt AC, Lader MH, Fonagy P. Clinical management of benzodiazepine dependence. *Br Med J* 1985; 291:688-90.

24. Marks J. Clinical management of benzodiazepine dependence (letter). *Br Med J* 1985; 291:1201-2.

25. Tyrer P. Clinical management of benzodiazepine dependence (letter). *Br Med J* 1985; 291:1507.

26. Harrison M, Busto U, Naranjo CA, et al. Diazepam tapering in detoxification for high-dose benzodiazepine abuse. *Clin Pharm Ther* 1984; 36:527-33.

27. Catalan J, Gath DH. Benzodiazepines in general practice: time for a decision. *Br Med J* 1985; 290:1374-6.

CYTOPROTECTIVE SULCRATE® (sucralfate)

PRESCRIBING INFORMATION

THERAPEUTIC CLASSIFICATION Gastro-duodenal Cytoprotective Agent

ACTIONS: Sulcrate® (sucralfate) exerts a generalized gastric cytoprotective effect by enhancing natural mucosal defence mechanisms. Studies conducted in animals and clinical trials in humans have demonstrated that sucralfate can protect the gastric mucosa against various irritants such as alcohol, aspirin, hydrochloric acid, sodium hydroxide or sodium taurocholate.

The action of sucralfate is non-systemic as the drug is only minimally absorbed from the gastrointestinal tract. The minute amounts of the sulfated disaccharide which are absorbed are primarily excreted in the urine.

INDICATIONS: Sulcrate® (sucralfate) is indicated for the treatment of duodenal and non-malignant gastric ulcer.

Sulcrate® is also indicated for the prophylaxis of duodenal ulcer recurrence.

CONTRAINDICATIONS: There are no known contraindications to the use of Sulcrate® (sucralfate). However, the physician should read the "WARNINGS" section when considering the use of this drug in pregnant or pediatric patients, or patients of child-bearing potential.

WARNINGS: Use in Pregnancy There has been no experience to date with the usage of Sulcrate® (sucralfate) in pregnant women. Therefore, Sulcrate® should not be used in pregnant women or women of child-bearing potential unless, in the judgment of the physician, the anticipated benefits outweigh the potential risk.

Pediatric Use Clinical experience in children is limited. Therefore, Sulcrate® therapy cannot be recommended for children under 18 unless, in the judgment of the physician, anticipated benefits outweigh the potential risk.

PRECAUTIONS: The following should be taken into account before treating patients with Sulcrate® (sucralfate):

Recurrence may be observed in patients after a successful course of

treatment for gastric or duodenal ulcers. While the treatment with Sulcrate® can result in complete healing of the ulcer, a successful course of treatment with Sulcrate® should not be expected to alter the underlying cause of ulcer disease.

Proper diagnosis is important since symptomatic response to Sulcrate® therapy does not rule out the presence of a gastric malignancy.

Drug Interactions Antacids should not be taken within half an hour before or after Sulcrate® intake because of the possibility of decreased binding of sucralfate with the gastro-duodenal mucosa as a consequence of a change of intra-gastric pH.

Animal studies have shown that simultaneous administration of Sulcrate® with tetracycline, phenytoin or cimetidine results in a statistically significant reduction in the bioavailability of these agents. In clinical trials, the concomitant administration of Sulcrate® reduced the bioavailability of digoxin. However, Sulcrate®, administered respectively 30 and 60 minutes before aspirin or ibuprofen, did not alter the bioavailability of these agents.

These interactions appear to be non-systemic and to result from the binding of Sulcrate® to the concomitantly administered drug in the gastro-intestinal tract. In all cases, complete bioavailability was restored by separating the administration of Sulcrate® from that of the other agent by 2 hours.

The clinical significance of these interactions is unknown. However, it is recommended to separate the administration of any drug from that of Sulcrate® when the potential for altered bioavailability is felt to be critical to the effectiveness of this drug.

ADVERSE REACTIONS: Very few side effects have been reported with Sulcrate® (sucralfate). They are mild in nature and have only exceptionally led to discontinuation of therapy.

The main complaint has been constipation in 1.7% of patients.

Other side effects reported included diarrhea, nausea, gastric discomfort, indigestion, dry mouth, skin rash, pruritus, back pain, dizziness, sleepiness and vertigo.

Help patients continue
ASA/NSAID regimens and
daily activities . . .



Help recurrence-prone
patients stay active
and ulcer free . . .

DOSAGE AND ADMINISTRATION: The recommended adult oral dosage of Sulcrate® (sucralfate) for duodenal and gastric ulcer is one tablet of 1 gram four times a day, one hour before meals and at bedtime, on an empty stomach.

For relief of pain, antacids may be added to the treatment. However, antacids should not be taken within 1/2 hour before or after Sulcrate® intake.

In duodenal ulcers, while healing with Sulcrate® often occurs within two to four weeks, treatment should be continued for 8 to 12 weeks unless healing has been demonstrated by X-Ray and/or endoscopic examinations.

In the case of gastric ulcers, an alternative treatment should be considered if no objective improvement is observed following 6 weeks of Sulcrate® therapy. However, patients with a large gastric ulcer that has demonstrated a progressive healing tendency may require a longer period of time of treatment.

For the prophylaxis of duodenal ulcer recurrence, the recommended dosage is one tablet of 1g twice daily, on an empty stomach.

AVAILABILITY: Each white, capsule-shaped, compressed tablet monogrammed Sulcrate® contains 1g of sucralfate.

To be kept and dispensed in a well-closed container. Bottles of 100 and 500 tablets.

PAAB PMAC

Product Monograph available on request.
®Reg. Trademark

NORDIC
NORDIC LABORATORIES INC.
Kirkland, Québec, Canada H9H 4M7