

# Assuétudes aux benzodiazépines et aux antidépresseurs

## *Drug dependence on benzodiazepines and antidepressants*

**P. Verbanck**

Institut de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, C.H.U. Brugmann

### RESUME

*Depuis plusieurs années, les concepts d'abus et de dépendance à des produits ont été profondément revus à la lumière de nouvelles connaissances issues des neurosciences, et, en particulier, la mise en évidence de l'existence de structures cérébrales spécifiques popularisées sous le nom de " circuit de récompense ". Les critères principaux d'abus et de dépendance sont aujourd'hui essentiellement les modifications comportementales induites par certaines substances, en particulier l'induction d'un comportement de recherche du produit et d'une perte de contrôle de sa consommation. L'induction d'une pharmacodépendance se traduisant par un syndrome de manque à l'arrêt du produit ne concerne en fait que certains de ces produits.*

*Eu égard à ces nouveaux concepts, il faut constater que les risques d'abus ou de dépendance envers des agents pharmacologiques comme les benzodiazépines ou les antidépresseurs sont manifestement rares, même si une pharmacodépendance s'instaure fréquemment lors d'un usage prolongé. Il faut toutefois souligner le risque d'utilisation non médicale de benzodiazépines chez des sujets ayant des antécédents de toxicomanie et/ou d'alcoolisme.*

*Rev Med Brux 2009 ; 30 : 372-5*

### ABSTRACT

*Since years, the concepts of drug abuse and drug dependence changed, due to new knowledge coming from the neurosciences. Specifically, the role of a brain structure called " reward circuit " was emphasized. Therefore, the diagnosis criteria for abuse and dependence on drugs are presently defined mostly from a behavioral point of view : both in animal models and in clinical situations, it was stressed the importance of drug-seeking behavior and of the loss of control of the consumption. The occurrence of a pharmacological dependence is in fact of concern for only some of addictive drugs.*

*According to these new criteria, dependence on benzodiazepines or antidepressants is certainly not frequent, even if withdrawal manifestations can occur after a long-term exposition. Furthermore, it is important to keep in mind the risk for non-medical use of benzodiazepines in persons with illicit drug use.*

*Rev Med Brux 2009 ; 30 : 372-5*

*Key words : drug dependence, benzodiazepines, antidepressants*

### INTRODUCTION

Depuis de nombreuses années, le potentiel d'abus des psychotropes est un important sujet de débat et de crainte. Ceci n'est pas surprenant si on considère que, parmi les premiers psychotropes utilisés, on compte les opiacés et l'alcool dont le pouvoir addictif n'est évidemment plus à démontrer. Les premiers somnifères " modernes " n'ont guère rassuré les cliniciens et les patients, puisqu'il s'agissait

essentiellement des barbituriques et du méprobamate dont les risques ont été rapidement perçus, y compris en termes de mortalité. C'est pourquoi l'apparition des benzodiazépines au début des années 60 a été porteuse d'un très grand espoir<sup>1</sup>, car ces composés apparaissaient comme très efficaces comme hypnotiques et comme anxiolytiques, tout en ayant un index de sécurité remarquable. Toutefois, leur potentiel d'abus a donné lieu à controverse après plusieurs années d'usage, comme remarquablement discuté par

Shader et Greenblatt<sup>2</sup>. Cette controverse, loin de s'éteindre, a donné lieu, au cours des dernières années, à des campagnes visant à limiter non seulement l'usage des benzodiazépines, mais aussi celui d'autres classes médicamenteuses comme les antidépresseurs. Il est utile de faire le point sur ces messages d'alerte qui ont parfois eu des conséquences inquiétantes comme l'arrêt brutal de médicaments pourtant prises à doses et dans des indications adéquates, ou la réticence à prescrire des psychotropes à des patients présentant pourtant des troubles anxieux ou des troubles dépressifs avérés. Dans cet article, nous nous efforcerons d'amener des éclaircissements sur les concepts d'abus et de dépendance aux psychotropes et sur le pouvoir addictif tant des benzodiazépines que des antidépresseurs.

## CONCEPTS D'ABUS ET DE DEPENDANCE

Jadis, la définition de l'abus et de la dépendance à une substance apparaissait comme simple. Elle mettait en avant l'apparition d'une tolérance envers les effets sédatifs du produit, avec comme conséquence une escalade dans sa consommation. De plus, après une utilisation prolongée, on considérait qu'il apparaissait toujours une pharmacodépendance se traduisant par un syndrome de manque souvent spectaculaire et dangereux. Rappelons que les psychotropes " historiques " étaient l'alcool, les opiacés et les barbituriques qui, de manière indiscutable, entraînaient chez le consommateur régulier une tolérance, une escalade des doses et une dépendance physique manifestes. Toutefois, ce modèle simple de la dépendance a été remis en question parce qu'on a observé que des produits comme la cocaïne ou les amphétamines, tout en ayant un pouvoir toxicomanogène manifeste, ne donnaient lieu ni à une tolérance, ni à une dépendance physique, du moins sous une acception traditionnelle. Ceci a eu pour conséquence d'orienter les recherches expérimentales concernant les assuétudes vers de nouvelles pistes qui ont mis en évidence l'importance de structures cérébrales aujourd'hui popularisées sous le nom de " circuit de récompense<sup>3</sup> ". La discussion détaillée de ces concepts est en dehors des buts de cet article, mais retenons que, tant sur le plan expérimental que clinique, on considère aujourd'hui que tous les produits susceptibles de donner lieu à abus et/ou dépendance activent ce circuit de récompense et ont, par cet intermédiaire, un " pouvoir renforçant ", c'est-à-dire induisent des sensations suffisamment agréables pour que l'individu qui les consomme en ait envie dans le futur. Lors d'une prise répétée, cet effet renforçant augmente progressivement en raison d'un processus neurocomportemental qui est appelé " sensibilisation comportementale<sup>4</sup> ". Sur le plan clinique, ceci a eu pour conséquence de reconceptualiser les notions d'abus et de dépendance à une substance ; les éléments principaux en sont l'apparition d'un comportement de recherche du produit qui devient de plus en plus un comportement privilégié par rapport à tous les autres, ainsi que d'une difficulté de plus en plus manifeste à contrôler la consommation<sup>5</sup>. Les phénomènes de

tolérance et de dépendance physique restent bien évidemment importants, mais ils ne concernent que certaines catégories et non la totalité des produits addictogènes.

## TESTS DU POTENTIEL D'ABUS D'AGENTS PHARMACOLOGIQUES

De nos jours, le potentiel d'abus de nouveaux candidats psychotropes est questionné de manière systématique et doit obligatoirement avoir été exploré pour qu'ils puissent être proposés dans la pharmacopée. Ceci a été rendu possible par le développement de modèles expérimentaux tant chez l'animal que chez l'homme.

Chez l'animal, plusieurs modèles comportementaux existent. Parmi les plus simples, on citera le modèle de " préférence de place " : on place l'animal dans une cage à deux compartiments et il reçoit en alternance un placebo dans un compartiment et la substance active dans le second. On observe ensuite le temps que l'animal passe respectivement dans chaque compartiment ; on peut en effet supposer qu'il passera plus de temps dans le compartiment associé à un stimulus agréable et moins dans un compartiment associé à un stimulus aversif. D'autres modèles plus complexes ont été mis au point, qui miment de manière fidèle la situation du toxicomane ; citons en particulier les modèles d'autoadministration du produit et les modèles de rechute après son interruption temporaire. Pour les lecteurs intéressés par le sujet, nous les renvoyons à l'excellent article de Kalivas *et al.*<sup>6</sup>.

Chez l'être humain, en plus des données épidémiologiques concernant l'usage problématique de certains médicaments, il existe également des tests de préférence comparant en double insu chez des volontaires les effets de candidats médicaments en comparaison avec un placebo<sup>7</sup>. Ces tests sont en général effectués chez des sujets sains puis ont aussi été réalisés chez des sujets ayant des antécédents d'assuétudes.

Enfin, tant chez l'animal que chez l'être humain, on recherche l'existence de réactions de manque après une administration prolongée.

C'est à la lumière de ces stratégies expérimentales que nous présenterons les données concernant les benzodiazépines et les antidépresseurs.

## SITUATION DES BENZODIAZEPINES

Pour le détail des données concernant les benzodiazépines, nous renvoyons le lecteur à l'excellente et exhaustive revue de Woods *et al.*<sup>8</sup>, ainsi qu'à la mise au point plus succincte de Longo et Johnson<sup>9</sup>.

En ce qui concerne les données épidémiologiques, elles sont unanimes pour mettre en évidence

le fait que les benzodiazépines sont en général consommées pendant de longues périodes<sup>10</sup>; toutefois, il faut considérer qu'elles sont souvent prescrites pour des affections chroniques comme l'anxiété, et fréquemment chez des personnes présentant sur le long terme des difficultés psychosociales. Il faut donc nuancer les conclusions d'usage problématique, d'autant qu'on a mis en évidence que, pour des personnes traitées pour anxiété, il n'y a pas d'escalade de doses, même sur le long terme<sup>11</sup>. Cette modalité de consommation est donc surtout inadéquate par une longueur de prise du médicament contraire aux recommandations qui sont faites ; chez des patients présentant un tel abus " chronique quasi-thérapeutique ", l'usage est surtout problématique parce qu'il augmente les risques de troubles de la mémoire, de chutes et de fractures chez la personne âgée, ainsi que d'apparition d'un syndrome de manque lors d'un arrêt non contrôlé du produit, par exemple à l'occasion d'une hospitalisation du patient<sup>12</sup>. Insistons encore sur les risques bien réels de ce syndrome de manque lors de l'interruption du traitement après un usage prolongé (plusieurs mois, le plus souvent), et cela même pour des doses qui semblent modérées. Ces manifestations peuvent être graves (crises d'épilepsie, delirium), mais se caractérisent toujours par la présence sur le long terme de manifestations anxieuses et d'une insomnie difficile à traiter.

L'usage récréatif de benzodiazépines est d'une tout autre nature<sup>13</sup>. Il concerne particulièrement l'usage de flunitrazepam (Rohypnol®) et de diazepam (Valium®) dans le but de se sentir " high " par des sujets typiquement de sexe masculin, entre 18 et 25 ans, souvent en association avec des psychostimulants, des opiacés ou de l'alcool. Ces personnes sont toujours dans un circuit de drogues illégales et, de fait, l'obtention de benzodiazépines se fait quasi toujours dans la rue. Sont particulièrement exposés les sujets sous méthadone et les toxicomanes injecteurs. Parmi les benzodiazépines, ce n'est certainement pas un hasard si le flunitrazepam et le diazepam sont particulièrement impliqués, car ils cumulent des propriétés permettant un accès rapide au niveau du cerveau de quantités importantes des produits : des présentations fortement dosées, une grande liposolubilité, et une affinité importante pour les récepteurs spécifiques identifiés dans le système nerveux. Il est intéressant de noter que, chez l'animal, les benzodiazépines ne semblent guère avoir de propriétés renforçantes positives, mais plutôt un effet aversif lors des tests de " préférence de place " et d'autoadministration ; la situation est totalement inverse si l'animal a été exposé au préalable à des substances réputées pour leur pouvoir toxicomanogène. Il faut donc conclure que le risque d'un usage non thérapeutique de benzodiazépines est présent de manière quasi exclusive chez des sujets ayant des antécédents de dépendance à d'autres substances ; la prescription de benzodiazépines à de tels patients est donc toujours un facteur de risque, même si elle peut être nécessaire, par exemple dans l'indication précise du sevrage alcoolique.

## SITUATION DES ANTIDEPRESSEURS

Tant les études réalisées sur l'homme que dans des modèles animaux mettent l'accent sur le fait que les antidépresseurs n'ont aucun pouvoir d'abus, à l'exception de substances dopaminergiques comme les inhibiteurs des monoamines oxydases de première génération et peut-être le bupropion (Wellbutrin®)<sup>14</sup>. Ceci est vrai aussi bien chez des volontaires sains que chez des sujets souffrant de psychopathologie, y compris chez les personnes dépendantes de drogues ou d'alcool. Ceci reste vrai pour l'usage de certains antidépresseurs comme hypnotiques du fait de leur pouvoir antihistaminique, comme la trazodone (Trazolan®) et la mirtazapine (Remergon®).

Toutefois, malgré cette absence de potentiel d'abus, l'arrêt brutal d'un traitement antidépresseur peut avoir pour conséquences des manifestations de manque parfois importantes<sup>15,16</sup>. Ces dernières peuvent se manifester pour toutes les catégories d'antidépresseurs, même si elles ont été le plus documentées avec les tricycliques<sup>17,18</sup>. Ce syndrome de manque se traduit le plus habituellement par des manifestations anxieuses, de l'irritabilité et des manifestations digestives (nausées, diarrhée). Plus rarement, on observe des troubles des perceptions (illusions, hallucinations). Enfin, on a observé de longue date que l'arrêt brutal d'un traitement antidépresseur peut induire un état maniaque, en particulier chez des sujets ayant des antécédents de bipolarité<sup>19</sup>. Le traitement de ce syndrome de manque nécessite le plus souvent la réinstauration du traitement antidépresseur et son arrêt ultérieur en observant une désescalade très progressive des doses<sup>20</sup>.

## CONCLUSIONS

Le potentiel d'abus et de dépendance associé aux benzodiazépines et aux antidépresseurs est largement surestimé si on s'en tient aux concepts actuels de pouvoir addictif de substances psychotropes. Toutefois, il ne faut pas méconnaître les risques liés à une interruption brutale d'un traitement par ces classes médicamenteuses, en particulier lorsqu'elles ont été consommées pendant de longues périodes. La situation est toutefois différente chez des sujets ayant des problèmes avec d'autres substances toxicomanogènes ; dans un tel contexte, un usage non médical de benzodiazépines peut facilement apparaître.

Le débat actuel sur une prescription abusive de psychotropes, en particulier d'anxiolytiques, d'hypnotiques et d'antidépresseurs, n'est toutefois pas sans fondement, car la banalisation de leur prescription et de leur usage mène à des consommations trop souvent dictées non pas par de réels syndromes psychiatriques, mais bien par la difficulté qu'ont de nombreux individus à s'adapter à des difficultés de vie. Dans ce contexte, la prescription trop libérale de psychotropes, même si chez le plus grand nombre des patients elle n'aura pas de conséquence visible sur la santé, induira chez beaucoup de personnes des

modalités d'adaptation au stress peu efficaces, car guidées essentiellement vers des comportements d'évitement plutôt que de résolution de problèmes.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Sternbach LH : The discovery of CNS active 1,4-benzodiazepines (chemistry). In : Pharmacology of Benzodiazepines. Usdin, Skolnick, Tallman & al., eds. London, Macmillan Press, Ltd., 1982 : 7-14
2. Shader RI, Greenblatt DJ : Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med* 1993 ; 328 : 1398-405
3. Koob GF : Drug of abuse : anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci* 1992 ; 13 : 177-84
4. Kalivas PW, Striplin CD, Steketee JD, Klitenick MA, Duffy P : Cellular mechanisms of behavioral sensitization to drugs of abuse. *Ann NY Acad Sci* 1992 ; 654 : 128-35
5. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth edition. American Psychiatric Association, 1994
6. Kalivas PW, Peters J, Knackstedt L : Animal models and brain circuits in drug addiction. *Molecular Interventions* 2006 ; 6 : 339-44
7. Griffiths RR, Bigelow GE, Ator NA : Principles of initial experimental drug abuse liability assessment in humans. *Drug Alcohol Dependence* 2003 ; 70 (Suppl 3) : S41-54
8. Woods JH, Katz JL, Winger G : Benzodiazepines : use, abuse and consequences. *Pharmacol Rev* 1992 ; 44 : 151-347
9. Longo LP, Johnson B : Addiction : Part I. Benzodiazepines – Side effects, abuse risk and alternatives. *Am Fam Physician* 2000 ; 61 : 2121-8
10. O'Brien CP : Benzodiazepine use, abuse and dependence. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 (Suppl 2) : 28-33
11. Farmsworth MG : Benzodiazepines abuse and dependence : misconceptions and facts. *J Fam Pract* 1990 ; 31 : 393-400
12. Griffiths RR, Johnson MW : Relative abuse liability of hypnotic drugs : a conceptual framework and algorithm for differentiating among compounds. *J Clin Psychiatry* 2005 ; 66 (Suppl 9) : 31-41
13. Ciraulo DA, Nace EP : Benzodiazepine treatment of anxiety or insomnia in substance abuse patients. *Am J Addiction* 2000 ; 9 : 276-84
14. Haddad PM : Do antidepressants have any potential to cause addiction ? *J Psychopharmacol* 1999 ; 13 : 300-7
15. Haddad PM : Antidepressant discontinuation syndrome. *Drug Safe* 2000 ; 24 : 183-97
16. Warner CH, Bobo W, Warner C, Reid S, Rachal J : Antidepressant discontinuation syndrome. *Am Fam Physician* 2006 ; 74 : 449-56
17. Garner EM, Kelly MW, Thompson DF : Tricyclic antidepressant withdrawal syndrome. *Ann Pharmacother* 1993 ; 27 : 1068-72
18. Tamam I, Ozpovraz N : Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome : a review. *Adv Ther* 2002 ; 19 : 17-26
19. Andrade C : Antidepressant-withdrawal mania : a critical review and synthesis of the literature. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65 : 987-93
20. Rosenbaum JF, Zajecka J : Clinical Management of antidepressant discontinuation. *J Clin Psychiatry* 1997 ; 58 (Suppl 7) : 535-7

### Correspondance et tirés à part :

P. VERBANCK  
C.H.U. Brugmann  
Institut de Psychiatrie et de Psychologie Médicale  
Place A. Van Gehuchten 4  
1020 Bruxelles  
E-mail : paul.verbanck@chu-brugmann.be

Travail reçu le 4 mai 2009 ; accepté dans sa version définitive le 29 mai 2009.