



Printemps de la médecine générale
Jeudi 24 avril 2025

La déprescription en psychiatrie et la problématique du syndrome de sevrage

Dr HUON Jean-François

Pharmacien clinicien – Maître de Conférences

CHU Nantes / Nantes Université



En partenariat avec :





Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Objectifs

- Savoir différencier un **sevrage** et une **rechute**
- Comprendre le **mécanisme pharmacologique** du syndrome de sevrage
- **Maîtriser une décroissance** pour éviter le syndrome de sevrage

Sources principales :

Deprescribing guidelines, Mark Horowitz & David Taylor (Wiley, 2024)

Deprescribing in psychiatry, Swapnil Gupta & Rebecca Miller (Oxford, 2019)



Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Le sevrage des médicaments psychotropes

- Deux conséquences négatives d'arrêter ou réduire :
 - la récidive
 - le sevrage
- Les symptômes peuvent être les mêmes :
 - vertiges, nausées, baisse de la concentration, irritabilité, agitation, tremblements, céphalées, fatigue...
- Mais aussi des symptômes psychologiques :
 - déprime, anxiété, insomnie, attaque de panique, troubles obsessionnels, suicide... → **confusion avec la récidive (par patients et cliniciens)**
- Toutes les classes sont concernées : BZD, gabaP, antipsychotiques, ATD,...
 - Environ 50 % des patients qui arrêtent les ATD souffriront de symptômes de sevrage
 - 32 à 42 % des patients qui consomment des BZD ne pourront pas arrêter à cause des ces symptômes
 - Les femmes sont plus fréquemment touchées



Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

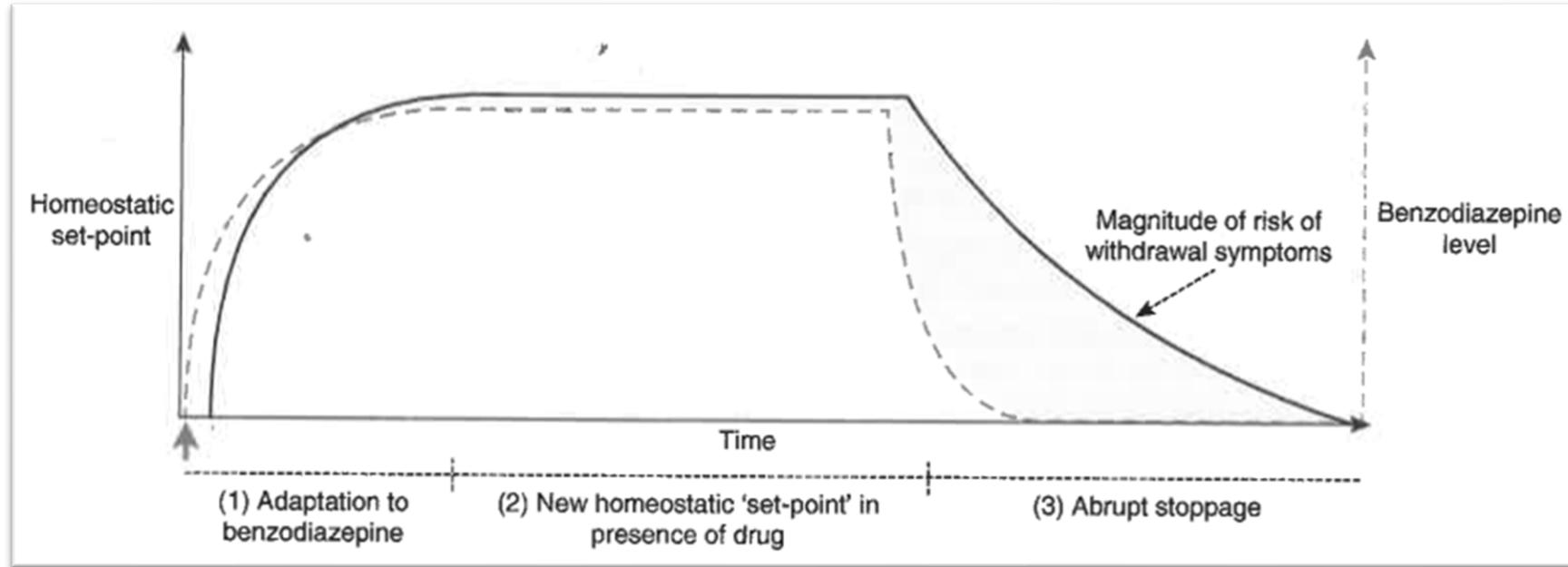
Physiopathologie des sd de sevrage

- Idée reçue :
 - « les symptômes de sevrage durent le temps que le médicament soit éliminé du système »
- Réalité :
 - le temps de sevrage est déterminée par la plasticité du système à retourner dans son état d'équilibre « pré-drogue ».



Printemps de la médecine générale

jeudi 24 avril 2025



En pointillé la concentration plasmatique du médicament, en trait plein le niveau de référence de l'équilibre du système (= ce à quoi s'attend le corps, comment il augmente ou diminue la quantité de récepteurs selon si le médicament est agoniste ou antagoniste...).

1 : **baseline** (introduction du médicament) : les niveaux plasmatiques augmentent, le système s'adapte.

2 : **plateau** : les niveaux plasmatiques et l'activation des récepteurs sont à l'équilibre (homéostasie du système).

3 : **arrêt brutal du médicament** : les niveaux plasmatiques diminuent à 0 très rapidement (exponentiellement selon la $\frac{1}{2}$ vie). Mais le système s'attend à autre chose et son adaptation se fait bien plus lentement que l'élimination du médicament : c'est cette différence qui cause un syndrome de sevrage. C'est pourquoi ces symptômes peuvent durer très longtemps, et qu'ils sont souvent plus importants pour des molécules à demi-vie courte.



Printemps de la médecine générale

jeudi 24 avril 2025

Symptômes de sevrage des BZD-Z

- Parfois aucun ! Parfois peu !
- Mais parfois sévères et durables...
 - Surtout si consommation chronique / > 1 an
 - Parfois symptômes pendant plus d'un an
 - Prolongé quand durent plus de 6 semaines.
 - « *BZD induced neurological dysfunction* » (BIND) : anxiété, déclin cognitif, dépression, insomnie, formication, faiblesse musculaire.
 - Peut apparaître sous formes intermittentes. Résolutif avec le temps.
- Peuvent survenir en quelques jours, mais aussi en plusieurs semaines
- Plus sévères et aigus pour **BZD ½ vie courte** (sevrage inter-dose...)
- **Anxiété / insomnie = sevrage** et non rechute (car la BZD n'a plus d'efficacité du fait de la tolérance)

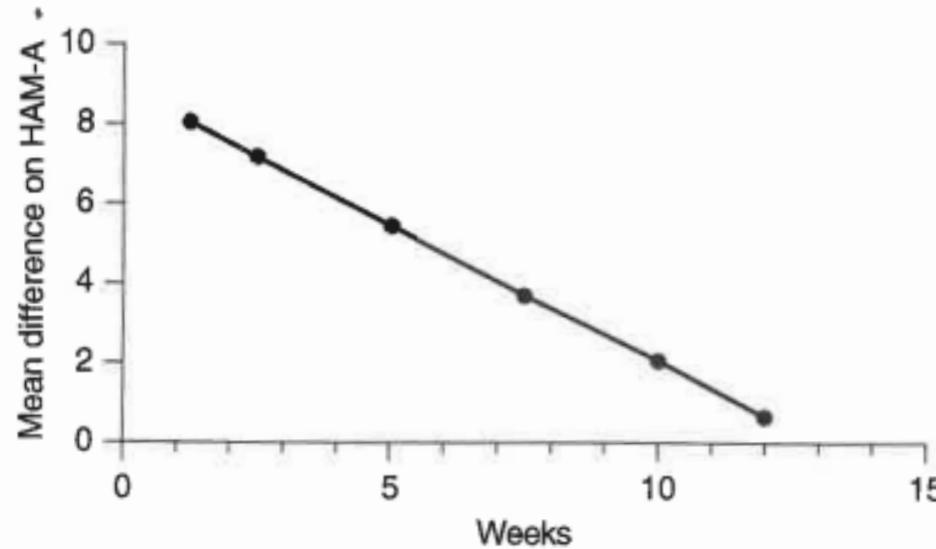
Facteurs de risque de la sévérité d'un sd de sevrage :

- Désescalade rapide
- Personne âgée
- Femme
- BZD à ½ vie courte
- Historique d'arrêt/reprise de BZD (voire d'autres médicaments psy)



La tolérance ? Vraiment ?

Efficacité à long terme quasi nulle : tolérance en 7 à 28 jours* +++ → prescription ne devrait pas dépasser 2 à 4 semaines



Méta-analyse : Mesure d'un score d'anxiété (HAM-A) chez patients atteints de TAG

Différence entre score sous BZD et score sans BZD :

- 8 à la 1^{ère} semaine (en faveur des BZD)
- 4 à 2 mois
- ~0 à 3 mois !



Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Le piège à éviter : confondre sd de sevrage et récidive

- Présence de symptômes distinctifs, souvent physiques mais parfois aussi psychologiques
 - **Si symptômes physiques (+/- psychologiques) = très forte suspicion de sevrage**
 - Ex : arrêt d'un ATD/anxiolytique → anxiété, baisse de moral, associées à nausées et vertiges = probabilité sd de sevrage > récidive d'épisode dépressif
 - Certains symptômes sont pathognomoniques du sevrage
 - coups de fouet électriques à la tête (« brain zap ») lors de mouvements latéraux des yeux / de la tête mais possibles au repos, accompagnées de vertiges, sensation de flottement.
 - akathisie (impossible de rester en place) qui peut être confondue avec troubles maniaques ou d'anxiété.
 - **Si symptômes psychologiques pas en accord avec la pathologie traitée**
 - Ex : à l'arrêt du médicament, patient(e) souffrant d'agitation et de panique alors que la condition traitée était un épisode dépressif et une perte d'appétit suite à un décès
 - Les symptômes de sevrage peuvent être nouveaux alors que la récidive rappellera des symptômes que l'on voulait initialement traiter : échanger avec le patient et écouter son ressenti (« cela ne ressemble pas du tout à quelque chose que je connais »...)
 - Mais parfois symptômes sevrage = symptômes récidive amplifiés (pic d'anxiété quand arrêt anxiolytique) → peut être appelé souvent « rebond ».



Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Le piège à éviter : confondre sd de sevrage et récidive

- **Réponse à la réintroduction**

- Le temps de résolution à la réintroduction du médicament est plus rapide en cas de sevrage (qq heures à qq jours) qu'en cas de récidive (décalé).
- Mais la réintroduction est moins efficace sur les symptômes de sevrage si elle est faite tardivement (en mois).
- Attention, la présence de troubles sévères et qui durent n'est plus spécifique d'une récidive, ils peuvent être un marqueur de sevrage.
→ Ce n'est pas parce que c'est sévère / prolongé que ce n'est pas un sd de sevrage !!!!
- Vigilance : les symptômes de sevrage (agitation, anxiété, baisse de moral, panique, obsessions, psychoses...) ne doivent pas être diagnostiqués comme une nouvelle condition psychiatrique amenant à l'ajout d'un nouveau médicament !



Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Décrire en toute sécurité

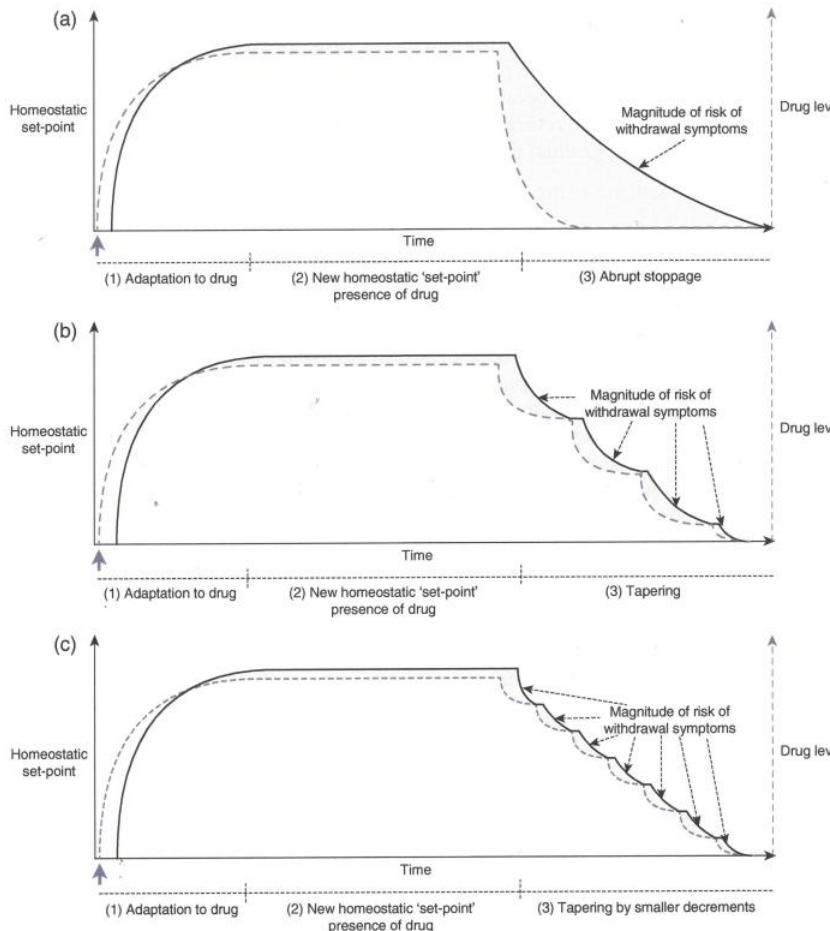
- Prise de décision partagée +++
- Modifier la réduction **en fonction des symptômes de sevrage** du patient
- Grands principes
 - Diminuer **progressivement** (sur plusieurs semaines ou mois)
 - Diminuer à un rythme que **le patient trouve tolérable**
- Se servir de la **pharmacologie**
 - Diminuer selon un **schéma hyperbolique** (pour que la réduction de dose soit de plus en plus faible alors que la dose totale diminue)
 - Diminuer jusqu'à des doses faibles avant d'arrêter pour que la diminution finale à 0 ne soit pas plus importante (en termes d'effets sur les récepteurs) que les diminutions précédemment tolérées.
- On va réfléchir à la 1^{ère} diminution (quelle dose), l'implémenter, évaluer les symptômes de sevrage potentiels, en déduire la prochaine réduction, et continuer avec cette méthode itérative.



Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Diminution progressive (*gradual tapering*)



- Déscription : décalage entre la concentration plasmatique que le corps « attend » et la concentration réelle.
→ diminuer par petites doses, en attendant assez avant chaque réduction pour que le cerveau s'adapte = ↓ sd de sevrage.
- Médicament à demi-vie longue = moins de risque (moins de décalage)
- De manière empirique, + de rechutes si le traitement est arrêté de façon abrupte *

* Gøtzsche PC, Demasi M. Interventions to help patients withdraw from depression drugs: A systematic review. Int J Risk Saf Med. 2024;35(2):103-116

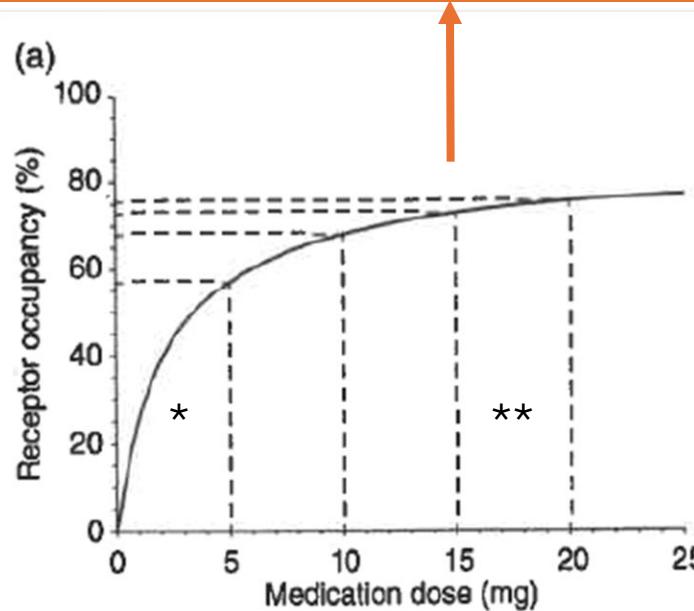


Printemps de la médecine générale

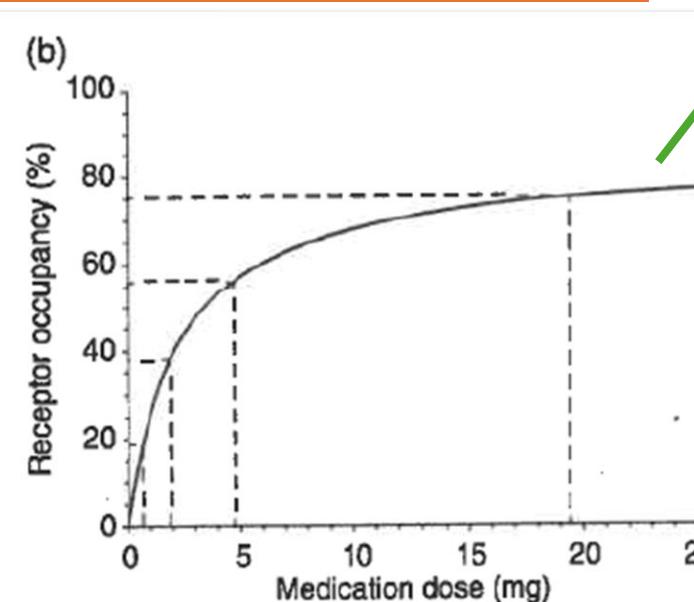
jeudi 24 avril 2025

Diminution hyperbolique

(a) si on fait une réduction linéaire des doses (20 puis 15 puis 10 puis 5 mg puis 0), on a une énorme chute de l'effet sur les récepteurs d'un coup (80 % puis 75 % puis 67 % puis 58 % puis 0 !)



(b) pour obtenir une réduction **uniforme** de l'effet sur les récepteurs (passage de 75 % à 55 % à 35 % : -20 points à chaque réduction), il faut une réduction **hyperbolique** des doses (20 puis 5 puis 2 puis 0,6).



Loi de l'action de masse :

- * Quand peu de PA est présent au site d'action, une petite augmentation du PA entraîne de larges effets.
- ** Quand il y a beaucoup de PA, les récepteurs sont saturés et l'effet moindre si l'on augmente la dose.

Figure 1.4 Linear versus hyperbolic tapering (a) Linear reductions of dose cause increasingly large reductions in effect on receptor targets, possibly associated with more withdrawal effects. (b) 'Even' reductions of effect at target receptors requires hyperbolic dose reductions. The final dose before stopping will need to be very small so that this step down is not larger (in terms of effect on the brain) than previous reductions.



Printemps de la médecine générale

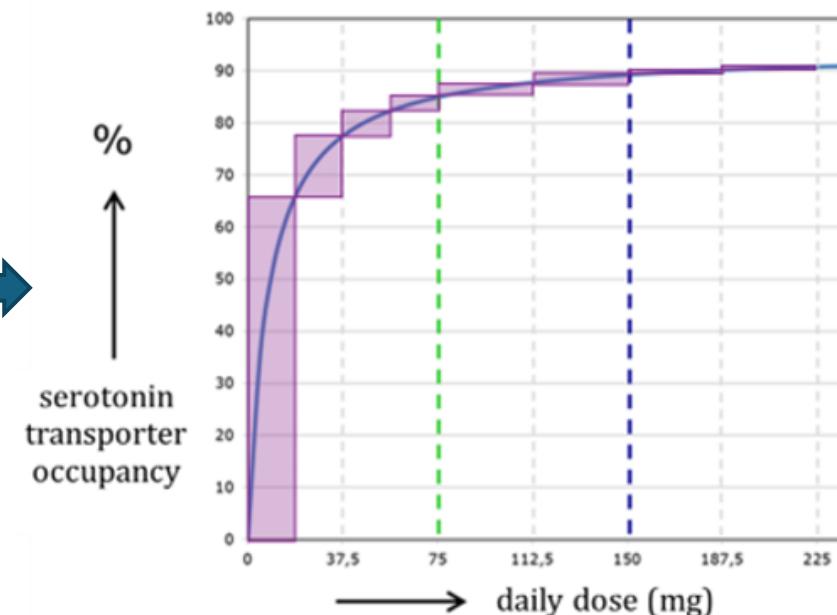
jeudi 24 avril 2025

Exemple de la venlafaxine

37,5 à 375mg/j

tapering schedule

- step 1: 225 \Rightarrow 188
- step 2: 188 \Rightarrow 150
- step 3: 150 \Rightarrow 113
- step 4: 113 \Rightarrow 75
- step 5: 75 \Rightarrow 57
- step 6: 57 \Rightarrow 38
- step 7: 38 \Rightarrow 19
- step 8: 19 \Rightarrow 0



Si l'on suit ce schéma de désescalade :

la dernière étape (step 8) entraîne une **diminution abrupte de 65 % de l'occupation des récepteurs 5HT !**

Donc il faut aller de moins en moins vite +++



Printemps de la médecine générale

jeudi 24 avril 2025

La problème...

Comment avoir accès à ces doses de plus en plus faibles ?

...quand même le $\frac{1}{4}$ d'un comprimé est une dose forte en fin de désescalade (encore une forte occupation des récepteurs d'après la cinétique)



Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Faire des « petites doses » en pratique

- **Utilisation de formes liquides**

- Diazépam, Prazépam
- Possible d'utiliser seringues plus petites que celle fournie par le laboratoire → former le patient
- En fin de désescalade, possible de devoir diluer la suspension/solution.
 - A préparer extemporanément
 - Ex : diluer 0,5ml de diazépam 5mg/ml avec 4,5ml d'eau → solution à 0,5mg/ml

- **Effectuer des préparations magistrales**

- Pharmacie avec préparatoire
- « *Tapering strips* »
- Remboursement par CPAM
 - A ce jour, jamais de blocage, même si ça grince dans certaines régions.





Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Faire des « petites doses » en pratique

- **Ecraser des comprimés et les dissoudre**
 - Pour galénique non particulière (impossible pour enrobé, gastro-résistant, LP...)
 - Goût peut être amer
 - **Pas d'impact sur la pharmacocinétique** (recos FDA et RPS) à part pic plus rapide (pas de phase de désintégration, absorption plus rapide)
 - Certains cp sont dispersibles (peut prendre plusieurs minutes)
 - Attention : BZD peu solubles donc suspensions et non solutions ! → **mélanger / secouer +++** pour favoriser dispersion homogène avant mesure du volume.
 - Si pas de données de stabilité : administrer sous 1h, jeter le reste
 - A montré une efficacité pour une bonne désescalade (Wright, Steven L., 'Benzodiazepine Withdrawal: Clinical Aspects', *The Benzodiazepines Crisis* (New York, 2020))
- **Utiliser un coupe-comprimé (pour les premières étapes)**
- **Sauter des prises, alterner jours**
 - Non recommandé si BZD qui n'a pas une $\frac{1}{2}$ vie longue (et encore)
 - Il vaut mieux donner petite dose chaque jour que dose normale un jour sur deux
 - Entraîne sd de sevrage



Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Switch vers une BZD à demi-vie longue

- Pas de recommandation stricte
 - Revue Cochrane : pas d'évidence que c'est + ou - efficace
- Théorie : $\frac{1}{2}$ vie longue = variations plus graduelles des concentrations plasmatiques = moins de sd de sevrage.
 - Intéressant chez patients qui ressentent des symptômes de sevrage inter-dose avec les $\frac{1}{2}$ vie courtes pendant le ttt de maintenance
 - Mais au choix du patient
- A titre indicatif, table de conversion des BZD
 - Effectuer un switch croisé
 - En fonction de $\frac{1}{2}$ vie de chaque BZD

BZD-R	Eq dose
Diazépam	10 mg
Alprazolam	0,5 mg
Clorazepate	15 mg
Lorazepam	1 mg
Oxazepam	20 mg
Zolpidem	20 mg
Zopiclone	15 mg



Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Eduquer le patient au sevrage

- Explorer le **vécu des arrêts précédents** pour anticiper des symptômes
- Faire comprendre que le sd de sevrage n'est pas une rechute
- Expliquer **pourquoi** il y a un sd de sevrage
- Informer des **symptômes** de sevrage spécifiques au médicament arrêté, physiques ou psychologiques
- **Rassurer** le patient sur le fait que le processus est fait pour diminuer ces symptômes (El suivis et gérés, **retour en arrière possible**)
- Expliquer que cela **peut prendre des mois voire des années** si cela est bien fait (permet la projection du patient), mais qu'il est possible que ça aille plus vite, surtout si cela se passe bien
- Expliquer que l'on ne comprend pas totalement les facteurs de risque individuels de souffrir de symptômes de sevrage mais qu'il y a plus de risque d'en avoir avec une longue utilisation, des doses élevées, et des médicaments spécifiques (comme ceux à $\frac{1}{2}$ vie courte ou ayant des cibles spécifiques comme la paroxétine ou la venlafaxine)
- Expliquer que les symptômes peuvent apparaître rapidement (en quelques jours) même si **leur apparition peut être retardée**, surtout avec des $\frac{1}{2}$ vies longues (plusieurs semaines) mais parfois aussi pour des $\frac{1}{2}$ vies courtes (non élucidé)
- Expliquer qu'ils **peuvent durer** (jusqu'à plusieurs mois voire années) et être d'intensité variable ; plus sévère en cas d'arrêt brutal
- Expliquer qu'en cas de symptômes, il y a de plus grande chance que ce soit un sd de sevrage qu'une rechute (et donc **pas un besoin du médicament**) et donc qu'il faut **réduire plus doucement**
- Proposer un **support psychologique** durant le processus (rdv plus fréquents, suivi par le pharmacien, exercices type méditation pleine conscience, respiration, tenue d'un journal, activités...)





Printemps de la médecine générale

Jeudi 24 avril 2025

Messages clés

- **Toutes les classes médicamenteuses psychiatriques** possèdent des effets de sevrage à l'arrêt pouvant être confondus avec une récidive de la condition initialement traitée
- Il est important de savoir **distinguer un sd de sevrage et une rechute** (signes physiques, signes psychologiques différents de ceux initialement traités)
- La durée des symptômes est fonction du temps de **réadaptation du système** (à l'absence de médicament)
 - et pas au temps nécessaire pour éliminer le médicament !
- Utiliser un schéma hyperbolique pour diminuer progressivement (**diminution lente à la fin**)
 - Utiliser les ressources disponibles : formes buvables, préparations magistrales...
- **Education du patient à la désescalade et au sevrage**

TAKE HOME MESSAGE





Printemps de la médecine générale
Jeudi 24 avril 2025

La déprescription en psychiatrie et la problématique du syndrome de sevrage



En partenariat avec :





Printemps de la médecine générale

jeudi 24 avril 2025