

## Tableau comparatif des benzodiazépines et agonistes aux récepteurs des benzodiazépines & Principes généraux lors de passage d'une molécule à l'autre

### Ruptures d'approvisionnement :

Les pénuries de médicaments et leur durée évoluent quotidiennement et peuvent varier d'une pharmacie (hospitalière/ville) à l'autre en fonction des stocks. Ce point est important à anticiper lors de la rédaction d'une ordonnance de sortie (benzodiazépine disponible en milieu hospitalier mais manquante en ambulatoire). Ci-dessous quelques plateformes recensant, de manière non exhaustive, les ruptures de stock des médicaments :

- <https://pharmageneve.swiss/tableau-des-ruptures>
- <https://www.drugshortage.ch>

En cas de doute, nous vous recommandons de prendre contact avec la pharmacie de ville du patient afin de connaître la disponibilité du traitement prescrit.

### Choix d'une benzodiazépine de remplacement :

- Evaluer la disponibilité d'autres spécialités/génériques et formes galéniques (par ex. Temesta *versus* Temesta Expidet).
- Choisir une autre benzodiazépine avec les paramètres pharmacocinétiques les plus proches possibles : demi-vie, Tmax, voies métaboliques, présence/absence de métabolites actifs (cf. tableau ci-dessous).
- En présence de maladies hépatiques ou d'âge avancé, éviter autant que possible les molécules passant par les cytochromes et ayant des métabolites actifs (privilégier oxazépam ou lorazépam si possible). En l'absence d'alternative disponible, vérifier les interactions médicamenteuses et les recommandations posologiques en cas d'insuffisance hépatique.
- Les benzodiazépines à très courte demi-vie (midazolam et triazolam) ainsi que le flunitrazépam **ne doivent pas** être choisis comme alternative en raison de leur risque élevé de mésusage (sauf midazolam lors de prémédication avant intervention/examens ou crise épileptique). Privilégier également la forme retard de l'alprazolam, moins à risque de mésusage que la forme normale.

Exemples :

- Rupture de lorazépam, choix par ordre de préférence : oxazépam > bromazépam > alprazolam retard > diazépam ou clorazébate > clonazépam
- Rupture de clorazébate, choix par ordre de préférence : diazépam > clonazépam > oxazépam ou lorazépam

- **Dans le tableau ci-dessous**, les doses équivalentes sont données par rapport au **diazépam à 5 mg**.
- Les molécules sont classées **par demi-vies croissantes** de la molécule mère ou des métabolites actifs contribuant à l'effet thérapeutique.
- Les doses équivalentes proposées sont approximatives\* car **très variables selon les références consultées**. Lors de passage d'une molécule à l'autre, il convient donc de titrer la dose de manière individuelle.
- En cas de doses équivalentes **au-delà de la dose maximale autorisée** dans l'information officielle, dans un premier temps se limiter à la dose maximale officielle puis réévaluer la nécessité clinique de la dépasser, informer le patient du risque de refus de remboursement par l'assurance, documenter dans le dossier du patient et si nécessaire instaurer un cadre strict de remise.

**Passage d'une molécule à courte demi-vie vers une molécule à longue demi-vie :**

- Il faut compter env. 5 fois la demi-vie pour que le taux de la molécule de substitution (à longue demi-vie) atteigne l'état d'équilibre. Comme la molécule à courte demi-vie s'élimine plus rapidement dès son arrêt, des symptômes de sevrage en début de switch pourraient apparaître. Attention à ne pas augmenter la dose de la molécule à longue demi-vie trop rapidement en raison du risque d'accumulation.
- ➔ Proposition de faire un 1er palier avec 50% de la dose journalière de la molécule à courte demi-vie (répartie en plusieurs prises journalières) + 50% de la dose en équivalent à longue demi-vie.
- ➔ Puis, après env. 1-2 semaines, passer à 100% de la dose en équivalent à longue demi-vie.

**Passage d'une molécule à longue demi-vie vers une molécule à courte demi-vie :**

- Après l'arrêt de la molécule à longue demi-vie, il faut compter env. 5 fois sa demi-vie pour que le taux plasmatique devienne négligeable. Attention à l'apparition de symptômes de surdosage au début du switch.
- Le passage de la molécule à longue demi-vie vers celle à courte demi-vie peut se faire d'un jour à l'autre, mais au plus tôt après le pic de concentration plasmatique (Tmax) de la molécule de longue demi-vie.
- ➔ Proposition de choisir une dose équivalente dans le bas de la fourchette pour la molécule à courte demi-vie. Puis, titrer la dose à la hausse en cas de symptômes de sevrage apparaissant rapidement après le switch.

	Molécule et spécialités commerciales	Cp [mg]	Initiation*	Doses usuelles/j chez l'adulte*	Tmax*	Demi-vie*	Métabolites actifs contribuant à l'effet thérapeutique	CYP (voie majeure) / GLUC	Doses équivalentes approximatives*
Courte demi-vie	Midazolam (Dormicum® et génériques)	7.5/15	Faible dose	7.5-15 mg/j au coucher	1-2h	1.5-2.5h	1-hydroxy-midazolam	3A4, 2B6	3.75
	Triazolam (Halcion®)	0.125-0.250	Faible dose	0.125-0.250 mg/j au coucher	1-2h	1.5-5.5h	-	3A4	0.25-0.5
	Zolpidem (Stilnox® et génériques)	10 CR: 6.25/12.5	Faible dose	5-10 mg/ (CR: 6.25 -12.5 mg/j) au coucher	0.5-3h CR: 1.5h	2.5h CR: 3h	-	3A4, 1A2, 2C9, 2C19, 2D6	5-10
	Zopiclone (Imovane® et génériques)	7.5	Faible dose	7.5 mg/j au coucher	1.5-2h	5h	zopiclone-N-oxide	3A4, 2C8	3.75-15
Demi-vie intermédiaire	Oxazépam (Seresta®)	15/50	Faible dose	15-120 mg/j (max 150 mg/j) Troubles sommeil : 15-30 mg coucher	2.5h	8h	-	GLUC	15-30
	Témazépam (Normison®)	10/20	Faible dose	10-20 mg (max 40 mg) au coucher	1h	7-11h	-	GLUC	10-15
	Lormétazépam (Loramet®)	1/2	Faible dose	1-2 mg/j au coucher	1.5h	10h	-	GLUC	0.5-1
	Lorazépam (Temesta®)	1/2.5 Expidet : 1/2.5	Faible dose	3-7.5 mg/j en 3-4 prises Troubles sommeil : 1 mg au coucher	2-3h	12-16h	-	GLUC	0.5-1
	Alprazolam (Xanax®)	0.25/0.5/1/ 2 ret: 0.5/1/2/3	0.5-1.5 mg/j (en pls prises) (ret: en 1-2 prises)	Anxiété : 0.5-4 mg/j Panique : 4-6 mg/j	1-2h ret: 5-11h	12-15h	-	3A4	0.25-0.75
	Bromazépam (Lexotanil®)	1.5/3/6	Faible dose (en 2-3 prises)	4.5-9 mg/j (hosp 12-36 mg/j)	2h	20h	-	1A2, 3A4	2.5-7.5
Longue demi-vie	Flunitrazépam (Rohypnol®)	1	0.5 mg/j	0.5-1 /j mg (max 2 mg/j) au coucher	0.75-2h	16-35h	-	3A4	0.5
	Nitrazépam (Mogadon®)	5	Faible dose	5 mg au coucher (hosp 10-20 mg)	2h	30h	-	3A4, 2D6	2.5-5
	Clonazépam (Rivotril®)	0.5/2 + gttes	Épilepsie : 1.5 mg/j (en 3 prises) Tr. panique FDA : 2x0.25 mg/j	Épilepsie : 4-8 (max 20) mg/j Tr. Panique FDA (hors indication en CH) : 1 (max 4) mg/j	1-4h	30-40h	-	3A4, NAT2?	0.25-0.5

Clobazam (Urbanyl®)	10	15 mg/j (en 2-3 prises)	15-60 mg/j (hosp max 120 mg/j)	0.5-4h	36h	N-desméthylclobazam (t <sub>1/2</sub> ≈ 76h)	2C19, 3A4, 2B6	10
Prazépam (Demetrin®)	10-20	Faible dose	10-30 mg/j	3-6h	Prodrogue	Norprazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 50-80h)	CYP3A4, CYP2C19	5-15
Flurazépam (Dalmadorm®)	15/30	Faible dose	15-30 mg au coucher	0.5-1h	2-4h	N1-desalkylflurazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 47-100h) N1-hydroxyethylflurazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 16h)	3A4	7.5-15
Clorazépate (Tranxilium® et génériques)	5/10/20/50	Faible dose	5-30 (max 100) mg/j en 1 ou pls prises, (peut être doublé chez patients hosp)	1h	(2.3h) Prodrogue	Nordiazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 30-150h) Oxazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 8h)	3A4, 2C19	3.75-7.5
Diazepam (Valium®, Psychopax® et génériques)	5/10 + gttes	5-10 mg	5-20 mg/j Dose unitaire max 10 mg (hosp 30-60 mg/j)	30-90min	30-100h	Nordiazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 30-150h) Temazepam (OH-diazépam) Oxazépam (t <sub>1/2</sub> ≈ 8h)	3A4 / 2C19, 1A2, 2B6, 2C9 Puis GLUC	5

**GLUC** = glucuro-conjugaison : peu ou pas affecté par l'insuffisance hépatique (et les interactions 3A4), mais interaction avec notamment valproate (inhibition de la Gluc → risque d'augmentation des taux de BZD) et carbamazépine (induction de la Gluc → risque de diminution des taux de BZD)

Rédigé par C. Grandjean, S. Crettol Wavre, F. Vandenberghe, N. Ansermot, G. Sibailly, C. Dubath, CB Eap.

#### Références :

- Aequivalenztable Benzodiazepine. Überarbeitet von H. Gammeter oktober 2019. Disponible à : <https://www.praxis-suchtmedizin.ch/praxis-suchtmedizin/index.php/fr/medikamente-2/benzodiabepine-2/aequivalenztable-2> , Consulté le 27.5.20
- [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch), consulté en mai 2020
- Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponible à : <https://www.micromedexsolutions.com/>, Monographies, consultées en mai 2020
- Micromedex® (electronic version). IBM Watson Health, Greenwood Village, Colorado, USA. Disponible à : <https://www.micromedexsolutions.com/> : Drug Consult – MICROMEDEX Benzodiazepine Withdrawal Schedule and Symptoms. Consulté le 15.5.20
- Benzodiazepine poisoning and withdrawal, Table « Benzodiazepine and nonbenzodiazepine hypnotic pharmacokinetics ». Howard Greller, Amit Gupta, Literature review current through: Apr 2020. This topic last updated: Oct 12, 2018. Disponible à [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), consulté le 12.5.2020
- Pharmacotherapy for generalized anxiety disorder in adults, Table "Pharmacology of benzodiazepines used to treat anxiety symptoms/disorders. Alexander Bystritsky, et al. Literature review current through: Apr 2020. This topic last updated: Sep 17, 2019. Disponible à [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com), consulté le 12.5.2020
- Benzodiazepine Equivalence Table, Revised April 2007. Disponible à : <https://www.benzo.org.uk/>, Consulté le 18.5.20
- Benzodiazepine Equivalency Chart. Updated: Aug 02, 2019. Author: Abimbola Farinde, PharmD, PhD. Disponible à : <https://emedicine.medscape.com/article/2172250-overview> , Consulté le 18.5.2020
- Benzodiazepines conversion calculator. Disponible à : <http://wiki.psychiatrienet.nl/wiki/Special:RunQuery/CalcBenzo> , consulté le 18.5.20
- The Maudsley, Prescribing Guidelines in Psychiatry, 12<sup>th</sup> edition. D. Taylor, C. Paton, S. Kapur. Wiley Blackwell 2015.