

Genève, le 08.08.2023

Pr Nathalie VERNAZ-HEGI
Pharmacienne cantonale
Rue Adrien-Lachenal 8
1207 Genève

Prof. Caroline SAMER
Médecin-chef de Service
et Responsable de l'Unité de
pharmacogénomique et de thérapie
personnalisée
Caroline.Samer@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 22 372 99 32

Prof. Marie BESSON
Médecin adjointe agrégée Suppléante de la
Cheffe de Service Responsable de l'Unité de
psychopharmacologie clinique
Marie.Besson@hcuge.ch
☎ +41 (0) 79 55 32 213

Prof. Youssef DAALI
Pharmacien adjoint agrégé
Responsable de l'Unité d'investigation
pharmacologique et toxicologique
Youssef.Daali@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 79 55 32 216

Dre Kuntheavy ING LORENZINI, PD
Pharmacienne adjointe agrégée
Responsable du Centre de
Pharmacovigilance
Kuntheavy-Roseline.Ing@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 79 55 35 074

Dre Victoria ROLLASON, PD
Pharmacienne adjointe agrégée Responsable
de l'Unité de gérontopharmacologie clinique
Victoria.Rollason@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 79 55 32 218

Médecins chef.fes de clinique :

Dr Michel HOFMANN
Michel.Hofmann@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 22 30 55 389

Dre Argyro NIKOLAOU
Argyro.Nikolaou@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 79 55 38 784

Dre Frédérique RODIEUX
Frederique.Rodieux@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 79 55 39 835

Dr Aurélien SIMONA
Aurelien.Simona@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 79 55 31 245

Dr Jean TERRIER
Jean.Terrier@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 79 55 30 888

Médecins hospitalo-universitaires :

Prof Carole BOURQUIN STRÖHER
Carole.BourquinStroher@hcuge.ch

Prof François CURTIN
Francois.Curtin@hcuge.ch

Secrétariat de la médecin-chef
Mme Carole DI STASI
Carole.Distasi@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 22 37 29 932

Secrétariat de pharmacologie et toxicologie
cliniques et de l'enseignement
Mme Véronique VINOIS
Veronique.Vinoisi@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 22 372 99 28

Secrétariat de psychopharmacologie
et gérontopharmacologie cliniques
Mme Manuella COSANDEY
Manuella.cosandey@hcuge.ch
☎ + 41 (0) 305 58 35
☎ + 41 (0) 305 65 81

N/réf :

CONSULTATION DE PSYCHOPHARMACOLOGIE

OBJET

Dans le contexte d'une rupture de stock de lorazépam (Temesta®) prévue sur une longue durée, recommandation de traitements alternatifs.

RESUME SITUATION

Le lorazépam (Temesta®) est annoncé en rupture pour une longue durée. Les pharmaciens en ville ne pouvant pas l'importer (car ils n'ont pas autorisation de Swissmedic – médicament inscrit au tableau B et considéré comme un stupéfiant), ni fractionner les emballages (médicament pas sur la liste de l'OFAE), seul le remplacement par une autre molécule est possible.

Dans ce contexte, vous vous interrogez quant aux recommandations en vigueur pour le remplacement du lorazépam par un médicament de substitution.

DISCUSSION

Depuis leur mise sur le marché en Suisse en 1960, les benzodiazépines sont largement utilisées dans une multitude d'indications dont l'anxiété, l'insomnie, l'épilepsie et les troubles convulsifs, la sédation préopératoire, le sevrage alcoolique, les spasmes musculaires. Cette large utilisation et les difficultés d'approvisionnements ont été à l'origine de multiples pénuries au niveau mondial depuis le début des années 2000 [1], mettant au défi les cliniciens, notamment pour la prise en charge de situations aiguës ou pour le traitement de pathologies neuropsychiatriques dont la stabilité a été difficile à obtenir.

L'Office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays (OFAE) répertorie une pénurie du lorazépam (Temesta®) en Suisse depuis le 27.07 [2]. Cette pénurie devrait se poursuivre jusqu'en janvier 2024, d'après les prévisions. Dans ce contexte, il est nécessaire d'établir une stratégie de traitement alternatif. La GSASA (Association suisse des pharmaciens de l'administration et des hôpitaux) a émis en 2012 des recommandations pour surmonter les ruptures de stock de médicaments, à destination de l'industrie, des autorités ainsi que des pharmacies d'hôpital [3].

Malgré une recherche de la littérature extensive, nous n'avons pas identifié de recommandations spécifiques concernant la gestion d'une pénurie de lorazépam, mentionnant des alternatifs validés. Les recommandations qui suivent sont donc basées sur des équivalences pharmacologiques de produits dans la même famille avec des indications similaires. Ces substitutions par des médicaments similaires sont fréquentes et provoquent parfois des pénuries en cascade en cas d'approvisionnement insuffisant des traitements alternatifs.

Les principales différences d'action pharmacologique entre les benzodiazépines résultent de leurs caractéristiques pharmacocinétique.

Tableau comparatif du profil pharmacocinétique de différentes benzodiazépines et Z-drugs, ainsi que leurs indications [4] :

DCI	Pic Plasmatique (Cmax)	Temps de Demi-vie (t½)	Indication swissmedic
Lorazépam	2 à 3 heures	Environ 12 à 16 heures	Insomnie, états anxieux et manifestations fonctionnelles, sédation pré-exploratoire ou chirurgicale
Alprazolam	0,7 à 1,5 heures	Environ 12 à 15 heures	États anxieux avec ou sans symptômes dépressifs, Troubles paniques
Bromazépam	1 à 3 heures	Environ 20 heures	États anxieux +/- dépressif, troubles fonctionnels ou psychosomatiques handicapants
Oxazépam	2,5 heures	Environ 8 heures	Insomnie, états anxieux et manifestations fonctionnelles, sevrage éthylique
Clobazam	1 à 4 heures	Environ 18 heures	Toutes formes d'anxiété et leurs manifestations fonctionnelles, épilepsie
Lormétazépam	1,5 heures	Environ 10 à 12 heures	Troubles du sommeil
Témazépam	1 heure	7 à 11 heures	Troubles du sommeil, prémédication
Triazolam	1 à 2 heures	1.5 à 5.5 heures	Troubles du sommeil
Flurazépam	0,5 à 1 heure	40 à 100 heures	Troubles du sommeil
Midazolam	1 à 2 heures	1 à 2,5 heures	Sédation, induction anesthésique
Diazépam	0,5 à 1,5 heures	30 à 100 heures	Epilepsie, états convulsifs
Clonazépam	1 à 4 heures	30 à 40 heures	Epilepsie
Clorazépate	1 heure	30 à 150 heures	Anxiété, dont manifestations somatiques
Zopiclone	1,5 à 2 heures	5 heures	Troubles du sommeil
Zolpidem	0,5 à 3 heures cp retard : 1,5 heures	2,5 heures 3 heures	Troubles du sommeil

Le tableau ci-dessous résume les voies métaboliques du lorazépam et de différentes benzodiazépines, ainsi que leur potentiel inhibiteur ou inducteur sur les CYP ou la P-gp : [4,5]

Molécules	substrats	Inhibiteurs
lorazepam	-	-
alprazolam	3A4/5	-
bromazepam	1A2 et autres	-
clobazam	2C19 !, 3A4/5 !	2D6
oxazepam	-	-
lormetazepam	-	-
temazepam	-	-
triazolam	3A4/5	-
midazolam	3A4/5	-

diazepam	2C19, 3A4/5	-
clonazepam	3A4/5	-
clorazepate (prodrogue)	3A4 !, 2C19 !	-
flurazepam	CYP450, sans précision/	-
zolpidem	1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4/5	-
zopiclone	2C8, 3A4/5	-

En gras : voies métaboliques majeures et inhibiteurs puissants.

(!) : voie conduisant à un métabolite actif.

- : absence

/ : information non disponible (absence d'étude ou information non publiée)

Aucun des médicaments figurant dans le tableau n'est un inducteur enzymatique hépatique.

Hormis le lorazépam, l'oxazépam, le lormétazépam et le témazépam, toutes les benzodiazépines disponibles sont, dans des proportions variables, transformées par le métabolisme hépatique et le système du cytochrome P450 en métabolites actifs.

En comparant le profil pharmacocinétique des différentes benzodiazépines ainsi que leurs indications, on peut proposer les substitutions suivantes :

Indication	Alternative(s)	Équivalence poso. approximative à lorazépam 1 mg [6,7]
États anxieux, manifestations fonctionnelles	Oxazépam (Seresta®, Anxiolit®)	15 mg
	Alprazolam (Xanax®)	0,5 mg
	Bromazépam (Lexotanil®)	3 mg
Troubles du sommeil (chez l'adulte)	Lormétazépam (Loramet®, Noctamid®)	1 mg
	Oxazépam (Seresta®, Anxiolit®)	15 mg
	Zopiclone (Imovane®)	7,5 mg
	Zolpidem (Stilnox®)	10 mg
	Zolpidem retard (Stilnox CR®)	6,25 mg
Prémédication	Témazépam (Normison®)	10 mg
	Alprazolam (Xanax®)	0,5 mg

CONCLUSION

Nous n'avons pas identifié de recommandations spécifiques concernant la gestion d'une pénurie de lorazépam, comprenant des alternatives médicamenteuses validées. Les recommandations qui suivent sont donc basées sur des équivalences pharmacologiques de produits dans la même famille avec des indications similaires et des caractéristiques pharmacocinétiques proches. Elles sont à pondérer en fonction de la variabilité interindividuelle de la réponse aux médicaments, de l'expérience des prescripteurs et de la préférence des patients.

Dans l'indication des états anxieux et de leurs manifestations fonctionnelles, un traitement par **oxazépam** peut être proposé avec l'équivalence de doses suivante : lorazépam 1 mg substituable par oxazépam 15 mg. L'oxazépam présente l'avantage de ne posséder aucun métabolite actif, comme le lorazépam. Toutefois, du fait de sa demi-vie plus courte (environ 8 heures contre 12 à 16 heures pour le lorazépam), une fréquence d'administration plus élevée peut-être nécessaire pour obtenir une efficacité anxiolytique comparable. L'**alprazolam** et le **bromazépam** possèdent une demi-vie plus proche en durée de celle du lorazépam et peuvent également constituer une alternative. On retiendra des équivalences posologiques approximatives de 0,5 mg d'alprazolam et de 3 mg de bromazépam pour 1 mg de lorazépam.

Compte tenu du métabolisme de ces benzodiazépines par les cytochromes P450, des interactions médicamenteuses pourraient exister en cas de comédications. Dans ce cas, une vérification au cas par cas est indiquée dans l'objectif d'une adaptation individualisée de la prescription.

Dans l'indication de troubles du sommeil chez l'adulte, un traitement par **lormétazépam** peut être proposé avec l'équivalence de doses suivante : lorazépam 1 mg substituable par lormétazépam 1 mg. L'**oxazépam**

peut également être utilisé dans cette indication. En cas de difficulté d'endormissement prédominante, un remplacement par le **zolpidem** ou le **zopiclone** peut également être discuté, avec une équivalence posologique approximative de 7,5 mg de zopiclone, 10 mg de zolpidem ou 6,25 mg de zolpidem retard pour 1 mg de lorazépam.

Nous espérons avoir répondu à votre demande et nous nous tenons à votre disposition pour tout renseignement complémentaire

Dr Pouya HASHEMI
Médecin interne

Dr Michel HOFMANN
Chef de clinique

Prof. Marie BESSON
Médecin adjointe agrégée

Références

- [1] J. D. Whitley, E. R. Fox, et M. Mazer-Amirshahi, « Benzodiazepine Shortages: A Recurrent Challenge in Need of a Solution », *J. Med. Toxicol.*, vol. 19, n° 1, p. 4-6, janv. 2023, doi: 10.1007/s13181-022-00917-z.
- [2] O. fédéral pour l'approvisionnement économique du pays OFAE, « Office fédéral pour l'approvisionnement économique du pays (OFAE) - Pénuries actuelles ». https://www.bwl.admin.ch/bwl/fr/home/themen/heimittel/meldestelle/aktuelle_versorgungsstoerung_en.html
- [3] « GSASA - Ruptures d'approvisionnement de médicaments ». <https://www.gsasa.ch/fr/activites-de-la-gsasa/gt-economie-approvisionnement/ruptures-approvisionnement-medicaments/?oid=10143&lang=fr> (consulté le 4 août 2023).
- [4] « swissmedicinfo ». <https://www.swissmedicinfo.ch/>
- [5] Interactions médicamenteuses, Cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp). 2020 [updated 03.2020]. Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, HUG. Disponible sur : https://www.hug.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/images/carte_des_cytochromes_2020.pdf
- [6] « Tableau comparatif des benzodiazépines et agonistes aux récepteurs des benzodiazépines ». Consulté le: 4 août 2023. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.chuv.ch/fileadmin/sites/dp/documents/dp-uppc-comparatif-benzodiazepines.pdf>
- [7] Aubry JM, Berney P, Besson M, Curtis L et al. : Guide pratique des psychotropes d'usage courant. Médecine et Hygiène/ RMS éditions, 2017.