

Recommandations relatives à la prescription de Benzodiazépines aux usagers de drogues en médecine de ville (G-B)

Chris Ford, Kay Roberts et Jean-Claude Barjolin, Manchester

Résumé :

La consommation de benzodiazépines constitue un problème majeur chez les usagers de drogue. Celles-ci sont fréquemment utilisées afin de réduire l'anxiété, de faciliter le sommeil ou de contrer les effets négatifs d'autres drogues. Elles créent une dépendance et peuvent entraîner d'importants symptômes de manque lorsqu'elles sont arrêtées. Une prescription courte de benzodiazépines peut permettre aux usagers de drogues de contrôler leur consommation de benzodiazépines, en début de traitement, puis de stabiliser leur mode de vie. L'avantage de la prescription prolongée de benzodiazépines chez les usagers de drogues est moins clair. Il a été démontré que des doses supérieures à 30 mg (de diazépam) conduisaient à une augmentation des risques et à une déficience cognitive. Il est nécessaire de réfléchir attentivement aux objectifs recherchés avant d'entamer une prescription de benzodiazépine, et d'envisager un sevrage progressif.

Introduction

Les benzodiazépines ont été utilisées pour la première fois par les médecins dans les années 60 et sont rapidement devenues le traitement favori de l'anxiété et de l'insomnie. Etant considérées comme davantage fiables, présentant moins d'effets secondaires néfastes, une dépendance moindre (!) et un plus faible risque d'overdose, elles ont remplacé les barbituriques. Au cours des années 70 et 80, elles ont été fréquemment prescrites par les cliniciens, malgré les problèmes de dépendance qui ont rapidement été identifiés. Plus récemment, il a été observé que la consommation illicite de benzodiazépines, notamment par les consommateurs d'opiacés, est particulièrement répandue et constitue un problème important pour ceux sous traitement ou non. Il s'agit actuellement du principal groupe de consommateurs de benzodiazépines sollicitant de l'aide (1). Jusqu'à 90% des patients suivis dans les centres de soins ont reconnu avoir consommé des benzodiazépines au cours de l'année concernée (2). Pratiquement la moitié d'entre eux se l'administrait par injection (4). Les patients sous méthadone étant les principaux consommateurs de benzodiazépines sur une durée prolongée, ceci constitue un problème dans de nombreux pays (3). En consommant des benzodiazépines à forte dose, sur ordonnance ou de manière illicite, les usagers de drogues deviennent extrêmement tolérants aux effets sédatifs de celles-ci (5). Ils les consomment pour leurs propres effets, afin d'accroître les effets d'une drogue primaire ou de soulager les premiers symptômes de manque d'autres drogues. Plusieurs études ont permis de souligner le fait que les patients, en grande majorité, avaient signalé que le diazépam augmentait ou renforçait les effets de la méthadone (6,7). Des études ont montré qu'il n'y avait aucune preuve d'interaction pharmacocinétique entre la méthadone et le diazépam. L'une d'entre elles a cependant permis de relever une augmentation sensible des effets physiologiques et subjectifs des opiacées lorsque les deux drogues étaient administrées simultanément à des patients sous méthadone (8).

Il a été relevé que les patients sous méthadone consommant des benzodiazépines non-prescrites avaient besoin de posologies de méthadone plus importantes, présentaient davantage des comportements à risques en matière de VIH/VHC, présentaient davantage de

poly-consommations, et davantage de dysfonctionnements psychopathologiques et sociaux (4,9,10). Cependant, le fait de suivre un traitement a permis de réduire efficacement la consommation de benzodiazépines non-prescrites (11).

Certains généralistes cependant préfèrent prescrire des benzodiazépines aux usagers de drogues à problèmes, plutôt que de la méthadone, alors que le contraire est davantage recommandé. Si l'intérêt des traitements par la méthadone pour les dépendances aux opiacés est manifeste, il n'existe toujours pas de traitement de choix pour soigner la dépendance aux benzodiazépines, ni de mode d'évaluation de la prescription de produit de substitution à celles-ci (12). Une brève prescription de benzodiazépines peut s'avérer bénéfique, en ce sens qu'elle permet aux usagers de drogues de contrôler leur consommation et d'atteindre une certaine stabilité. Fréquemment, les usagers de drogues sous traitement continuent à se procurer des benzodiazépines, en plus de leur prescription habituelle, et à en consommer de manière chaotique, sans tenir compte des quantités recommandées. Nous proposons notre aide et nos conseils à ces usagers de drogues, afin qu'ils parviennent à contrôler et à réduire leur consommation, sans nécessairement opter en faveur d'une prescription de benzodiazépines de substitution.

Eventuels risques d'une prescription de benzodiazépines à des usagers de drogues :

- une prescription prolongée de benzodiazépines est fortement susceptible d'aboutir à une augmentation des comportements à risque et des dommages induits (9) ;
- dans certains cas, des doses importantes de benzodiazépines (supérieures à 30 mg de diazépam ou d'un équivalent) entraînaient des déficiences cognitives ;
- les benzodiazépines ont également été montrées du doigt dans le cas de décès consécutifs à un cocktail incluant de la méthadone, de la buprénorphine et/ou de l'alcool ;
- il est prouvé que de nombreux patients continuent à se procurer des benzodiazépines en plus de leur prescription médicale ;
- la consommation de benzodiazépines par des patients sous méthadone a des conséquences néfastes : mauvaise santé physique, augmentation des injections, des comportements à risque, réduction des échanges sociaux (4,9,10). Cependant, ceci peut être davantage expliqué par les patients eux-mêmes que par la drogue elle-même.

Eventuels avantages d'une prescription de benzodiazépines à des usagers de drogues :

- la consommation de benzodiazépines constitue un problème majeur chez de nombreux usagers de drogues qu'il faut prendre en compte ;
- de nombreux patients consultant auprès des services sociaux présentent un problème de dépendance à long-terme aux benzodiazépines. Le fait de fermer les yeux sur ce problème ne le résout absolument pas ;
- les médecins se sont aperçus que certains patients se calment davantage par l'absorption d'une combinaison de méthadone et de diazépam, notamment grâce à l'augmentation de l'effet opiacé. Ceci reste cependant à être démontré ;
- Cette prescription peut permettre de réduire la rechute alcoolique chez un petit nombre de patients.

Pour ou contre une prescription prolongée de benzodiazépines à de usagers de drogues poly-consommateurs

Pour

Chez les usagers trop dépendants pour pouvoir s'arrêter, elle soulage les problèmes de manque.

Elle permet de contrôler la consommation de benzodiazépines. Un médicament de substitution à demi-vie longue est préférable.

Elle peut limiter l'approvisionnement au marché noir et inciter l'utilisateur à un suivi médical.

Elle est susceptible d'avoir un effet en tant que traitement symptomatique chez les patients ayant des difficultés à gérer leur propre situation.

Le phénomène de tolérance protège des effets néfastes dans le cas d'une consommation prolongée (à l'exception des troubles mnésiques).

Contre

Peu de preuves en faveur de sa prescription.

Elle incite à la dépendance, la majorité des problèmes de manque peuvent être surmontés d'une autre manière.

Il y a un risque de consommation irrégulière ou dangereuse.

Elle est associée à de mauvais résultats dans certaines études.

Sa prescription peut être à l'origine d'un précédent peu satisfaisant.

Troubles mnésiques dans la période correspondant au pic plasmatique.

La consommation de benzodiazépines à effet rapide procure une euphorie qui incite à la dépendance

Prescription de substituts aux benzodiazépines :

Étant donné que la majorité des études relatives à la consommation de benzodiazépines ont été entreprises chez des patients présentant des troubles psychiatriques, les éléments en faveur de la prescription de produits de substitution aux benzodiazépines sont peu nombreux :

- une prescription courte (moins de 6 mois) d'une dose inférieure ou égale à 30 mg (diazépam) peut permettre aux usagers de drogues de contrôler leur consommation ;
- le bien-fondé d'une prescription prolongée de benzodiazépines n'est pas démontré. Elle peut en réalité s'avérer néfaste ;
- une consommation prolongée de doses supérieures à 30mg peut aboutir à une déficience cognitive ;
- un accompagnement adapté peut permettre aux patients de contrôler leur consommation de benzodiazépines ;
- tous les consommateurs ne deviennent pas nécessairement dépendants ;
- cependant, nombreux sont ceux qui présentent les symptômes classiques de manque dès l'arrêt des benzodiazépines, contre moins de 50% dans l'étude concernant les malades hospitalisés (13,14) ;
- le sevrage progressif peut commencer à des doses bien inférieures à celles de la consommation relevée, et sans effet secondaire ;
- diminution de 60 mg (diazépam) jusqu'à 0 sur 6 jours, sans convulsions, même si présentes auparavant (Ndlr : en milieu hospitalier) (15) ;
- pour l'instant, nous ne pouvons nous baser sur aucune étude contrôlée relative à une prescription supplémentaire de benzodiazépines chez des usagers de drogues (16).

Pour quelle raison les usagers de drogues consomment-ils des benzodiazépines ?

1. Anxiété.
2. Insomnie (un réel problème lorsqu'on souhaite stabiliser ou réduire sa consommation de drogues).
3. Afin de 'potentialiser' l'effet de la méthadone et d'autres opiacées. Dans ce cas, les benzodiazépines doivent être prises en même temps.
4. Afin de contrecarrer l'effet non-euphorique de la méthadone.
5. En cas de dépression, de nombreux usagers de drogues ont l'impression d'agir sur leur humeur.
6. Pour accompagner la descente après une prise d'amphétamines, d'ecstasy, de crack ou de cocaïne.
7. Afin de réduire les « voix dans la tête ».

Avant toute prescription de benzodiazépines :

En l'absence de preuves de l'effet bénéfique des benzodiazépines et par soucis de prévenir le patient contre les risques d'une prescription prolongée :

- il convient d'être particulièrement prudent avant d'entamer une prescription de médicament de substitution aux benzodiazépines ;
- un examen médical complet, comprenant notamment au moins deux tests urinaires, doit être réalisé ;
- il est nécessaire d'identifier clairement les objectifs, notamment et principalement l'arrêt de la consommation de la drogue, l'arrêt de tout contact avec les marchés illicites, la stabilisation de la consommation et la diminution des posologies ;
- il s'agit habituellement uniquement d'une prescription de courte durée (inférieure à 6 mois) et possédant un objectif bien précis ;
- identifier une méthode d'évaluation claire d'atteinte des objectifs, notamment dans le cadre d'une durée précise.

N'envisager uniquement la prescription de benzodiazépines que si (17) :

1. Le patient a été initialement stabilisé avec un médicament de substitution aux opiacées.
2. Le patient souhaite contrôler sa prise illicite de benzodiazépines et réduire sa consommation de substances psycho-actives.
3. Les objectifs de la prescription sont fixés :
 - a) Quels changements l'usager de drogues souhaite-t-il apporter à son mode de consommation des drogues ?
 - b) Quels changements souhaite-t-il apporter dans sa vie ?
 - c) De quelle manière, pense-t-il, la prescription l'aidera à réaliser ces changements (par exemple, le fait de cesser la consommation de drogues de rue, d'améliorer sa relation avec son partenaire/sa famille) ?
4. Le médecin et le patient sont tout à fait conscients que la prescription d'un médicament de substitution peut permettre d'atteindre ces objectifs.
5. Les benzodiazépines doivent être délivrées quotidiennement, en cas de mésusage, recourir à des prescriptions quotidiennes.
6. Au moins deux tests urinaires positifs pour la présence de benzodiazépines (dans le cas d'une forte consommation, la présence de celles-ci peut être décelée dans les urines pendant 3 à 4 semaines).
7. Confirmation de la dépendance par les antécédents médicaux (suivi biologique) et des symptômes de manque

Problèmes (pour le prescripteur et le patient) :

1. Il existe un risque important de dépendance. Les benzodiazépines créent une forte dépendance (18).
2. Il est à priori plus difficile de cesser de consommer des benzodiazépines que des opiacés (à cause des multiples symptômes de manque, qui s'apparentent fréquemment aux symptômes d'origine pour lesquels ils ont été prescrits, notamment l'anxiété, l'agitation et l'insomnie).
3. Les symptômes de manque se manifestent chez les consommateurs chroniques quotidiens. Environ un tiers des usagers de drogues présentent de forts symptômes pendant une période comprise entre 10 mois et 3 ans et demi. De nombreux usagers de drogues en consomment de manière excessive, présentant ainsi des symptômes de manque moins fréquents.
4. Le risque de symptômes de manque augmente proportionnellement à la durée de consommation.
5. Le manque est accentué en cas de fortes doses (13).
6. Le manque est moindre s'il s'agit d'une consommation réduite progressivement.
7. En cas de comprimés écrasés et administrés par injection : risque de lésions cutanées et de décès.
8. Quelques cas de lésions (réversibles ?) cognitives à la suite de prescriptions de doses importantes (>30 mg de diazépam) sur une période prolongée.
9. Les effets secondaires indésirables et problèmes à long terme doivent être expliqués au patient, notamment l'inhibition émotionnelle et le développement d'une déficience d'apprentissage/d'une réduction de la capacité d'adaptation.
10. Elles peuvent être consommées à la place d'autres drogues et possèdent une valeur de revente.
11. Elles ne constituent pas un traitement de longue durée, et ne sont prescrites que dans le cadre de traitement de sevrage progressif.

Certains généralistes sont plus disposés à prescrire des benzodiazépines que de la méthadone :

MAIS : il est possible que le patient demande et requière de la méthadone ou de la buprénorphine. Prescrire des benzodiazépines plutôt que des opiacées ne permet pas d'éviter la consommation illicite d'opiacés. Les médecins devraient donc en prescrire moins fréquemment.

MAIS : de nombreux services spécialisés en toxicomanie, refusent de prescrire des benzodiazépines. Cependant, le fait d'ignorer le problème ne permet pas de le résoudre.

Que prescrire ? (19)

1. Ne prescrire qu'une seule benzodiazépine à la fois.
2. En cas de problème, le diazépam doit être choisi en priorité.
3. Si le patient consomme plus d'une benzodiazépine, modifier le traitement afin de n'en administrer qu'une seule.
4. Administrer du diazépam au lieu de toutes les autres benzodiazépines. Il est plus difficile de stabiliser le patient avec des substances à action rapide.
5. Toujours commencer par de faibles doses, puis adapter la posologie jusqu'à un maximum de 30 mg de diazépam.

Comment changer de benzodiazépine?

1. Convertir toutes les autres benzodiazépines en leur équivalent de diazépam.
2. Effectuer le changement d'un seul coup. Dans certains cas très rares, notamment si le patient est très nerveux, le changement s'effectue progressivement sur une période de une à deux semaines.
3. Il est fortement déconseillé de prescrire d'autres benzodiazépines. Ceci ne peut se produire que dans certains cas exceptionnels.

Conversion en équivalent de benzodiazépine

10 mg de diazépam	=	20 mg de témazépam
(par exemple, Valium®)		10 mg de nitrazépam
		1 mg de lorazépam
		30 mg de oxazépam
		20-30 mg de chlordiazépoxide
		30 mg de flurazépam
		1 mg de flunitrazépam (Rohypnol®)

Quelle dose prescrire ?

- Toujours retenir la plus faible dose permettant d'éviter les symptômes de manque.
- Commencer par une dose quotidienne de 10-30 mg de diazépam.
- Les doses quotidiennes supérieures à 30 mg de diazépam doivent être exceptionnelles.
- Tous les changements doivent être réalisés en accord avec le patient, un manque de flexibilité pouvant conduire à un risque d'échec chez certains patients (20).
- Les doses importantes peuvent requérir une stabilisation ou une désintoxication en milieu hospitalier.
- Réserver une partie de la dose quotidienne pour une prise le soir pour 'passer la nuit'.
- Le patient ne doit pas être intoxiqué, « défoncé » ou somnolent au cours de la journée.

Diminution de la dose de benzodiazépine :

- Diminution habituellement brève (6 mois au maximum).
- Expliquer au patient et l'informer des risques de prescription prolongée.
- Décider, dès le début, qu'il s'agit d'un traitement court, qui doit ensuite être réduit progressivement puis arrêté.

Comment réduire la prescription ?

1. Convertir la dose en une dose équivalente de diazépam.
2. La diminution de la dose peut être effectuée plus rapidement dans le cas d'un traitement court.
3. Dans le cas d'une dose supérieure à 60 mg de diazépam, la réduire de 5-10 mg tous les quinze jours, avec l'accord du patient.
4. Entre 30 et 60 mg de diazépam, la réduire de 5 mg tous les quinze jours.
5. entre 20 et 30 mg de diazépam, la réduire de 2-5 mg tous les quinze jours.
6. Dans le cas d'une dose inférieure à 20 mg, la réduire de 2 mg tous les quinze jours.
7. Une fois la dose réduite à 5 mg, la réduire à nouveau de 1 mg tous les quinze jours. (NB : il est possible d'utiliser la moitié d'un comprimé de 2 mg ou une solution liquide de diazépam 2 mg/5 ml ou 5 mg/ 5ml).
8. La diminution des doses peut s'effectuer plus lentement en cas de symptômes de manque du patient.
9. Lors de cette période, les groupes de soutien ou de conseil, les techniques de relaxation et les infusions aux plantes peuvent apporter une aide réelle au patient.

Mode d'administration

1. Toujours commencer par une délivrance quotidienne.
2. Les patients qui ont une délivrance quotidienne de médicament de substitution opiacée doivent avoir une délivrance quotidienne de benzodiazépines.
3. Après stabilisation, une délivrance tri-hebdomadaire peut être envisagée.
4. Si les ordonnances ont été perdues ou si les médicaments ont déjà été consommés avant le renouvellement, les patients doivent pouvoir obtenir une ordonnance quotidienne. Si le cas se reproduit, les ordonnances ne doivent plus être renouvelées.

Autres médicaments

Si le patient continue à se plaindre d'insomnies, préférer initialement toutes les méthodes naturelles, notamment des infusions à base de plantes, des boissons chaudes et des techniques de relaxation. La prise d'une partie du médicament de substitution au coucher peut également permettre de résoudre le problème.

Les antidépresseurs ne doivent être utilisés que dans le cas d'une dépression sous-jacente et pas uniquement pour trouver le sommeil. Cependant, ils doivent être administrés avec énormément de précautions, car il a été prouvé que l'amitriptyline et le dosulépine avaient notamment joué un rôle dans les décès liés aux drogues.

- Antidépresseurs à préférer : trazodone 150 mg nocte ou mirtazépine (Norset®).
- Il y a une augmentation des mésusages avec le zopiclone (zaleplone et zolpidem également). Tous ces produits sont plus chers que les benzodiazépines et ne devraient pas être utilisés. NB : *en Grande-Bretagne*, le zolpidem a été ajouté à la Liste 4, partie 1 de la Réglementation relative au mésusage des substances à cause d'un mésusage généralisé (notamment en Europe).

Traitement de maintenance avec des benzodiazépines

Il n'a pas été démontré qu'un traitement de maintenance avec des benzodiazépines ait un quelconque intérêt thérapeutique (contrairement à la méthadone). Celui-ci est rarement justifié (12).

On pouvait espérer qu'il pourrait aider le toxicomane à atteindre ses objectifs, notamment la stabilisation de sa consommation de drogue et de son mode de vie, ainsi que son retrait du marché des drogues illicites, mais rien ne le prouve. Les dommages sont à peine diminués alors que les risques augmentent légèrement :

1. Les problèmes principaux posés par ces drogues sont la dépendance et la tolérance.
2. Les symptômes de manque sont accentués si la consommation est prolongée (13)
3. Le VIH et les autres infections sont plus fréquentes chez des héroïnomanes consommant également des benzodiazépines et rien ne permet d'affirmer que ces risques sont réduits si toutes les drogues consommées sont prescrites (18)
4. La consommation de benzodiazépines, prescrites ou non, semble conduire à des taux de comportements à risques plus élevés (9,10)
5. Il existe un risque réel de déviation sur le marché des drogues illicites
6. Les préparations (notamment le témazépam) non destinées à être administrées par injection sont susceptibles de l'être.

Mais il doit être rappelé que :

1. La consommation de benzodiazépine constitue un problème majeur, particulièrement pour les poly-consommateurs : 90% des patients ont déclaré en avoir consommé au cours de l'année (2).
2. Nombreux sont les patients présentant un problème de dépendance à long terme aux benzodiazépines. Or, le fait de fermer les yeux sur ce problème ne permettra pas de le résoudre.
3. Certains patients ont consommé des benzodiazépines dans le cadre d'une automédication, afin d'améliorer leur humeur ou leur capacité à faire face (16). Les benzodiazépines ne sont cependant pas conseillées dans ce cas, mais davantage un traitement psychologique.
4. Il existe des molécules à longue durée d'action.
5. Elle peut permettre de réduire le risque de rechute alcoolique chez certains patients.

Qui peut bénéficier d'une prescription de benzodiazépine prolongée ?

Un petit nombre de patients peut être soigné à l'aide d'une faible dose (inférieure à 30 mg de diazépam par jour), notamment :

- les personnes présentant des problèmes d'alcoolisme, ayant cessé leur consommation d'alcool grâce aux benzodiazépines et ayant des difficultés à résister au sevrage sans une faible dose de benzodiazépine. Dans ce cas, une prolongation de la prescription du diazépam par exemple peut entraîner moins d'effets secondaires néfastes que l'arrêt de celle-ci. L'ordonnance de benzodiazépine ne doit cependant jamais être suspendue si le patient continue à consommer de l'alcool simultanément, pour des raisons de sécurité.
- Certaines personnes qui ont des problèmes au long court avec des opiacés et des benzodiazépines et qui ne parviennent pas à stabiliser leur consommation uniquement à l'aide de médicaments de substitution opiacée.

Réduction

A cause de ses effets secondaires, la diminution de la dose de benzodiazépines doit faire l'objet d'un suivi régulier. Des troubles psychiatriques concomitants peuvent apparaître au fur et à mesure de la diminution de la dose. La comorbidité (double diagnostic) est de plus en plus rencontrée chez les poly-consommateurs. Elle doit être prise en compte et gérée de manière adaptée.

Ce texte est la traduction d'une production du SMMGP (Substance Misuse Management in General Practice). Il est reproduit ici avec l'autorisation du Dr Chris Elen FORD, que la rédaction du Flyer remercie chaleureusement.

SUMMARY: Benzodiazepine use is a large problem in poly-drug users. They are often used to reduce anxiety, help sleep or counter the negative effects of other drugs. They are addictive and when coming off can cause significant withdrawal symptoms. Short term prescribing of benzodiazepines may have some benefit in supporting drug users control their intake of benzodiazepines when first coming into treatment and stabilise their lives. The benefit of long term prescribing of benzodiazepines to drug users is more questionable. Greater than 30mgs of diazepam has been shown to risk increased harm and may cause cognitive impairment. We need to think carefully about the goals that we hope to achieve before starting a prescription of benzodiazepine, even a short-term reduction.

Références :

1. Oyefeso A, Ghodse H, Williams H 1996 Prevalence and Pattern of benzodiazepine abuse and dependence among patients in a methadone maintenance detoxification programme. A repeated crosssectional analysis. *Addiction Research* 4 (1): 57-64
2. Perera KM, Tulley M, Jenner FA 1987 The use of benzodiazepine amongst drug addicts. *British Journal of Addiction*, 82, 511-515.
3. Strang J, Griffiths P, Abbey J, Gossop M 1994 Survey of use of injected benzodiazepines amongst drug users in Britain *British Medical Journal* 308, 1082
4. Gelkopf M, Bleich A, Hayward R, Bodner G, and Adelson M 1999 Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug and Alcohol Dependence* 55: 63-68
5. Seivewright N & Dougal W. Withdrawal Symptoms from High Dose Benzodiazepines in Poly Drug Users. *Drug & Alcohol Dependence* 1993 32:15-23.
6. Budd R.D., Walkin, E., Jain, N.C. and Sneath, T.C. (1979) Frequency of use of diazepam in individuals on probation and in methadone maintenance programs. *Am. J. Drug Alcohol Abuse*, 6, pp.511-514.
7. Stitzer M L, Griffiths R R, McLellan T A, Grabowski J and Hawthorne J W 1981 Diazepam use among methadone maintenance patients: patterns and dosage. *Drug and Alcohol Dependence* 8: 189-199
8. Preston K L, Griffiths R R, Stitzer M L, Bigelow G E and Liebson I A 1984 Diazepam and methadone interactions in methadone maintenance. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 36:534-541
9. Bleich A, Gelkopf M, Schmidt V, Hayward R, Bodner G and Adelson M 1999 Correlates of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment. A 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Addiction* 94 (10): 1533-1540
10. Darke S, Swift W, Hall W and Ross M 1993 Drug use, HIV risk-taking and psychosocial correlates of benzodiazepine use among methadone maintenance clients. *Drug and Alcohol Dependence* 34: 67-70
11. Gossop M, Marsden J, Stewart D and Rolfe A 1999 NTORS: Two year outcomes. The National Treatment Outcome Research Study: Changes in substance use, health and crime: Fourth Bulletin. Department of Health: London
12. Drug Misuse and Dependence Guidelines on Clinical Management, Department of Health, 1999.
13. Seivewright N, Dougal W, Withdrawal symptoms from high dose benzodiazepines in poly drug users. *Journal of Substance Misuse*, 3, 170-177
14. Williams H, Oyefeso A, Ghosde AH 1996 Benzodiazepine misuse and dependence amongst opiate addicts in treatment. *Irish Journal of Psychological Medicine*, 13, 62-4
15. Scott R 1990 The prevention of convulsions during benzodiazepine withdrawals. *British Journal of General Practice*, 40, 261
16. Seivewright N 2000 Community treatment of drug misuse: more than methadone Cambridge Press 70 -9
17. Landry M.J., Smitt D.E., McDuff D.R., Baughmann O.L., Benzodiazepine Dependence and Withdrawal: Identification and Medical Management. *Journal of the American Board of Family Practitioners* 1992; 5:167-75.
18. Darke S. The Use of Benzodiazepines amongst Injecting Drug Users'. *Drug & Alcohol Review*. 1995, 13:639.
19. Primary Care Facilitator Team (HIV/Drugs) Managing Drug Users in General Practice 4th Edition, 2003
20. Vorma H. et al. 2002, Treatment of out-patients with complicated benzodiazepine dependence: comparison of two approaches. *Addiction* 97:851-859