

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLEB - BLIDA**



**FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE**

Thèse de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du diplôme
de docteur en pharmacie

***USAGE ET MESUSAGE DES
BENZODIAZEPINES***

**SERVICE DE PSYCHIATRIE
FRANTZ-FANON
*BLIDA***

Présentée par :

-
-

***GUELLOUZA KHADIDJA MARM
DJIDERT ZINEB***

Devant les jurys :

Pr . NAMANE .L

Président

MCA

Dr. DJILI
chef

examinateur

médecin psychiatre assistante en

Pr . Bouguermouh .Y

encadreur

MCA /chef de service C

Remerciement

*Je remercie tout d'abord ALLAH le tout
puissant qui m'a ouvert Les portes du savoir
et qui m'a donnée la force et la volonté
de poursuivre mes études .*

*Au terme de cette étude je tiens à exprimer mes
Sincères remerciement au :*

*Pr. BOUGVERMOUH . Yacine , mon promoteur , de
m'avoir si bien encadrée, orientée et fait bénéficiaire de ces
précieux conseils, sa riche expérience et de ses compétences.*

*Je tiens à exprimer ma reconnaissance aux membres de
jury :*

*Pr. NAMANE . Leila pour avoir accepté la présidence de
ce jury et la direction de cette thèse
et à*

*Dr. DJILLI , qui m'a honoré en acceptant d'être
l'examinatrice de ma thèse.*

*A mon cercle de famille intime qui était sain, équilibré et si
Compréhensif.*

*Je remercie enfin tous ceux qui ont collaborés de
Près ou de loin à l'élaboration de ce travail qu'ils
acceptent mes humbles remerciements.*

Dédicace

du profond de mon cœur , je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers :

A ma famille , elle qui m'a doté d'une éducation digne , son amour a fait de moi ce que je suis aujourd'hui ,

A MA CHÈRE MÈRE

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance , que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulé , le fruit de vos innombrables sacrifices .

Que dieu , ait pitié d'elle si dieu le veut .

A MON PÈRE

Pour le gout à l'effort qu'il a suscité en moi , de par sa rigueur , puisse Dieu ; le très haut , vous accorder santé , bonheur et longue vie .

A MES FRÈRES

Nabil , Zouheir , Mohamed , Sid Ali et Brahim , ma sœur Hassina , qui m'avez toujours soutenu et encouragé durant ces années d'études , a mes sœurette Fatima et Chafia .

A MES ANGES

Nour , Djawad , Rinad , Bissane , les petites Midou et Sidra , que dieu les protège .

*A mes chères sœurs Maram , Nesrine ,
Mes sources d'encouragement , et a tous mes chères amies .
A tous ceux qui , chaque jour ont de l'importance pour moi
et illumine mon quotidien .*

ZINEB

Je dédie cette thèse à...

A mon très cher père Belkacem Guellouza

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation. Ma réussite est la tienne Qu'Allah t'accorde longue vie dans la santé

A ma très chère mère Baya Mekanzía

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.

Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A Ma Grand-Mère Chérie Míma Keltoum

Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, son soutien moral et matériel, puisse Dieu lui prêter r longues vies et beaucoup de santé et de bonheur dans la vie.

A La Mémoire De Mon Grand-Père Chéri Guellouza Bachir

*J'aurais tant aimé que vous soyez présent Que Dieu ait votre âme dans sa sainte
miséricorde*

A Mes Chères Et Adorable Sœur Rofida, fazou, Ryma et

SOUHA

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je porte pour vous. Je vous remercie pour vos affections si sincères.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A Mes Chères petits Frères Mohamed Bachir et Taha Khalil

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A Mon Adorable Petite Sœur Rital Sarah

Le cadeau d'Allah pour moi, Tu sais toujours comment procurer la joie et le bonheur pour moi. Sans toi ma vie n'a pas de sens

À MES Amies DE TOUJOURS : Hasna , Meriem , Marwa

En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de mon respect le plus profond et mon affection la plus sincère.

A Ma Chère Binôme Zineb

Pour son soutien moral, sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

À Mes Chères Oncles, Tantes, Leurres Epoux Et Épousées A

Mes Chères Coussins Cousines

A tous ceux que j'aime et ceux qui m'aiment.

MARAM

Listes des tables

REMERCIEMENTS

LISTE DES ABREVIATIONS UTILISEES

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX.

I.	INTRODUCTION	01
II.	CHAPITRE N° 01 : (TROUBLES PSYCHIQUES ET PSYCHOTROPES)	
	1) RAPPEL SUR SNC	05
	2) TROUBLES PSYCHIQUES	
	A. PAR INSUFFISANCE DU SYSTEME INHIBITEUR	
	❖ ANXIETE.....	06
	❖ INSOMNIE.....	07
	❖ AUTRES SINGES	07
	B. PAR INSUFFISANCE DU SYSTEME EXCITATEUR.	
	❖ DEPRESSION	07
	❖ SOMNOLENCE , TROUBLES DE LA VIGILANCE	08
	❖ NEVROSE	08
	3)PSYCHOTROPES	
	1. DEFINITION.....	08
	2. HISTORIQUE.....	09
	3. CLASSIFICATION.....	09
	3.1. CLASSIFICATION SELON LES EFFETS	
	3.1.1. Classification selon Lewin	09
	3.1.2 . Classification selon Delay et Deniker.....	10
	3.1.3. Classification selon Pelicier et Thuillier	10
	3.1.4. Classification selon Peters	11
	3.2. CLASSIFICATION SELON LE DANGER	
	3.2.1. Classification selon l'OMS	12
	3.2.2. Classification du rapport Pelletier	12
	3.3. CLASSIFICATION JURIDIQUE	
	3.3.1. Stupéfiants	12
	3.3.2. Psychotropes	12
III.	CHAPITRE N° 02 : (LES BENZODIAZEPINES)	
	1) HISTORIQUE	15
	2) DEFINITION.....	17
	3) STRUCTURE DE BASE ET PROPRIETES	
	3.1) Propriétés chimiques	18
	3.2) Propriétés physicochimiques	20
	3.3) Relation structure-activité	21
	4) CLASSIFICATION	
	4.1) Classification chimique	23
	4.2) Classification pharmacologique	23
	4.3) Classification clinique	24
	5) EFFETS PHARMACOLOGIQUES	27
	6) PHARMACOCINETIQUE	

5.1) <i>Au niveau d'absorption</i>	30
5.2) <i>Au niveau de distribution</i>	33
5.3) <i>Au niveau de métabolisme</i>	34
5.4) <i>Au niveau d'élimination</i>	36
5.5) <i>Demi –vie et accumulation</i>	36
5.6) <i>Facteurs de variation des paramètres</i>	39
7) MECANISMES D'ACTION	
7.1) <i>Rappels physiologique sur GABA</i>	40
7.2) <i>Site de fixation des BZD :récepteur GABA- A</i>	
7.3) <i>Conséquences dues à la fixation d'une BZD sur un récepteur GABA-A</i>	
7.4) <i>Lien entre le GABA et l'action des BZD</i>	
8) INDICATIONS	50
9) REGLES DE PRESCRIPTION	
9.1) <i>Règles générales de prescription des BZD</i>	52
9.2) <i>Prescription des BZD à visée anxiolytique</i>	53
9.3) <i>Prescription des BZD à visée hypnotique</i>	54
9.4) <i>Surveillance médicale</i>	56
10) EFFETS INDESIRABLES	
10.1) <i>Effet indésirable neuropsychiatrique</i>	58
10.2) <i>Effet indésirable respiratoire</i>	59
10.3) <i>Effets indésirables généraux</i>	59
10.4) <i>Effet indésirable cutané</i>	59
11) CONTRES INDICATION	
11.1) <i>Contres indication absolue</i>	59
11.2) <i>Contres indication relatives</i>	60
11.3) <i>Grossesse et allaitement</i>	60
12) INTERACTION MEDICAMENTEUSE	
12.1) <i>Interaction d'ordre pharmacocinétique /pharmacodynamique</i>	61
12.2) <i>Interaction à prendre en compte</i>	64
12.3) <i>Association déconseillée</i>	65
13) TOLERANCE , PHARMACODEPENDANCE ET SEVRAGE	66.
14) LES PATIENTS VULNERABLES	
14.1) <i>Personnes âgées</i>	75
14.2) <i>Femmes enceintes</i>	75
14.3) <i>Enfants et Adolescents</i>	76
14.4) <i>les personnes Co- dépendantes : alcool/drogues</i>	77
15) MISE SUR LE MARCHE DES BZD	77
16) CONSOMMATION DES BZD	79

IV. CHAPITRE 03 : (MESUSAGE DES BEZODIAZEPINES)

1) DEFINITIONS DES PRINCIPALES DERIVES D'UTILISATION	88
2) LES CONSEQUENCES DE LA CONSOMMATION NON THERAPEUTIQUE DES BZD	91
3) IMPACT SUR LA SANTE PUBLIQUE	96
4) LES MESURES PRISES POUR LUTTER CONTRE LE MESUSAGE ET LE DETOURNEMENT DES BZD	97
5) ROLE DU PHARMACIEN	101

V. CONCLUSION.....

VI. ANNEXES

VII. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Liste des Abréviations

Liste des abréviations

LCR	Liquide céphalo-rachidien
BZD	Benzodiazépine
Non BZD	Non benzodiazépines
LSD	Diéthylamide de l'acide lysergique
BBT	Barbituriques
Non BBT	Non barbituriques
BHE	Barrière hémato-encéphalique
IA	Index anxiolytique
GABA	Acide gamma amino butyrique
SNC	Système nerveux central
VD	Volume de distribution
HAS	Haute autorité de santé

IV Intraveineuse

OMS Organisation mondiale de la santé

AMM Autorisation de mise sur le marché

AINS Anti-inflammatoire non stéroïdien

DSM V Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ESCAPAD Enquête sur la consommation lors de l'appel de préparation à la défense

DDJ Dose définie journalière

DDD Doses quotidiennes déterminées

OPPIDUM Observation des produits psychotropes illicites ou détournées de leur utilisation médicamenteuse

OSIAP Ordonnances suspectes, indicateurs d'abus possible

OPEMA Observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire

OICS L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants

S-DDD Doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques” (S-DDD pour *Statistical defined daily doses* en anglais)

ANSM L’agence Nationale de Sécurité du Médicament

AFSSAPS L’Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

RMO Références Mondiales Opposables.

CEIP Centres d’évaluation et d’information sur la pharmacodépendance

ONLCDT Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie

CES Centre d’ Evaluation et de Suivi

PDN Plan Directeur National

Liste des Figures

Liste des figures

- **Figure N° 01** : Coupe transversale au niveau du système nerveux central.....06
- **Figure N° 02** : Le diagramme de l'ingénieur Derek snider.....11
- **Figure N° 03** : Le noyau benzodiazépine.....18
- **Figure N°04** : Numérotation du noyau benzodiazépine et du cycle diazépine19
- **Figure N°05** : Les 3 classes de benzodiazépines.....20
- **Figure N°06** : Relation structure –activité22
- **Figure N°07** : Modèle en étoile des benzodiazépines25
- **Figure N°08** : Métabolisme hépatique.....35
- **Figure N°09** : Métabolisme des benzodiazépines.....36
- **Figure N°10** : Formule chimique de neurotransmetteur GABA.....42
- **Figure N°11** : Le récepteur GABA-A.....43
- **Figure N°12** : Les 5 sous- unités du récepteurs GABA-A et le site de liaison des BZD43
- **Figure N°13** : Site de fixation des récepteurs GABA-ergiques.....46
- **Figure N°14** : Le cerveau et ses différentes parties49
- **Figure N°15** : Schéma de l'impact de la sécrétion de GABA au niveau de la synapse neuronale et l'effet des benzodiazépines sur l'influx nerveux.....51
- **Figure N°16** : Fonctionnement du récepteur GABA en présence d'alcool67
- **Figure N°17** : Syndrome de sevrage , effet rebond et rechute75
- **Figure N°18** : Consommation des benzodiazépines hypnotiques dans les principaux pays consommateurs en 2013.....80
- **Figure N°19** : Consommation des benzodiazépines anxiolytiques dans les principaux pays consommateurs en 2013.....81
- **Figure N°20** : Comparaison des comorbidité psychiatriques chez patients qui mésusent et ceux qui ne mésusent pas93
- **Figure N°21** : Niveaux de risque pour la conduite automobile attribués aux BZD95
- **Figure N°22** :Pictogrammes associés au niveau de risque pour la conduite automobile.....95
- **Figure N°23** :Type des benzodiazépines mésusées99
- **Figure N°24** :Arrêt des benzodiazépines et apparentées chez le patient de plus de 65 ans .

*Liste des
Tableaux*

LISTE DES TABLEAUX

- ***Tableau N°01*** : Classification des psychotropes selon Delay et Deniker.....12
- ***Tableau N°02*** : Classification chimique des benzodiazépines..22
- ***Tableau N°03*** : Classification pharmacologique des benzodiazépines23
- ***Tableau N°04*** : Paramètres du modèle (en étoile)25
- ***Tableau N°05*** : Effets pharmacologique de l'ouverture ou de la fermeture du canal chlore du récepteur GABA.....27
- ***Tableau N°06*** : Les benzodiazépines d'action courte ou intermédiaire.....37
- ***Tableau N°07*** : Benzodiazépines d'action prolongée.....38
- ***Tableau N°08*** : Mode de fonctionnement du récepteur GABA-A49
- ***Tableau N°09*** :Effets des benzodiazépines51
- ***Tableau N°10*** :Interactions pharmacocinétiques des benzodiazépines61
- ***Tableau N°11*** : bilan de saisie des psychotropes en Algérie pour l'année 2018.....83
- ***Tableau N°12*** : Bilan de saisie des psychotropes en Algérie pour l'année 2019.....84
- ***Tableau N° 13*** : Consommation des BZD dans la pharmacie BEN FARES Ahmed86

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les benzodiazépines (BZD) représentent une classe de médicaments psychotropes les plus largement prescrites, dont la structure chimique de base est la fusion d'un noyau benzène et d'un noyau diazépine. Le précurseur de cette classe, le Chlordiazépoxyde (Librium®), a été découvert accidentellement par Leo Sternbach en 1955 et mis sur le marché en 1960 par le laboratoire Hoffmann-La Roche. Par la suite, d'autres BZD feront leur apparition sur le marché du médicament.

Les benzodiazépines sont notamment utilisées dans le traitement médical de l'anxiété et de l'insomnie où elles représentent la famille médicamenteuse majeure. Elles agissent au niveau des neurones GABA, comme agonistes des récepteurs GABA type A (GABA-A).

En plus de leurs actions anxiolytiques et hypnotiques, les BZD possèdent également des propriétés antiépileptiques, amnésiantes et myorelaxantes, ce qui leur confèrent des indications dans l'agitation psychomotrice, l'épilepsie, ou encore dans le contexte d'un syndrome de sevrage alcoolique.

Les BZD, utilisées en traitement à court terme, ont un rapport bénéfique/risque favorable et restent donc la solution privilégiée dans le traitement de l'anxiété ou de l'insomnie passagère. Cependant, l'utilisation à long terme des BZD est très controversée. En effet, elles peuvent représenter un danger potentiellement important par leurs effets indésirables très contraignants en cas d'usage prolongé. Il faut également savoir que les utilisateurs de benzodiazépines sont majoritairement des personnes âgées, et que ces dernières sont plus exposées aux effets indésirables des médicaments.

Alors qu'au début de leur commercialisation, les benzodiazépines et apparentés ont été présentées comme comportant un potentiel d'abus et de dépendance relativement faible, les données des centres de

pharmacovigilance, de pharmacodépendance et d'addictovigilance ont clairement prouvé que l'abus et la dépendance étaient loin d'être négligeable et pouvaient conduire à des mésusages ayant des conséquences graves pour les utilisateurs

La principale problématique à leur utilisation chronique est le risque d'apparition d'une tolérance, d'une dépendance tant physique que psychique (pouvant être égale voire même supérieure à la dépendance aux drogues) et d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation avec risque d'apparition d'un phénomène de rebond.

En Algérie, les benzodiazépines ne sont délivrées que sur prescription médicale et, afin de limiter leur utilisation à long terme, la prescription de BZD à visée hypnotique ne peut dépasser 4 semaines, et celles à visée anxiolytique ne peut dépasser 12 semaines.

Et le pharmacien dans tout ça ? Il doit avoir une place privilégiée de prévention et de protection contre de telles dérives. Il a, dans un premier temps, un rôle d'alerte des autorités sanitaires, que ce soit pour les effets indésirables inattendus et/ou graves ou pour les cas d'abus grave et/ou de dépendance d'un patient. Puis, dans un deuxième temps, il a un rôle particulier de conseil lorsqu'il s'agit d'automédication car de nombreux médicaments à prescription médicale facultative, contiennent des substances psychoactives et sont potentiellement dangereux. Une bonne relation pharmacien/patient est donc indispensable afin de préserver le bon usage des psychotropes.

Cette thèse va se décomposer en 3 parties :

- Une première qui comportera des rappels sur les psychotropes et leur classification.
- une deuxième qui présentera la famille des benzodiazépines de leur mise sur le marché à aujourd'hui, leurs caractéristiques, leurs indications actuelles et les règles de leur prescription. Abus et dépendance sont décrits, de même que les dangers de l'utilisation de

ces molécules, notamment dans certaines populations ou situations spécifiques.

- une troisième et dernière partie qui traitera le mésusage et le détournement des benzodiazépines, Les mesures prises pour lutter contre ces dérives et le rôle du pharmacien face à ces abus vont être détaillés.

Chapitre 01 :
Troubles psychiques
Et psychotropes

Chapitre 01 : troubles psychiques et psychotropes

1. troubles psychiques et psychotropes :

1-1-Rappel sur le système nerveux central

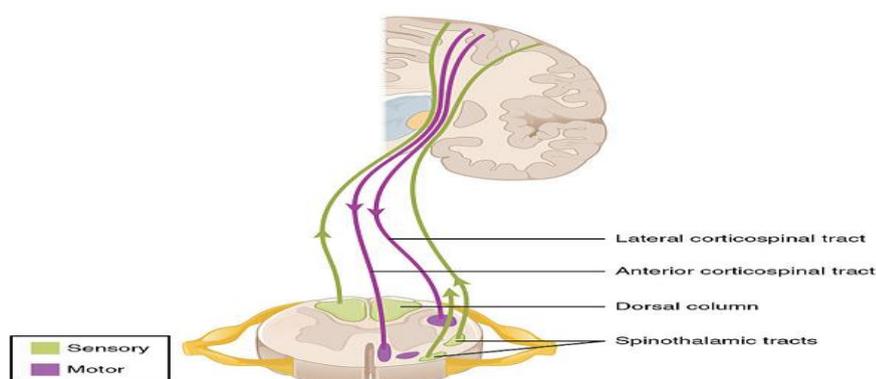
Le système nerveux central ou axe cérébrospinal ou névraxe est constitué de l'encéphale (cerveau ; cervelet et tronc cérébral) logé dans la boîte crânienne , et de la moelle épinière protégée par les vertèbres .

La protection supplémentaire du système nerveux central est assurée par le LCR qui équilibre les pressions interne et externe et maintient l'encéphale en état de flottaison.

Le rôle essentiel de l'encéphale est d'analyser et d'intégrer les différentes informations qu'il reçoit du corps et du milieu extérieur , puis d'envoyer des influx moteurs .

Les fonctions du système nerveux central sont sous la régulation d'un système excitateur et d'un système inhibiteur permettant un équilibre .

Figure n° 01 :coupe transversale au niveaux du système nerveux centrale



1-2-Troubles psychiques

a) Troubles par insuffisance du système inhibiteur :

❖ Anxiété :

L'anxiété est un troubles émotionnel éprouvée de façon banal par tout individu, caractérisée par un sentiment d'appréhension ; de tension ; de malaise ; de terreur face à un péril de nature indéterminée , elle est souvent exprimée par le patient sous les termes de nervosité. On distingue :

-l'anxiété aiguë : est associé à un évènement récent et pénible , elle s'améliore généralement en quelques semaines.

-l'anxiété chronique : elle peut faire partie de syndromes anxieux dont le trouble anxieux généralisé ; le trouble panique ; les troubles émotionnels compulsifs ; phobie spécifiques et sociales (Grelaud . G , 2012)

❖ **Insomnie** :

C'est le trouble du sommeil le plus fréquente , elle se caractérise par un manque de sommeil ou un sommeil de mauvaise qualité qui impacte sur les activités du quotidien .

Elle est associée à des retentissement diurnes à l'état de veille :

Sensation de malaise général ; fatigue ; sensation de manque d'énergie ; baisse de vigilance ; manque de mémoires ; perte de concentration ; troubles cognitifs ; erreurs dans la réalisation des tâches ; céphalées de tension .

L'insomnie peut être : occasionnelle , chronique , pharmacologique (médicamenteuse ou rebond), (Gravier .M , 2014)

❖ **Autres signes** :

Hallucinations , états maniaque et comportements sociaux inadaptés , délires ..
(Gravier. M , 2014)

b) Troubles par insuffisance du système excitateur

❖ **Dépression** :

Maladie mentale caractérisée par une modification profonde de l'état thymique (dysrégulation de l'humeur) dans le sens de la tristesse ; de la souffrance morale et du ralentissement psychomoteur , liée à un déficit des centres nerveux en catécholamines (noradrénalines ; dopamine et sérotonine),

(Dr. Djellouli .S ; 2018)

Elle concerne toutes les tranches d'âge , et les femmes sont plus touchées que les hommes.

La dépression s'exprime par :

- ✓ Tristesse profonde et durable.
- ✓ Douleur morale ; sentiment d'inutilité.
- ✓ Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.
- ✓ L'inhibition psychomotrice avec diminution progressive des activités ; difficulté de concentration .
- ✓ Des idées suicidaires .

Ces symptômes doivent avoir été présent pendant une même période d'une durée de deux semaines (Dr .Zouani . A ; 2018)

❖ **Somnolence et troubles de la vigilance :**

La somnolence est le premier stade de l'endormissement , caractérisé par un profond besoin de dormir .

Il s'accompagne d'une réduction de la vigilance et d'une baisse du tonus musculaire , se déclare lors d'une grande fatigue ou après un repas trop copieux .

Si la somnolence se produit à n'importe quel moment de la journée , elle peut être le signe d'une maladie qui caractérise par :

L'irritabilité ; désinhibition ; baisse de la productivité ; diminution de motivation ; troubles de l'attention ; de mémorisation etc.

❖ **Névrose :**

Selon Larousse : (Névrose est une affection caractérisée par des conflits qui inhibent les conduites sociales).(Denis R et Coll ,2004)

Le troubles névrotique s'exprime par un ensemble des signes émotionnels ou comportementales gênants , qui présente à l'esprit du malade (André C , 2007)

1-3-Psychotropes

1-3-1-Définition :

Les psychotropes sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle , qui agissent sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnement de l'activité psychique (Millet Bet coll ;2014)

Au niveau du système nerveux , on a les neurones qui synthétisent les neurotransmetteurs dont les plus connus sont : la dopamine , la sérotonine , et la noradrénaline .

Lorsque ces derniers sont en quantité anormalement importante ou insuffisante entrainer des troubles psychiques ,qui se manifestent par certaines pathologies .

Les médicaments psychotropes modulent le effets des neurotransmetteurs , Il s'améliorent ou stabilisent les anomalies de fonctionnement des cellules nerveuses ,qui induisent des modifications de la perception ; de l'humeur ; des émotions ;des sensations ; de la conscience ou des autres fonctions psychologiques.

1-3-2-Historique :

Parmi les substances naturelles utilisées depuis l'antiquité jusqu'à notre siècle pour le traitement de l'anxiété, de la nervosité et troubles du sommeil, il faut mentionner en premier ligne les opiacés, l'atropine et la scopolamine ainsi que l'éthanol.

Pendant la révolution réelle des médicaments psychotropes, on a introduit en thérapeutique les barbituriques qui ont appartenu aux sédatifs – hypnotiques les plus utilisées.

Au cours des périodes plus ou moins longues ; ces substances possèdent des modifications de la structures de base qui permet la naissance de certaines molécules comme méprobamate .

En 1950 apparait le Chlordiazépoxyde, puis diazépam, oxazépam,.....

Les benzodiazépines remplacent très rapidement les barbituriques, le méprobamate et devient les médicaments les plus prescrits, mais leur consommation a été régressé depuis que l'on a compris que ces psychotropes peuvent créer des problèmes si leur administration porte sur de longues périodes (Schorderet .M ; 1992)

1-3-3-Classification :

Dans la signification moderne du médicaments psychiatriques, les psychotropes fait l'objet de nombreuses démarches de classifications, selon des critères différents :

1-3-3-1-Classification selon les effets :

a. Classification selon Lewin (1924) :

Il qualifiait de poison de l'esprit, en cinq groupes :

- ✓ Euphorica : produits qui calment et ralentissent la perception des sensations, principalement les opiacés (cocaïne)
- ✓ Phantastica : sont les hallucinogènes végétale (chanvre indien, mescaline)
- ✓ Inebriantia : produits qui induisent une dépression (alcool, éther)
- ✓ Hypnotica : produits calmants et somnifères_(barbituriques)
- ✓ Exitantica : les stimulants d'origine végétale (café, khat, tabacetc)

Cette classification présente des limites dans le fait qu'elle ne classe pas les produits les psychotropes récents et qu'elle ne tient pas compte du fait que l'effet peut varier selon la dose .(Sanogo DJ S , 2006)

b. Classification selon Delay et Deniker (1957) :

En 1957 , Jean Delay à élaboré avec son assistant Pierre Deniker une classification des substances psychoactives ,c'est la plus utilisée elle distingue les substances en fonction de leur activité sur le SNC (Tableau 01) .

b.1.Psycholeptiques :

sédatifs psychiques qui diminuent l'activité du système nerveux , comprennent :

b.1.1.Nooleptiques : diminuent la vigilance ;tels que les hypnotiques (BBT ou non BBT) avec lesquels on traite l'insomnie .

b.1.2.Thymoleptiques :diminuent l'humeur ; tels que les tranquillisants majeurs (les neuroleptiques) et les tranquillisants mineurs (**BZD** en particulier les anxiolytiques).

b.2.Psychoanaleptiques :

accélérant l'activité du SNC ,comprennent :

b.2.1.Nooanaleptiques : stimulant de la vigilance (amphétamine).

b.2.2.Thymoanaleptiques : stimulants de l'humeur (antidépresseurs).

b.2.3.Stimulants divers : tels que caféine et khat (dont leur structure chimique ressemble à celle des amphétamines .

b.3.Psychodysleptiques :

perturbateurs psychiques , qui provoque la perturbation de l'activité du SNC, comprennent :

b.3.1.Hallucinogènes :diéthylamide de l'acide lysergique (LSD), mescaline,...etc.

b.3.2.Stupéfiants : héroïne ,morphine ,opium .

b.3.3. substances divers : alcool ...

b.4.Psycho- isoleptiques : (normothymiques) sont les régulateurs de l'humeur tels que les sels de lithium . (Denis R coll , 2004) et (Guelfi J.D et Rouillon F ,2012)

c. Classification selon Pelicier et Thuillier (1991):

ils ont moderniser la classification de Delay et Deniker comprend :

c.1.Dépresseurs du SNC : Ralentissent le fonctionnement du SNC et provoquent une dépendance physique , à forte dose peuvent présent des conséquences grave .

Ex : BBT , neuroleptiques , BZD et les analgésiques (opiacés , morphines...)

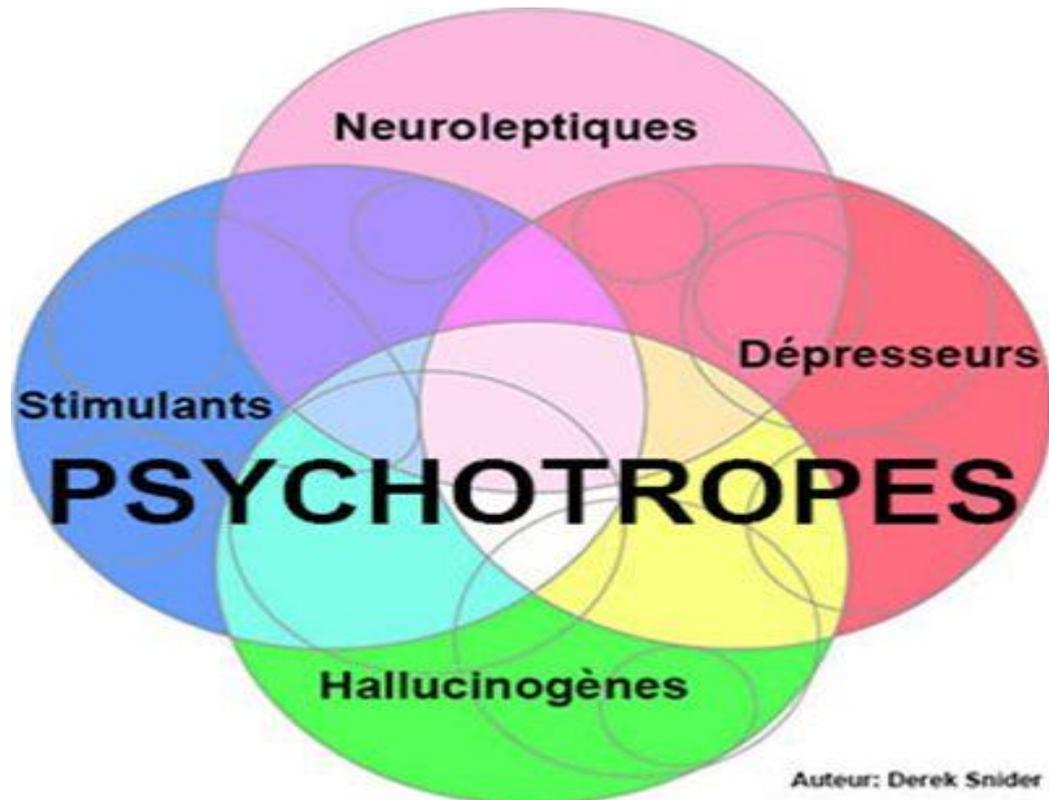
c.2. Stimulants : Accélèrent le fonctionnement du système nerveux ; à long terme peuvent provoquer des dépressions graves .

Ex :Café , amphétamines ,ecstasy ,.....

c.3. Hallucinogènes : perturbent le fonction du SNC et la perception de la réalité .

Ex : chanvre indien ,les solvants , LSD.

Figure n° 02 :le diagramme de l'ingénieur Derek Snider



d. Classification selon Peters (1991) :

En 1991, Peters établit une nouvelle classification :

d.1. Psychostimulants : accélèrent le fonctionnement du SNC .

d.2. Psychédéliques : perturbent le fonctionnement du SNC .

d.3. Psychosédatifs :ralentissent le fonctionnement du SNC .

d.4. Antidépresseurs :ralentissent le fonctionnement du système nerveux après une phase d'excitation .(Denis R et coll ,2004)

1-3-3-2-Classification selon le danger :

a. Classification de l'OMS (1978) :

L'organisation mondiale de la santé (OMS) établit une classification des substances psychotropes en évaluant leur danger selon trois critères : dépendance psychique ; dépendance physique et tolérance (accoutumance). Cette classification est imprécise dans ses évaluations car la liste des psychotropes pris en compte est incomplète .

b. Classification du rapport Pelletier (1978) :

En 1978 ; Monique Pelletier reprend la classification de l'OMS et l'applique à l'ensemble des psychotropes juridiquement réglementés dans son rapport de la mission d'études sur l'ensemble des problèmes de la drogue ,les évaluations s'échelonnent de 0 à 4 (de aucune tolérance à très forte).

1-3-3-3- Classification juridiques :

Ces classifications s'inspirent des conventions internationales ; celles-ci sans définir les termes :

- a. *Les stupéfiants*** : via la convention unique sur les stupéfiants de 1961 qui sont classé selon leur dangerosité et leur potentiel médical .
- b. *Les psychotropes*** : via la convention sur les substances psychotropes de 1971.

Elles sont critiquées par le milieu médical qui préfère considérer une consommation problématique plutôt que des types de produit .(Denis R et coll , 2004).

Tableau N° 01 : Classification des psychotropes selon Delay et Deniker

Classification des substances psychotropes		
<i>Types d'action</i>		<i>Principaux groupes</i>
Psycholeptiques = Psycho sédatifs	Fonction (F°)noétique : Nooleptiques (hypnotiques)	1. Barbituriques(BBT) : Butobarbital (inducteur enzymatique) 2. Non BBT : Nitrazépam , triazolam , zolpidem,.....
	F° thymique : Thymoleptiques 1-Tranquillisants mineurs (anxiolytiques) 2- tranquillisants majeurs (neuroleptiques)	1.anxiolytiques : A- BZD : bromazépam , prazépam , alprazolam ,Chlorazépate dipotassique . B- Non BZD : hydroxyzine C- Neuroleptiques : chlorpromazine ,sulpiride ,levomepromazine , halopéridol ,...
Psychoanaleptiques = Psycho stimulants	F° noétique : Nooanaleptiques (stimulants de la vigilance)	1. psychamines (amphétamine) : Amfépramone. 2. Anti-anoxiants (cérébro protecteurs) 3. Défatigants (psychoénergisants) : Acide ascorbique (vitamine c) Dérivés d'acides aminés (sargenor)
	F° thymique : Thymoanaleptiques (stimulants de l'humeur)	Antidépresseurs : Clomipramine ,amitryptiline , fluoxetine , sertraline ,venlafaxine .
Psychodysleptiques = Perturbateurs psychiques	/	1. Stupéfiants :Morphine , Héroïne ,Opium . 2. Hallucinogènes :Mescaline, LSD . 3. autres substances :l'alcool ,...
Psycho-isoleptiques = Thymorégulateurs Stabilisateurs psychiques	/	1. Sels de lithium : Carbonate de lithium Gluconate de lithium 2. autres : Carbamazépine.

Chapitre 02 :
Les benzodiazépines

Chapitre 02 : les benzodiazépines

1. Historique

Comme plusieurs médicaments, la découverte des benzodiazépines s'est faite par le fruit du hasard. Un nom en particulier est associé à la découverte de cette famille médicamenteuse, celui de Léo Henryk Sternbach. 2 autres personnes ont joué un rôle important dans cette découverte : Earl Reeder et Lowell Randall.

A l'époque, Leo Henryk Sternbach, pharmacologue né en Autriche-Hongrie (Croatie actuelle), travaillait pour les laboratoires pharmaceutiques Hoffmann-La Roche. En 1941, il migra aux Etats-Unis pour échapper au nazisme et travailla alors dans une firme située dans le New Jersey. Il lui avait alors été demandé de trouver une nouvelle molécule tranquillisante capable de supplanter le médicament de référence dans le traitement de l'anxiété : le méprobamate.

Il décida d'orienter ses recherches sur des dérivés de quinoléine, utilisés habituellement afin d'obtenir la production de colorants. Néanmoins, ses recherches s'avéraient infructueuses, puisque la plupart des nombreuses molécules synthétisées n'avaient pas révélé une quelconque activité pharmacologique. Leo Sternbach décida alors d'abandonner l'expérimentation de ces produits (Dousset, 2010).

L'un des disciples de Sternbach dans l'industrie Hoffmann-La Roche, Earl

Reeder, chimiste, décida de continuer l'étude de ces molécules et effectua de nombreux tests. L'un des produits obtenus, nommé RO-5-0690, intrigua Reeder et il décida d'envoyer ce produit à Lowell Randall, chef de pharmacologie de l'entreprise. C'est ainsi que ce dernier mit en évidence, en Avril 1957, les propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes, anticonvulsivants d'une molécule nommée par la suite Chlordiazépoxyde. Randall souligne d'emblée son efficacité et sa bonne tolérance in vivo. Finalement, Sternbach avait bien, réussi à synthétiser la première benzodiazépine (Dousset, 2010).

Le Chlordiazépoxyde fut ainsi mis sur le marché en 1960 sous le nom de Librium®. En 1963 c'est le diazépam qui fut à son tour commercialisé sous le nom de Valium®. Ce dernier fut le médicament le plus prescrit aux Etats-Unis dans les années 1970-1980.

Par la suite, de nombreuses autres molécules verront le jour et remplaceront ainsi le méprobamate comme médicament de premier choix dans le traitement de l'anxiété. On trouve aujourd'hui en France comme BZD anxiolytiques : alprazolam, bromazépam, Clobazam (également utilisé comme antiépileptique), clorazépate, Clotiazépam, Lorazépam, Nordazépam, oxazépam et prazépam.

Les benzodiazépines vont aussi prendre la place des barbituriques dans le traitement de l'insomnie et en partie dans le traitement de l'épilepsie. Les BZD commercialisés en France comme hypnotiques à ce jour sont les suivantes : estazolam, loprazolam, lormétazépam, nitrazépam, témazépam (ainsi que le

zolpidem et le zopiclone, molécules hypnotiques apparentées aux benzodiazépines). Le Clonazépan est lui indiqué comme une BZD antiépileptique (Vital Durand et Le Jeune, 2016).

Aujourd'hui dans le monde, plus de 50 molécules différentes appartenant à la classe des benzodiazépines sont sur le marché du médicament. En France, on dénombre 20 spécialités commercialisées, y compris les molécules apparentées aux BZD (zolpidem et Zopiclone). Parmi les molécules trouvées sur l'annexe, seuls le Flunitrazépan et le Tetrazépan ne sont plus commercialisés au jour d'aujourd'hui (ANSM, 2013), elles ont été retirées du marché en 2013

2 . Définition :

Les benzodiazépines, qui ont vu le jour en 1959, appartiennent à la classe des tranquillisants. ce sont les psychotropes les plus récents et les plus prescrits.

on ne peut les définir que par élimination : Ce sont des agents psycholeptiques qui ne sont ni des neuroleptiques, ni des hypnotiques ayant une action directe sur le sommeil ,ni des antidépresseurs.

leurs effets sont essentiellement symptomatiques : anxiolytique, sédatifs, myorelaxants, anticonvulsivants. anxiolytique et benzodiazépine sont quasiment devenu synonyme.

les benzodiazépines forment une famille homogène à l'étroite parenté structure-activité qui pourrait expliquer les propriétés thérapeutiques voisines entre les différentes benzodiazépines.

3. Structure de base et propriété

3.1 Structure chimique :

Les benzodiazépines tirent leur nom d'une structure caractéristique de la famille : le noyau benzodiazépine. C'est une structure cyclique composée d'un noyau benzène associé à un hétérocycle à 7 sommets contenant 2 hétéroatomes d'azote et qui est dénommée cycle diazépine.

- Benzo : cycle benzénique
- Diaz : 2 hétéroatomes d'azote
- Ep : hepta
- Ine : insaturation du cycle et nature azotée.

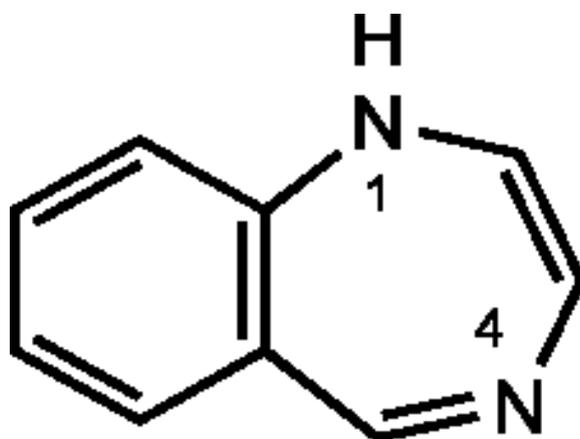


Figure N° 03 : Le noyau benzodiazépine « d'après

Académie nationale de Pharmacie

Les sommets du noyau benzodiazépine sont notés par des chiffres de 1 à 9, en partant du premier atome d'azote et ensuite en continuant sur ce cycle diazoté.

Le cycle diazépine est lui noté par des lettres « a, b, c,...g » selon le même procédé, toujours en se référant au premier atome d'azote du cycle

(Rang *et al.* 2012).

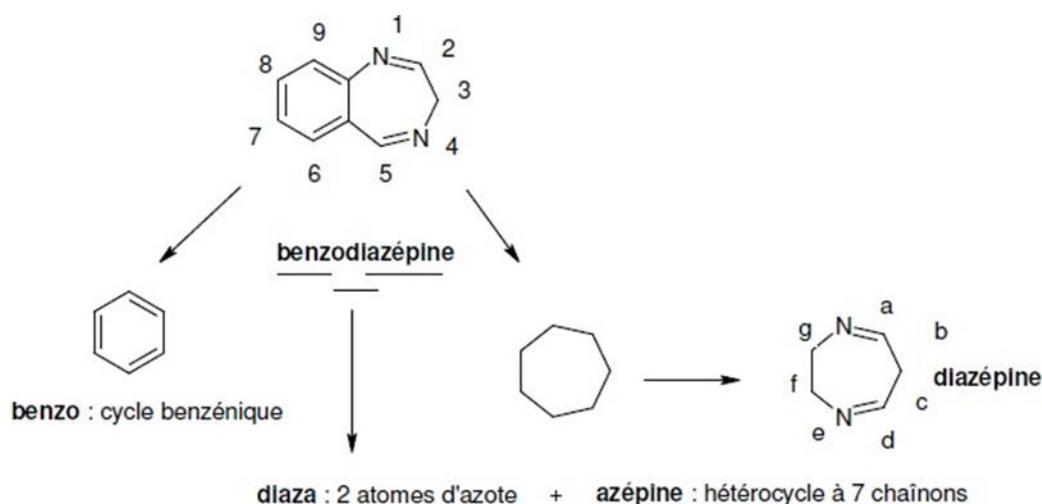


Figure 04 : Numérotation du noyau benzodiazépine et du cycle diazépine

Les benzodiazépines sont réparties en 3 classes différentes selon le placement de ces atomes d'azote sur le cycle. On distingue donc :

- Les **structures dites en 1,4**. Ces benzodiazépines possèdent sur leur cycle diazépine des atomes d'azote placés en position 1 et 4
- Celles avec une **structure en 1,5**
- Celles avec une **structure en 2,3**

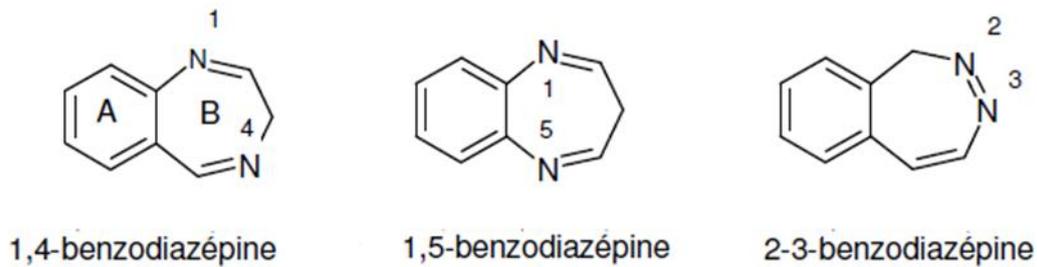


Figure N° 05 : Les 3 classes de benzodiazépines

3.2 Propriété physico-chimique :

Les benzodiazépines sont des molécules de faible poids moléculaire, De type bases faibles (non dissociées au pH physiologique) et en général elles se dissolvent mal dans l'eau ; Leur coefficient de partage huile/eau montre une lipophilie très élevée de ces molécules. Ce caractère lipophile permet un passage aisé et rapide à travers les membranes, notamment la barrière hémato-encéphalique (BHE) et également un passage à travers la barrière placentaire et un passage dans le lait maternel.

Les benzodiazépines sont quasiment toutes insolubles dans l'eau. Ainsi pour utiliser une forme d'administration par voie parentérale, la formulation utilisera nécessairement des solvants organiques (Page *et al.* 1999).

Le Chlordiazépoxyde et le Midazolam sont des bases un peu plus fortes et forment des sels hydrosolubles (à un pH d'environ 4). Le coefficient de partition octanol/eau (à un pH physiologique) varie énormément. Il est d'environ 3 pour le clorazépate et approximativement de 7000 pour le médazépam.

3.3 Relation structure-activité :

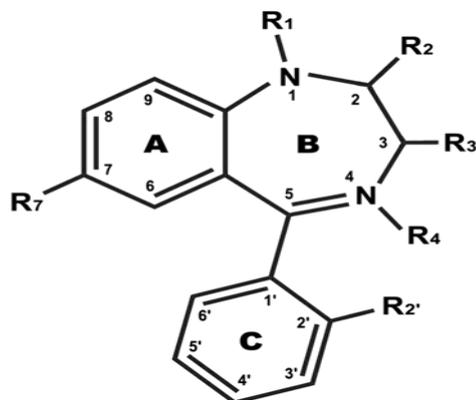


Figure N° 06

Les substituents conditionnent par leur nature et leur position l'activité de la molécule. Ils sont donc très importants pour le choix de la molécule selon l'effet attendu.

a) Le cycle A :

La présence en position 7 d'un groupement attracteur d'électrons (électronégatif) est nécessaire à l'activité. Celle-ci est généralement d'autant plus élevée que le substituant est plus électronégatif. A l'exception du fluor (F), on a l'ordre suivant :

NO₂=CF₃ > Br > Cl > CH₃ > F > H.

- Les dérivés 7-nitro sont plus généralement hypnotiques (Nitrazéпам, Flunitrazéпам) ou antiépileptiques (Clonazéпам).
- Les dérivés halogènes sont essentiellement anxiolytiques (Diazéпам, Lorazéпам).

La substitution sur d'autres sommets diminue ou supprime l'activité.

Le cycle A benzénique peut être remplacé par un hétérocycle thiophène (Clotiazéпам). (Boubacar SY, 2002)

b) Le cycle B :

Les principales substitutions sur l'hétérocycle B ont lieu aux positions 1,2 ou 3. Notons qu'un groupement électronégatif substitué en position 3 modifie la biotransformation de la BZD (facteur permettant à l'organisme d'éliminer la molécule).

- Si le radical substitué en 1 (R₁) méthyle (-CH₃) l'activité de la molécule augmente.

- Si le radical substitué en 3 (R3) carboxyle la molécule est une prodrogue et nécessite une activation (par décarboxylation) pour donner un métabolite actif (clorazépate).

Dans les deux cas il confère à la molécule la possibilité de former des sels hydrosolubles. (Boubacar SY, 2002)

En position 2 : groupement électro attracteur (généralement un carbonyle, un méthyle ou un cycle qui coiffe la molécule entre position 1 et 2). (Guerfi B, 2013)

La position 4 : généralement c'est un imine ; parfois un oxyde d'amine (Librium®). (Guerfi B, 2013)

Les BZD peuvent présenter des atomes d'azotes sur d'autres sommets au niveau du cycle B, tout en conservant leur activité : 1,5-BZD (Clobazam), 2,3-BZD (Tofisopam). (Boubacar SY, 2002)

c) Le cycle C :

Est un groupe actif, sa suppression conduit à une perte d'activité.

La substitution d'un hydrogène par un halogène sur ce cycle en ortho (R2') augmente l'activité : **(F > Cl > H)**.

Le remplacement du cycle par un cyclohexane entraîne des propriétés myorelaxantes (Tetrazépan). (Guerfi B, 2013)

4. Classification des BZD :

Les BZD appartiennent au groupe des substances psycholeptiques (thymoleptiques) selon la classification de Delay et Deniker. Elles ont été classées selon leur structure chimique (classification chimique) et selon leur effet thérapeutique (classification pharmacologique).

4.1 Classification chimique : (Guerfi B, 2013)

La structure chimique varie d'une BZD à l'autre, ce qui permet de les classer en différents groupes chimiques. (Tableau 01)

Tableau N° 02 : Classification chimique des BZD

Classes chimiques	exemples
Dérives de diazépine	Chlordiazépoxyde Librium®
Dérives de diazépines : a) Dérives halogènes en 7 b) Dérives nitres en 7	a) Bromazépam (Lexomil®) Diazépam (Valium®) b) Clonazépam(Rivotril®), Nitrazépam (Mogadon®)
Dérives de diazépines	Temazépam (Normison®), Lorazépam (Temesta®)
Dérives Diazépines carboxylique	Clorazépate Dipotassique (Tranxene®)
Triazolo et imidazo-1,4-benzodiazépines a) Imidazoles b) triazoles	a) Loprazolam (Havlane), Midazolam (Hypnovel®) b) Alprazolam Xanax®, Estazolam (Nuctalon®)
Autres benzodiazépines	Clobazam (Urbanyl®), Clotiazépam(Veratran®)

4.2. Classification pharmacologique :

Les BZD ont été classées selon leur utilisation thérapeutique préférentielle (Tableau 03) et selon la durée d'action. (Annexe II)

Tableau N°03: Classification pharmacologique des BZD

Substance active	Nom des spécialités commercialisées
Anxiolytiques	
Alprazolam	Xanax
Bromazépam	Lexomil
Clobazam	Urbanyl
Clorazépate potassique	Tranxène
Clotiazépam	Veratran
Diazépam	Valium
Éthyle Loflazépate	Victan
Lorazépam	Temesta
Nitrazépam	Nordaz

Oxazépam	Seresta
Prazépam	Lysanxia
Hypnotiques	
Estazolam	Nuctalon
Loprazolam	Havlane
Lormétazépam	Noctamide
Midazolam	Hypnovel, Versed
Nitrazépam	Mogadon
Temazépam	Normison
Apparentées aux benzodiazépines	
Zolpidem	Stilnox
Zopiclone	Imovane
Anticonvulsivants	
Clonazépam	Rivotril
Midazolam	Buccolam

4 .3. Classification clinique :

On distingue habituellement entre benzodiazépines anxiolytiques et benzodiazépines hypnotiques, mais il ne faut pas perdre de vue que toute benzodiazépine considérée anxiolytique peut acquérir des propriétés hypnotiques, et que les benzodiazépines ont aussi des actions myorelaxantes et anticonvulsives. Une molécule fortement myorelaxante est recommandée dans les troubles spasmodiques, une benzodiazépine à effet anticonvulsif sera utilisée dans le cadre de l'épilepsie. Les benzodiazépines plus hypnotiques seront utilisées dans les troubles du sommeil, les benzodiazépines plus anxiolytiques dans les troubles anxieux.

Afin de permettre la visualisation rapide de ces différences cliniques, des chercheurs liégeois ont mis au point un modèle « en étoile » (Ansseau et al. 1984; Ansseau, 1996), évaluant cinq paramètres (Tableau 4 & Figure 3). Le modèle en étoile a été choisi dans la mesure où il est le plus informatif car à la fois simple et clair. Cette représentation graphique a permis de mettre en évidence des différences cliniques nettes entre les différentes benzodiazépines.

Tableau N° 04 : Paramètres du modèle « en étoile »

Action:	Effet:
	0 = nul
1. sur l'anxiété somatique (angoisse)	1 = très faible
2. sur l'anxiété psychique	2 = faible
3. antiépileptique	3 = moyen
4. myorelaxante	4 = puissant
5. hypno-sédative	5 = très puissant

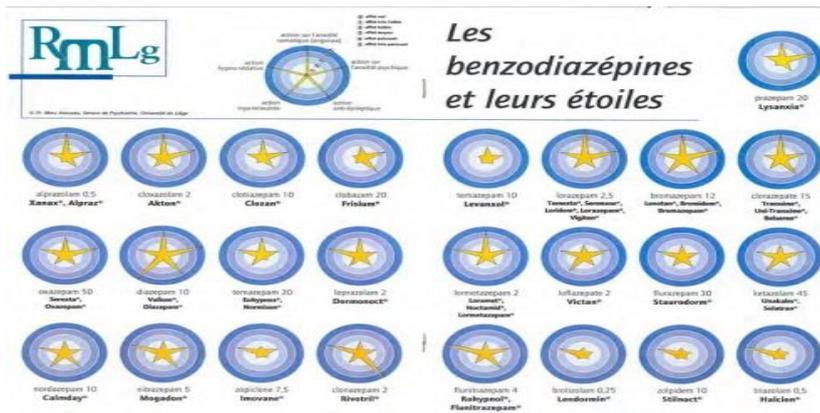


Figure N°07 :Modèle « en étoile » des benzodiazépines

Néanmoins, le problème majeur du modèle « en étoile » est la contribution de la dose représentée à cette physionomie clinique. Les auteurs ont en effet arbitrairement choisi de représenter l'action d'une dose unique de benzodiazépine correspondant au dosage le plus élevé des formes orales commercialisées en Belgique. Or, il paraît évident qu'un dosage puissant obtienne des cotes plus élevées aux divers paramètres d'activité qu'un dosage faible. C'est pourquoi, les auteurs du modèle « en étoile » ont défini un paramètre plus indépendant de la dose représentée: l'index anxiolytique (Ansseau, 2004). Celui-ci correspond à la somme des effets anti-angoisse et anti-anxiété divisée par la somme des effets hypno-sédatifs et myorelaxants. Cet index apprécie la spécificité anxiolytique de la molécule, un index élevé correspondant à des effets anxiolytiques dominant les effets sédatifs et myorelaxants. Un index anxiolytique élevé sera particulièrement recommandé lorsque l'on désire obtenir un effet anxiolytique avec le minimum d'effets indésirables.

5. Effets pharmacologiques :

Les effets pharmacologiques des benzodiazépines découlent de l'ouverture du canal chlore dans le récepteur GABA.

Tableau N° 05: Effets pharmacologiques de l'ouverture ou de la fermeture du canal chlore du récepteur GABA (Rang et al. 2012)

	Ouverture du canal chlore	Fermeture du canal chlore
Effets pharmacologiques	Anxiolytique	Anxiogène
	Hypnotique	Stimulant
	Anticonvulsivant	Pro convulsivant
	Amnésiant	Promnésiant
	Myorelaxant	

Les benzodiazépines ont ainsi 5 effets pharmacologiques :

- ***Effet anxiolytique***

Effet facilement démontré lors d'expérimentations animales. Lors de tests comportementaux de renforcement négatif, les benzodiazépines ont ainsi démontré une réduction des effets anxiogènes de la punition.

Cette action est obtenue rapidement, contrairement à d'autres anxiolytiques ou aux antidépresseurs. L'anxiolyse est obtenue généralement à des doses faibles qui n'entraînent pas ou peu d'effets sédatifs. Les benzodiazépines anxiolytiques présenteraient une affinité supérieure pour les récepteurs possédant une sous-unité $\alpha 2$ (Selloum et Faure, 2015).

- ***Effet sédatif-hypnotique***

L'effet sédatif est obtenu à dose plus importante par rapport à l'effet anxiolytique. Cet effet entraîne une diminution de l'activité motrice et une diminution de la vigilance qui provoque une induction du sommeil. Le temps d'endormissement est ainsi réduit.

Les phases de sommeil profond (stade 3 et 4) et le sommeil paradoxal sont réduits mais le temps de sommeil global est allongé, essentiellement par allongement du sommeil lent (stade 2). Un arrêt trop brutal peut provoquer un effet rebond et entraîner l'apparition d'insomnies et de cauchemars.

Les benzodiazépines utilisées comme hypnotiques semblent posséder une affinité supérieure sur les récepteurs GABA-A type $\alpha \beta \gamma$ (Selloum et Faure, 2015).

- ***Effet myorelaxant***

Les benzodiazépines réduisent le tonus musculaire par action des récepteurs GABA-A au niveau de la moelle épinière. L'augmentation des contractions musculaires, de la rigidité musculaire est un composant fréquent accompagnant les troubles anxieux. Cet effet myorelaxant est recherché dans les états d'hyper spasticité (sclérose en plaques, affections médullaires et cérébrales).

Une réduction de ce tonus est possible sans perte de coordination. Néanmoins,

un relâchement musculaire trop important peut entraîner des chutes.

Depuis 2013, la seule benzodiazépine indiquée comme myorelaxant (Tétrazépam) a été retiré du marché français (ANSM, 2013).

- ***Effet anticonvulsivant***

Toutes les benzodiazépines ont démontré une activité anticonvulsivante lors d'expérimentations animales. Elles sont très efficaces contre les convulsions induites par des composés chimiques (biculline, pentylènetétrazol...), mais un peu moins efficaces pour les convulsions induites par stimulation électrique (Rang *et al.* 2012).

Cet effet est utilisé dans les états d'urgence de crises d'épilepsies rebelles. Dans ces cas, les benzodiazépines sont utilisées par voie rectale (diazépam) chez l'enfant, et par voie intraveineuse chez l'adulte.

Leur utilisation en chronique dans le traitement de l'épilepsie est limitée, du fait de l'effet sédatif des benzodiazépines anticonvulsivantes, et aussi par l'apparition d'une tolérance.

- ***Effet amnésiant***

Cet effet touche la mémoire antérograde (après l'administration du produit), et également la mémoire à long terme (cf. partie II.4.1 Amnésie)

Cet effet est exploité en pré-anesthésie, avec le Midazolam.

Le Flunitrazépam, molécule commercialisée en France jusqu'en 2013 sous le nom de Rohypnol®, était surnommée la « drogue du viol ». Elle possédait

une propriété hypnotique à courte demi-vie doublée d'un effet amnésiant très important. Son usage détourné a conduit l'ANSM à et le laboratoire Roche qui commercialisait le Rohypnol® à le retirer du marché. (ANSM, 2013).

Toutes les benzodiazépines possèdent ces 5 propriétés. Néanmoins chaque molécule aura 1 voire 2 effets pharmacologiques qui seront prédominants sur les autres, d'où des indications propres à chaque benzodiazépine.

6. Pharmacocinétiques :

6.1. Au niveau de l'absorption

a) Par voie orale

Les benzodiazépines se caractérisent par une excellente absorption digestive, de l'ordre de 80% à 100%. Le pic sérique de ces molécules est obtenu entre 0,6 et 4 heures. Leur passage de la circulation sanguine au cerveau étant très rapide du fait de la très grande liposolubilité des benzodiazépines, le pic sérique détermine à lui seul leur délai d'action (Calop *et al.* 2012).

- La vitesse de résorption des BZD va néanmoins dépendre de plusieurs facteurs ::
- ***De la molécule choisie :*** Certaines benzodiazépines vont avoir une résorption rapide (moins de 2 heures) comme l'alprazolam, le bromazépam ou le diazépam. Et d'autres, comme l'oxazépam, auront une

résorption lente (plus de 2 heures).

- ***De la forme galénique :*** La vitesse d'absorption augmente généralement dans l'ordre suivant : comprimés, gélules, gouttes.
- ***De la prise conjointe d'autres médicaments :*** La présence notamment de modificateurs du pH gastro-intestinale (antiacides) ou d'anticholinergiques (atropine, scopolamine, oxybutynine) au moment de la prise va diminuer la vitesse et la quantité de benzodiazépine absorbée.
- ***Du terrain du patient :*** Les personnes âgées en particulier vont avoir un retard au niveau de la résorption et du délai d'action.
- ***Des modalités de prise :*** La prise au moment du repas et / ou une prise en position couchée ralentirait l'absorption (Massol *et al.* 2005).

b) Par voie intramusculaire

La résorption est généralement plus lente et bien plus aléatoire que par voie orale. Ce caractère imprévisible est dû aux solvants organiques utilisés pour l'administration qui influence l'absorption des benzodiazépines. Cette voie ne présente donc pas d'avantage par rapport à la voie per

c) par voie rectale

Elle présente l'avantage de ne pas subir l'effet de premier passage hépatique, ce qui se traduit par une absorption plus rapide et un délai d'action plus court (tout comme les voies nasales et sublinguales).constituant une voie d'administration d'urgence du médicament.

Cette voie n'est pas utilisée dans un but anxiolytique, seulement lors de convulsions chez l'enfant (diazépam) ou encore en pré-anesthésie (Midazolam).

d) Par voie intraveineuse

Voie avec laquelle on obtient les pics de concentration les plus élevés et les plus favorables à un passage rapide et important dans le SNC. L'injection intraveineuse doit être effectuée très lentement (Calop *et al.* 2012).

Trois dérivés peuvent être utilisés par voie parentérale : diazépam (valium), Flunitrazépam (Narcozep), clorazépate (Tranxène).

Les pics de concentration sont d'autant plus élevés et obtenue d'autant plus tôt que la vitesse d'absorption et l'intensité de celle-ci sont plus élevées.

La rapidité d'obtention d'un pic plasmatique est d'un intérêt pratique pour le médecin. En effet, une réponse clinique rapide est une nécessité pour les prescriptions d'urgence :

Par ailleurs, elle peut être ressentie comme très positive par des patients qui souhaitent voir leur anxiété disparaître au plus vite. Pour d'autres malades, cette rapidité peut être moins bien perçue par suite d'une impression de sédation excessive, de somnolence (la rapidité d'obtention d'un pic plasmatique étant un élément qui conditionne l'apparition ou non d'un phénomène sédatif dès que la dose utilisée est trop élevée)

Les benzodiazépines les plus rapidement absorbées sont :

- Diazépam (valium)
- Clorazépate (Tranxène)
- Alprazolam (Xanax)
- Triazolam (Halcion)

Le pic plasmatique est obtenu en une demi-heure pour les plus rapidement absorbées. En deux à six heures pour les plus lentement absorbées.

6 .2. Au niveau de la distribution :

a) Liaisons aux protéines plasmatiques

Les benzodiazépines ont un pourcentage de fixation élevé aux protéines plasmatiques, proche de 90%, essentiellement sur l'albumine, En effet, la diminution du taux de protéines plasmatiques ou l'augmentation des concentrations sériques du médicament ne font que très peu varier ce pourcentage de fixation aux protéines (Talbert *et al.* 2015).

b) Volume de distribution

Du fait de leur grande liposolubilité, les benzodiazépines sont absorbées dans les tissus et de ce fait, elles présentent un volume de distribution (Vd) important.

Plusieurs facteurs peuvent faire varier le volume de distribution (Calop *et al.* 2012) :

- Le degré de lipophilie de la benzodiazépine. Cette variabilité de lipophilie entre les différentes BZD explique leur différence de demi-vie et la durée

de leur action. Plus une molécule va être lipophile, plus elle va être rapidement absorbée par les tissus lipidiques périphériques (ou tissus adipeux). Une fois absorbée dans ces tissus, son action au niveau des récepteurs GABA n'est plus possible. Donc plus une BZD est lipophile, plus son action sera brève.

- Le pourcentage de masse grasse (du rapport eau/graisse) des individus. Plus ce pourcentage est faible, plus le Vd de l'individu sera élevé. Ce facteur peut expliquer en partie la variabilité d'action d'une benzodiazépine chez un individu par rapport à un autre.
- L'âge. Chez le sujet âgé, le volume de distribution est souvent augmenté (notamment par une augmentation de la masse grasse avec l'âge), contribuant à un allongement de la demi-vie des molécules. Cela explique la réduction de dose préconisée chez les sujets âgés.

6.2.Au niveau du métabolisme :

Les benzodiazépines étant des composés liposolubles, elles doivent être métabolisées par le foie afin d'être rendues hydrosolubles, puis éliminées par les reins dans les urines. Pour cela, elles vont subir des réactions de phase I, qui sont des réactions d'oxydation, et/ou de phase II, qui sont des réactions de conjugaison.

Métabolisme hépatique

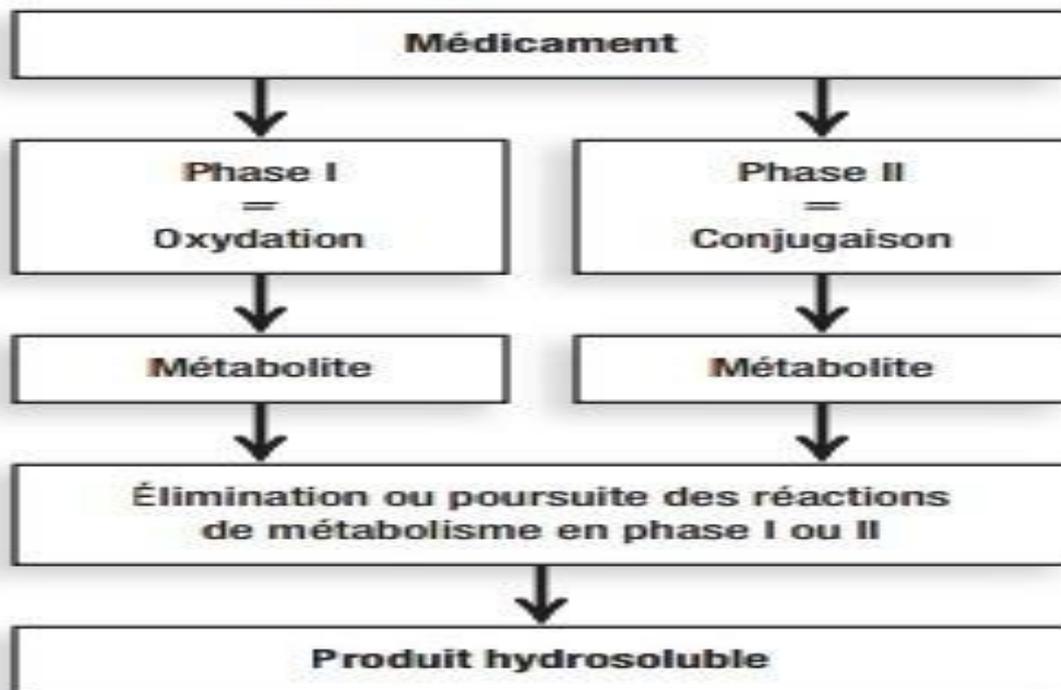


Figure N° 08 : Métabolisme hépatique

Certaines molécules vont être métabolisées dès leur arrivée dans la lumière gastro-intestinale, tel que le Chlordiazépoxyde qui sera en partie hydrolysé.

Certaines molécules comme le prazépam ou clorazépate sont des prodrogues, et elles vont être entièrement métabolisées avant d'atteindre la circulation sanguine.

Le métabolisme primaire des benzodiazépines s'effectue dans le foie et conduit le plus souvent à des composés pharmacologiquement actifs. Les molécules métabolisées subiront principalement des réactions de déméthylation ou d'hydroxylation. Le métabolisme secondaire, hépatique ou extra-hépatique, correspond à la formation de dérivés conjugués inactifs, à partir de métabolites hydroxylés, en vue de leur élimination.

Certaines molécules (oxazépam par exemple) ne seront pas métabolisées et seront seulement glucuroconjugées. (Bernades-Genisson *et al.* 2011).

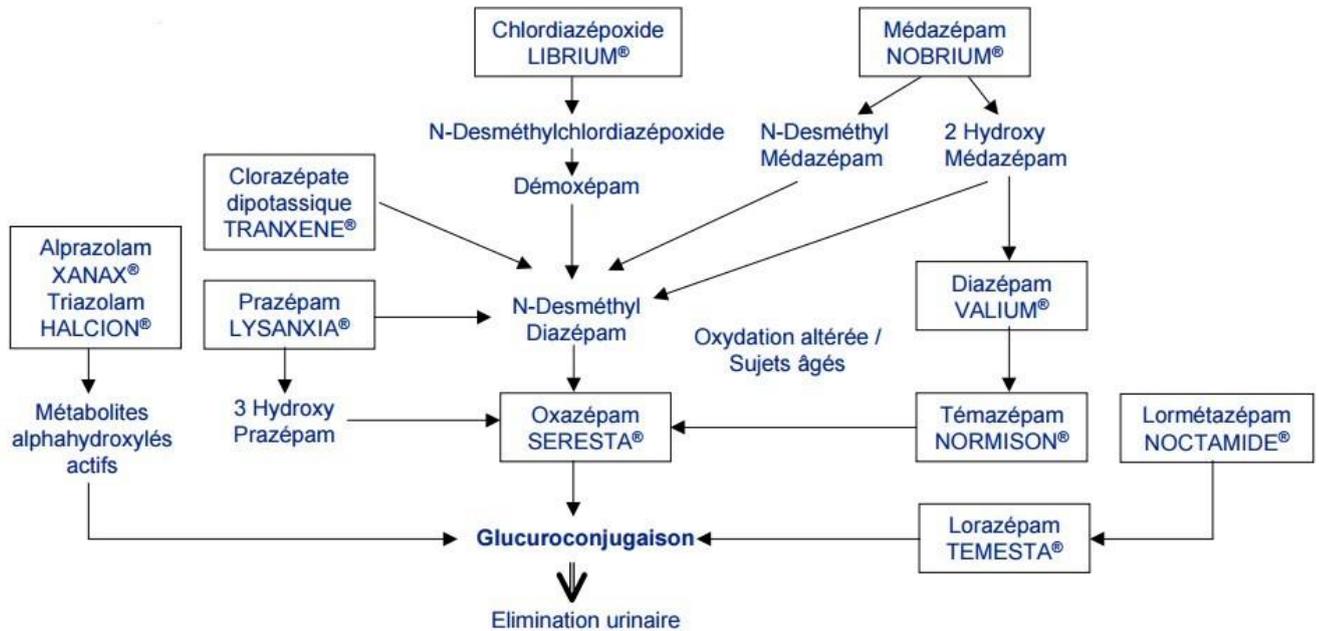


Figure N° 09: Métabolisation des Benzodiazépines

6.4 Au niveau de l'élimination :

La glucuroconjugaison aboutit à la formation de métabolites hydrosolubles qui seront essentiellement éliminés par voie rénale.

L'oxazépam et le Lorazépam sont directement éliminés sous forme de glucuronides.

6.5 Demi-vie et accumulation :

La demi-vie est le rapport entre le volume de distribution et la clairance.

Le demi temps d'élimination plasmatique du produit donne une indication précise de la durée d'action du médicament et de ses possibilités

d'accumulation lors de prises répétées.

On peut classer les benzodiazépines en 2 classes principales selon leur demi-vie d'élimination : celles d'action courte ou intermédiaire, et celles d'action longue (Vital Durand D et Le Jeune, 2015).

Tableau N° 06 : Benzodiazépines d'action courte ou intermédiaire

DCI	Demi-vie
Anxiolytiques	
Alprazolam	12 heures
Clotiazépam	5 heures
Lorazépam	10 à 20 heures
Oxazépam	8 heures
Hypnotiques	
Loprazolam	8 heures
Lormétazépam	10 heures
Temazépam	5 à 8 heures
Zolpidem	2,4 heures
Zopiclone	5 à 6 heures

Tableau N° 07 : Benzodiazépines d'action prolongée

DCI	Demi-vie
Anxiolytiques	
Bromazépam	20 heures (50 heures pour son métabolite actif principal)
Clobazam	20 heures (50 heures pour son métabolite actif principal)
Clorazépate	30 à 150 heures
Diazépam	32 à 47 heures (30 à 150 heures pour son métabolite actif principal)
Loflazépate	77 heures
Nordazépam	30 à 150 heures
Prazépam	30 à 150 heures
Hypnotiques	
Estazolam	17 heures
Nitrazépam	16 à 48 heures

Une fois métabolisées, certaines benzodiazépines se transformeront en produits actifs avec une demi-vie plus longue.

Le choix de la molécule, notamment chez les populations particulières (femme enceinte, personnes âgées, insuffisant rénal ou hépatique), dépendra en partie de cette demi-vie d'élimination. Les molécules à demi-vie longue auront tendance à s'accumuler au fur et à mesure que les prises se répéteront dans le temps.

Lorsqu'un effet hypnotique est recherché, une benzodiazépine à demi-vie courte semble la mieux adaptée afin d'éviter un phénomène d'accumulation au cours de prises répétées. Au contraire, une benzodiazépine à demi-vie longue semble mieux adaptée lorsque l'effet anxiolytique est recherché, afin qu'elle puisse rester active tout au long de la journée (Massol *et al.* 2005).

6.6 Facteurs de variation des paramètres

pharmacocinétiques :

Les différentes étapes de la pharmacocinétique d'un médicament peuvent être modifiées par diverses circonstances.

Physiopathologique: l'âge et le sexe. Ainsi chez les sujets âgés, il existe une diminution de l'élimination des benzodiazépines qui doit faire craindre une accumulation.

Pathologique: insuffisance rénale, insuffisance hépatique.

Galénique : voie d'administration, forme pharmaceutique.

Pharmacologique enfin : interaction médicamenteuse.

Le ralentissement de l'absorption digestive par les pansements digestifs, par l'imipramine a été montré pour quelques benzodiazépines (diazépam, Chlordiazépoxyde).

certaines médicaments peuvent ralentir les biotransformation et l'élimination : isoniazide, cimétidine, contraceptifs oraux, disulfiram.

À l'inverse, les inducteurs enzymatiques augmentent les biotransformation et ***l'élimination*** : rifampicine, phénobarbital, nicotine.

L'alcool en prise aiguë : inhibe les biotransformation des benzodiazépines et augmente leur effet sédatif (diazépam , chlorazepoxide), en prise chronique : accéléré les biotransformation et diminuer les effets (diazépam). que ce soit en aigu en chroniques l'alcool ne modifié pas l'élimination de l'oxazépam et du Lorazépam.

Les données pharmacocinétique ont précisé la prescription des benzodiazépines permettant un maximum d'effets positifs pour un minimum d'effets latéraux indésirables.

7.Mecanisme d'action :

En 1977, 2 groupes de chercheurs distincts, Braestrup et Squires d'un côté (Braestrup et Squires, 1977), Mohler et Okada de l'autre (Mohler and Okada, 1977), ont découvert, lors d'expériences faites chez le rat, des récepteurs spécifiques aux benzodiazépines situés dans le cerveau. En utilisant du diazépam marqué au tritium, ils ont réussi à prouver l'existence dans le cerveau du rat de sites de liaison spécifiques à cette molécule.

Les benzodiazépines exercent la plupart, si ce n'est pas toutes leurs actions pharmacologiques, grâce à un point d'impact hautement spécifique au niveau des récepteurs **GABAergique**.

7.1 .Rappels physiologique sur le GABA

Le GABA (acide gamma- aminobutyrique ou gamma aminobutyrique Acid en anglais), est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important du SNC. Environ un tiers de toutes les synapses de l'encéphale des mammifères sont

GABAergique.

C'est un acide aminé neutre sa formule chimique est $C_4H_9NO_2$. Il a été mis en évidence en 1950 par E. Roberts et S. Fränkel qui étudiaient les acides aminés libres par chromatographie dans des tissus du système nerveux central de vertébrés. Et il est synthétisé dans le cytoplasme neuronal par décarboxylation au moyen de l'enzyme, acide glutamique décarboxylase (GAD), de l'acide glutamique, prévenant lui-même de deux précurseurs : la glutamine et l'alpha-cétoglutarate, issu du cycle de Krebs, sous l'influence de la glutamate-décarboxylase.

Le GABA est donc présent dans le cerveau, plus précisément stocké dans les terminaisons présynaptiques et libéré dans les fentes synaptiques des neurones, en fonction du calcium entrant dans la terminaison pendant le potentiel d'action. Là, le GABA peut interagir avec les récepteurs GABAergique situés dans la membrane postsynaptique des neurones qui sont en connexion avec la terminaison GABAergique et peut être aussi au niveau de la membrane de la terminaison nerveuse qui le libéré (autorécepteurs au GABA). Il se fixe entre autres sur le récepteur GABA-A (situé du côté postsynaptique) pour déclenche une activité inhibitrice sur les transmissions neuronales par hyperpolarisation cellulaire du

neurone post synaptique en facilitant l'entrée du chlore (Cl⁻) dans les neurones et augmentant donc, par le fait même, la charge négative du neurone. Ce processus physiologique favorise l'inhibition de l'activité cellulaire et ralentit la transmission nerveuse. (4)

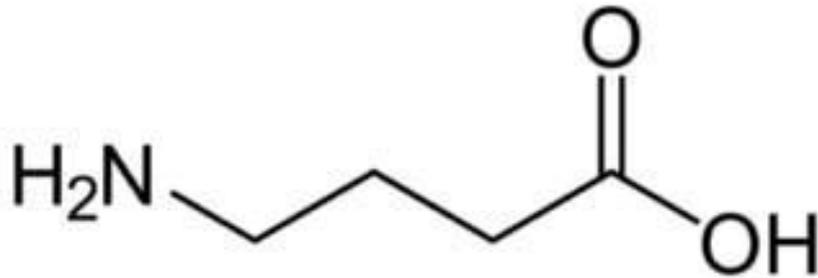


Figure N° 10 : formule chimique de neurotransmetteur GABA-A

7.2. Le site de fixation des benzodiazépines : le récepteur GABA-A

Il existe plusieurs types de récepteurs GABA. Les récepteurs GABA-A et GABA-B sont des récepteurs à canaux ioniques (récepteurs ionotropes) et les récepteurs GABA-C sont couplés à une protéine G (récepteurs métabotropiques). Les benzodiazépines ont une action seulement sur le sous-type GABA-A.

Ce récepteur GABAergique est constitué de 5 sous-unités. Chaque sous-unité possède 4 domaines transmembranaires.

Ces 5 sous-unités se réunissent et entourent un canal au chlore pour former ce récepteur.

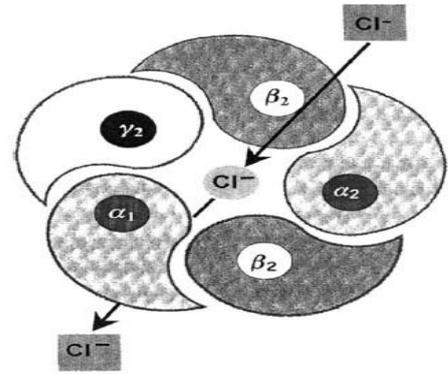
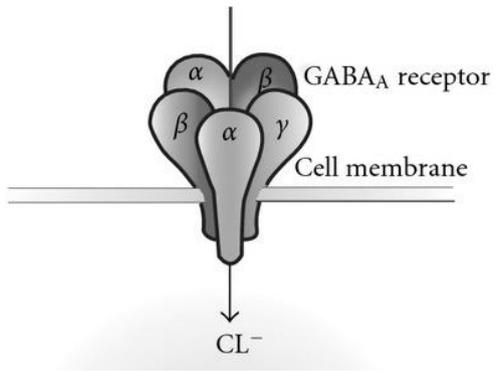


Figure N° 11 :
le récepteur GABA-A

Les sous-unités des récepteurs GABA-A comprennent différents types : les types α (Avec 6 iso formes $\alpha 1$ à $\alpha 6$), β (avec 3 iso formes $\beta 1$ à $\beta 3$), γ (avec 3 iso formes $\gamma 1$ à $\gamma 3$), δ , ϵ , θ , ϕ , ζ (avec 3 isoformes $\delta 1$ à $\delta 3$).

La composition des sous-unités d'un récepteur GABA joue un rôle important pour la fixation des BZD. En effet, une benzodiazépine trouve son site de fixation entre les sous- unités α et β de ce récepteur (Calop *et al.* 2012).

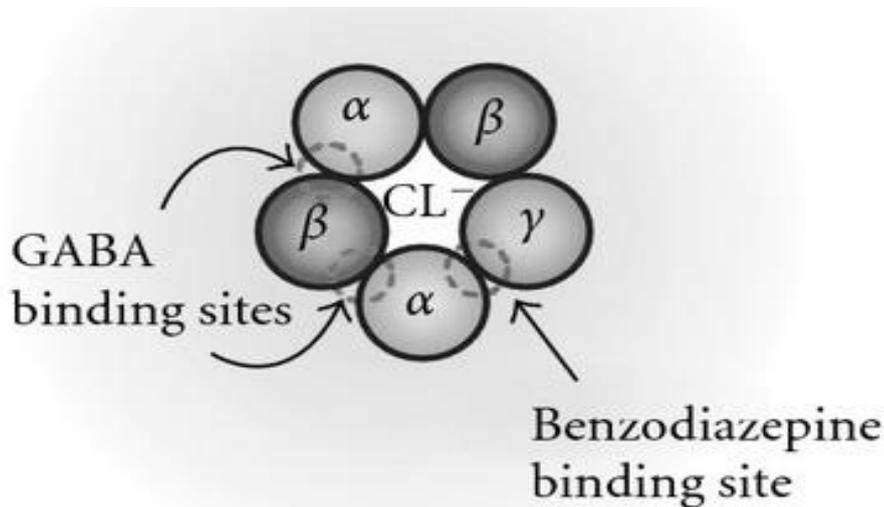


Figure N°12 : Les 5 sous-unités du récepteur GABA-A et le site de liaison des benzodiazépines

Le plus fréquemment, un récepteur GABA-A se compose de 2 sous-unités α , de 2 sous-unités β , et de la sous-unité γ . Néanmoins on trouve parfois ce type de récepteur avec une sous-unité α remplacée par une sous-unité β . Ce récepteur devient alors insensible aux benzodiazépines. De même, certains types de sous-unités comme $\alpha 4$ ou $\beta 6$ sont insensibles à la fixation des benzodiazépines.

Les sous-unités du récepteur GABA-A présentent également des sites de fixation pour d'autres molécules : le GABA, les barbituriques, certains dérivés d'hormones stéroïdiennes (DHEA)...

La fixation des benzodiazépines sur le récepteur GABA-A se fait à un niveau différent que celui où se fixe le GABA lui-même. Ce site étant à un endroit différent par rapport à celui du GABA, on qualifie ce site d'allostérique (littéralement « autre site »). De même les modulateurs qui s'y fixent sont appelés modulateurs allostériques (Landry et Gles, 2014).

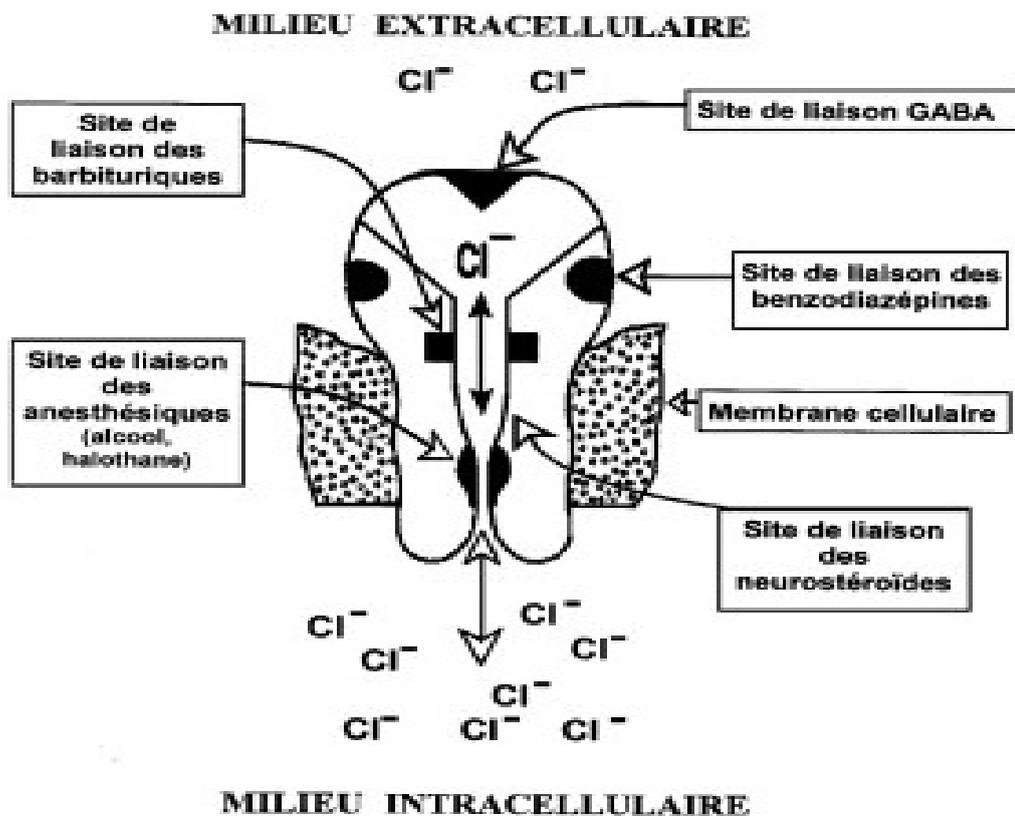
7.3 Conséquences dues à la fixation d'une benzodiazépine sur un récepteur GABA-A :

Physiologiquement, la fixation de GABA sur le récepteur GABA-A permet l'ouverture du canal chlore et le passage d'ion chlorure, induisant une hyperpolarisation cellulaire et donc une inhibition de la transmission neuronale post-synaptique.

La fixation d'une benzodiazépine sur ce récepteur GABA-A n'a pas action propre à elle seule. Son action nécessite qu'il y ait conjointement une fixation de GABA sur le récepteur. La fixation à la fois de GABA et de benzodiazépine va accroître l'action du GABA. En effet, le ligand, une fois fixé, va modifier la conformation du récepteur, le rendant ainsi plus sensible à l'action du GABA (Stahl, 2015).

Les benzodiazépines augmentent seulement la probabilité de

l'ouverture du canal chlore. Elles n'agissent donc pas directement mais sensibilisent l'activité du GABA sur son récepteur. L'augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore va augmenter le passage d'ion chlorure, conduisant à une hyperpolarisation cellulaire encore plus importante et donc à une inhibition neuronale encore plus marquée. Toutefois, l'action indirecte des benzodiazépines implique que l'inhibition induite par ces



molécules ne peut être supérieure au maximum de l'inhibition physiologique, ce qui implique une bonne tolérance de cette famille médicamenteuse. (Calop *et al.* 2012)

**Figure N°13 : Sites de fixation des récepteurs
GABAergique**

7.4 Lien entre le GABA et l'action des benzodiazépines :

Les récepteurs au GABA sont présents dans environ 40% des neurones. On les trouve par exemple dans le système limbique (comprenant notamment l'hippocampe, l'amygdale, l'hypothalamus), le cortex, le tronc cérébral, les noyaux gris centraux (thalamus et striatum)... (Page *et al.* 1999)

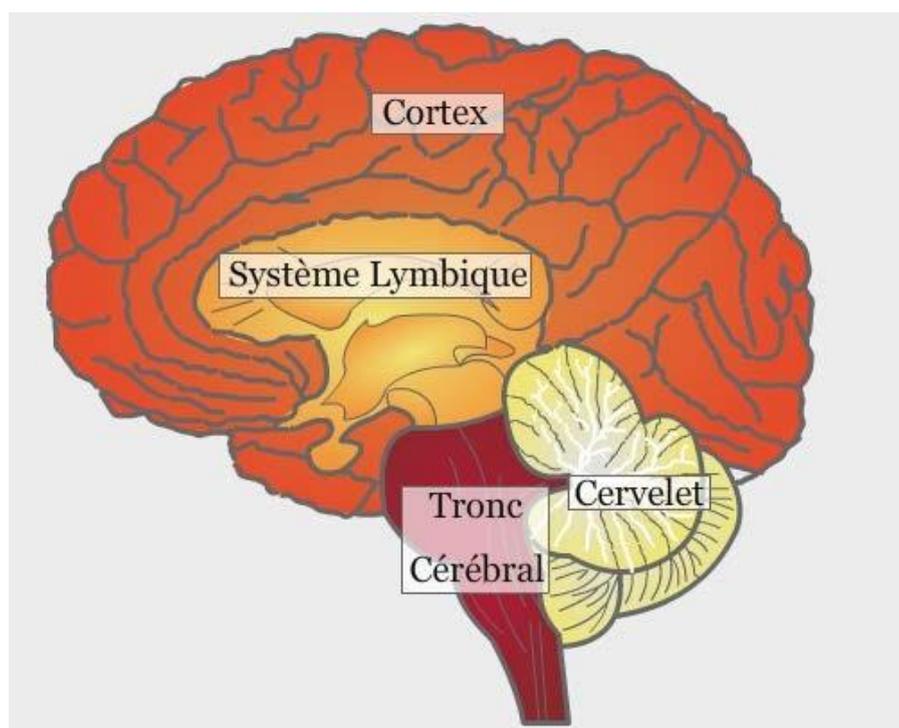


Figure N°14 : Le cerveau et ses différentes parties

La diversité des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines (anxiolyse, myorelaxation, sédation, effet hypnotique et anticonvulsivant) s'expliquerait par le type de sous-unité sur laquelle la molécule se fixe (alpha, bêta ou gamma) ainsi que l'isoforme de la sous-unité et le site d'action dans le système nerveux central (cervelet, moelle épinière, cortex). La sous-unité $\alpha 1$ serait responsable de la sédation, de l'amnésie antérograde, et en partie de l'effet anticonvulsivant. Les effets anxiolytiques et myorelaxants sont quant à eux médiés par les récepteurs $\alpha 2$ (présents principalement au niveau du système limbique) et

les récepteurs $\alpha 3$. Enfin, les récepteurs $\alpha 5$ (situés dans l'hippocampe) sont impliqués dans le processus de mémorisation.

De plus, l'intensité de l'effet clinique est non seulement corrélée au degré d'affinité de la molécule pour les récepteurs, mais aussi à la dose administrée. Un effet anxiolytique et anticonvulsivant est obtenu pour un pourcentage de fixation sur les récepteurs inférieur à 20 %. Un taux d'occupation compris entre 30 % et 50 % entraîne un effet sédatif et amnésiant. L'effet hypnotique est obtenu pour des valeurs supérieures à 60 %. (7)

Tableau N° 08: Mode de fonctionnement du récepteur GABA_A

Ouverture du récepteur GABA_A	Fermeture du récepteur GABA_A
□ Entrée de Cl ⁻	□ Inhibition d'entrée de Cl ⁻
anxiolytique	anxiogène
hypnotique	stimulant
anticonvulsive	pro convulsive
amnésique	Promnésiant
myorelaxante	

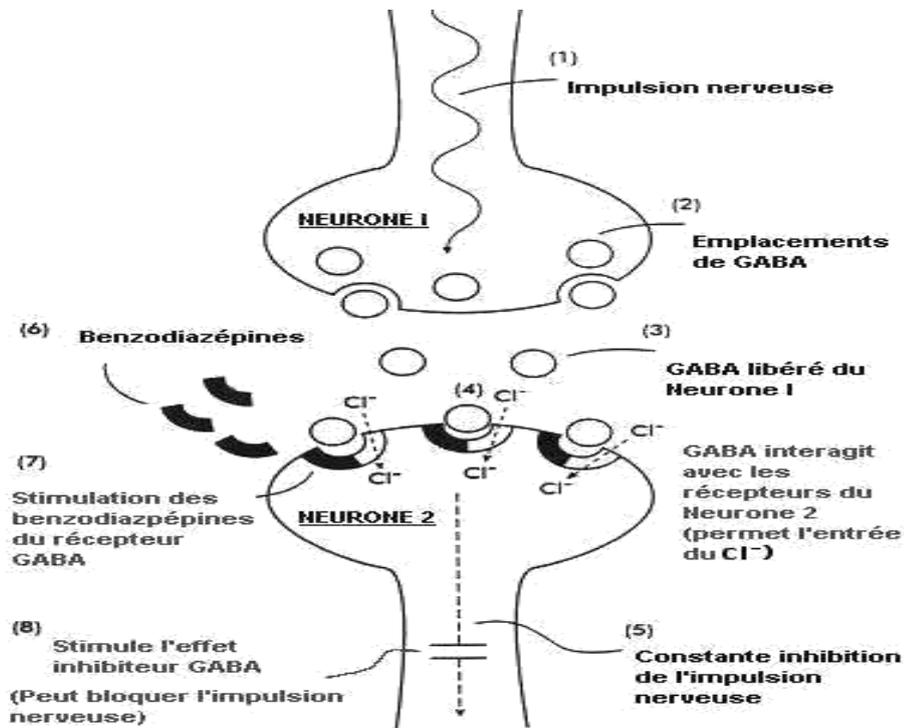


Figure N°15: Schéma de l'impact de la sécrétion de GABA au niveau de la synapse neuronale et effet des benzodiazépines sur l'influx nerveux

- (1,2,3) L'impulsion nerveuse provoque la libération de GABA au niveau de la synapse
- (4) Le GABA se fixe sur les récepteurs à la surface du neurone 2, permettant l'entrée d'ions chlorure dans le neurone
- (5) L'entrée d'ions chlorure entraîne le ralentissement ou l'arrêt de l'influx nerveux
- (6) Les benzodiazépines se fixent sur leur site spécifique au niveau des récepteurs GABA
- (7) Les benzodiazépines entraînent une entrée d'ions chlorures plus importante
- (8) L'effet inhibiteur du GABA est potentialisé, ainsi les BZD ont permis de bloquer l'impulsion nerveuse

8. Indication

Les benzodiazépines ont, grâce à leurs effets très divers (tableau 3), un champ d'application très étendu. Elles sont largement utilisées en médecine générale, en psychiatrie, en neurologie, en médecine interne et dans le domaine de l'anesthésie-réanimation.

Effet	Utilisation clinique
anxiolytique	Troubles anxieux, états d'agitation, nevrosité
hypnotique	Troubles du sommeil
myorelaxant	Crampes musculaires, troubles spastiques
anticonvulsif	Épilepsie, petit mal, accidents cérébraux, sevrage éthylique
amnésique	Médicament préopératoire

Tableau N°09: Effets des benzodiazépines

Les benzodiazépines sont recommandées dans les indications suivantes (Vital Durand et Le Jeune, 2016) :

- **Anxiété aiguë** dans le cadre d'un stress aigu et transitoire, d'un trouble de l'adaptation, d'un trouble anxieux ou dépressif ou d'un trouble psychotique (en association avec un neuroleptique)
- **Insomnie d'endormissement**, troubles sévères du sommeil
- **Sevrage alcoolique** : prévention et traitement du délirium tremens

- *Clobazam, clonazépam, diazépam* : épilepsies
- *Tremblement essentiel*, symptômes extrapyramidaux précoces de type akathisie et tasinésie dus aux neuroleptiques
- *Formes injectables* : crise d'angoisse aigue avec impossibilité d'administration per os, états d'agitation et d'agressivité, tétanos
- *Midazolam*: prémédication avant induction de l'anesthésie, sédation anesthésique en association avec d'autres agents anesthésiques et analgésiques, sédation en unité de soins intensifs

.9. Règles de prescription :

9.1. Règles générales de prescription des benzodiazépines :

- la prescription des benzodiazépines ne doit pas être systématique, elle ne doit se faire qu'en cas d'échec des approches non médicamenteuses. De plus, la première prescription de benzodiazépine comporte des risques puisqu'elle peut déboucher sur une consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique sera épuisé.
- cette prescription doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans le cadre de l'AMM.
- cette prescription doit être régulièrement réévaluée afin de juger la nécessité de la poursuite du traitement. Il faut également réévaluer son efficacité ainsi que la présence éventuelle d'effets

indésirables.

- le patient doit être informé des risques liés à cette consommation (effets indésirables).
- Il doit également être accompagné lors de l'arrêt du traitement notamment en raison de la dépendance qui aurait pu s'installer lors du traitement.
- Le traitement doit être arrêté très progressivement (ASNM , décembre 2007)

9.2 Prescription d'une benzodiazépine à visée anxiolytique :

Comme dit précédemment on ne doit pas systématiquement recourir aux benzodiazépines, l'indication doit être correctement posée, il ne faut donc pas les utiliser face à une simple anxiété situationnelle ou mineure.

L'initiation d'un traitement par benzodiazépines doit s'effectuer dans le cadre d'une collaboration étroite entre le prescripteur et le patient. Celui ci doit être prévenu des effets bénéfiques du traitement mais également des risques (dépendance, sevrage...). En référence aux règles de prescription, le traitement doit être le plus court possible et il faut régulièrement réévaluer la nécessité de continuer le traitement. Deux benzodiazépines ne doivent pas être associées, en cas d'insomnie associée à l'anxiété, il n'est pas justifié d'adjoindre une benzodiazépine « hypnotiques » puisqu'on considère que toutes les benzodiazépines ont les mêmes propriétés. Ainsi la différence entre

sédation et anxiolyse dépend de la dose utilisée. Par conséquent, en cas d'insomnie et d'anxiété associée, il est recommandé d'utiliser une benzodiazépine à visée anxiolytique, en répartissant les doses au cours de la journée avec une dose plus importante le soir. L'association d'un anxiolytique et d'un hypnotique doit être exceptionnelle.

La demi-vie du produit est également un facteur important qu'il faut prendre en compte. En effet les molécules à demi-vie courte ont pour avantages de présenter moins de somnolence diurne. Elles permettent également d'éviter le risque d'accumulation. En revanche elles présentent comme inconvénients un nombre de prises plus importantes et éventuellement une réapparition des symptômes entre deux prises. Les molécules à demi-vie longue présentent un risque d'accumulation plus important et un plus fort risque de somnolence diurne. En revanche elles ont comme avantage un nombre de prise moins important, moins d'effets rebonds et surtout moins de problème de sevrage à l'arrêt du traitement

Concernant la posologie, elle est très variable d'un sujet à l'autre. Il faut initier le traitement par des doses progressives afin de rechercher la dose minimale efficace. La posologie doit également tenir compte

du patient (poly médication, âge...)

La durée du traitement doit toujours être la plus courte possible pour prévenir les risques de dépendance et de syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement.

Notamment après un traitement prolongé, l'arrêt devra se faire progressivement, il faudra diminuer la posologie par paliers. Il ne faut jamais arrêter brutalement.

9.3.Prescription d'une benzodiazépine à visée hypnotique :

C'est une prescription uniquement symptomatique, elle doit donc rester limitée dans le temps. La durée maximale de traitement fixée par les AMM de ces molécules est de 4 semaines. Cette prescription ne doit se faire qu'en cas d'échec d'une stratégie non médicamenteuse.

Les caractéristiques de certains produits majorant les risques d'amnésie avec trouble du comportement et de dépendance, leur durée de prescription est limitée à 2 semaines (Triazolam, Flunitrazépam). (Blin O, ET coil, 2005)

En effet, une prise de benzodiazépine au long court favorise un passage à la chronicité des

Insomnies. Ceci dû au fait que ces produits ne respectent pas l'architecture du sommeil. De plus, une durée de traitement longue rend le sevrage difficile.

Les apparentés aux benzodiazépines par leur mode d'action (Zopiclone et Zolpidem) semblent mieux tolérés, car ils respectent davantage l'architecture du sommeil.

Le choix de l'hypnotique se fait suivant caractéristiques pharmacocinétiques :

- une molécule à demi-vie courte dans les troubles de l'endormissement ou les insomnies occasionnelles
- une molécule à demi-vie intermédiaire ou longue pour prendre en charge les réveils nocturnes ou les insomnies rebelles.

Comme dans toute prescription de benzodiazépines, on doit utiliser la dose minimale efficace. Si le traitement a été long, la posologie devra être réduite progressivement afin d'éviter un rebond d'insomnie lors de l'arrêt.

Dans tous les cas, la prise doit avoir lieu immédiatement avant le coucher, leur prescription doit être aussi brève que possible et limitée dans le temps. (Blin O, et colt, 2005)

9.4. Surveillance medical:

Elle repose sur l'interrogatoire du patient qui permettra de deceler :

-L' apparition de l'effet recherché avec disparition de la symptomatologie pour laquelle a été initié le traitement après avoir vérifié l'observance.

L'apparition des effets indésirables : par exemple L'apparition de somnolence, la notion d'une reevaluation de la posologie.

Lors de l'arrêt d'un traitement prolongé par BZD, trois types d'événements peuvent survenir : le rebond, la récurrence, et le syndrome de sevrage.(blin O, et coll,2005)

9.4.1 .Populations particulières :

9.4.1.1.Personnes âgées :

Du fait de l'augmentation du volume de distribution (augmentation du pourcentage de masse grasse), d'un métabolisme moins performant et d'une élimination moins efficace chez les personnes âgées, la dose doit être diminuée. Elle sera divisée par 2 par rapport à la dose préconisée habituellement chez l'adulte. On privilégiera une benzodiazépine à demi- vie courte ou intermédiaire, et peu ou pas métabolisée. Par exemple, oxazépam si la visée est anxiolytique.

La Haute Autorité de Santé (HAS) a d'ailleurs réalisé un mémo de bonne pratique concernant la prescription d'une BZD chez les personnes âgées de plus de 75 ans ou chez le sujet de plus de 65 ans poly pathologique .

9.4.1.2.Femme enceinte :

Il s'agit d'une contre-indication relative aux benzodiazépines (cf. I.9 Contre- indications des benzodiazépines) L'administration répétée durant la grossesse peut entraîner une accumulation chez le fœtus et un syndrome de sevrage lors de l'accouchement. Si cette prescription s'avère nécessaire à la bonne santé de la personne, on choisira une benzodiazépine à demi-vie courte, peu ou pas métabolisée et à faible dose.

9.4.1.3. Insuffisant rénal et hépatique :

Ces insuffisances se traduisent par une augmentation de la demi-vie de ces médicaments et de leur fraction libre due à une hypoalbuminémie chez ces personnes. Il convient de réduire les posologies ou de recourir à une benzodiazépine non métabolisée, éliminée sous forme active telle qu'oxazépam ou Lorazépam (Talbert *et al.* 2015).

.10.Effets indésirables : (Gravier M, 2014) (Goldenberg F, 1992)

10.1.Effets indésirables neuropsychiatriques :

- Confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension.
- Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation.
- Sensations ébrieuses, céphalées, ataxie.
- Troubles de la mémoire caractérisés par :
 - ***Amnesie antérograde:*** Les BZD entraînent une amnesie antérograde, qui peut constituer un risque d'utilisation illicite par les toxicomanes (en association avec l'alcool, qui est également un dépresseur du SNC, elles induisent un état euphorique) et par les délinquants voulant « effacer » la mémoire de leurs victimes.
- Problèmes de la tolérance, la dépendance et du sevrage :
 - ***la tolérance :*** le plus grand inconvénient des BZD réside dans la tolérance aux BZD, c'est-à-dire une diminution de la réponse de l'organisme au cours du traitement avec atténuation, sans disparition, des effets hypnotiques et anxiolytiques. Le patient a alors tendance à vouloir augmenter les doses

- **la dépendance** : la tolérance aux BZD engendre une dépendance physique et psychique, avec un risque toxicomanogène, elle survient plus facilement avec les molécules à demi-vie courte, lors de posologies élevées (plus de 15 mg/j de Valium par exemple) et/ou lors d'un traitement prolongé (risque estimé à 10 % pour un traitement de 3 mois à 1 an).
- **Syndrome de sevrage** : L'arrêt d'un traitement prolongé s'accompagne d'un syndrome de sevrage avec reprise des symptômes (anxiété, insomnie) ; si cet arrêt est brutal on peut même observer des troubles sensoriels et parfois des crises prolongées convulsives. Il faut arrêter progressivement un traitement aux BZD, surtout pour les médicaments à demi-vie courte.

10.2. Effets indésirables respiratoires :

Depression respiratoire (surtout en cas de BZD par **IV**).

10.3 Effets indésirables généraux :

Hypotonie musculaire, asthénie.

10.4. Effets indésirables cutanés :

Eruptions cutanées, prurit, urticaire superficielle ou profondes

.11. Contre-indications :

11.1. Absolues :

- hypersensibilité connue aux benzodiazépines
- insuffisance respiratoire sévère
- syndrome d'apnée du sommeil
- insuffisance hépatique sévère
- myasthénie
- porphyries

- enfant de moins de 6 ans

11.2. Relatives :

- insuffisance respiratoire modérée, associé à une surveillance de la fonction respiratoire
- insuffisance hépatique et/ou rénale, nécessité d'une réduction des doses car risque d'accumulation et donc augmentation du risque de toxicité
- âge avancé et/ou une pathologie psycho-organique en raison d'un risque accru de troubles de la vigilance, de troubles mnésiques et de confusion
- alcoolisme et la toxicomanie en raison du risque de dépendance

11.3. Grossesse et allaitement :

Les benzodiazépines passant la barrière placentaire et dans le lait maternel, la prise de benzodiazépine doit être évitée au maximum au cours de la grossesse, surtout lors du dernier trimestre. Bien qu'elles n'aient pas d'effets tératogènes démontrés, l'utilisation des benzodiazépines jusqu'à l'accouchement peut engendrer chez le nouveau né des événements transitoires tels que : Des signes d'imprégnation tels qu'une hypotonie axiale (bébé dit en « poupée de son ») et des troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids, peuvent survenir, même à faibles doses. Dans les cas où des doses très élevées utilisées juste

avant l'accouchement, une dépression respiratoire ou des apnées ainsi qu'une hypothermie peuvent également apparaître chez le nouveau-né. Un syndrome de sevrage néonatal est possible, caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations néonatales, survenant à

distance de l'accouchement. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important.

- allaitement, les benzodiazépines passent dans le lait maternel, on préférera utiliser l'oxazépam tout en surveillant les signes de sédation chez le nourrisson. Les autres molécules sont à éviter

.12.interaction médicamenteuse :

Les benzodiazépines comme tout médicament présentent des interactions avec d'autres médicaments, ce qui amène le prescripteur à adapter sa prescription selon le niveau d'interaction dont il s'agit.

12.1.Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :

A. Interactions pharmacocinétiques :

Certains médicaments couplés à la prise de benzodiazépines, peuvent entraîner des interactions au niveau du métabolisme hépatique en exerçant un effet inducteur enzymatique (métabolisation plus rapide des benzodiazépines) ou inhibiteur enzymatique (accumulation des benzodiazépines) :

Tableau N°10: interaction pharmacocinétique des BZD

effet	conséquence	exemple
Inducteur enzymatique du cytochrome 3A4	Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des molécules substrat du cytochrome, par augmentation de	<ul style="list-style-type: none"> • La rifampicine • Le millepertuis Certains antiépileptiques (carbamazépine, phénitoïne)...

	leur métabolisation (c'est notamment le cas du zolpidem substrat du cytochrome CYP3A4)	
Inhibiteur enzymatique du cytochrome 3A4	Augmentation des concentrations plasmatiques et risque d'accumulation de la molécule dans l'organisme.	<ul style="list-style-type: none"> • Les antifongiques azolés : kétoconazole, fluconazole... Les macrolides : érythromycine, clarithromycine, josamycine

B. Interactions pharmacodynamiques :

Une interaction pharmacodynamique est selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé)

« L'ensemble des activités se rattachant au devenir et aux effets des médicaments chez l'homme ». En d'autres termes cela correspond aux effets de l'organisme sur le médicament.

On pourra alors avoir des effets antagonistes ou synergiques.

On s'intéressera aux molécules qui entreront en synergie avec le mécanisme d'action des benzodiazépines puisque ce seront celles-ci qui pourront potentialiser l'effet des benzodiazépines et donc augmenter le risque d'effet indésirables.

- L'association avec d'autres dépresseurs du système nerveux central nécessite d'être prise en compte (antidépresseurs, neuroleptiques, antihistaminiques H1 sédatifs, antihypertenseurs centraux...).
- La somnolence diurne peut être potentialisée par certains médicaments ayant également une action sédatifs tels que :
 - Les antihistaminiques utilisés dans les traitements antiallergiques : loratidine, lévocétirizine, cétirizine ...
 - Les opiacés ou dérivés : à visée antalgique (codéine Codoliprane®, tramadol Topalgic®), à visée antitussive (dextrométorphan Drill toux sèche®, codéthyline Clarix 0,1 % toux sèche®)
 - L'alcool

L'association de ces médicaments avec les benzodiazépines augmente ainsi le risque de survenue d'accidents de la route et risque de chute.

Certains de ces médicaments sont en vente libre (les sirops contre la toux ou encore les anti- allergiques). Le pharmacien doit donc penser à demander au patient s'il a des traitements en cours, s'appuyer sur l'historique médicamenteux du patient ou encore consulter son Dossier Pharmaceutique (DP) et ainsi identifier les interactions

12.2. Interactions à prendre en compte :

Il existe trois interactions nécessitant une prise en compte selon le Thésaurus de l'ANSM:

- **Avec les barbituriques** : risque de majorer la dépression respiratoire pouvant être fatale. On retrouve un barbiturique, le phénobarbital utilisé comme antiépileptique (dans la spécialité Alepsal® ou Gardéнал®) .
- **Avec la clozapine** : risque de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Avec les morphiniques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

12.3. Associations à utiliser avec précaution :

Ces interactions vont concerner les benzodiazépines métabolisées au niveau hépatique par les cytochromes CYP 2C9 et CYP 2C19, à savoir Clobazam et diazépam.

On retrouve ainsi comme interactions répertoriées :

- **cimétidine**

Inhibiteur enzymatique des CYP 2C9 et 2C19 qui va augmenter les concentrations plasmatiques des BZD et ainsi induire un risque accru de somnolence.

Cette interaction se manifeste à des doses supérieures ou égales à 800 mg/jour Les patients doivent être avertis de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (Baxter *et al.* 2013).

- **inhibiteurs de la pompe à protons (Oméprazole, Esoméprazole, Lansoprazole...)**

Même principe que pour la cimétidine

- Phénytoïne (Di-Hydan®)

Inducteur enzymatique, l'association avec les benzodiazépines donnerait des variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent être augmentées avec signes toxiques, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables. L'association se fait dans ce cas sous surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne (HAS, 2013).

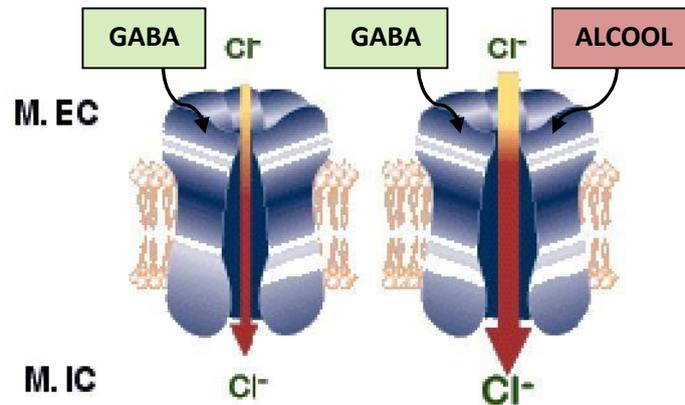
- Stiripentol (Diacomit®)

Antiépileptique réservée à l'usage hospitalier. Il est inhibiteur enzymatique du 2C19 entre autres. Son association à d'autres benzodiazépines antiépileptiques (clobazam et diazépam) va provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques des BZD, avec risque de surdosage, par inhibition de leurs métabolismes hépatiques. L'association se fera sous surveillance clinique, avec dosage plasmatique de la benzodiazépine et adaptation éventuelle de sa posologie (HAS, 2014).

12.4.Association déconseillée :

Lors d'un traitement sous benzodiazépines, la seule association déconseillée est la prise conjointe d'**alcool**. En effet, l'alcool majore l'effet sédatif des BZD et molécules apparentées (en général des médicaments déprimeurs du SNC) d'où une altération de la vigilance qui peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines (Vital Durand et Le Jeune, 2016).

Figure N°16 : Fonctionnement du récepteur GABA en présence d'alcool



13. Tolérance, pharmacodépendance et syndrome de sevrage :

Tolérance, pharmacodépendance et syndrome de sevrage s'inscrivent comme des effets indésirables majeurs des benzodiazépines et justifient entre autres la nécessité d'une surveillance particulière lors de la prescription, la délivrance et le suivi du patient sous benzodiazépine.

13.1.Tolérance :

Le phénomène de tolérance ou d'accoutumance se définit comme une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines pouvant conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché.

Dans le cas des benzodiazépines, un usage prolongé modifie l'expression

génique et réduit la synthèse des ARN messagers pour les sous-unités $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$, et possiblement β .

Cette modification de la composition du récepteur GABA, qualifiée d'autorégulation, expliquerait le phénomène de tolérance aux benzodiazépines via diminution du nombre de leurs sites de liaison.

Pour pallier à cette tolérance qui se manifeste à divers degrés selon le sujet, la posologie sera parfois augmentée, avec ou sans avis médical, et une autre benzodiazépine sera dans certains cas prescrite en complément : la dépendance aura alors de forts risques de s'ajouter à la tolérance, l'association de plusieurs benzodiazépines quel qu'elle soit étant reconnue comme vectrice de dépendance.

Il est reconnu que le développement de la tolérance dépend de la dose administrée d'une part, et de la fréquence d'administration d'autre part.

Elle surviendrait plus précocement avec des benzodiazépines d'action rapide et sédatives. Une tolérance croisée partielle existe de plus entre les différentes benzodiazépines.

La tolérance se distingue de l'addiction par l'absence de comportements compulsifs lors de la prise du produit et de la perte de contrôle.

13.2.Dépendance

Tout traitement par benzodiazépine ou apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de dépendance physique et psychique.

Le DSM V (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) décrit la dépendance comme l'utilisation inadaptée, pendant une période continue de 12 mois, d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence, à un moment

quelconque d'au moins 3 critères de dépendance parmi les suivants :

- Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
 - Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.

- Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - Syndrome de sevrage caractéristique de la substance.
 - La même substance (ou une substance très proche est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
 - La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.
 - Il y a un désir persistant ou des efforts infructueux pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance.
 - Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance ou à récupérer de ces effets.
 - Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance.
 - L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance.

Les benzodiazépines sont vectrices de dépendance physique mais aussi psychique :

- La dépendance physique est caractérisée par la survenue de signes et symptômes stéréotypés et prédictibles à l'arrêt ou à la diminution des doses des benzodiazépines.

Elle traduit la tolérance pharmacologique, c'est à dire le besoin de prendre le traitement pour éviter la survenue du syndrome de sevrage.

- La dépendance psychique est connue pour tous les produits, y compris les placebo, et est liée aux effets bénéfiques que le sujet attribue au produit, malgré l'absence de preuve de son effet thérapeutique.

Trois types de populations dépendantes aux benzodiazépines peuvent être distinguées :

- Les dépendants aux doses thérapeutiques : les plus nombreux, ce sont des patients qui, involontairement, sont devenus dépendants par la prise répétée de benzodiazépines pendant des mois voire des années à des doses rentrant cependant dans l'AMM.

Une grande partie de ces sujets sont des femmes âgées prenant des hypnotiques depuis des années, des résidents de maison de retraite ou des patients présentant des troubles psychopathologiques ou physiques.

- Les dépendants à des doses de benzodiazépines très élevées : minoritaires, ils augmentent leur dose de benzodiazépine à des niveaux très importants, et recourent pour cela à un nomadisme médical pour augmenter leurs prescriptions.
- Les sujets prenant des benzodiazépines dans un contexte de toxicomanie avec consommation de drogues multiples.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : une longue durée d'utilisation, de fortes doses ou encore des antécédents d'autres dépendances, y compris alcoolique majoreront par exemple le risque de son apparition.

Cependant, la pharmacodépendance peut tout à fait survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Les critères DSM V distinguent l'abus de la dépendance dans le sens où l'utilisation de la substance est répétée dans des situations connues comme dangereuses.

Pouvant être associée à des problèmes juridiques, la consommation abusive sera poursuivie malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux causés ou exacerbés par les effets de la substance.

Plusieurs enquêtes du réseau de pharmacovigilance ont mis en évidence un usage abusif et détourné de certaines benzodiazépines :

- L'enquête OPEMA (observation des pharmacodépendances en médecine ambulatoire) a établi en 2012 la liste des 5 benzodiazépines faisant le plus l'objet d'abus par les patients suivis par les médecins généralistes : bromazépam, zolpidem, oxazépam, alprazolam et diazépam.
- L'enquête OPPIDUM (observation des produits psychotropes illicites ou détournées de leur utilisation médicamenteuse) a elle révélé que les 5 benzodiazépines les plus fréquemment consommées par les patients suivis dans des structures spécialisées dans les soins aux toxicomanes sont :

oxazépam, diazépam, zopiclone, bromazépam et clonazépam.

- L'enquête OSIAP (ordonnances suspectes, indicateurs d'abus possible) de 2011 a désigné quant à elle le zolpidem, le bromazépam, l'alprazolam et le zopiclone comme figurant parmi les molécules les plus retrouvées sur les ordonnances suspectes falsifiées présentées aux pharmaciens.

13.3.Syndrome de sevrage :

L'arrêt du traitement par une benzodiazépine, à posologie normale, peut entraîner un syndrome de sevrage.

Principal obstacle à l'arrêt du traitement par benzodiazépines, il est responsable de 80 à 95 % des reprises.

Le sevrage se définit dans le DSM V comme l'apparition d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt ou à la diminution de la prise de cette substance.

Ce syndrome cause une souffrance cliniquement significative et un retentissement sur le fonctionnement social ou professionnel.

Ces symptômes ne sont pas liés à une autre affection médicale ni expliqués par un autre trouble mental.

Le syndrome de sevrage regroupe un grand nombre de signes cliniques, aucun n'étant réellement spécifique de ce syndrome :

- Certains symptômes du sevrage sont fréquents et d'apparence banale: insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tensions musculaires, irritabilité.
- Parfois, dans les formes sévères plus rares, quelques signes spécifiques peuvent être présents : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit et au

contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

La période d'apparition des premiers signes du syndrome de sevrage varie en moyenne de 3 à 7 jours après l'arrêt de consommation des benzodiazépines.

Pour les benzodiazépines à demi-vie courte, ils apparaissent plutôt dans les trois premiers jours après arrêt des benzodiazépines, voire dans les 24 heures suivant l'arrêt, et peuvent même apparaître entre deux prises si les doses sont élevées.

Chez les patients consommant des benzodiazépines au long terme (plus d'un an), les premiers signes du syndrome de sevrage peuvent apparaître après une diminution de 50 % de la dose, que la benzodiazépine soit de demi-vie longue ou courte.

Le sevrage disparaît classiquement après trois à six semaines mais certains signes pourront persister plusieurs semaines à plusieurs mois après l'arrêt du traitement rendant sa distinction avec la rechute difficile.

Deux groupes de facteurs prédictifs de la sévérité du syndrome de sevrage ont été distingués :

- Facteurs liés au produit :
 - Dose élevée.
 - Durée de traitement élevée.
 - Benzodiazépines à courte demi-vie (si le risque de sévérité des symptômes sera plus important pour ces benzodiazépines, la fréquence d'apparition des symptômes de sevrage ne sera cependant pas augmentée).
 - Rapidité de sevrage (plus l'arrêt du traitement sera brutal plus le

patient sera exposé à des risques de syndrome de sevrage sévères).

Variables cliniques :

- Antécédents d'anxiété ou de dépression.
- Antécédents de dépendance médicamenteuse, à des stupéfiants

ou à l'alcool.

Le syndrome de sevrage est à distinguer du phénomène de rebond, transitoire, caractérisé par l'apparition exacerbée du symptôme ayant motivé le traitement par une benzodiazépine ou un apparenté à l'arrêt de ce traitement.

Concernant surtout l'anxiété et l'insomnie, il est favorisé par les benzodiazépines à demi-vie courte, lors de doses élevées ou en cas de sevrage brutal.

Correspondant à la diminution du taux plasmatique de benzodiazépine, il peut débuter dans les 24 heures suivant l'arrêt d'une benzodiazépine à courte demi-vie et s'estomper dans les une à trois semaines suivantes.

La rechute se détermine quant à elle par la réapparition de signes existant avant la mise sous traitement.

Figure N°17 : Syndrome de sevrage, effet rebond et rechute

	<i>Définition</i>	<i>Symptômes</i>	<i>Délai d'apparition et évolution</i>
<i>Syndrome de sevrage</i>	Apparition de signes nouveaux dus à l'arrêt ou la diminution de la prise.	Signes généraux fréquents : anxiété, insomnie, céphalées. Signes plus spécifiques : confusion, hallucination. Plus rarement : troubles de vigilance, convulsions, incoordination motrice, coma.	Apparition possible pendant la réduction de posologie pouvant durer jusqu'à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive.
<i>Effet rebond</i>	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement dont l'intensité est augmentée.	Le plus souvent : anxiété et insomnie.	Apparition quelques heures à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive (1 à 3 semaines).
<i>Rechute</i>	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement.	Anxiété, insomnie, attaques de panique, phobies, ect.	Apparition plusieurs jours à plusieurs semaines après la dernière prise.

14. Les patients vulnérables:

a) *La personne âgée :*

On devient plus sensible aux effets des benzodiazépines en vieillissant. Les personnes âgées qui prennent ces médicaments peuvent devenir confuses et avoir des troubles de coordination musculaire, ce qui accroît leurs risques de chute, de fracture de la hanche et de collision automobile.

Une personne âgée qui prend des benzodiazépines régulièrement depuis longtemps peut avoir de la difficulté à mettre fin à son utilisation. Dans certains cas, le médecin peut déterminer qu'il est préférable que cette personne continue de prendre le médicament et qu'il évaluera régulièrement les effets secondaires du médicament qui se manifestent pendant le jour.

b) La femme enceinte :

Les mesures non médicamenteuses sont à privilégier chez une femme enceinte ou qui pourrait l'être, La prise de BZD doit être évitée, surtout en fin de grossesse, pour les raisons évoquées plus haut (détresse respiratoire, syndrome de sevrage...).

Si l'éventualité d'une grossesse se présente, même sans projet précis, par exemple en cas d'arrêt ou d'absence de contraception, il faut rappeler les règles de prudence concernant les prises de médicaments (prescrits ou en automédication, médicaments ou plantes). Il est essentiel d'avertir les femmes enceintes que l'automédication (achat de médicaments sans ordonnance ou prise de médicaments sous forme orale, de collyre, pommade, crème ou gel pour application locale, disponibles dans la pharmacie familiale comme les AINS) doit être évitée durant la grossesse.

Avant toute prise de médicaments, il est recommandé aux femmes enceintes de prendre conseil auprès de leur médecin, sage-femme ou pharmacien. La HAS recommande

- De limiter la prescription de médicaments pendant cette période aux seuls cas où le bénéfice du traitement est supérieur au risque pour le fœtus.
- Pour le traitement d'une affection aiguë ou chronique chez une femme enceinte, il faut utiliser le traitement le mieux évalué au cours de la grossesse et programmer les éléments de surveillance chez la mère et l'enfant.
- Si le traitement est nécessaire, expliquer à la femme enceinte le choix de la thérapeutique maternelle envisagée : bénéfices attendus, nocivité moindre pour l'enfant, conséquences éventuelles sur le fœtus.

c) Les enfants et les adolescents :

Les BZD ne sont pas à conseiller chez les jeunes. Cependant, les données de consommation montrent qu'un certain nombre d'adolescents consomment ces

médicaments. L'étude ESCAPAD réalisée en 2011, indique que 10,7% des adolescents de 17 ans ont déjà consommé un somnifère.

Le Midazolam peut être utilisé en soins intensifs pédiatriques dans la prise en charge des convulsions. Le syndrome de sevrage affecte 20% des enfants exposés

à cette molécule Les symptômes (tremblements, agitation, pleurs inconsolables, insomnie) sont liés à la durée de perfusion et à la dose totale. La reconnaissance d'un symptôme de sevrage est difficile en pédiatrie car il ressemble aux signes cliniques d'une sédation insuffisante (agitation, anxiété, trouble du mouvement).

d) Les personnes Co-dépendantes : alcool/drogues :

Alors que le sevrage des benzodiazépines peut être difficile, il peut l'être d'autant plus si l'utilisateur est dépendant à d'autres drogues et/ou à l'alcool. Par exemple, les alcooliques chroniques sont vulnérables aux prescriptions de BZD à long terme effectuées pour raccourcir la durée des symptômes de sevrage et pour améliorer la mauvaise humeur et les troubles anxieux induits par la consommation chronique d'alcool. L'utilisation des benzodiazépines comme drogues récréatives concerne la moitié des utilisateurs d'opiacés, d'amphétamines, de cocaïne et d'alcool. 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. Ces consommateurs deviennent rapidement dépendants aux benzodiazépines et présentent des syndromes de sevrage qui peuvent être graves.

15. Mise sur le marché des benzodiazépines :

En 1955, Leo Sternbach, chimiste du laboratoire Hoffman-La Roche, identifie la première benzodiazépine, le Chlordiazépoxyde, qui sera commercialisé par Hoffman- La Roche en 1960 sous le nom de Librium® à visée anxiolytique.

Le Valium® (diazépam) suivra en 1963, et la recherche se penchera sur la synthèse de nombreux autres analogues, les benzodiazépines apparaissant alors comme les remplaçantes idéales des barbituriques, du fait de leurs effets rapides sur l'insomnie et l'anxiété et de leurs effets indésirables jugés moindres, notamment au niveau de la pharmacodépendance et des risques de dépression respiratoire.

A la fin des années 1970, l'enthousiasme des prescripteurs et la demande des patients sont telles que les benzodiazépines figurent parmi les médicaments les plus prescrits.

Après ces années d'entrain, les risques d'abus et de dépendance aux benzodiazépines commencent à être identifiés et à préoccuper autorités et sociétés savantes.

Ainsi en 1990, le Professeur Marcel Legrain s'inquiétait, dans un rapport portant sur l'usage des benzodiazépines, de la surconsommation de ces molécules en France, et avançait le projet de recommandations sur la durée de ces traitements, en raison notamment du risque de pharmacodépendance.

L'Arrêté du 7 octobre 1991 fixera alors la liste des substances vénéneuses à propriétés hypnotiques et/ou anxiolytiques à durée de prescription réduite, parmi lesquelles figurent plusieurs benzodiazépines : la durée de prescription sera limitée à 4 semaines pour toutes les benzodiazépines hypnotiques, à

l'exception du Flunitrazépam à risque de détournement plus important qui ne pourra être prescrit que pour deux semaines.

Lorsque l'état du patient le justifie, une nouvelle prescription sera toutefois possible, la durée totale du traitement demeurant à l'appréciation du médecin.

En dépit de ces restrictions, le niveau de consommation reste particulièrement élevé et, en 1996, le psychiatre Edouard Zarifian s'inquiète dans « La Mission générale concernant la prescription et l'utilisation des médicaments psychotropes » de la banalisation de l'usage de ces médicaments particulièrement marquée en France, du manque de formation des médecins, et de l'absence de mesures efficaces prises par les pouvoirs publics.

Deux rapports d'expertise dressant un état des lieux de la consommation des benzodiazépines en France ont depuis été publiés par l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS) et son successeur l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) respectivement en 2012 et 2013.

16. Consommation des benzodiazépines :

16.1 Définition du calcul de la consommation :

Les indicateurs les plus souvent choisis étaient les unités de ventes, celles-ci restent encore largement utilisées aujourd'hui. En effet, cette information s'avère facilement disponible auprès des industriels du médicament ou des pharmacies. Cependant, les variations du prix d'un médicament d'un pays à l'autre ainsi que la part de plus en plus importante des génériques rendent difficiles l'interprétation de ces données et donc une comparaison internationale correcte.

Afin de pallier à ces inconvénients, des unités de mesures quantitatives ont été proposées. Pour toute comparaison dans le temps et/ou l'espace de l'utilisation des médicaments à l'échelle d'une population, l'OMS recommande d'utiliser la dose définie journalière (DDJ). Cette DDJ (ou DDD) correspond à la posologie journalière théorique (exprimée le plus souvent en gramme) d'une substance médicamenteuse utilisée dans son indication principale pour un adulte de 70 kg. Il s'agit d'une dose théorique, s'approchant mais ne reflétant pas nécessairement la dose recommandée ou la dose prescrite. La DDJ se définit donc comme un paramètre de quantité, qu'il faut rapporter à un dénominateur pour obtenir un indicateur de consommation standardisé. En population générale, on rapporte le plus souvent le nombre de DDJ à 1 000 habitants/jour.

16.2 Rapport de l'OICS : place de la France au niveau européen et mondial :

L'Organe International de Contrôle des Stupéfiants (OICS) est un organe de contrôle indépendant et quasi judiciaire, créé par traité, qui est chargé de surveiller l'application des traités internationaux relatifs au contrôle des drogues. Cet organisme recueille ainsi des informations à l'échelle internationale en se basant sur les statistiques fournies par les gouvernements sur la production et le commerce de différentes drogues, dont certaines catégories de médicaments agissant sur le SNC (OICS, 2015).

La consommation d'une substance est exprimée par l'OICS en "doses quotidiennes déterminées à des fins statistiques" (S-DDD pour *Statistical defined daily doses* en anglais). Ce terme a remplacé récemment l'ancien terme "doses quotidiennes déterminées".

En résumé, les données de consommation ont été rapportées en nombre de doses définies journalières (DDJ) pour 1 000 habitants par jour, soit le nombre de patients consommant une substance pour 1 000 habitants et par jour.

Toutefois, l'OICS précise que ces données fournies doivent être considérées comme « Approximatives et sujettes à modification si des indications plus précises venaient à être disponibles ». Malgré cette approximation possible, ces données, basées sur les informations fournies par chaque pays sur sa propre consommation, permettent de mesurer et d'interpréter la consommation en benzodiazépines de ces pays.

Les figures suivantes sont tirées du dernier rapport de l'OICS sur la consommation de psychotropes dans le monde (OICS, 2014). Elles montrent la consommation calculée, par cet organisme, des principaux pays consommateurs au monde en benzodiazépines pour l'année 2013.

16.2.1 Consommation calculée en benzodiazépines hypnotiques en 2013 :

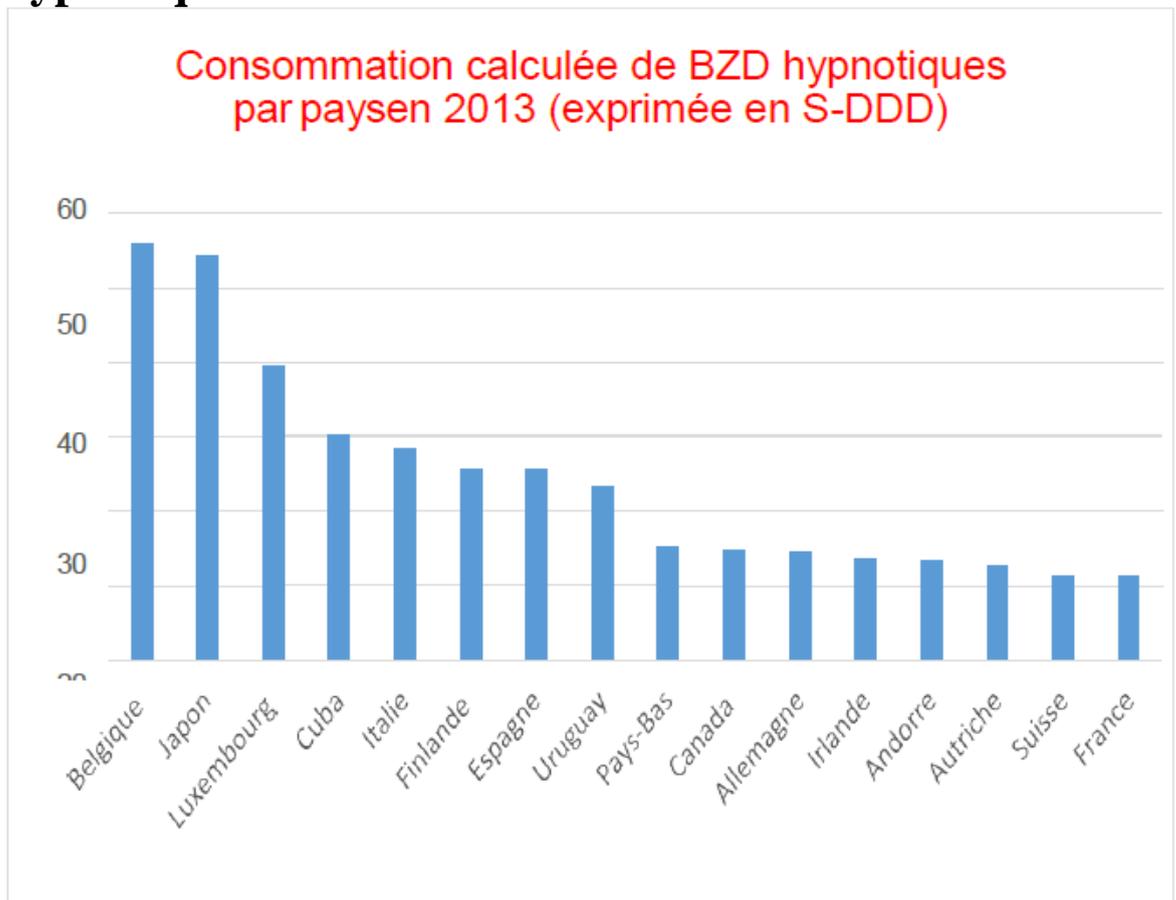


Figure N° 18: Consommation en benzodiazépines hypnotiques des principaux pays consommateurs en 2013 « d'après OICS

Avec un peu plus de 11 doses journalières de BZD hypnotiques pour 1000 habitants (ou 11 S-DDD), la France se situe dans un niveau de consommation moyen, 5 fois moins important que celui de la Belgique et du Japon, consommateurs numéro 1 dans le monde avec près de 55 S-DDD.

Néanmoins, il ne faut pas négliger ce taux de consommation qui classe la France dans le top 15 mondial et dans le top 10 européen des pays consommateurs et BZD hypnotiques

16.2.2. Consommation calculée en benzodiazépines anxiolytiques en 2013 :

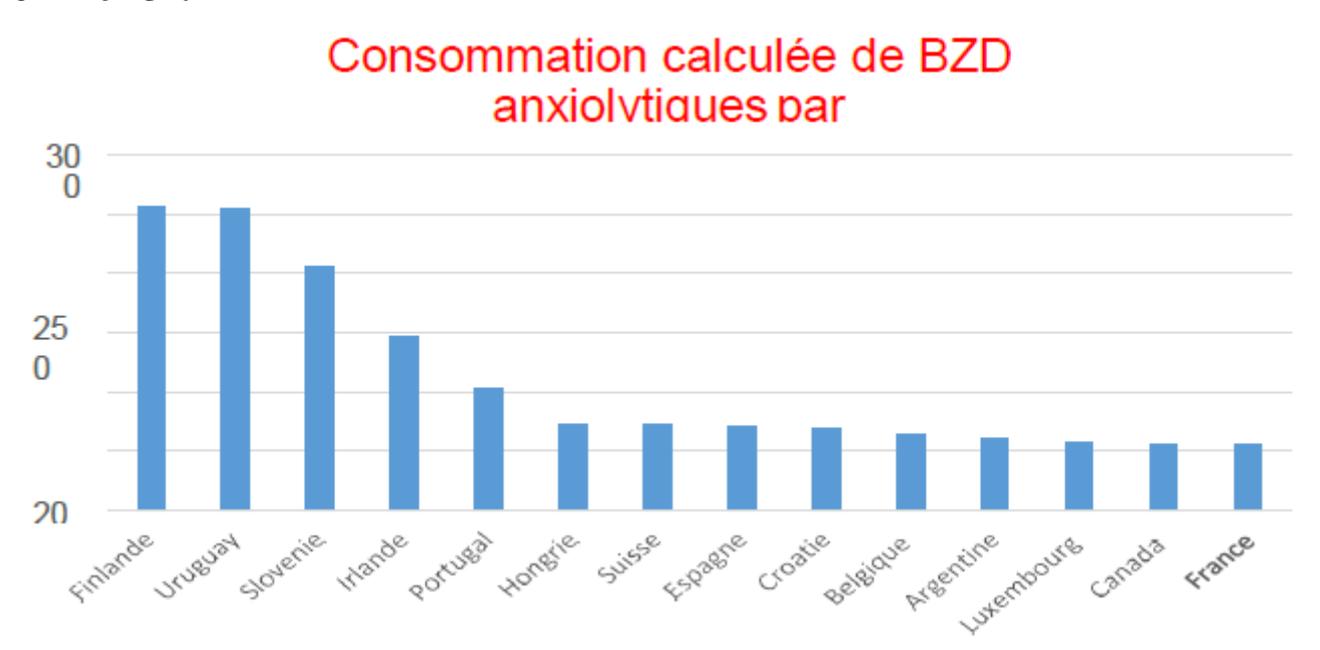


Figure N° 19 : Consommation en benzodiazépines anxiolytiques des principaux pays consommateurs en 2013

Avec un peu plus de 55 doses journalières de BZD anxiolytiques pour 1000 habitants, la consommation en France de BZD anxiolytiques serait donc 5 fois supérieure à la consommation de BZD hypnotiques pour l'année 2013.

Au niveau mondial, cette consommation est élevée puisqu'elle situe la France dans le top 15 mondial et dans le top 10 européen des pays les plus consommateurs. La France reste néanmoins loin derrière les principaux pays consommateurs mondiaux de BZD anxiolytiques, à savoir la Finlande, l'Uruguay et la Sloveenie, qui émergent à près de 250 SDD.

Avec ces 2 graphiques, on peut affirmer que la France est un pays majeur dans la consommation de benzodiazépines au niveau mondial.

16.3. Bilan de consommation :

Que ce soit au niveau européen/mondial ou national avec les chiffres fournis par l'ONLCDT , il en ressort clairement que les benzodiazépines représentent une famille médicamenteuse majeure dans le système de soins. Elles se classent largement en tête des consommations dans les médicaments à visées anxiolytiques et hypnotiques.

La moyenne d'âge des consommateurs de benzodiazépines montre clairement que c'est surtout une population assez jeunes à âgées qui consomme majoritairement ces médicaments. Comme pour n'importe quelle autre famille médicamenteuse, les personnes âgées sont celles qui sont le plus à risque d'être exposées aux effets indésirables des BZD. Ce qui doit inciter les médecins à une vigilance accrue lors de leurs prescriptions à cette population âgée.

Le temps d'utilisation annuelle des benzodiazépines fourni dans le rapport de l'ONLCDT démontre que leur durée de consommation dépasse largement les recommandations de cette dernière, au niveau de la prescription des BZD, à savoir 12 semaines maximum pour les anxiolytiques, et 4 semaines pour les hypnotiques (ONLCDT ,ANESM ,2013).

Ce quasi-monopole des benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété et

insomnie implique un taux de prescription et donc de consommation importante. Leur utilisation sur le long terme est loin d'être bénéfique. Cela comporte de nombreux risques qui vont être abordés maintenant.

Bilan de saisie des psychotropes en Algérie

Pour l'année 2018

• Les substances psychotropes (en comprimé) :

Catégorisation selon la nature de l'infraction		Quantités saisies durant l'année 2017	Quantités saisies durant l'année 2018	Variation	%
Trafic et commerce	À l'intérieur du pays	1 033 756	1 088 801	+ 55 045	+ 5,32
		28 Flacons		- 28	- 100
		355 Gélules	1 559 Gélules	+ 1 204	+ 339,15
		12 boîtes		- 12	- 100
Aux frontières du pays	48 744	492 915	492 915	+ 444 171	+ 911,23
		6 Flacons		+ 6	+ 100
		4 862 Gélules		+ 4 862	+ 100
		18 Seringues		+ 18	+ 100
Détenition et usage		119 292	226 127	+ 106 835	+ 89,56
		256 Flacons	889 Flacons	+ 633	+ 247,26
Total		1 201 792	1 807 843	+ 606 051	+ 50,43
		284 Flacons	895 Flacons	+ 611	+ 215,14
		355 Gélules	6 421 Gélules	+ 6 066	+ 1708,73
		12 Boîtes	18 Seringues	+ 18	+ 100
				- 12	- 100



Bilan de consommation des psychotropes en Algérie

Pour l'année 2019

• Les substances psychotropes (en comprimé) :

Catégorisation selon la nature de l'infraction		Quantités saisies durant les onze Premiers mois 2018	Quantités saisies durant les onze Premiers mois 2019	Variation	%
Trafic et commerce	À l'intérieur du pays	1 032 126 1 559 Gélules	574 257	- 457 869 - 1 559	- 44,36 - 100
	Aux frontières du pays	227 465 6 Flacons 4 862 Gélules 18 Seringues	1 189 914 253 Flacons	+ 962 449 + 247 - 4 862 - 18	+ 423,12 + 4116,67 - 100 - 100
Détention et usage		218 006 886 Flacons	206 595 56 Flacons	- 11 411 - 830	- 5,24 - 93,68
Total		1 477 597 892 Flacons 6 421 Gélules 18 Seringues	1 970 766 309 Flacons	+ 493 169 - 583 - 6 421 - 18	+ 33,38 - 65,36 - 100 - 100

La consommation des BZD en Algérie :

En Algérie , les BZD font partie des substances les plus utilisées depuis une dizaine d'année dans la période de décennies noire (terrorisme barbare) , marquée par des graves problèmes socio-économiques , donc environ 70% des personnes consomment ces molécules .

Les différents caractéristiques des consommateurs des benzodiazépines :

- La majorité des consommateurs est adulte , célibataire , de sexe masculin , qui résidant dans les régions urbains
- Le début de consommation des benzodiazépines aussi bien chez les hommes que chez les femmes (les molécules les plus consommées sont :
 - le diazépam (97,1)
 - le Clonazépam (88,2%)
 - le bromazépam (95,6%)
- La plus part des patients souffrent de problèmes familiaux (92,5%)

- Les principaux problèmes apparaitre sont des troubles psychologiques ou psychiatriques ,

Exemple :

Quelques statistiques concernant la prescription des BZD dans une pharmacie (la pharmacie benfares) situé à Hadjout la wilaya de Tipaza pour la période de mois de décembre jusqu'à le mois de juillet .

Mois	Nombre des malades sous psychotropes	Nombre des malades sous BZD	Médicaments	DCI	Nombre des patients traitées par les BZD	%
Décembre	272	37 (13%)	keityl	Bromazéпам	15	40
			Lysanxia	Prazéпам	15	40
			Librax	Chlordiazéпамoxide	03	8.1
			Tranxène	Clorazéпамte	04	11
			Cloraxène	Clorazéпамte	00	00
			Orzéпам	Lorazéпам	00	00
Janvier	204	57 (28%)	keityl	//	17	30
			Lysanxia	//	20	35
			Librax	//	09	16
			Cloraxène	//	11	19
			Orzéпам	//	00	00
Février	272	56 (20%)	keityl	//	16	28
			Lysanxia	//	23	41
			Librax	//	03	05
			Tranxène	//	14	25
Mars	170	56 (33%)	keityl	//	27	48
			Lysanxia	//	19	34
			Librax	//	00	00
			Tranxène	//	10	18
Avril	204	37	keityl	//	18	49

		(18%)	Lysanxia	//	13	35
			Librax	//	00	00
			Tranxène	//	02	06
			Orzépam	//	04	11
Mai	238	57 (24 %)	keityl	//	24	42
			Lysanxia	//	18	32
			Tranx/Clor	//	14	25
			Orzépam	//	01	02
Juin	170	54 (32%)	keityl	//	21	39
			Lysanxia	//	14	26
			Tranxène	//	14	26
			Orzépam	//	05	9
Juillet	272	32 (12%)	keityl	//	22	69
			Lysanxia	//	06	19
			Tranxène	//	04	13
			Orzépam	//	00	00

Chapitre 03 :
Le mésusage
Des benzodiazépines

3. le mésusage des benzodiazépines

1) Définition des principaux dérivés d'utilisation :

Le mésusage :

C'est une mauvaise utilisation des recommandations du résumé des caractéristiques de produit par :

- Le changement de voie d'administration des médicaments .
- L'augmentation de la dose des médicaments prise .
- L'élongation de la durée du traitement recommandé .

D'après les médecins les patients qui mésusent les BZD peuvent provoquer des risques graves soit pour eux même ou pour l'environnement , donc pour minimiser les risques d'utilisations des BZD dans certain population , les médecins doivent être au courant de la dépendance , des effets indésirables

L'usage détourné :

C'est l'utilisation volontaire de certain produit pour ses effets à des fins :

- D'améliorer les performances physiques ou intellectuelles.
- D'accomplir un acte criminel ou délictuel .
- Récréatives : modification d'humeur , conscience , perception .

L'abus :

Selon le code de la santé publique , c'est l'utilisation excessive et volontaire ; permanente ou intermittente ; d'une ou plusieurs substances psychoactives ayant des conséquences sur la santé physique et psychique .

Deux types d'abus peuvent être distingués :

1. **Abus quasi-thérapeutique** : se présente sous la forme de dépassement des doses prescrites ou de durées de traitement supérieures aux recommandations .
2. **Abus récréationnel** : c'est l'usage le plus répandue au sein des patients poly-dépendants , le recours aux BZD lors de cette utilisation a lieu en dehors du cadre médical , pour diminuer ou réguler l'activité intellectuelle et échapper à la réalité .
Dans ce cas , les doses de médicaments utilisées par les patients sont des doses supérieures à celles classiquement utilisées en médecine .

Les BZD agissent rapidement (courte durée d'action) sont les molécules de choix thérapeutique , en raison du court délai d'apparition des effets .

L'addiction :

C'est le désir puissant et permanent de continuer une consommation malgré toutes les complications existantes , dans la pratique d'une activité dont il ne parvient pas à se priver .

Il s'y essaie pourtant de manière réitérée parfaitement conscient que cette consommation a des conséquences négatives sur sa santé , sur son comportement , relationnel , social ,.....

Elle se manifeste par l'apparition d'au moins deux des manifestations graves au cours d'une période de 12 mois .

• Le mésusages des benzodiazépines au niveau national

En Algérie , les benzodiazépines et les phénothiazines font partie des produits les plus utilisées en polytoxicomanies (70%) , ils sont utilisés seul dans 8% des cas , les causes de ce véritable détournement de la médecine sont

- ✓ Les problèmes socio- économiques ; chômage
- ✓ La médicalisation des problèmes de l'âme (surtout dans les secteur public ou la médecine est gratuite
- ✓ La présence de réseaux de trafic illégal des psychotropes médicamenteux

• Les molécules les plus mésusées en Algérie :

- Diazépam (valépam ,valium) appelée en arabe **ZERGA** ou **la bleue**
- Clonazépam (Rivotril) appelée ROCHE
- Flunitrazépam (Rohypnol) n'est plus disponible sur notre marché local

Puis viennent les molécules

- Lorazépam (Temesta)
- Prazépam (Lysanxia)
- Bromazépam (keityl ,lexomil)

Ces molécules sont utilisées essentiellement par voie orale ; mais parfois les comprimés sont écrasés en poudre et snifés ou fumés , *le Rivotril* gouttes est parfois mélangé à du café ; alcool ; soda

La prises par voie IV ou IM sont rares (par les personnes qui travaillent dans les milieux médicaux).

- **Quelques résultats des études épidémiologiques réalisées en Algérie**

En 1999:

Après 03 années de fonctionnement du centre de cure il n'y avait pas assez de recul pour faire une étude épidémiologique mais un premier bilan a été mis sur pied avec les éléments suivants :

- Le circuit d'opiacés est à l'état embryonnaire
- Population en majorité poly-toxicomane : 2/3 (alcool + Benzo+ cannabis)
- 1/3 opiacés et solvants.
- Plus de 60% âgés de 20 à 30ans représentant la population active de notre pays.
- La plupart des usagers de solvants sont des adolescents.
- Beaucoup d'usagers ont des troubles de la personnalité.
- Proportion non négligeable de malades mentaux.

En 2009/2010:

Enquête épidémiologique du **CENEAP**
(Centre National d'Etude et Analyse pour la Population et le Développement)
réalisée sur **9240** ménages répartis sur plusieurs régions .

○ En Algérie la consommation des drogues est inférieure à tous les pays arabes, Sur un total de 302 900 consultants :

- **59.6%** sont âgés entre **20** et **30** ans.
- **31.06%** sont âgés de **plus 40** ans.
- **8.25%** sont âgés entre **16** et **19** ans.
- **1.05%** sont âgés entre **12** et **15** ans.
- **2.15%** ont expérimenté une ou plusieurs substances psychoactives.
- **15.4%** ont connu la drogue dans la rue.
- **2.4%** ont connu la drogue les milieux universitaires

1) Les conséquences de la consommation non thérapeutique :

Les BZD sont source potentiel d'abus et peuvent causer de la dépendance ou tolérance .

Les personnes familières aux BZD sont souvent des toxicomanes .les BZD sont souvent des médicaments secondaires dans le but d'augmenter l'effet d'autres drogues ou compenser les effets indésirables d'autres médicaments , peu de cas de dépendance résultent de l'utilisation rationnelle de BZD .

Cette dépendance , qui se manifeste généralement par des symptômes de manque après l'arrêt brutal de la prise ,peut être contrôlée par le changement de classe médicamenteuse ou augmentation des doses .

La dépendance aux BZD peut être causer par :

- ✓ Une consommation plus importante en quantité ou durant une période plus longue .
- ✓ Un désir persistant ou des efforts infructueux pour réduire cette consommation .
- ✓ Consommation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être physiquement dangereux .
- ✓ Utilisation répétée d'une substance conduisent à l'incapacité de remplir des obligation majeurs , au travail , à l'école ou à la maison (mauvaise performance au travail , négligence des tâches ménagères).
- ✓ Un besoin impérieux de consommation .
- ✓ Utilisation de la substance malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux , persistants ou récurrent , causés par les effets de la substance .
- ✓ Problèmes judiciaires répétés liés à l'utilisation d'une produit psychoactive .

Le mésusage de BZD repose sur les propriétés pharmacologiques du produit d'une part et sur les facteurs de personnalité.

Les complications peuvent servir suite à la consommation des BZD :

- ✓ Syndrome confusionnels :

Troubles de la mémoires , de la vigilance , ils apparaissent en cas d'association du BZD avec de l'alcool . la fatigue et la déshydratation (sécheresse des muqueuses) sont des facteurs de risques de ces symptômes .

- ✓ Etats dépressifs : Ils dépendent beaucoup de la personnalité sous – jacent de l'individu et du contexte (environnemental , familial ,

professionnel , cet état dépressif fait souvent suite au sevrage et est fréquemment à l'origine de rechutes , l'un des risques majeurs de ces états dépressifs est le passage à l'acte suicidaire .

- ✓ Psychoses aiguës : Troubles de la pensée ,troubles cognitifs et phénomènes hallucinatoires .
- ✓ Signes d'irritabilité .
- ✓ Tremblement et la transpiration .
- ✓ Désorientation temporo-spatiale .
- ✓ Aggravations de l'insomnie , cauchemars .
- ✓ Désinhibition avec impulsivité .
- ✓ Amnésie antérograde et suggestibilité .

Une des conséquences délétères de la prise de médicaments en quantités supérieures aux doses thérapeutiques est l'**intoxication**.

Dans le cas des BZD, elle se présente sous la forme d'une dépression du système nerveux central allant de la simple somnolence au coma, dépendamment de la dose ingérée. Les intoxications les plus bénignes se manifestent par une confusion mentale, un état léthargique, alors que dans les cas plus graves on assiste à une ataxie, une hypotonie, ou encore une dépression respiratoire plus ou moins sévère.

peuvent aussi servir à la **soumission chimique** qui se définit comme l'administration à des fins criminelles (viols, actes de pédophilie) ou délictuelles (violences volontaires, vols) de substances psychoactives à l'insu de la victime ou sous la menace.

Les consommateurs peuvent rechercher des phénomènes de potentialisation en associant l'**alcool** , c'est-à-dire en obtenant des effets plus puissants avec l'association que la simple somme des deux , comme le cas de Tranxène 50 (Chlorazépate) , la prise orale de ce dernier se fait souvent en mélange avec l'alcool et des drogues dures comme l'héroïne ;les effets se font ressentir au bout de 30 à 45 minutes et persistent pendant 6 à 8 heures , avec la présentation des réactions adverses qui peuvent causer des problèmes

Les benzodiazépines peuvent être associées à des **substances illicites** et revendus sur les sites fréquentés par les toxicomanes.

Ces produits sont également absorbés massivement pour combler un **syndrome de manque** , ce qui aboutit à des surdoses mortelles dans certains cas.

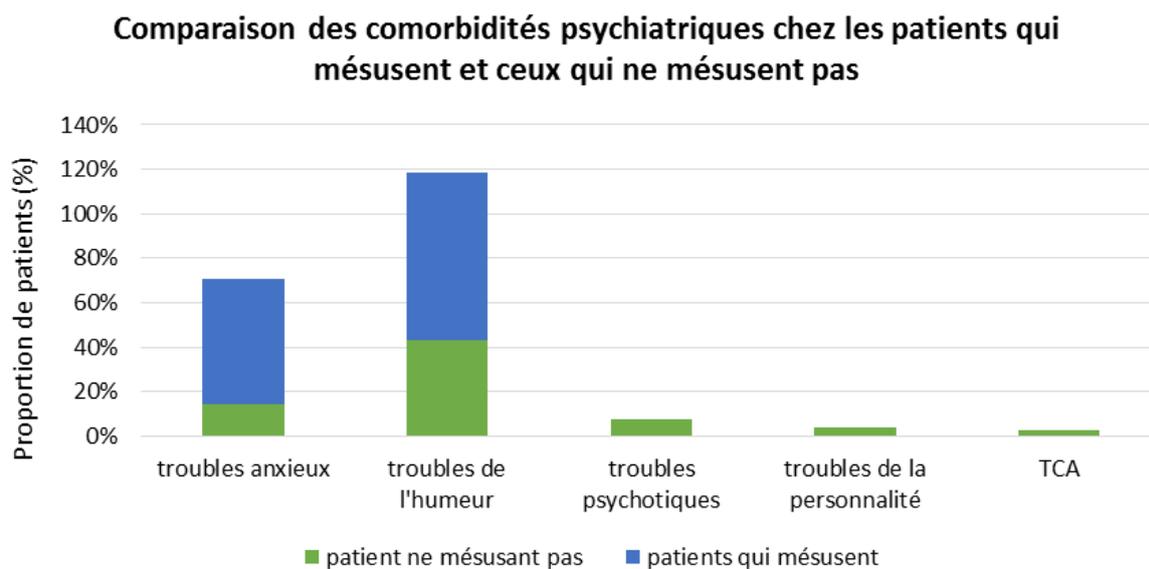


Figure N°20 : comparaison des comorbidités psychiatriques chez les patients qui mésusent et ceux qui ne mésusent pas

L'addiction aux BZD peut avoir des conséquences graves : par exemple, l'injection répétée de certain molécule de BZD en intra radial peut aboutir à des **nécroses** au niveau des extrémités par l'accumulation de résidus solides lié à une mauvaise filtration du produit. La nécrose peut évoluer en gangrène où la seule issue sera l'amputation du membre.

Enfin, le lien entre la consommation de benzodiazépines et la survenue d'accidents de la route a été démontré lors de nombreuses études internationales. L'augmentation du risque d'accidents par les benzodiazépines est présente aussi bien chez le sujet âgé que chez des conducteurs plus jeunes.

Figure N° 21 : Niveaux de risque pour la conduite automobile attribués aux BZD.

Eprazolam	Niveau 2
Bromazépam	Niveau 2
Brotizolam	Niveau 3
Clobazam	Niveau 2
Clonazépam	Niveau 2 (formes orales) Niveau 3 (formes parentérales)
Clorzépate	Niveau 2 (formes orales) Niveau 3 (formes parentérales et formes orales dosées à 20 mg et plus)
Chlordiazépoxide	Niveau 2
Clotiazépam	Niveau 2
Diazépam	Niveau 2 (formes orales) Niveau 3 (formes parentérales et formes orales dosées à 10 mg)
Estazolam	Niveau 3
Flunitrazépam	Niveau 3
Flurazépam	Niveau 3
Loflazépate	Niveau 2
Loprazolam	Niveau 3
Lorazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 2,5 mg)
Lormétazépam	Niveau 3
Médazépam	Niveau 2
Midazolam	Niveau 3
Nitrazépam	Niveau 3
Nordazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 15 mg)
Oxazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 50 mg)
Prazépam	Niveau 2 Niveau 3 (formes à 40 mg)
Témazépam	Niveau 3
Tétrazépam	Niveau 2
Tofisopam	Niveau 2
Triazolam	Niveau 3
Zolpidem	Niveau 3
Zopiclone	Niveau 3

Figure N° 22 : Pictogrammes associés au niveau de risque pour la conduite automobile .



Donc pour minimiser ces risques ; tout prescriptions de BZD ou apparentés doit respecter les indications et les durées de traitement prévues par l'AMM (l'autorisations mise sur le marché).

2) Impact sur la santé publique :

Les BZD deviennent de plus en plus banalisées de la part du personnel soignant , chez les personnes âgées mais pas seulement , notamment en termes d'apparition d'effets indésirables (effets sédatifs , troubles de la mémoire et du comportement , risque d'accidents et de chute).

Cela nous amène à une réflexion sur l'efficacité même de ces molécules, par une évaluation de la balance bénéfique/risque pas toujours favorable.

La consommation des benzodiazépines est un problème de santé publique d'une part à cause de l'apparition d'importants effets indésirables et des problèmes de consommation chronique, de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage développés par les patients et d'autre part à cause du mésusage, de l'abus et du détournement de ces substances.

Les principales sources d'approvisionnement des médicaments mésusés sont : le nomadisme médical, le marché de rue ou les cyber pharmacies.

Chez les usagers de drogues, les deux principales sources d'approvisionnement sont le marché de rue (77%) et le don par les pairs (17%). Les principaux médicaments ainsi obtenus sont : **la buprénorphine, la méthadone, les BZD** (Flunitrazépam, Clonazépam).

Près de 30% des usagers de drogues déclarent avoir consommé des médicaments psychotropes (hors traitement de substitution aux opiacés) au cours du dernier mois précédant l'interrogatoire.

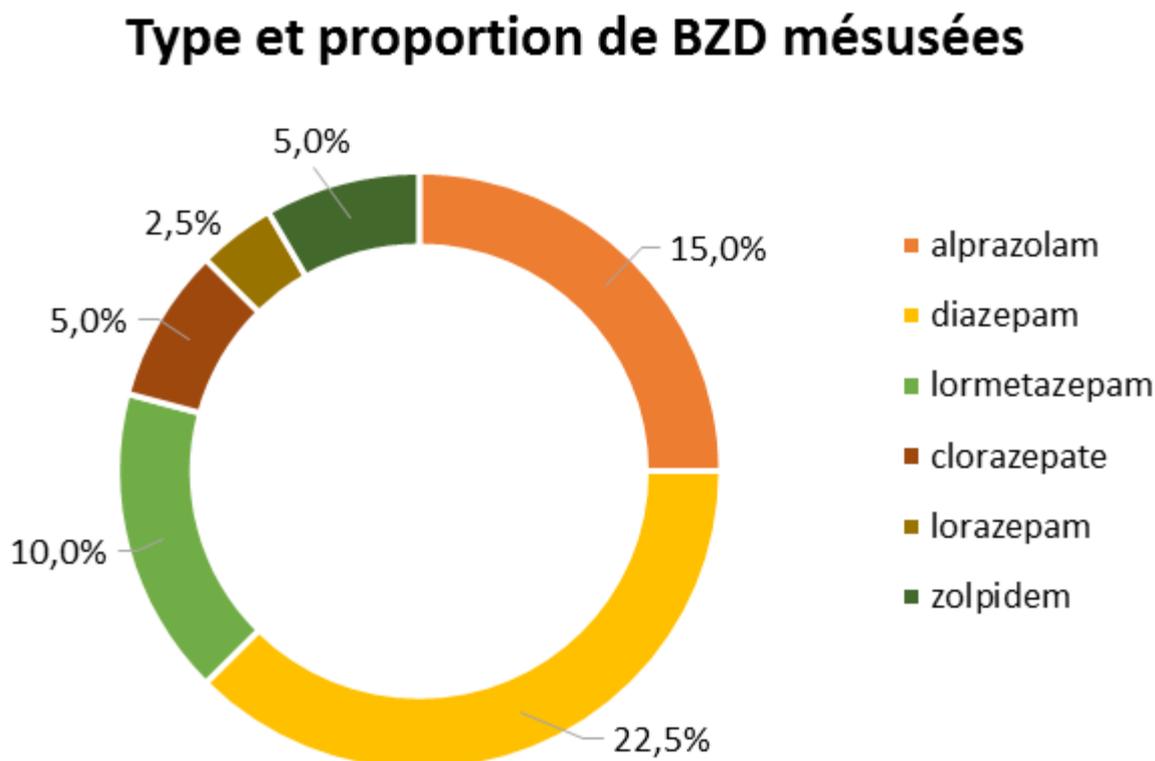
Les benzodiazépines soulagent de multiples malaises mais participent aussi à un nombre croissant de toxicomanies.

Le choix qui se porte sur les benzodiazépines plutôt que sur l'alcool, ou le cannabis, pour rechercher des effets psychodysléptiques n'est sûrement pas fortuit. Même si les prises de produits sont de plus en plus souvent associées, le regard que l'on porte sur un consommateur de comprimés (qui donne l'apparence de se soigner), est certainement moins lourd et socialement plus acceptable que le fumeur de haschisch (ou de tout autre dérivé cannabique) ou le buveur excessif d'alcool.

La consommation de médicaments psychotropes prescrits s'accompagne souvent de mésusage et la consommation de médicaments psychotropes non prescrits est élevée. Les prévalences de mésusage de médicaments psychotropes varient selon les populations d'usagers de drogues enquêtés et le type de médicaments. Par exemple, environ 30% des usagers suivis en centre de soin déclarent avoir obtenu illégalement du Clonazépam. Le mésusage de

médicaments psychotropes s'intensifie dans un contexte de poly consommation ou de mode d'administration par injection .

Figure N° 23: type de BZD mésusées



Le rapport de l'OICS (Organe international de contrôle des stupéfiants) permet de mettre en avant toutes les substances sources de trafic ayant fait l'objet de saisie dans les différents pays du monde. Les gouvernements sont encouragés à signaler à l'OICS les saisies de substances placées sous contrôle international qui ont été commandées sur Internet et livrées par courrier, pour permettre d'évaluer l'étendue du phénomène et les tendances en la matière. En 2013, six pays ont signalé des saisies de cette nature (Fédération de Russie, Finlande, Norvège, Singapour, Tchad et Thaïlande).

La politique de réduction des risques doit tenir compte de cette consommation et offrir des moyens de prévention plus adaptés, à travers des campagnes d'information et sensibilisation auprès des prescripteurs, des usagers et des professionnels des centres de soins.

Il n'est pas rare de constater qu'une prescription initiale médicale d'une BZD échappe souvent au contrôle pour prendre l'allure d'une automédication. Dans le cas des toxicomanies isolées aux BZD, le sujet est déjà consommateur du produit. Pour les polytoxicomanies la rencontre entre le produit et les facteurs de

personnalité (fragilité, immaturité, appétence) fait en sorte que les BZD deviennent facilement substances d'abus.

C'est pourquoi, il devient fondamental de renforcer les actions d'informations, de dépistage et de prévention car l'instauration d'un traitement par BZD n'est en aucun cas un événement anodin, aussi bien en raison des effets pharmacologiques immédiats que pour les conséquences sur le long terme.

3) Les mesures prises pour lutter contre le mésusage des BZD :

Le mésusage des BZD constaté depuis les années 90 a conduit les autorités nationales de santé à prendre différents types de mesures afin d'en améliorer le bon usage, de maîtriser la consommation et d'éviter l'usage détourné :

- ✓ La limitation réglementaire des durées maximales de prescription (4 semaines pour les hypnotiques, 12 semaines pour les anxiolytiques)
- ✓ La redéfinition des indications thérapeutiques : modifications de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) des BZD,
- ✓ La réévaluation des posologies : certaines benzodiazépines hypnotiques à fort dosage ont été retiré du marché en raison des risques importants de dépendance et de détournement d'usage(Halcion® 0,50mg) ,
- ✓ Le déremboursement de certaines molécules : le Lysanxia® 40mg a été déremboursé en 1998,
- ✓ La restriction des conditions d'accès : prescription sur des ordonnances sécurisées en 2011 et prescription initiale réservée aux spécialistes en neurologie ou aux pédiatres en 2012, pour le Clonazépam (Rivotril®),
- ✓ Le retrait du marché de certaines molécules : le Tetrazépam (Myolastan®) et le Flunitrazépam (Rohypnol®) ,
- ✓ La publication de Références Médicales Opposables sur la prescription des hypnotiques et des anxiolytiques (RMO 1997, thème n°4),
- ✓ La modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) des BZD: risque de passage à l'acte suicidaire lorsque ces médicaments sont prescrits seuls chez les patients dépressifs ,
- ✓ La surveillance intensive par le réseau des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance (CEIP) ,
- ✓ La préparation des fiches d'aide à la prescription pour faciliter la mise en place d'un traitement par BZD chez un patient.

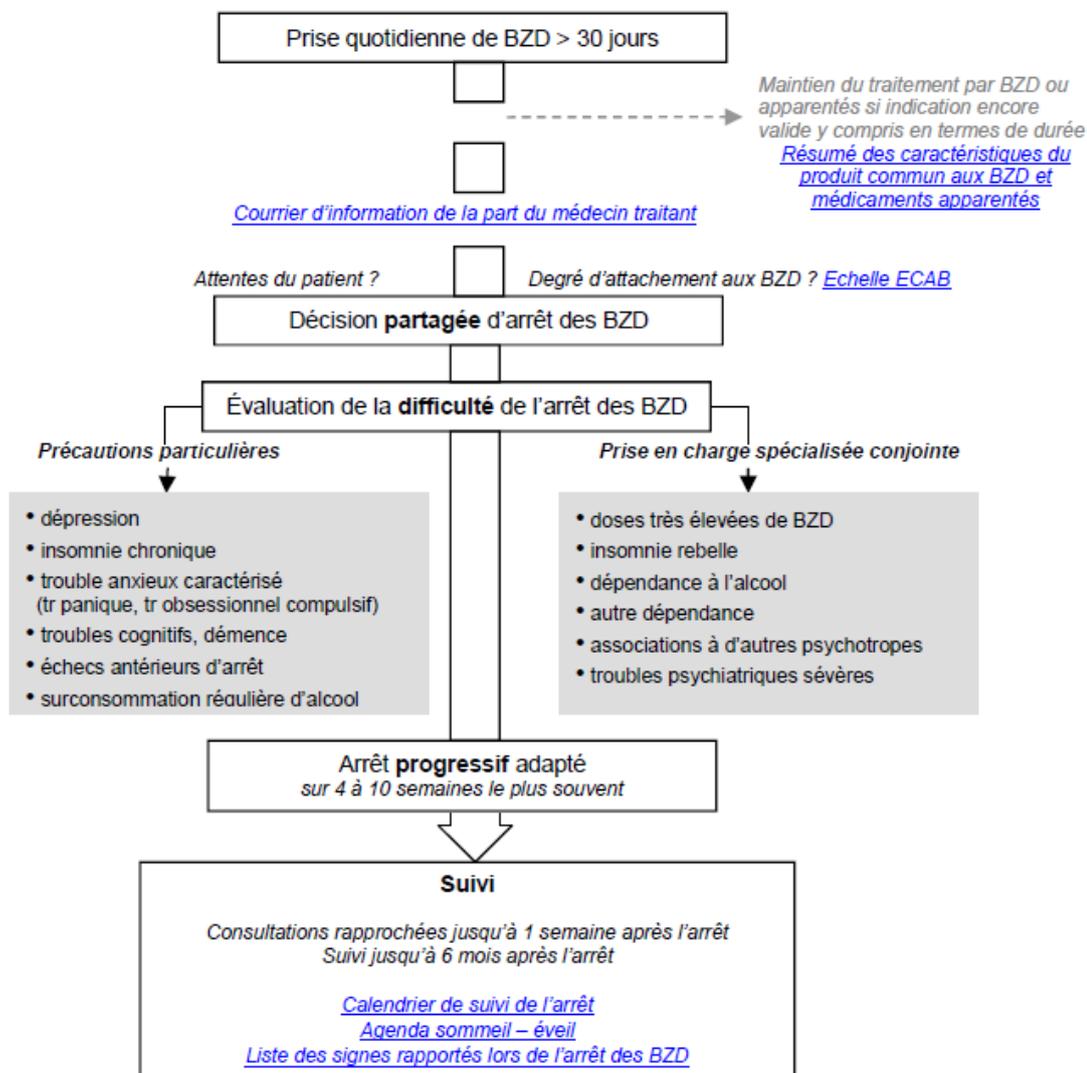
L'ANSM va prendre des mesures pour limiter le mésusage et aboutir à une maîtrise de la consommation en termes de posologie mais aussi de durée de prescription et afin de limiter les risques , et assure la règle du bon usage de ces molécules .

Elle concernera, en particulier, la nécessité de bien évaluer l'intérêt de la première prescription, de limiter les posologies et la durée du traitement, de ne pas associer plusieurs benzodiazépines entre elles et de réévaluer régulièrement la pertinence du traitement.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), l'arrêt des BZD se fait progressivement, de nombreux protocoles d'arrêt existant prennent en compte plusieurs critères : la durée du traitement sous benzodiazépines, la dose à laquelle se trouve actuellement le patient (diminution plus lente pour une dose importante), et la consommation conjointe d'autres drogues ou d'alcool. Les principes de base de ces protocoles sont généralement les mêmes : une diminution de dose se fait généralement de 5 à 20% par palier avec une durée moyenne de palier de quelques semaines .

L'HAS a d'ailleurs publié en 2015 une fiche destinée aux médecins généralistes pour les aider à bien entreprendre l'arrêt d'une benzodiazépine chez leurs patients .(HAS , 2015)

Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient de plus de 65 ans



En effet, de nombreuses personnes qui réussissent dans un premier temps à arrêter leur traitement rechutent à cause de l'apparition et la persistance des symptômes de sevrage. Ces personnes ont souvent en commun d'avoir eu un protocole d'arrêt trop rapide, sur quelques semaines, ou encore d'avoir été mal encadrées durant ce sevrage.

Il existe donc certains points à prendre en compte lorsqu'on veut débiter un sevrage, qui peuvent considérablement augmenter les chances de réussir son sevrage sans risque de rechutes ultérieures (Talbert *et al.*, 2015) :

- **Obtenir un maximum d'information ,**
 - **Passer à une benzodiazépine à demi-vie intermédiaire ou longue,**
- (Surtout valable pour le sevrage de benzodiazépines à visée anxiolytique, le passage à une molécule à demi-vie longue pour le sevrage permet de diminuer l'apparition des symptômes de retrait

- *Se faire hospitaliser pour son sevrage*
- *Faire intervenir d'autres médicaments durant le sevrage.*

❖ **Suivi des dérives des BZD par l'office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie (ONLCDT) :** (Salah A ,2014) (PDN , 2004)
La prévention et la lutte contre le mésusage des BZD fait l'objet d'une surveillance active par ONLCDT :

- *L'office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie :*
Etablissement public à caractère administratif , jouissant de la personnalité morale et de l'autonomie financière .
Créé par décret exécutif n ° 212-97 du 09 juin 1997 et installé le 02 octobre 2002. Doté d'un Comité d'évaluation et de suivi (CES),
ONLCDT est chargé de définir une politique nationale de prévention et de lutte contre la drogue et de suivre son application .
- *Le Plan Directeur National (PDN) :* Adopté par le gouvernement le 29/06/2003 , le PDN est un document qui concrétise la politique nationale , arrêt les priorités les tâches et les responsabilités entre les différents secteurs et institutions , en matières de prévention et de lutte contre la drogue .
- *La politique nationale de prévention et de lutte contre la drogue et la toxicomanie :*
Au niveau réglementaire ,il existe une loi et trois décrets exécutifs :
 - ✓ **Loi N° 04-18 du 25.12.2004** (relative à la prévention et à la répression de l'usage et du trafic illicites de stupéfiants et de substances psychotropes .
 - ✓ **Décret exécutif n° 07-228 du 15 Rajab 1428 correspondant au 30 juillet 2007** (fixant les modalités d'octroi de l'autorisation d'utilisation de stupéfiants et de substances psychotropes à des fins médicales ou scientifiques .
 - ✓ **Décret n°07-229 du 15 Rajab 1428 correspondant au 30 juillet 2007** (fixant les modalités d'application de l'article 6 de la loi n° 04-18 du 13 Dhou El Kaada 1425 correspondant au 25 décembre 2004 relative à la prévention at à la répression de l'usage et du trafic illicites de stupéfiants et de substances psychotropes .
 - ✓ **Décret exécutif n° 07-230 du Rajab 1428 correspondant au 30 juillet 2007** fixant les modalités de prise en charge des plantes et substances saisies ou confisquées dans le cadre de la prévention et de la répression de l'usage et du trafic illicites de stupéfiants et de substances psychotropes .

4) Rôle du pharmacien :

Une étroite collaboration médecin-pharmacien s'avèrerait nécessaire pour encadrer au mieux la consommation des BZD et limiter dans la mesure du possible des problématiques de mésusage. Il est essentiel que le patient se sente considéré, soutenu et accompagné par un réseau de professionnels de santé.

Le pharmacien a un rôle de prévention et d'information sur le médicament prescrit et sur ses effets attendus afin d'en favoriser le bon usage. Cela conduit à une délivrance de qualité et sécurisée. L'information donnée au patient doit être claire et adapter à la compréhension du patient.

Il est donc impératif de contrôler l'emploi de ces médicaments, pour évaluer leur efficacité et leur sécurité dans le temps.

Au quotidien, c'est eux qui vont pouvoir suivre l'évolution du patient, au fil des visites à l'officine. Le dialogue avec le patient est primordial, permettant ainsi d'établir une relation de confiance entre le soigné et le pharmacien. Lorsque ce dernier juge qu'un effet indésirable inattendu, grave, survient, suite à la prise d'un médicament, son devoir est d'en faire une déclaration immédiate au centre de pharmacovigilance le plus rapidement possible.

Lors de la délivrance, le pharmacien doit expliquer que les BZD agissent sur les symptômes mais pas sur la cause. Il faut donc l'informer de l'existence d'**alternatives non médicamenteuses** auxquelles il peut avoir recours en complément du suivi médical par son généraliste ou le spécialiste.

Pour le toxicomane, le rôle du pharmacien dans le suivi est important : observance, tolérance, rester en contact avec le médecin prescripteur pour l'informer de l'évolution du patient, prévenir le médecin en cas de constatations de falsifications ou de vols d'ordonnances, de rythmes de dispensation trop ou pas suffisamment rapprochés ou de l'existence de multiples prescripteurs. De plus, il est conseillé de faire une copie des ordonnances falsifiées et de les adresser au centre responsable .

Les consommateurs peuvent utiliser de **fausses ordonnances** pour se procurer le médicament. Donc le pharmacien à un rôle de surveiller les éléments de l'ordonnance :

- le nom, le prénom, l'âge** : ces données peuvent manquer ou être incomplètes,
- la posologie** : elle peut être incorrecte ou absente,
- la signature** : elle doit être lisible,
- la bonne orthographe du médicament**

C'est dans cette partie du rôle que certains usagers considèrent les pharmaciens comme des policiers, mais ceux qui ont cette image font un mésusage important de certains psychotropes et n'ont pas établi de relation de confiance avec le pharmacien. Les pharmaciens d'officine peuvent faire partie d'un réseau structuré de prise en charge des toxicomanes. La prise en charge des toxicomanes à l'officine n'est pas une chose toujours facile à réaliser, et certains pharmaciens refusent encore de délivrer les produits de substitution par exemple, par peur des problèmes que cela peut leur apporter (agression, cambriolage, risque de mésusage...etc).

Le pharmacien comme tous les professionnels de santé a pour obligation de remplir des déclarations de pharmacodépendance lorsqu'il détecte un cas d'abus ou de mésusage. Elle reprend en fait tous les critères de dépendance :

1. **Tolérance** : augmentation des doses pour retrouver un effet similaire.
2. **Syndrome de sevrage** ou prise de produit pour éviter le syndrome de sevrage.
3. **Augmentation des posologies ou durée de traitement**, l'utilisateur consomme plus que ce qui lui est prescrit.
4. **Effort infructueux pour contrôler la consommation.**
5. **Temps consacré à la recherche** du produit de plus en plus important.
6. **Abandon des activités sociales, culturelles et loisirs.**
7. **Consommation malgré les conséquences néfastes.**

Cas témoin :

Dans une pharmacie une étude portant sur 386 (22 %) patients traités par BZD a été effectué en pharmacie officinale afin d'examiner la convenance de prescription de BZD pour l'insomnie et l'anxiété explorer le rôle que les pharmaciens pourraient avoir dans le contrôle de prescriptions inadaptées. Environ la moitié des personnes interrogées était traitée pour différents problèmes (insomnie , anxiété ,) et 69% était âgée (moyenne d'âge 65 ans). 225 patients (59%) étaient sur un traitement à long terme (> 3 ans) tandis que pour 50 patients (13 %) la durée de traitement était comprise entre 1 et 3 ans. Cette enquête (de vue générale) dans les pharmacies communautaire permet d'obtenir des informations sur une mauvaise communication avec les personnes souffrant d'insomnie , d'anxiété et une utilisation inadaptée des BZD.

Quelques exemples de prescriptions de benzodiazépines chez les personnes âgées :

patient âgé de 71 ans

Neuro-Psychiatre
Assermente - محلف
مختص في أمراض النفسية و العصبية
Spécialiste des Maladies Nerveuses
Adultes - Adolescents - Enfants
Epilepsie

Mob. : 0771 857 479
N° C de l'ordre : 420348

Hadjout le 15 AOUT 2020

Nom :

Prénom :

Age : 71 ans

T = 936,80

ORDONNANCE

380,00x2
1 / Fluoxetine 204399

176,80
2 / Zypaxin 204400

1/2 8 8

Handwritten signature

~~المرجعيتون: د. بوسام بوسلام
مختص في الامراض
النفسية العصبية محلف
Neuro-Psychiatre Assermente
HADJOUT TIPASA
N° C de l'ordre 420348
Docteur B. NEDJAM~~

LA Pharmacien assume la responsabilité de la substitution du produit

Commentaire :

Fluoxetine 20 mg (pour une posologie d'un comprimé par jour)

Lysanxia 10mg (pour une posologie d'une demi comprimé par jour)

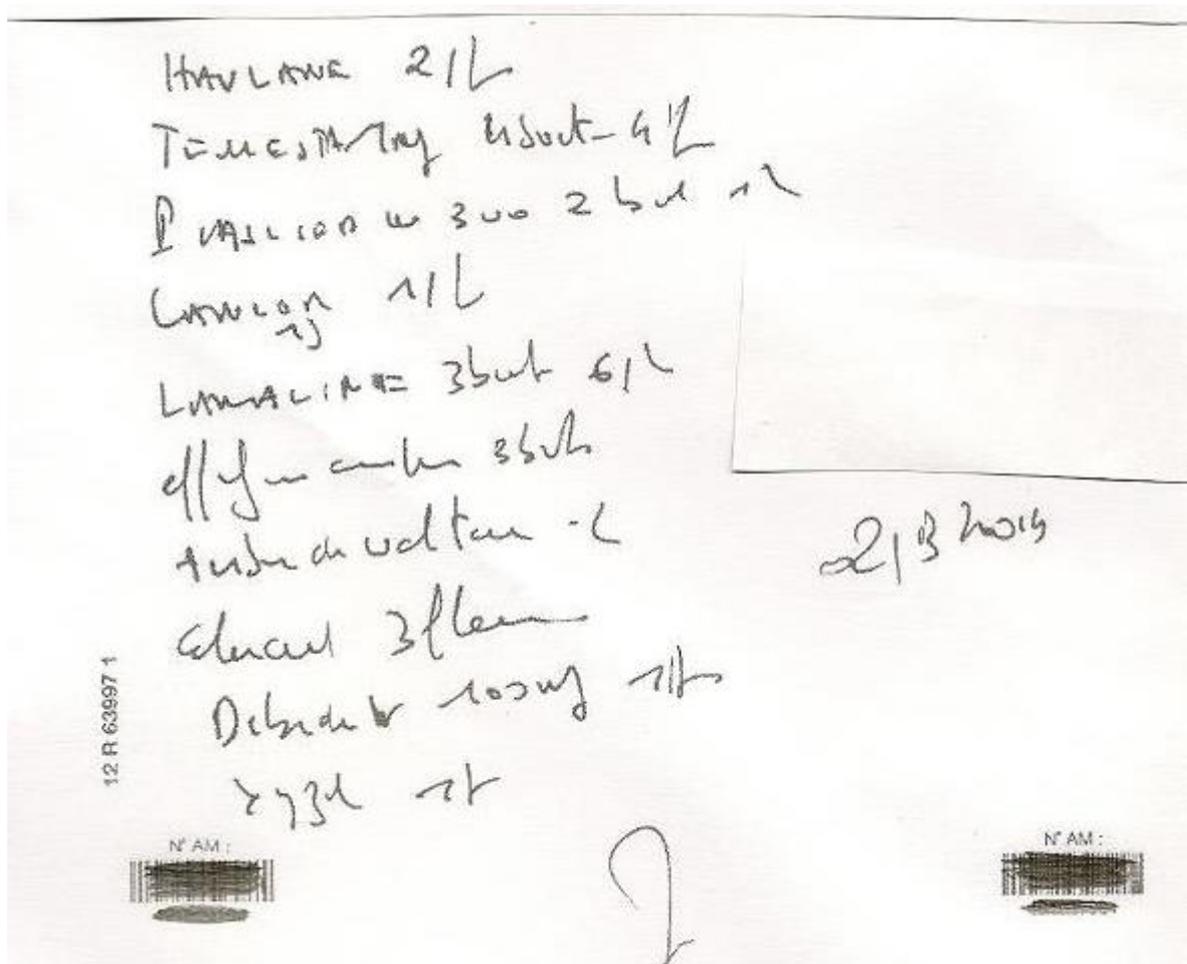
- la fluoxetine est un antidépresseur qui diminue la latence d'endormissement , la posologie recommandé est de 20mg pour l'adulte donc la posologie prescrite respectée.
- Pour Lysanxia qui est utilisée dans les manifestations anxieuse grave (anxiolytiques) ,la posologie recommandé est de 10 à 30 mg par jour pour l'adulte , et la moitié pour les sujets âgées ;

La dose prescrite donc est respectée .

La durée du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines ,

Mais dans le cas de ce patient il est nécessaire de prolonger le traitement car il souffre des épisodes anxieuses grave .

Patiente âgée de 79 ans



Commentaire :

La posologie recommandée pour l'Havlane® (benzodiazépine hypnotique) est de 1 mg chez l'adulte et 0,5 mg chez la personne âgée. La posologie est donc ici 4 fois supérieure aux doses recommandées !

Concernant le Temesta®, benzodiazépine anxiolytique, la posologie recommandée est de 2 à 4 mg chez l'adulte soit 1 à 2 mg chez le sujet âgé. La posologie prescrite est ici, celle d'un adulte jeune.

De plus, l'association de deux benzodiazépines n'est pas recommandée chez le sujet âgé.

Conclusion Générale

Conclusion :

Les BZD sont des molécules qui agissent sur le système nerveux central , et sont largement utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques, hypnotiques en ville et anti convulsivantes, myorelaxantes à l'hôpital ,Après plusieurs années de prescription ; il faut admettre l'existence réelle de pratiques de mésusage et de détournement d'usage des BZD au sein des patients en protocole thérapeutique ou non .Ce mésusage expose les patients à de nombreux risques , tant au niveau sanitaire , qu'aux niveaux social , économique , relationnel et légal .

Elles sont sur prescrites, pour des durées de traitements souvent trop longues et inadaptées. Cette surconsommation induit des phénomènes de dépendance et sevrage très importants, surtout chez les personnes âgées.

Le potentiel addictif des benzodiazépines est maintenant bien connu. Elles sont le plus souvent considérées comme une « drogue légale » par les patients.

La prise des doses inappropriées , le changement de mode d'administration et le trafic (nomadisme médical , falsification d'ordonnances , marché de rue ...etc) sont , en effet, des pratiques rencontrées en grande majorité chez les toxicomanes qui consomment les BZD souvent sous forme d'une poly consommation (consommation des BZD avec de l'alcool , cannabis ou d'autres psychotropes), qu'elles sont responsables d'un bon nombre de décès par surdosage .

L'utilisation de ces molécules sur de longues périodes allant de plusieurs semaines à plusieurs années provoque des manifestations psychiques et physiques de dépendance dont le coût socioéconomique, bien que difficile à estimer, semble être très important compte tenu de leur large prescription.

A travers ce mémoire , nous avons présenté une revue actualisée , sur les différentes données concernant l'usage et le mésusage des BZD en Algérie , et dans le monde entier en générale , on basant sur :

- La nature de cette substance et leur différentes mécanismes ,
- Les modalité de consommation des BZD ,
- Les conséquences résulte de leur mésusage soit sur l'individu lui-même ou sur la santé publique ,
- Les mesures lutter contre ce risque ,
- Ainsi que sur le rôle de pharmacien dans ce contexte.

Pour les patients traités depuis plusieurs années par des benzodiazépines, un arrêt est possible. Cet arrêt doit être préparé avec une décroissance progressive de posologie. C'est ici, qu'intervient le rôle du pharmacien qui a la connaissance du médicament et doit donc pouvoir orienter son patient vers une alternative appropriée. Il doit donc travailler en coopération avec le médecin pour que le sevrage se fasse de manière adaptée.

Le pharmacien a tout son rôle dans l'information et la mise en garde auprès des malades. Il doit développer une relation de confiance et un dialogue avec ses patients afin de s'assurer de la bonne compréhension du traitement et de la réponse aux attentes. Il a une place de pivot entre les différentes professions intervenantes et doit assurer la transmission des informations entre toutes.

Une meilleure surveillance frontalière s'avère une priorité, pour la réduction de l'offre de ces psychotropes (BZD). Par la suite une politique éducative et informative dont les campagnes de sensibilisation et de prévention assure la réduction de la demande et de la consommation.

Ainsi la prévention et la lutte contre le mésusage des BZD fait l'objet d'une surveillance active par l'office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie (ONLCDT), avec la participation des professionnels de la santé.

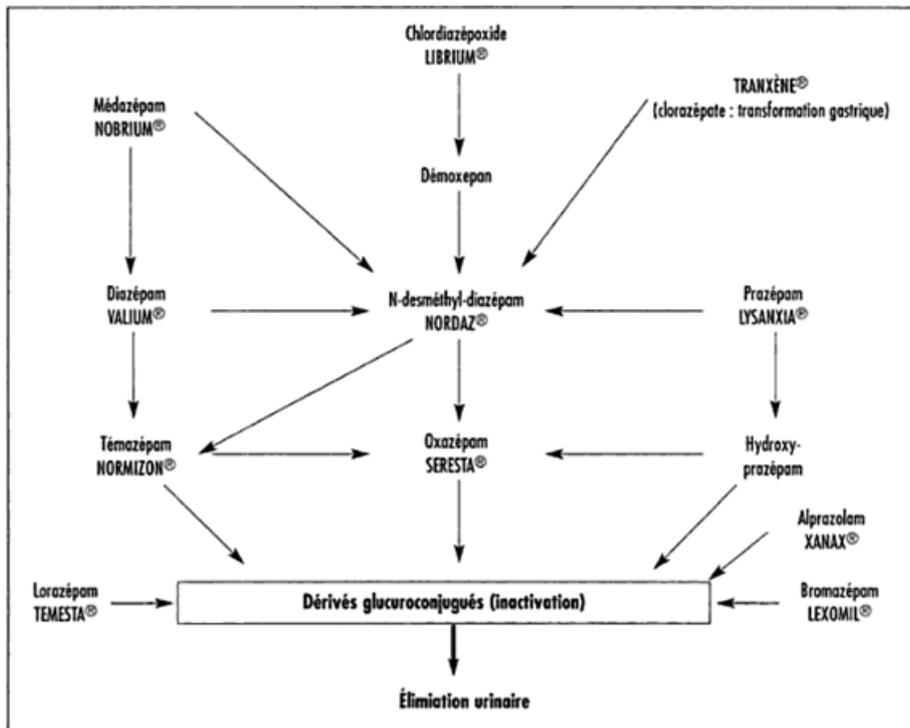
Des projets de modification d'ordonnance simple à ordonnance sécurisée et une diminution de conditionnement sont à l'étude. Ces mesures semblent peu utiles car conduiront à une complexité de prescription et délivrance, mais ne limitera pas la dépendance et n'apporteront pas de solution au sevrage.

Par ailleurs une étroite collaboration médecin-pharmacien s'avèrerait nécessaire pour encadrer au mieux la consommation des BZD et limiter les risques possible résultant de mésusage.

Annexes

Nomenclature	Sous-unités	Sensibilité aux benzodiazépines
GABA-A1a	$\alpha 1\beta\gamma 2$	+
GABA-A1b	$\alpha 1\beta\gamma 3$	+
GABA-A1c	$\alpha 1\beta\gamma 1$	+
GABA-A2a	$\alpha 2\beta\gamma 2$	+
GABA-A3a	$\alpha 3\beta\gamma 2$	+
GABA-A4a	$\alpha 4\beta\gamma 2$	-
GABA-A5a1	$\alpha 5\beta 1/3\gamma 2$	+
GABA-A5a2	$\alpha 5\beta 2\gamma 2$	+
GABA-A6a	$\alpha 6\beta 1\gamma 2$	-
GABA-A0r	$\rho 1\rho 2\rho 3$	-
GABA-A01	$\alpha 1\beta\delta$	-
GABA-A04	$\alpha 4\beta\delta$	-
GABA-A06	$\alpha 6\beta\delta$	-
GABA-A01e	$\alpha 1\beta\epsilon$	-

Annexe 01 : Les différents types de récepteurs GABA-A et leurs sensibilités aux benzodiazépines



Annexe 02 : Transformations métaboliques hépatiques des principales benzodiazépines .

Mode d'utilisation inadapté d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou à une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence de trois (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque d'une période continue de 12 mois

1. Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :
 - a. besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré
 - b. effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance
2. Sevrage, caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :
 - a. syndrome de sevrage caractéristique de la substance
 - b. la même substance (ou une substance très proche) est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage
3. La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu
4. Il y a un désir persistant, ou des efforts infructueux, pour diminuer ou contrôler l'utilisation de la substance
5. Beaucoup de temps est passé à des activités nécessaires pour obtenir la substance (par exemple, consultation de nombreux médecins ou déplacement sur de longues distances), à utiliser le produit (par exemple, fumer sans discontinuer), ou à récupérer de ses effets
6. Des activités sociales, professionnelles ou de loisirs importantes sont abandonnées ou réduites à cause de l'utilisation de la substance
7. L'utilisation de la substance est poursuivie bien que la personne sache avoir un problème psychologique ou physique persistant ou récurrent susceptible d'avoir été causé ou exacerbé par la substance (par exemple, poursuite de la prise de cocaïne bien que la personne admette une dépression liée à la cocaïne, ou poursuite de la prise de boissons alcoolisées bien que le sujet reconnaisse l'aggravation d'un ulcère du fait de la consommation d'alcool)

Spécifier :

- avec dépendance physique : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (c'est-à-dire des items 1 ou 2)
- sans dépendance physique : absence de tolérance ou de sevrage (c'est-à-dire tant de l'item 1 que de l'item 2)

Annexe 03 : Critères de dépendance à une substance « d'après le DSM IV »

	Définition	Symptômes	Délai d'apparition et évolution
Syndrome de sevrage	Apparition de signes nouveaux dus à l'arrêt ou la diminution de la prise.	Signes généraux fréquents ³ : anxiété, insomnie, céphalées. Signes plus spécifiques : confusion, hallucination. Plus rarement : troubles de vigilance, convulsions, incoordination motrice, coma.	Apparition possible pendant la réduction de posologie pouvant durer jusqu'à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive.
Effet rebond	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement dont l'intensité est augmentée.	Le plus souvent : anxiété et insomnie.	Apparition quelques heures à quelques jours après la dernière prise. Atténuation progressive (1 à 3 semaines).
Rechute	Réapparition de signes cliniques antérieurs au traitement.	Anxiété, insomnie, attaques de panique, phobies, etc.	Apparition plusieurs jours à plusieurs semaines après la dernière prise.

Annexe 04: Benzodiazépines : rappel sur le syndrome de sevrage, l'effet rebond et la rechute « d'après médicaments. Gouv .Fr »

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

 N° 10011*01



**AGENCE
MÉDICAMENT**

PHARMACOVIGILANCE

**DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE
SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN
MÉDICAMENT OU PRODUIT
MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1**

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament. Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

<p>Patient traité</p> <p>Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Prénom (première lettre) <input type="text"/></p> <p>Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M</p> <p>Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Antécédents / Facteurs favorisants :</p>	<p>Date de naissance <input type="text"/></p> <p>ou</p> <p>Age <input type="text"/></p> <p>Poids <input type="text"/></p> <p>Taille <input type="text"/></p>	<p>Il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :</p> <p><input type="checkbox"/> par le nouveau-né</p> <p><input type="checkbox"/> lors de l'allaitement</p> <p><input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse.</p> <p><input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/></p>	<p>Cacheet du Praticien déclarant</p> <p style="text-align: center;">ou</p> <p>du Médecin désigné par le patient</p>
---	--	--	--

Produits	Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1						
2						
3						
4						
5						
6						

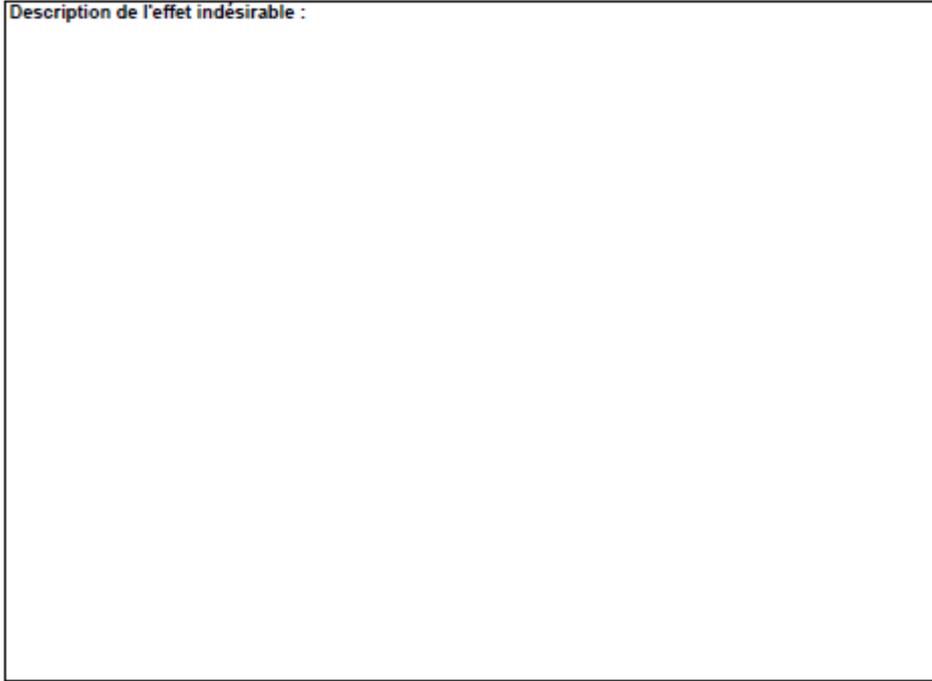
<p>Un ou des produits ont-ils été arrêtés ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> <input type="text"/></p>
<p>Département de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> <input type="text"/></p>	<p>Réapparition de la réaction après réintroduction ?</p> <p>Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> <input type="text"/></p>

<p>En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ➡ indiquer son N°</p> <p>Nom du prescripteur <input type="text"/></p> <p>Service hospitalier dans lequel le produit a été administré <input type="text"/></p>	<p>➡ indiquer son N°</p> <p>Numéro de lot du produit <input type="text"/></p> <p>Pharmacie qui a délivré le produit <input type="text"/></p>
--	--

<p>En cas d'administration de : produits sanguins labiles ➡ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot</p>	
---	--

<p>Effet</p> <p>Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/></p> <p>Date de survenue <input type="text"/></p> <p>Durée de l'effet <input type="text"/></p> <p>Nature et description de l'effet : utiliser le cadre AU VERSO</p>	<p>Gravité</p> <p><input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation</p> <p><input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente</p> <p><input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital</p> <p><input type="checkbox"/> Décès</p>	<p>Evolution</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle</p> <p><input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet</p> <p><input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli</p> <p><input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles</p> <p><input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer</p> <p><input type="checkbox"/> Inconnue</p>
---	--	--

Description de l'effet indésirable :



Annexe 05 : Fiche de déclaration des effets indésirables causer par un produit .

Courrier d'information de la part du médecin traitant

Ville, date

Madame, Monsieur,

Parmi vos médicaments, vous recevez (*nom de la BZD*) à la dose de (*cp/j*). Ce médicament fait partie du groupe des benzodiazépines et médicaments apparentés.

L'analyse de votre dossier médical montre que désormais ce médicament pourrait vous être arrêté sans altérer votre santé ni votre bien-être. En effet, il est connu aujourd'hui que l'efficacité des benzodiazépines prescrites dans votre cas diminue fortement au fur et à mesure de leur utilisation.

De plus, ces médicaments peuvent produire des effets néfastes, en particulier chez la personne âgée : ils peuvent provoquer des chutes et des troubles de la mémoire, et ils favoriseraient la survenue d'accidents de la route chez les conducteurs prenant ce traitement.

Aussi, je vous propose qu'ensemble nous diminuions petit à petit ce médicament pour l'arrêter si tout se passe bien dans quelques semaines. Pour éviter tout problème, il est très important que cet arrêt se fasse progressivement dans le cadre d'un suivi médical. Pour vous aider, je vous remettrai un calendrier d'arrêt que nous remplirons ensemble lors d'une prochaine consultation si vous le voulez bien.

Bien entendu je me tiens à votre disposition pour répondre à toutes vos questions, et vous prie de croire, Madame, Monsieur, à l'expression de mes salutations dévouées.

Annexe 06 : lettre d'information à remettre au patient lors de l'arrêt d'un traitement par benzodiazépines (HAS , 2015)

**Arrêt des benzodiazépines et apparentés chez le patient de plus de 65 ans.
Démarche du médecin traitant en ambulatoire.**



Annexe 07 : modalité d'arrêt des benzodiazépines

SURVEILLANCE DES ORDONNANCES FALSIFIEES

RECUEIL DU 1^{ER} AU 31 MAI 2014

NOM DE L'OFFICINE : _____ CODE POSTAL ET VILLE : _____
 TELEPHONE : _____ E-mail : _____ FAX : _____

Date de présentation de l'ordonnance	Demandeur Connu* Age sexe			Nom du (des) médicament(s) suspecté(s) et dosage.	Ordonnance : type(s) **	Date de la prescription	Critère(s) d'identification ***	Commentaires

* Déjà venu dans votre pharmacie ? oui / non

** Ordonnance

- 1 : ordonnance simple
- 2 : ordonnance sécurisée
- 3 : ordonnance hospitalière
- 4 : ordonnance bi-zone

*** Critères d'identification

- 1 : modification posologie ou durée
- 2 : rajout d'un médicament
- 3 : posologie inadéquate
- 4 : faute d'orthographe

5 : écriture différente

6 : Prescription non conforme à la législation : Préciser en quoi.

7 : incohérence de l'ordonnance

8 : vol d'ordonnance

9 : ordonnance falsifiée (photocopie, scannée...)

10 : chevauchement

Joindre si possible une copie anonyme des ordonnances. N'oubliez pas de renvoyer ce tableau même si vous n'avez pas eu d'ordonnance suspecte par fax au 05 61 14 59 28 ou par courrier au : CEIP-Addictovigilance Midi-Pyrénées, Faculté de Médecine, 37 allées Jules Guesde, 31000 Toulouse
 Pour tout renseignement, contacter Gaëlle BAREN COURT au 05 62 26 06 90 ou 05 61 14 56 06 ou e-mail : ceip.addictovigilance@chu-toulouse.fr

Annexe 08 : lettre destinée au réseau des pharmaciens d'officine dans le cadre de l'enquête de surveillance des ordonnances .

Les substances psychotropes : (en comprimé)

Catégorisation selon La nature de l'infraction		Quantités saisies durant 11 premiers mois 2015	Quantités saisies durant 11 premiers 2014	Variation	%
Trafic et commerce	Intérieur du pays	440093 4 flacons	641949	-201856 + 4	-31,44 +100
	Aux frontières	88085 20 flacons	329834 13 flacons	-241749 +7	-73.29 +53.85
Détention et usage		20670 301 flacons	34233	-13563 +301	-39,62 +100

Total	548848 325 flacons	1006016 13 flacons	-457168 +312	-45.44 +2400
--------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------	-------------------------------

Annexe 09 : quantités saisies des psychotropes durant 11 premiers mois .

(Bilan statistique de l'Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie 11 premiers mois 2015).

Références
Bibliographiques

Références bibliographiques

1. Cohen. Y , Jacquot C .(les psychotropes généralité).Abrégés pharmacologie .
6ème édition .Elsevier ; 2011.
2. .Denis . R , Jean Louis Senon et Mare valleur .(Dictionnaire des drogues et des dépendances , PARIS .Larousse ; 2004.
3. André C.(Névrose), revue de praticien . volume 57 ,Issue 30, Avril ; 2007 .
4. Guelfi J.D , Rouillon F .(les traitements psychotropes). Manual de psychiatrie , 2ème édition . Elsevier ; 2012 .
5. Millet B , Vanelle J .M , Benyaya J .(classification des psychotropes).Prescrire les psychotropes . Elsevier ; 2014 .
6. Paul R .(le petit Robert) . Dictionnaire de la langue française .
7. Keck E .M .(la dépression) . Lundbeck .SUISSE ; 2010 .
8. Grelaud G .(les médicaments psychotropes) . Cour de pharmacologie et thérapeutique . Lyon ,FRANCE; 04 janvier 2012 .
9. Gravier M . (usage et mésusage des benzodiazépines à visée hypnotique – cas particulier de l'arrêt du Rohypnol) . Thèse pour l'obtention du diplôme docteur en pharmacie (diplôme d'état) .Faculté de pharmacie de TOULOUSE ; 11 septembre 2014 .
10. Sanogo DJ S . (Dispensation des psychotropes dans le milieu urbain – cas de Bamako) . Thèse pour l'obtention le grade de docteur en pharmacie (diplôme d'état) . Faculté de médecine , pharmacie d'odontostomatologie .Département de pharmacie ,Bamako ;2006 .

11. ANAES recommandation . Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte . HAS .2001,<http://www.Sfmu.org> .
12. Djellouli S .(La dépression) . Cour de pharmacie clinique , 5^{ème} année pharmacie département de pharmacie . Université Saad Dahleb- Blida – Algérie ; 2018 .
13. Zouani A .(Les antidépresseurs) . Cour de toxicologie , 5^{ème} année pharmacie faculté de médecine .Université Saad Dahleb – Blida- Algérie ; 2018 .
14. Reggabi K .(Anxiété et Insomnie) . Cour de pharmacie clinique , 5^{ème} année pharmacie .département de pharmacie .Université Saad Dahleb –Blida – Algérie ; 2018 .
15. Guerfi B . (Les benzodiazépines) . Cour de 3^{ème} année pharmacie de chimie thérapeutique . faculté de médecine , département de pharmacie. Université Saad Dahleb – Blida – Algérie ;2013
16. Clinical neuroanatomy and neuroscience / M.J Turlough Fitz Gerald , Gregory Gruener , Mars ;2016 .
17. Ferrand Aurélien (Les benzodiazépines indiquées dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété : risques liés à leurs utilisations excessives et alternatives possibles à leur prescription) .Thèse pour l'obtention du diplôme d'état de docteur en pharmacie .Université de Rouenfr de médecine et de pharmacie , année ; 2016-2017 .
18. Michel Reynaud et André-Julien Coudert, essai sur l'art thérapeutique du bon usage des psychotropes, préface Yves pélicier synapse .
19. Michel schorderet et collaborateurs, volume -1-pharmacologie des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques, office des publications universitaires.

- 20. Jean-Marc CLOOS Docteur en Médecine Psychiatre**
(Benzodiazépines hypnotiques et anxiolytiques : mortalité et risques de dépendance). Résultats d'une étude au Grand-duché de LUXEMBURG et ses implications, Thèse de Doctorat en Sciences Médicales Université de Liège FACULTÉ DE MÉDECIN .Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale Professeur Marc ANSSEAU.
- 21. M. COURBOT THOMAS (Benzodiazépines et personnes âgées : problèmes liée à leur consommation et alternatives mémoires pour le diplôme d'études spécialisées de docteur en pharmacie .Université de Lille 2 , Faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille ,Année universitaire 2016/2017 .**
- 22. FOURNIER Héloïse (Alzheimer et benzodiazépines). Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie .Université TOULOUSE III Paul Sabatier , Faculté des sciences pharmaceutiques ; 2016 .**
- 23. *Camp comprendre les médicaments psychotropes (les benzodiazépines),***<http://www.camh.ca/fr>
- 24. *Martinez Helena .(les benzodiazépines à visée hypnotiques :vers une utilisation raisonnée chez les personnes âgées de plus de 65 ans .Thèse pour l'obtention du diplôme docteur en pharmacie (diplôme d'état) , département de pharmacie. Université Angers , 2014 .***
- 25. *Gamblin W. (Problèmes posées par l'usage thérapeutique des benzodiazépines : dérivés , mésusage et toxicité . Existe -t-il des alternatives ?) .thèse pour obtention du diplôme docteur en pharmacie (diplôme d'état). Département de pharmacie , université de Bordeaux , France ;2015.***
- 26. *Cécile Borrel .(Les psychotropes en France : usages , mésusage ,rôle du pharmacien).Thèse pour obtention du diplôme docteur en***

*pharmacie , Faculté des sciences pharmaceutiques .Université
TOULOUSE III Paul Sabatier ,France ; 2014 .*

27. *Lopez E , Peyrière H , Jeanne G , Lefort L-H , Jaubert L , Donnadiou –Rigole H . (Evaluation et mésusage en benzodiazépines et des comorbidités associées chez les malades d'alcool). Laboratoire de pharmacie clinique . département d'addictologie , France ; 6/7/8 juin 2018 .*
28. *Maheiddine B , Meguetaoui Kh , Salhi M . (Risques lies au mésusage des benzodiazépines) . Mémoire de fin d'études pour obtention du diplôme de docteur en pharmacie , département de pharmacie .Université Saad Dahleb – Blida – Algérie ;2016 .*
29. *CEIP .(Les benzodiazépines).Association française des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance ; 2009.*
30. *HAS (Haute Autorité de santé). Recommandations , modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicament apparentés chez les patients âgées ;2008 <http://has-santé.fr>*
31. *ANSM . états des lieux de la consommation des benzodiazépines en France ; 2013 .*
32. *Agence nationale de sécurité du médicaments et des produits de santé (ANSM). Consommation des benzodiazépines , France ;décembre 2007.*
33. *Organisation mondial de santé (OMS) .Classification statistique internationale des maladie et des problèmes de santé connexe .volume 1 ; 1993 .
DGS : [.presse-dgs@sante.gouv.fr](mailto:presse-dgs@sante.gouv.fr) ;
HAS :contact.presse@has-sante.fr ;
ANSM :presse@ansm.sante.fr .*
34. *ANSM .(Consommation des benzodiazépines : bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui démence) ; décembre 2012.
www.ansm.santé.fr*
35. *HAS .(Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés :démarche du médecin traitant en ambulatoire); juin 2015 ;
www.has-santé.fr .*

RESUME

Après plusieurs années de prescription dans le traitement de l'anxiété, l'insomnie, il faut admettre l'existence réelle de pratiques de mésusage et de détournement d'usage des médicaments BZD au sein des patients en protocole thérapeutiques ou non. Ce mésusage expose les malades à de nombreux risques, tant au niveau sanitaire (tolérance et dépendance) qu'aux niveaux social, économique, relationnel et légal.

Afin de mieux cerner ce problème et à partir de plusieurs données épidémiologiques faite par de nombreux organisations (ONLCDT); on induit que :

La majorité de notre population est adulte, célibataire, de sexe masculin, appartenant à la classe moyenne et résident dans les régions urbaines du centre du pays, leur niveau scolaire est assez médiocre et une grande proportion d'entre eux ont déjà eu des problèmes avec les instances judiciaires.

Une proportion ont présenté des problèmes de santé variés, vraisemblablement, en rapport avec leurs consommation des BZD et des autres drogues (cannabis; drogues dures.....)et leur mode d'usage.

Le diazépam, le bromazépam et le Clonazépam sont les BZD les plus fréquemment mésusées et détournées de leur usage.

Une forte vigilance fondée sur différents données (épidémiologiques, pharmacovigilance, toxicologiques) est donc requise, afin de minimiser les risques de surdose mortelle.

