

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE.

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE SAAD DAHLAB - BLIDA 1 -



FACULTE DE MEDECINE.

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : Juin 2016.

Présenté par :

- MAHIEDDINE Billel
- MEGUETAOUI Khedidja
- SALHI Maroua

Devant le jury :

- | | |
|---------------------------------|--|
| - Présidente : Dr. BENHAMIDA. S | M. Assistante en Pharmacologie CHU Blida |
| - Examineur : Dr. MAAMRI. Kh | M. Assistant en Toxicologie USD- Blida |
| - Promotrice : Dr. ZOUANI. A | M. Assistante en Toxicologie CHU Blida |

REMERCIEMENT

Nous tenons à remercier DIEU le tout puissant et miséricordieux qui nous a aidé durant ces longues années d'étude et qui nous a donné la force, la patience et le courage pour réaliser ce modeste travail.

*On remercie très chaleureusement notre chère promotrice Mm, Dr : ZOUANI. A
Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.*

Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury :

*À Mm, Dr : BENHAMIDA. S : Maître -Assistante en pharmacologie CHU BLIDA
de nous avoir fait l'honneur de présider le jury de notre mémoire.*

*À Mr, Dr : MAAMRI. KH : Maître-Assistant en toxicologie USD- BLIDA
pour avoir participé avec intérêt à nos jurys de mémoire en qualité d'examineurs.
Nous exprimons nos profondes et respectueuses gratitude.*

Nos remerciements tendent également à tous nos enseignants durant toutes nos années d'études pour la richesse et la qualité de leur enseignement.

On tient à remercier Dr : HABIBACH chef de service de centre de cure et de désintoxication de l'unité Frantz fanon de L' EHS Blida pour son accueil, son aide, son attention et sa gentillesse tout au long de la durée du stage.

On remercie aussi l'ensemble des personnes de l'unité de toxicomanie, pour leurs conseils avisés, leur sympathie et la bonne humeur partagée.

Enfin, nous tenons également à remercier les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect,
la reconnaissance...*

✽ Aussi, c'est tout simplement que je dédie cette thèse... ✽

A ma mère

A ma chère mère regrettée. A celle qui m'a quitté tôt. Puisse dieu l'accueillir dans son infinie miséricorde. Tu m'as comblé de ton affection depuis mon jeune âge. Tu m'as tant encouragé pendant tout mon cursus, de toi je tirais la force.

J'aurais aimé te voir ici parmi nous le jour de ma soutenance, partager avec toi ces moments de joie et de récompense. J'espère que tu es fière de moi là où tu es.

A mon père

En témoignage de tant d'années de sacrifices, d'encouragement et de prières. Aucune dédicace ne saurait exprimer à sa juste valeur, l'ampleur de l'affection et de l'admiration que j'éprouve pour vous. Puisse Dieu vous garder et vous accorder longue vie et bonne santé.

A mes chers frères

Qui ont toujours été près de moi, et qui m'ont toujours offert beaucoup de tendresse et d'affection et qui m'ont souvent épaulée pendant mon parcours étudiantin.

A toute ma famille

*Mes nièces : Amina, Ahlam, Lina, Yassmin, Salssabil, Oujden, Maroua, Toha, Hanen.
Et mes neveux : Oussama, Sahraoui, Ziad, Abdelghani, Mohamed, Khalil, Malik et mon cher Amir.*

À tous ceux qui me sont trop chers et dont j'ai omis de citer le nom.

A mes chère(s) ami(e)s

Wassim, Rafik, Omar, Abdelhak, Khaled, Raouf, Sofiane, Rahmani, Tarik, Badro, Ibrahim, Akram, Zine elaabidine, Fouad...

Maroua Salhi, Asma Oulmi, Nassima Menouar, Maroua Zenati, Khadija Meguetaoui, Hanen Drafla et Yousra Koriche...

Je vous remercie pour votre soutien tout au long de ces années de travail, et pour les moments passés de joie ou de tristesse. Vous m'avez offert ce qu'il y a de plus cher : l'amitié. Je vous souhaite beaucoup de succès de réussite et de bonheur.

Et tous mes collègues de promotion.

Billel

A cœur vaillant rien d'impossible

A conscience tranquille tout est accessible

✱ *Je dédie cette thèse à ...* ✨

A mes parent ; Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer mon amour, ma gratitude et ma reconnaissance.

Ma reine, ma chère maman

Tu m'as comblé avec ton amour, ta tendresse et ton affection depuis que je suis venue à ce monde.

Tu as toujours été la lumière qui éclairait mon chemin, tu n'as cessé de me soutenir, me conseiller et de m'encourager durant toutes les années de mes études.

Tu représentes pour moi le symbole de la bonté et la source de tendresse par excellence.

Mon héros, mon cher papa

Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.

Ton amour et tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter.

Papa, maman ; Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir. Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A ma très chère sœur Imene

Ta présence dans ma vie est mon plus cadeau .Tes sacrifices, ton soutien moral, ta gentillesse sans égal, ton profond amour m'ont encouragé tout au long de mes années d'étude. Je t'aime.

A mon cher frère hamza

Mon cher frère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. Ta présence et ton soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle. Merci d'être là et merci d'être toi.

A madame OUZERI MALIKA

Vous m'avez accueilli à bras ouverts, vous m'avez soutenue et vous étiez une réelle source d'encouragement pour moi.

En témoignage de l'attachement, de l'amour et de L'affection que je porte pour vous.

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

A mes amis

foura bachira , Ait messaoudene asmaa, labгаа khawla, salhi maroua , mahieddine bilél.

Khadija

** Je dédie cette thèse à ... **

A ma très chère mère

Tu représentes pour moi ma mère, ma sœur et mon amie, et 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.

A mon très cher Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A mes chers frères

Adel, Ahmed, Yakine, Youcef. Papa, maman, mes frères, Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

A la mémoire de ma chère sœur Roumaïssa qui a laissé un grand vide dans ma vie

A mes grandes mères

Vos prières et vos bénédictions m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études.

A tous les membres de ma famille, petits et grands

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection.

A tous mes collègues de mon cursus d'étude depuis primaire jusqu'à ce jour.

A mes cher(e)s ami(e)s

Mohamed Elamine Salmi, Imen Gheliam, Khadidja Megtaoui, Anfel KHelili, Asma Oulmi, Billel Mahieddine, Rahmani Kaci, Fatma Cherif, Khadidja Salah, Ikram Hassane...

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.

Maroua

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	II
LISTE DES TABLEAUX	X
LISTE DES FIGURES	XI
LISTE DES ABREVIATIONS	XIII
INTRODUCTION	1

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

I- TROUBLES PSYCHIQUES ET PSYCHOTROPES	3
I-1- Rappels sur le fonctionnement du système nerveux central.....	3
I-2- Troubles psychiques.....	3
I-2-1- Par insuffisance du système inhibiteur.....	3
a) Anxiété.....	3
a-1- Anxiété aiguë.....	3
a-2- Anxiété chronique.....	3
b) Insomnie.....	3
c) Signes productifs.....	3
I-2-2- Par insuffisance du système excitateur.....	4
a) Dépression.....	4
b) Somnolence et troubles de la vigilance.....	4
c) Névrose.....	4
I-3- Psychotropes.....	4
I-3-1- Définition.....	4
I-3-2- Historique.....	5
I-3-3- Classification.....	5
I-3-3-1- Classifications selon les effets.....	5
a) Classification selon Lewin (1924).....	5
b) Classification selon Delay et Deniker (1957).....	6
c) Classification selon Pelicier et Thuillier (1991).....	6
d) Classification selon Peters (1991).....	6
I-3-3-2- Classification selon le danger.....	7
a) Classification de l'OMS (1971).....	7
b) Classification du rapport Pelletier (1978).....	7
I-3-3-3- Classifications juridiques.....	7
a) les stupéfiants.....	7
b) les psychotropes.....	7
II- GENERALITE SUR LES BENZODIAZEPINES	9
II-1- Historique.....	9
II-2- Structure de base et propriétés.....	10

II-2-1- Structures chimiques.....	10
II-2-2- Propriétés physicochimiques	11
II-3- Relation structure activité.....	11
II-4- Classification des BZD.....	12
II-4-1- Classification chimique.....	12
II-4-2- Classification pharmacologique.....	13
II-5- Indications thérapeutiques.....	14
II-6- Règles de prescription	15
II-6-1- Règles générales	15
II-6-2- Prescription d'une benzodiazépine à visée anxiolytique	15
II-6-2-1- Modalités d'utilisation	15
II-6-2-2- Durée du traitement	16
II-6-3- Prescription d'une benzodiazépine à visée hypnotique	16
II-6-3-1-Modalités d'utilisation.....	16
II-6-3-2- Durée du traitement	16
II-6-4- Surveillance du traitement	16
II-7- Effets indésirables	17
II-7-1- Effets indésirables neuropsychiatriques.....	17
II-7-2- Effets indésirables respiratoires	17
II-7-3- Effets indésirables généraux	17
II-7-4- Effets indésirables cutanés.....	18
II-8- Contre-indications	18
II-8-1- Absolues.....	18
II-8-2- Relatives.....	18
II-8-3- Grossesse et allaitement	18
II-9- Interactions médicamenteuses	19
II-9-1- Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques et pharmaco- dynamiques.....	19
II-9-1-1- Interactions pharmacocinétiques	19
II-9-1-2- Interactions pharmacodynamiques	20
II-9-2- Interactions à prendre en compte	20
III- ETUDE TOXICOLOGIQUE DES BENZODIAZEPINES.....	21
III-1- Etiologies des intoxications	21
III-2- Toxicocinétique.....	23
III-2-1- Formes d'administration et absorption.....	24
a) Voie orale (VO)	24
b) Les préparations sublinguales (S/L)	24
c) La voie intramusculaire (IM)	25
d) La voie intraveineuse (IV)	25
e) La voie rectale	25
III-2-2- Distribution.....	25
III-2-3- Métabolisme (biotransformation)	25
III-2-4- Excrétion.....	26
III-3- Mécanisme d'action.....	27

III-3-1- À dose thérapeutique action/ récepteur GABA	27
III-3-1-1- Récepteur GABA	27
III-3-1-2- Action des BZD sur les récepteurs GABA.....	28
III-3-2- À dose toxique.....	29
III-3-2-1- Exacerbation de l'action GABA mimétique	29
III-3-2-2- Effets respiratoires.....	30
III-3-2-3- Effets cardiovasculaires.....	30
III-3-2-4- Effets divers.....	30
III-4- Toxicité	31
III-4-1- Toxicité aiguë	31
III-4-1-1- Délai d'apparition des signes cliniques.....	31
III-4-1-2- Circonstances et doses toxiques	31
III-4-1-3- Symptomatologie	31
a) Des signes neurologiques	31
b) Des signes respiratoires.....	32
c) Effet vasoplégiant	32
d) Aggravation de l'encéphalopathie.....	32
III-4-2- Toxicité chronique.....	32
a) Symptômes généraux.....	32
b) Personnes âgés.....	32
c) Grossesse	33
d) Toxicomanie et dépendance	33
d-1- Dépendance	33
d-2- Tolérance.....	35
d-3- Sevrage.....	35
III-5- Diagnostic de l'intoxication.....	37
III-5-1- Interrogatoire	37
III-5-2- Examen clinique	37
III-5-3- Analyse toxicologique	39
a) Prélèvements.....	39
b) Conservation.....	39
c) Identification.....	39
c-1- Dépistage rapide sans préparation de phase	39
c-1-1- Technique radio-immunologique (RIA)	40
c-1-2- Technique EMI.....	40
c-1-3- Technique FPIA	41
c-1-4- Méthode KIMS.....	41
c-1-5- Tests unitaires sur support solide	41
c-2- Identification après extraction	42
c-2-1- Méthode spectrale.....	42
c-2-2- Méthode chromatographique.....	42
c-2-3- Méthode colorimétrique	43
c-3- Dosage	43
c-3-1- Méthodes de dosage	44
c-3-1-1- Méthode colorimétrique.....	44

c-3-1-2- Méthode immuno-enzymatique	44
c-3-1-3- Méthode chromatographique	45
c-3-1-3-1- La chromatographie en phase gazeuse (CPG)...	45
c-3-1-3-2- La chromatographie liquide haute performance (HPLC)	45
c-3-1-4- L'électrophorèse capillaire (EC)	46
c-3-2- Interprétation des résultats.....	47
IV- TRAITEMENT ET LUTTE CONTRE LE MESUSAGE DES BENZODIAZEPINES	49
IV-1- Traitement de l'intoxication	49
IV-1-1- Traitement de l'intoxication aiguë	49
IV-1-1-1- Traitement symptomatique	49
IV-1-1-2- Traitement évacuateur.....	49
IV-1-1-3- Traitement spécifique.....	50
IV-1-2- Traitement de l'intoxication chronique	50
❖ Lutte contre la dépendance.....	50
➤ Au niveau du sevrage	50
1- Protocoles d'arrêt des BZD.....	51
1-1- Diminution de la dose	51
1-2- Substitution de la BZD.....	51
2- Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) dans le sevrage.....	52
IV-2- Lutte contre le mésusage	52
IV-2-1- Les dérives d'utilisation des BZD	52
a) Définitions des principales dérives d'utilisation	52
b) Conséquences de la consommation non thérapeutique des BZD.....	52
b-1- L'abus.....	52
b-2- Des complications psychiatriques	53
b-3- L'intoxication	53
b-4- La soumission chimique.....	53
c) Impact sur la santé publique	53
IV-2-2- Suivi des dérives des BZD par l'office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie (ONLCDT)	54
IV-2-3- Lutte contre le mésusage des BZD.....	57
IV-2-3-1- Actions sur la prescription	57
IV-2-3-1-1- Prévention primaire	57
➤ Alternatives à la prescription de BZD)	58
a) Médicamenteuses	58
a-1- Alternatives médicamenteuses non allopathiques.....	58
a-2- Alternatives médicamenteuses allopathiques.....	58
b) Non médicamenteuses (Psychothérapies)	59
IV-2-3-1-2- Prévention secondaire.....	59
IV-2-3-2- Rôle du pharmacien	60

PARTIE PRATIQUE

I- OBJECTIFS	63
II- MATERIELS ET METHODES	64
III- RESULTATS	68
A- Résultats de l'enquête	68
B- Résultats de dépistage urinaire	82
VI- DISCUSSION	84
A- Discussion de l'enquête	84
B- Discussion du dépistage urinaire	89

CONCLUSION GENERALE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

ANNEXES

LISTE DES TABLEAUX

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :

Tableau N° 01 : Classification des psychotropes selon Delay et Deniker.....	8
Tableau N° 02 : Classification chimique des BZD.....	13
Tableau N° 03 : Classification pharmacologique des BZD	13
Tableau N° 04 : Indications des BZD	14
Tableau N° 05 : Inhibiteurs et inducteurs de l'iso-enzyme hépatique CYP3A4	20
Tableau N° 06 : Répartition des BZD impliqués dans les tentatives de suicide : 490 cas (C.A.P 2014).....	23
Tableau N° 07 : Doses toxiques des principaux BZD chez l'adulte	31
Tableau N° 08 : Doses toxiques des principaux BZD chez l'enfant.....	31
Tableau N° 09 : Quelques données toxicocinétiques des BZD	47

PARTIE PRATIQUE :

Tableau N°01 : Répartition de consommation des BZD au cours de la vie selon le sexe.....	69
Tableau N°02 : Répartition des patients selon l'âge.....	69
Tableau N°03 : Répartition des patients selon leur lieu de résidence.....	70
Tableau N°04 : Répartition des patients selon leur parcours scolaire	70
Tableau N°05 : Répartition des patients selon leur le types d'activité exercé.....	71
Tableau N°06 : Répartition des patients selon leur classe sociale.....	71
Tableau N°07 : Répartition des patients selon leur état civil.....	72
Tableau N°08 : Répartition des patients selon l'état civil de leurs parents	72
Tableau N° 09 : Répartition des patients selon la présence des parents au domicile.....	72
Tableau N°10 : Répartition des patients selon leurs antécédents juridiques	73
Tableau N°11 : Répartition des patients selon l'âge de début de consommation de tous types de drogues confondus.....	73
Tableau N°12 : Types et pourcentages de consommation des drogues initiales	74
Tableau N°13 : Répartition des patients selon l'âge de début de consommation des BZD....	74
Tableau N°14 : Types des BZD consommées	74
Tableau N°15 : Les différentes formes de consommation des BZD	75
Tableau N°16 : Répartition des patients selon la voie d'administration des BZD	76
Tableau N°17 : Répartition des patients selon l'arrêt de consommation des BZD	78
Tableau N°18 : Répartition des patients selon la période d'arrêt de consommation des BZD.....	78
Tableau N°19 : Les différentes sources d'obtention des BZD par les toxicomanes.....	79
Tableau N°20 : principaux problèmes sanitaires liés à l'usage des BZD	79
Tableau N°21 : Répartition des patients selon l'existence problèmes familiaux liés à l'usage des BZD.....	80
Tableau N°22 : Répartition des patients selon leurs problèmes professionnels liés à l'usage des BZD.....	81
Tableau N°23 : Répartition des patients selon l'origine de demande de prise en charge.....	81
Tableau N°24 : Répartition des patients (externes) selon leur respect du traitement	82
Tableau N°25 : Résultats du questionnaire et du dépistage urinaire des BZD effectués chez 10 personnes.....	83

LISTE DES FIGURES

PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE :

Figure N° 01 : Structure chimique de chlordiazépoxyde.....	9
Figure N° 02 : Structures chimiques des différents types des BZD (1,5-1,4-2,3)	10
Figure N° 03 : Structure chimique générale des BZD (type 1,4-BZD)	10
Figure N° 04 : Métabolisme des BZD.....	26
Figure N° 05 : Organisation en rosette du récepteur GABA	27
Figure N° 06 : Vue latérale du récepteur GABA-A.....	28
Figure N° 07 : Mécanisme d'action des BZD à dose thérapeutique.....	29

PARTIE PRATIQUE :

Figure N°01 : Description d'une bandelette urinaire pour le dépistage des BZD	67
Figure N°02 : Mode d'emploi des bandelettes urinaire pour le dépistage des BZD.....	68
Figure N°03 : Interprétation des résultats du dépistage urinaire des BZD	68
Figure N°04 : Répartition de consommation des BZD au cours de la vie selon le sexe.....	69
Figure N°05 : Répartition des patients selon l'âge.....	69
Figure N°06 : Répartition des patients selon leur lieu de résidence	70
Figure N°07 : Répartition des patients selon leur parcours scolaire	70
Figure N°08 : Répartition des patients selon leur le types d'activité exercé	71
Figure N°09 : Répartition des patients selon leur classe sociale.....	71
Figure N°10 : Répartition des patients selon leur état civil	72
Figure N°11 : Répartition des patients selon l'état civil de leurs parents	72
Figure N°12 : Répartition des patients selon la présence des parents au domicile.....	72
Figure N°13 : Répartition des patients selon leurs antécédents juridiques	73
Figure N°14 : Répartition des patients selon l'âge de début de consommation de tous types de drogues confondus.....	73
Figure N°15 : Répartition des patients selon l'âge de début de consommation des BZD	74
Figure N°16 : Types des BZD consommées.....	75
Figure N°17 : Les différentes formes de consommation des BZD	75
Figure N°18 : Répartition des patients selon la voie d'administration des BZD	76
Figure N°19 : Association des BZD avec l'alcool par les toxicomanes selon le sexe.....	76
Figure N°20 : Association des BZD avec le cannabis par les toxicomanes selon le sexe	77
Figure N°21 : Association des BZD avec d'autres psychotropes par les toxicomanes selon le sexe	77
Figure N°22 : Répartition des patients selon l'arrêt de consommation des BZD	78
Figure N°23 : Répartition des patients selon la période d'arrêt de consommation des BZD..	78
Figure N°24 : Les différentes sources d'obtention des BZD par les toxicomanes	79
Figure N°25 : Principaux problèmes sanitaires liés à l'usage des BZD	80
Figure N°26 : Répartition des patients selon l'existence problèmes familiaux liés à l'usage des BZD.....	80
Figure N°27 : Répartition des patients selon leurs problèmes professionnels liés à l'usage des BZD.....	81
Figure N°28 : Répartition des patients selon l'origine de demande de prise en charge.....	81
Figure N°29 : Répartition des patients (externes) selon leur respect du traitement.....	82

LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ATD : Antidépresseur
BBT : Barbituriques
BHE : Barrière hémato-encéphalique
BZD : Benzodiazépines
C.A.P : Centre anti poison
C.C.D : Centre de cure et de désintoxication
CCM : Chromatographie sur couche mince
CES : Comité d'évaluation et de suivi
Cl⁻ : Ions chlorure
CPG : Chromatographie en phase gazeuse
CPG-CE : Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur à capture d'électron
CPG-NPD : Chromatographie en phase gazeuse couplée à un détecteur azote-phosphore
CPG-SM : Chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse
CYP3A4 : Cytochrome P 3A4
EC : Electrophorèse capillaire
EHS : Etablissement hospitalier spécialisé
FR : Fréquence respiratoire
G6P : Glucose-6-phosphate
G6PDH : Enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase
GABA : Acide gamma-aminobutyrique
GAD : Enzyme glutamate décarboxylase
GHB : Acide gamma-hydroxy butyrique
HPLC : Chromatographie liquide haute performance
IM : Intramusculaire
IRSNa : Inhibiteur de la recapture de sérotonine sodique
ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
IV : Intraveineuse
LG : Lavage gastrique
LSD : Diéthylamide de l'acide lysergique
NAD : Nicotinamide adénine di-nucléotide
OMS : Organisation mondiale de la santé
ONLCDT : Office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie
PDN : Plan directeur national
SN : Système nerveux
SNC : Système nerveux central
T½ : Demi-vie
TAG : Trouble anxieux généralisé
TCC : Thérapies cognitivo-comportementales
TOC : Troubles obsessionnels compulsifs
UV : Ultra-violet
VO : Voie orale
VT : Volume courant

Introduction

INTRODUCTION :

La modification du mode de vie dans les sociétés modernes actuelles est caractérisée par la recherche de la productivité, induisant un rythme professionnel et personnel intense. De plus en plus des gens se disent victimes de « stress » et d'« anxiété » pour lesquels la réponse des professionnels de santé consiste souvent en la prescription de psychotropes dont particulièrement des benzodiazépines (BZD) qui représentent les médicaments les plus fréquemment prescrits comme anxiolytiques ou hypnotiques. Ce succès des BZD s'explique par une efficacité reconnue dans plusieurs domaines thérapeutiques, une réputation de grande sécurité et un faible coût.

D'ailleurs, on a vu apparaître dans la population générale une forte consommation de ces psychotropes en dehors parfois des règles de recommandation de prescription, d'où l'apparition de dérives d'usage des BZD dont l'abus, le mésusage et le détournement d'usage, caractérisés par :

- Dépassements minimes des doses prescrites et de durées de traitements supérieures aux recommandations.
- Le recours à ces agents (BZD) en dehors du cadre médical, le plus souvent dans le but de « planer », pour abaisser ou moduler l'activité intellectuelle et échapper à la réalité, de la même manière que n'importe quel autre produit psychoactif.

Actuellement en Algérie, les BZD constituent les psychotropes les plus consommées après le cannabis avec une augmentation spectaculaire de leur consommation ces cinq dernières années chez des personnes de plus en plus jeunes (C.A.P d'Alger, 2014). Ceci est favorisé par plusieurs facteurs dont la position géographique, le redéploiement des réseaux de trafiquants de drogues vers le continent Africain ainsi que les mutations socio-économiques et culturelles que vit notre pays. En effet l'Algérie, n'est plus seulement un pays de transit de la drogue, le volume des quantités des psychotropes saisies, par la douane algérienne, de marque Rivotril[®], Kietyl[®], Subutex[®], Ecstasy, ... etc, et les conclusions des investigations ainsi que les enquêtes entreprises font apparaître que notre pays tend à devenir un marché de consommation. (ONLCT, 2015) (Annexe I).

Une analyse exhaustive de la situation épidémiologique actuelle sur la surconsommation des BZD en Algérie paraît très difficile, vu le caractère limité des données récentes, or, il est primordial, devant tout problème de santé publique de bien décrire ses différentes composantes, afin de pouvoir traiter et prévenir son expansion. Et alors que, toute l'attention des autorités est focalisée sur la consommation du cannabis, tabac et alcool, une multitude de BZD, aux conséquences sanitaires et sociales désastreuses est en train d'envahir le marché noir des drogues et notre société par la même occasion.

Devant cet état de fait et afin de mieux décrire ce nouveau fléau social et d'enrichir d'avantage nos banques de données, nous avons mené une étude prospective sur une période de trois mois (du mois de février au mois d'avril 2016) visant à décrire les différents profils de consommation des BZD et des usagers à savoir aspects socio-économiques, aspects toxicologiques (lié aux drogues consommées), aspects sanitaires et professionnels (lié aux conséquences de la drogue sur ses usagers), et la prise en charge de la toxicomanie chez une population particulière composée de patients usagers de BZD ayant déjà consommé ou consomment ces molécules consultant au centre de cure et de désintoxication (C.C.D) de l'établissement hospitalier spécialisé (EHS) Frantz Fanon de Blida (68 patients),

en utilisant comme base de données les informations collectées sur les fiches de renseignement que nous avons établi.

Nous avons également essayé d'évaluer la soumission des BZD aux cures de sevrage en se basant sur le dépistage urinaire des BZD chez des patients, sélectionnés à l'aide d'une stratégie de réduction consistant à choisir des usagers ayant déjà consommé des BZD et qui confirment d'avoir arrêté cette consommation (4 patients), ainsi que par les nouveaux cas qui consultaient pour la première fois et qui affirment qu'ils n'ont jamais consommé des BZD (6 patients).

Notre travail s'articule sur deux parties principales à savoir :

Partie bibliographique : qui comporte des rappels sur les psychotropes et leur classification, des généralités sur les BZD ainsi que les règles de leur prescription. Une étude toxicologique des BZD en se basant essentiellement sur les effets engendrés par une surconsommation de ces produits à court terme et à long terme ainsi que les moyens de diagnostic envisagés devant une intoxication et enfin les mesures de lutte contre le mésusage de ces substances.

Partie pratique : dans laquelle nous exposerons la méthodologie de l'étude que nous avons menée, les résultats obtenus qui seront analysés et discutés afin d'aboutir à la formulation de recommandations concernant la lutte contre le mésusage des BZD et les mesures supplémentaires permettant une meilleure prise en charge des usagers de BZD au C.C.D.

Partie
bibliographique

I- TROUBLES PSYCHIQUES ET PSYCHOTROPES :

I-1- Rappels sur le fonctionnement du système nerveux central :

Le système nerveux central (SNC) assure le contrôle des fonctions physiologiques, la conscience et l'interaction de l'individu avec son environnement.

Les fonctions du SNC sont sous la régulation d'un système excitateur (stimulant), et d'un système inhibiteur permettant un équilibre.

Le système glutaminergique est le principal système excitateur et le système GABAergique est le principal système inhibiteur.

Les déséquilibres des systèmes régulateurs peuvent conduire à des troubles neurologiques. (Grelaud G, 2012)

I-2- Troubles psychiques :

I-2-1- Par insuffisance du système inhibiteur :

a) Anxiété :

L'anxiété est une émotion éprouvée de façon banale par tout individu, qui a une fonction d'alerte permettant l'évitement du danger, cependant elle peut devenir pathologique, par son intensité, sa durée et le handicap fonctionnel qu'elle entraîne ou par son mode d'apparition déconnectée de toute situation objectivement anxiogène.

a-1- Anxiété aiguë : Est associée à un événement récent et pénible et elle s'améliore généralement en quelques semaines.

a-2- Anxiété chronique : Elle peut faire partie de syndromes anxieux dont le trouble anxieux généralisé (TAG), le trouble panique (anxiété chronique avec crises aiguës), les troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

Mais elle peut être aussi un symptôme présent dans d'autres pathologies psychiatriques comme les états dépressifs ou psychotiques. (Grelaud G, 2012)

b) Insomnie :

Se définit comme une difficulté à initier le sommeil, une difficulté à maintenir le sommeil (réveils fréquents, éveils matinaux précoces), ou une impression de sommeil non réparateur.

Elle est associée à des retentissements diurnes à l'état de veille : sensation de malaise général, fatigue, sensation de manque d'énergie, perte de concentration, baisse de la vigilance, manque de mémoire, morosité ou irritabilité, troubles cognitifs, erreurs dans la réalisation des tâches, céphalées de tension. Lors d'insomnie chronique, les symptômes doivent être présents depuis au minimum un mois. (Gravier M, 2014)

c) Signes productifs :

Délires, hallucinations, états maniaque et comportements sociaux inadaptés. (Grelaud G, 2012)

I-2-2- Par insuffisance du système excitateur :**a) Dépression :**

Elle est caractérisée par un trouble du métabolisme nerveux dans le cerveau. La concentration en neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline, dopamine) est en rupture d'équilibre, et ce, en général à cause de la suractivité durable du système de contrôle des hormones du stress.

Les symptômes principaux de la dépression sont une humeur triste ou une sensation de vide intérieur, l'épuisement, le surmenage, l'anxiété, l'inquiétude, les troubles de la pensée et du sommeil. (Keck M.E, 2010)

b) Somnolence et troubles de la vigilance :

Est un état intermédiaire entre le sommeil et l'état de veille. La somnolence se déclare lors d'une grande fatigue souvent après un manque de sommeil nocturne. Elle se produit aussi après un repas trop copieux ou par l'endormissement devant la télévision. À ce stade, la somnolence n'est pas une pathologie. Par contre, si elle se produit à n'importe quel moment de la journée, elle peut être le signe d'une maladie comme la dépression,...etc. (Larousse, 2010)

c) Névrose :

Le terme « névrose » renvoie à un ensemble de symptômes émotionnels ou comportementaux gênants, dont le caractère pathologique est présent à l'esprit du patient, mais dont il ne peut se défaire par la simple volonté ou le simple effort d'autocontrôle. (André C, 2007)

I-3- Psychotropes :**I-3-1- Définition :**

La définition du terme psychotrope, si l'on se réfère au dictionnaire de la langue française, désigne un médicament ou une substance qui agit chimiquement sur le psychique (qui concerne l'esprit, la pensée). Le terme psychotrope signifie littéralement « qui donne une direction (trope) à l'esprit ou au comportement (psycho) ». (Paul R, 2000)

Selon DELAY en 1957 : «Les psychotropes sont des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale sans préjuger du type de cette modification». (Millet B et coll, 2014)

Les psychotropes sont des substances psychoactives qui régulent les dysfonctionnements des circuits neuronaux, présents dans les troubles mentaux, en modifiant la concentration d'un ou de plusieurs neurotransmetteurs au niveau des synapses du SNC.

En agissant sur le SNC, ils induisent des modifications de la perception, de l'humeur, des émotions, des sensations, de la conscience ou des autres fonctions psychologiques et comportementales. (Landry Y, Gies J.P, 2009)

I-3-2- Historique :

Plusieurs dates différentes marquent la révolution réelle de l'utilisation des médicaments psychotropes. La découverte de la **chlorpromazine** en 1953 et son application en clinique psychiatrique par Delay et Deniker sont à l'origine de l'intense développement de la psychopharmacologie. De nombreux psychotropes de classes différentes vont ensuite être développés comme le **méprobamate** en 1954. La recherche d'analogues structuraux de la chlorpromazine a mené à la découverte de l'**imipramine**, d'abord considérée comme sédatif, mais reconnue psychostimulante par Kuhn en 1957. L'imipramine est le type des amines tricycliques thymoanaleptiques, utilisées dans les dépressions endogènes.

En 1949, le **lithium** avait été proposé par Cade en Australie. En 1968, M.Schou révèle les propriétés thymorégulatrices des sels de lithium.

Pendant longtemps, les **barbituriques (BBT)** furent les seules molécules employées dans le traitement de l'anxiété. Ils ont été supplantés vers le milieu des années soixante, en raison de leurs inconvénients, par les **benzodiazépines (BZD)**, composés qui à l'époque n'étaient pas censés de produire de dépendance. Les **carbamates** tranquillisants avaient vu le jour quelques années auparavant. Si la série des BZD ne cessait de se développer, en revanche celle des carbamates régressait. (Alain V, Alain B, 2007)

L'ère des psychotropes de nouvelle génération apparaît en 1985 avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), indiqués dans le traitement de la dépression. Ils seront suivis par les neuroleptiques atypiques. (Millet B et coll, 2014) (Cohen Y, Jacquot C, 2011)

I-3-3- Classification :

Les psychotropes ont fait l'objet de nombreuses démarches de classification, principalement selon leurs effets et la nature du danger qu'ils présentent.

I-3-3-1- Classifications selon les effets :

a) **Classification selon Lewin (1924)** : Il qualifiait de poison de l'esprit, en cinq groupes en leur donnant des noms latins selon leurs effets :

- Euphorica : les opiacés (ex : cocaïne).
- Phantastica : produits hallucinogènes (ex : chanvre indien).
- Inebriantia : produits qui induisent une dépression (ex : alcool).
- Hypnotica : calmants et somnifères (ex : barbituriques).
- Excitantia : stimulants (ex : café, thé).

Cette classification, bien que claire et simple, présente ses limites dans le fait qu'elle ne classe pas les produits psychotropes récents et qu'elle ne tient pas compte du fait que l'effet peut varier selon la dose. Ainsi la cocaïne, utilisée à l'époque comme anesthésiant, est présentée comme un calmant alors que c'est un stimulant. (Sanogo DJ S, 2006)

b) Classification selon Delay et Deniker (1957) : C'est la plus utilisée, elle distingue les substances psychotropes en fonction de leur activité sur le SNC (Tableau 01) :

b-1- Psycholeptiques : (sédatifs psychiques) ralentissant l'activité du système nerveux (SN), comprennent :

b-1-1- Nooleptiques : diminuent la vigilance.

Les hypnotiques (BBT ou non BBT) avec lesquels on traite l'insomnie.

b-1-2- Thymoleptiques : diminuent l'humeur.

Les tranquillisants majeurs (les neuroleptiques).

Les tranquillisants mineurs (les anxiolytiques) ces derniers sont représentés par **BZD**.

b-2- Psychoanaleptiques : (excitants psychiques) accélérant l'activité du SNC, comprennent :

b-2-1- Nooanaleptiques : stimulants de la vigilance (amphétamines).

b-2-2- Thymoanaleptiques : stimulants de l'humeur (antidépresseurs).

b-2-3- Stimulants divers : caféine et khat (un arbuste contient cathinone dont la structure chimique ressemble beaucoup à celle des amphétamines).

b-3- Psychodysleptiques : (perturbateurs psychiques) perturbant l'activité du SNC, comprennent :

b-3-1- Hallucinogènes : mescaline, kétamine, diéthylamide de l'acide lysergique (LSD).

b-3-2- Stupéfiants : (morphine, héroïne, opium).

b-3-3- Substances enivrantes : (alcool ...etc.).

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

c) Classification selon Pelicier et Thuillier (1991) : C'est une modernisation de la classification de Delay et Deniker comprend :

c-1- Dépresseurs du SNC : neuroleptiques, BZD, BBT, et les analgésiques opiacés.

c-2- Stimulants : amphétamines, anorexigènes, cocaïne, ecstasy, acide gamma-hydroxy butyrique (GHB) et les antidépresseurs.

c-3- Hallucinogènes : le chanvre indien, le LSD.

d) Classification selon Peters (1991) :

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 SN après une phase d'excitation. (Denis R et coll, 2004)

I-3-3-2- Classification selon le danger : Cette classification a surtout une portée juridique.

a) Classification de l'OMS (1971) : 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 et la liste des psychotropes pris en compte est incomplète, le tabac ou les tranquillisants n'y sont pas pris en compte.

b) Classification du rapport Pelletier (1978) : applique la classification de l'OMS 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 « aucune tolérance à très forte ». (Denis R et coll, 2004)

I-3-3-3- Classifications 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 classés 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 (1957)

Classification Des Substances Psychotropes		
Type d'action		Principaux groupes
Psycholeptiques = Psycho sédatifs	Fonction (F°) noétique : Nooleptiques (Hypnotiques)	1. Barbituriques(BBT): Sécobarbital, Butobarbital (risque toxicomanogène, inducteur enzymatique) 2. Non BBT : Nitrazépam (Mogadon®), Triazolam (halicon®), Témazépam (Normison®) Zolpidem(Stilnox®) Prométhazine (Phénergan®), Alimémazine(Théralène®)
	F° thymique : Thymoleptiques 1. tranquillisants mineurs (anxiolytiques) 2. tranquillisants majeurs (neuroleptiques)	1. Anxiolytiques : a-BZD : Bromazépam (Lexomil®), Prazépam (Lysanxia®), Alprazolam (Xanax®), Chlorazépate Dipotassique (Tranxène®). b-Non BZD : hydroxyzine (Atarax®). 2. Neuroleptiques : Chlorpromazine (Largactil®), Sulpiride (Dogmatil®), Levomepromazine (Nozinan®), Halopéridol (Haldol®), Risperidone (Risperdal®)
Psychoanaleptiques = Psycho stimulants	F° noétique : Nooanaleptiques Stimulants de la vigilance	1. Psychamines (amphétamine) Amfépramone (anorex®) 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 (Anafranil®), Amitryptiline (Laroxyl®) Fluoxétine(Prozac®), Sertraline (Zoloft®) Venlafaxine(Effexor®), Milnacipram (Ixel®), Toloxatone (Humoryl®), Moclobemide (Moclamine®)
Psychodysleptiques = Perturbateurs Psychiques	/	1. Stupéfiants : Morphine, Héroïne, Opium 2. Hallucinogènes : Mescaline, Kétamine, LSD. 3. Substances Enivrantes : L'alcool ...ect
Psycho-isoletiques = Normothymiques = Thymorégulateurs Stabilisateurs Psychiques	/	1. Sels de lithium : Carbonate De Lithium (Téralithe®) Gluconate De Lithium (Neurolithium®) 2. Autres: Carbamazépine (TégrétoL®)

II- GENERALITE SUR LES BENZODIAZEPINES :

II-1- Historique :

Au milieu des années 1950, L. Sternbach pharmacologue travaillant pour le laboratoire pharmaceutique Hoffmann-La Roche sur les dérivés de la quinoline en vue de production de colorants, synthétise par « erreur » la première BZD : Le chlordiazépoxyde. (Figure 01)

La plupart des molécules obtenues lors de ce programme de recherche s'étant révélées sans activité pharmacologique, Sternbach abandonna l'expérimentation de ces produits.

Cependant, l'un de ses élèves, E. Reader, soumet ces molécules à des tests et découvre des effets pharmacologiques inattendus. C'est dans ce contexte que L. Randall mit en évidence, en Avril 1957 leurs propriétés sédatives, myorelaxantes, anticonvulsivantes et souligna d'emblée leur bonne tolérance in vivo. (Chehade W, 2008)

La seule molécule anxiolytique avant l'arrivée des BZD était le méprobamate (Equanil®). Cette molécule est aujourd'hui utilisée dans le sevrage du sujet alcool-dépendant seulement. (O'connor KP, et coll, 2003)

Un brevet fut déposé en mai 1958 pour un médicament qui allait devenir l'un des grands succès commerciaux dans toute l'histoire de l'industrie pharmaceutique : chlorodiazépoxyde (Librium®). (Chehade W, 2008)

La chlordiazépoxyde et le diazépam sont commercialisés par Hoffmann-La Roche sous le nom commercial Librium® et Valium® en 1963, et furent les deux médicaments les plus vendus. (O'connor KP, et coll, 2003)

Entre 1960 et 2002, plus de 3000 BZD sont synthétisées et environ 35 d'entre elles sont commercialisées dans le monde comme chlorazépatate (Tranxène®), oxazépam (Seresta®), bromazépam (Lexomil®). Les BZD apparaissent à cette époque comme le produit miracle par leur marge thérapeutique importante, leur faible toxicité aiguë et leurs effets secondaires moins importants par rapport aux barbituriques. Nous verrons toutefois avec un peu de recul, que celles-ci présentent des effets indésirables non négligeables ; en particulier, le risque de dépendance a été perçu durant les années 1980. Aujourd'hui, les BBT ne sont plus que marginalement prescrits car le corps médical leur préfère les BZD. (Martinez H, 2013-2014)

Enfin, apparaissent sur le marché les apparentés aux benzodiazépines. Ils sont représentés par deux spécialités : le zopiclone (Imovane®) et le zolpidem (Stilnox®) ayant respectivement obtenu leur autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1984 et 1987. (Martinez H, 2013-2014)

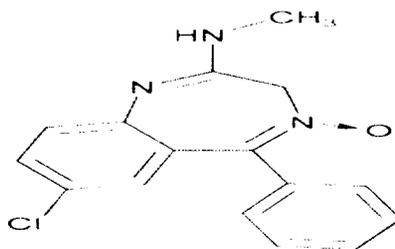


Figure 01 : Structure chimique de chlordiazépoxyde

II-2- Structure de base et propriétés :

II-2-1- Structures chimiques :

Les molécules de BZD sont composées d'un noyau diazépine (un hétérocycle dont 2 atomes sont des azotes) auquel s'est rajouté un cycle benzène. Cette structure, commune à chaque molécule du groupement BZD, détermine leurs propriétés chimiques et biologiques, qui ne sont cependant pas les caractéristiques pharmacocinétiques qui, elles, varient d'une BZD à l'autre.

Selon la position des atomes d'azotes sur le diazépine, on distingue 3 catégories : 1,4 - 1,5 et 2,3 (Figure 02) qui sont 3 classes distinctes mais la plus grande majorité des BZD actuellement utilisées en thérapeutique, sont de type 1,4.

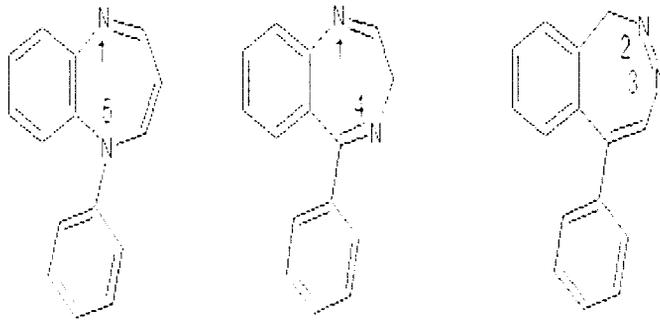


Figure 02 : Structures chimiques des différents types des BZD (1,5-1,4-2,3)

Cette structure de base donne son nom à la molécule, en réunissant celui des deux noyaux : benzène et diazépine. En tout, les BZD disposent donc d'un socle fait de trois cycles : le cycle benzénique A, l'hétérocycle B, et le noyau benzénique C. (Figure 03) (Vaubourdolle M, 2008)

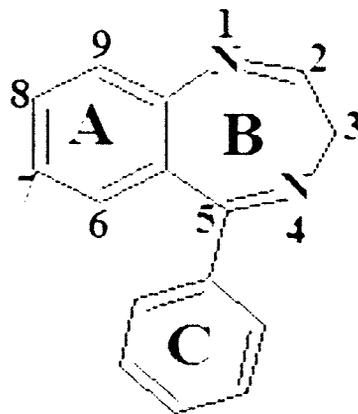


Figure 03 : Structure chimique générale des BZD (type 1,4-BZD)

II-2-2- Propriétés physicochimiques :

Les BZD sont des composés cristallins de couleur blanche, jaune ou orange. Pratiquement insolubles dans l'eau, assez solubles ou solubles dans l'alcool, parfois solubles dans l'éther éthylique (flunitrazépan, chlordiazépoxyde, nitrazépan) ou dans l'acétone.

Quelques dérivés utilisés sous formes de sels sont solubles dans l'eau : chlorhydrates du chlordiazépoxyde et du flurazépan, mésilate de loprazolam, chlorzépate dipotassique.

Elles absorbent dans l'ultra-violet (UV) avec un maximum d'absorption compris entre 230 et 325 nm. (Bernardes-Génisson V, coll, 2011)

Les BZD sont des composés de faible poids moléculaire, liposolubles au pH physiologique, ce qui explique leur passage rapide vers le SNC et leur grand volume de distribution. (Servin F, 2010)

Les BZD sont généralement photosensibles, ce qui justifie des précautions particulières de conservation. Les propriétés acido-basiques des BZD varient selon les molécules (selon leurs pka) :

BZD basiques : en raison de la fonction imine de l'hétérocycle, les 1,4-BZD se comportent comme des bases faibles (pka compris entre 1,5 et 3,5).

Exp : Diazépan pka = 3,4 flunitrazépan pka = 1,8.

BZD acides : à l'inverse, certaines BZD possèdent un caractère acide faible provenant :

- Soit de la présence d'un groupe lactame en position 1-2 (pka 10,9 à 11,8).

- Soit de la présence d'un groupe N (alkyl)-CO-(OH) (pka 10,5 à 11,5).

Cette acidité est mise à profit pour le dosage du lorazépan. (Bernardes-Génisson V, coll, 2011)

II-3- Relation structure activité :

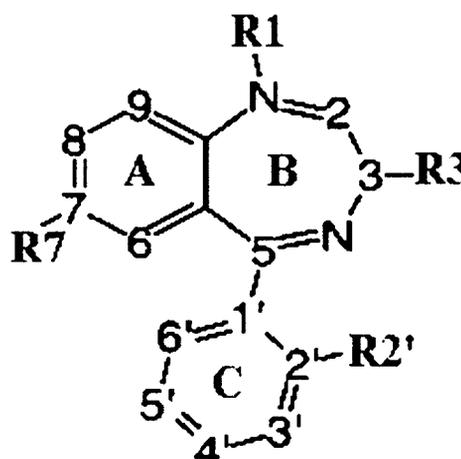
Les substituants conditionnent par leur nature et leur position l'activité de la molécule. Ils sont donc très importants pour le choix de la molécule selon l'effet attendu.

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 :

$\text{NO}_2 = \text{CF}_3 > \text{Br} > \text{Cl} > \text{CH}_3 > \text{F} > \text{H}$.

- Les dérivés 7-nitro sont plus généralement hypnotiques (Nitrazépan, Flunitrazépan) ou antiépileptiques (Clonazépan).
- Les dérivés halogénés sont essentiellement anxiolytiques (Diazépan, Loprazépan).



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

Le cycle A benzénique peut être remplacé par un hétérocycle thiophène (clotiazépan). (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 électronegatif 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 (clorazépane).

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 cyclohexène entraîne des propriétés myorelaxantes (Tétrazépan). (Guerfi B, 2013)

II-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).

II-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 02)

Tableau N°02 : Classification chimique des BZD

Classes chimiques	Exemples
Dérivés de diazépines	Chlordiazépoxyde Librium®
Dérivés de diazépines : a) Dérivés halogénés en 7 b) Dérivés nitrés en 7	a) Bromazépam Lexomil®, Diazépam Valium® b) Clonazépam Rivotril®, Nitrazépam Mogadon®
Dérivés de diazépines	Témazépam Normison®, Lorazépam Temesta®
Dérivés de diazépines carboxyliques	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®

II-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
Anxiolytiques	
Alprazolam	Xanax®
Bromazépam	Lexomil®
Clorazépate potassique	Tranxène®
Diazépam	Valium®
Lorazépam	Temesta®
Oxazépam	Seresta®
Prazépam	Lysanxia®
Hypnotiques	
Estazolam	Nuctalon®
Midazolam	Hypnovel®, Versed®
Nitrazépam	Mogadon®
Témazépam	Normison®
Anticonvulsivants	
Clonazépam	Rivotril®
Diazépam	Valium®
Midazolam	Buccolam®
Myorelaxants	
Tétrazépam	Myolastan®

II-5- Indications thérapeutiques :

Les BZD sont indiquées pour traiter l'anxiété, les insomnies d'endormissement, le sevrage alcoolique (prévention et traitement du delirium tremens), le sevrage à la nicotine, le sevrage aux opiacés, les épilepsies, l'induction d'anesthésie et les contractures musculaires (Tableau 04). (Landry Y, Gies J. P, 2009)

Tableau N°04 : Indications des BZD

	Indications	BZD utilisées
Anxiété	Traitement symptomatique des manifestations psychologiques et somatiques de l'anxiété mineure à sévère et/ou invalidante. En association : <ul style="list-style-type: none"> avec un antidépresseur (ATD) pour éviter les levées d'inhibition (acte suicidaire), TOC, syndromes dépressifs et attaques de panique. avec des neuroleptiques dans le traitement des psychoses chroniques 	Essentiellement des BDZ à demi-vie (T½) longue : Bromazépam Lexomil® Lorazépam Temesta® Oxazépam Seresta® Clobazam Urbanyl® Alprazolam Xanax® Diazépam Valium® Clorazépate Tranxene®
Troubles du sommeil	Endormissement (BZD d'action rapide)	Triazolam Halcion® Midazolam Hypnovel®
	Insomnie matinale (BZD d'action longue)	Nitrazépam Mogadon® Estazolam Nuctalon® Flunitrazépam Rohypnol®
	Réveil nocturne	Lormétazépam Noctamide®
Epilepsie et convulsions	Traitement des crises épileptiques et notamment l'état de mal	Diazépam Valium® Clonazépam Rivotril® (crises partielles et généralisées)
	Traitement d'entretien des épilepsies réfractaires	Clonazépam Rivotril® Clobazam Urbanyl®
	Convulsion hyperthermique de l'enfant	Diazépam (en intra rectal)
Anesthésiologie	Prémédication par voie orale Anesthésie générale par IV	Flunitrazépam Narcozep® Midazolam HypnovelL®
Sevrage alcoolique	En prévention et pour le traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.	Diazépam Valium® Clobazam Urbanyl®
Sevrage à la nicotine	L'anxiété est un symptôme fréquemment rapporté après l'abandon du tabac. Elle peut être traitée à l'aide d'une BZD.	Bromazépam Lexomil® Clobazam Urbanyl®

Sevrage aux opiacés	Le syndrome de sevrage aux opiacés se traduit par une symptomatologie variée qui inclut un sommeil agité et l'insomnie. Parallèlement à la désintoxication par la méthadone, les BZD peuvent être utiles pour apaiser ces symptômes.	Triazolam Halcion® Nitrazépam Mogadon® Bromazépam Lexomil®
Contractures musculaires	/	Tétrazépam Myolastan® Diazépam Valium® Lorazépam Temesta®
Douleurs	Névralgies du trijumeau Douleurs de désafférentation fulgurantes	Clonazépam Rivotril®

II-6- Règles de prescription :

II-6-1- Règles générales :

La prescription des BZD à visée anxiolytique et hypnotique ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses. La première prescription chez un patient est une prescription à risque qui peut entraîner le patient dans un processus de 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'autorisation de mise sur le marché (AMM); les BZD doivent s'administrer en cures de courte durée (< 3 mois si possible), avec une posologie faible.

Cette prescription doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables.

Le patient doit être informé des risques liés à cette consommation et accompagné dans l'arrêt de sa consommation dont on sait qu'il peut être difficile quand la dépendance est installée.

Le traitement doit être arrêté très progressivement. (ASN, décembre 2007)

II-6-2- Prescription d'une benzodiazépine à visée anxiolytique :

II-6-2-1- Modalités d'utilisation :

Le choix de la BZD anxiolytique doit s'appuyer sur les caractéristiques pharmacocinétiques.

Les BZD à demi-vie longue ont l'avantage de réduire le nombre de prises mais entraînent un risque d'accumulation (donc d'effets secondaires) plus important.

La voie d'administration habituelle est la voie orale (VO), la voie intramusculaire (IM) peut cependant être utilisée dans le domaine de l'urgence.

La posologie est très variable d'un sujet à l'autre avec un important facteur de susceptibilité individuelle concernant l'effet sédatif.

Aussi, hormis les cas d'urgence, la règle est de toujours prescrire un anxiolytique à la posologie minimale efficace, la posologie sera progressivement augmentée si nécessaire.

Chez le sujet âgé, les BZD sont à éviter du fait d'une fréquence accrue des effets secondaires mais si leur utilisation est indispensable, il convient d'administrer des posologies très faibles.

Le nombre de prises dépendra des caractéristiques cinétiques du produit (par exemple, pour les produits à demi-vie courte, 2 à 3 prises quotidiennes seront nécessaires). (Blin O, et coll, 2005)

II-6-2-2- Durée du traitement :

Elle doit toujours être la plus courte possible. La durée globale du traitement ne doit pas excéder 12 semaines y compris la période de réduction de la posologie, nécessaire pour éviter les phénomènes de rebond afin d'éviter la survenue d'une dépendance physique ou psychique.

Aussi est-il préconisé d'instaurer un contrat thérapeutique avec le patient notamment chez ceux à risques (antécédents d'alcoolisme ou autre dépendance). (Blin O, et coll, 2005)

II-6-3- Prescription d'une benzodiazépine à visée hypnotique :

II-6-3-1-Modalités d'utilisation :

Il convient de choisir initialement la dose la plus faible. Le choix du produit est guidé par ses paramètres pharmacocinétiques. Ainsi, les BZD à demi-vie courte sont d'autant plus indiquées qu'il s'agit d'une insomnie d'endormissement ou d'une insomnie occasionnelle (liée au décalage horaire par exemple).

Les BZD à demi-vie intermédiaire ou longue sont à privilégier en cas d'insomnie par rupture de la continuité du sommeil ou lorsque les prises se répètent plusieurs jours de suite.

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 coll, 2005)

II-6-3-2- Durée du traitement :

Lorsque la décision de prescrire est retenue, il faut d'emblée prévoir une durée de prescription courte. La durée de prescription des médicaments hypnotiques est limitée à 4 semaines.

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, Flunitrazepam). (Blin O, et coll, 2005)

II-6-4- Surveillance du traitement :

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

- 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 amnésie, qui nécessiteront éventuellement une réévaluation de la posologie.
- L'intérêt ou non de la poursuite du traitement.

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

II-7- Effets indésirables : (Gravier M, 2014) (Goldenberg F, 1992)

II-7-1- 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 :

- Amnésie antérograde : Les BZD entraînent une amnésie 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.

II-7-2- Effets indésirables respiratoires :

Dépression respiratoire (surtout en cas de BZD par IV).

II-7-3 Effets indésirables généraux :

Hypotonie musculaire, asthénie.

II-7-4 Effets indésirables cutanés :

Éruptions cutanées, prurit, urticaires superficielles ou profondes (angioedème).

II-8- Contre-indications :**II-8-1- Absolues :**

- Insuffisance respiratoire sévère (survenue d'une apnée centrale et obstructive lors de l'administration d'une BZD en injection intraveineuse rapide, hypoventilation alvéolaire, dépression de la réponse ventilatoire au CO₂ et à l'hypoxie). (Delanoue, 2006)
- Insuffisance hépatique sévère, aigüe ou chronique (pour les BZD fortement métabolisées par le foie : diazépam).
- Myasthénie du fait de leur activité myorelaxante.
- Syndrome d'apnée du sommeil.
- Antécédents d'intoxication ou d'intolérance aux BZD (hypersensibilité au produit actif ou à l'un des autres constituants).

II-8-2- Relatives :

- Personnes âgées.
- Alcool (potentialisation des effets sédatifs).
- Antécédents de toxicomanie (risque d'addiction).
- Chez l'enfant (<12 ans), la prescription ne peut qu'être exceptionnelle, ponctuelle et de courte durée, après avis d'un spécialiste (neuropédiatre ou pédopsychiatre).
- Chez l'adolescent, des précautions similaires doivent être prises. (Anthierens S, et coll, 2005)

II-8-3- Grossesse et allaitement :

Les BZD traversent le placenta et si elles sont absorbées régulièrement par la mère en fin de grossesse, même en dosages thérapeutiques, elles peuvent provoquer des complications néonatales. Le fœtus et le nouveau-né métabolisent très lentement les BZD et des quantités appréciables peuvent être détectées chez l'enfant jusqu'à deux semaines après sa naissance, se traduisant par "le syndrome de l'enfant flottant", dans le manque de tonus musculaire, une hyper-sédation et un échec à l'allaitement. Des symptômes de sevrage consistant en de l'hyperexcitabilité, des cris perçants et des difficultés d'allaitement ou d'alimentation peuvent se développer au bout de deux semaines.

En doses thérapeutiques, les BZD semblent causer peu de risque de malformations congénitales majeures. Cependant, l'usage chronique maternel peut entraver la croissance intra-utérine du fœtus et retarder le développement du cerveau. Plus tard, il existe une inquiétude grandissante chez ces enfants qu'ils soient prédisposés à des troubles d'attention, d'hyperactivité, à des difficultés d'apprentissage ainsi qu'à tout un spectre de troubles autistiques. (Heather A, 2002)

II-9- Interactions médicamenteuses :

Les BZD 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.

II-9-1- Interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétiques et pharmacodynamiques :**II-9-1-1- Interactions pharmacocinétiques :**

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

Pour plusieurs mais pas pour toutes les BZD, les risques d'interactions médicamenteuses concernent principalement les réactions d'oxydation médiées par le CYP3A4. (Tableau 05) (Landry P, et coll, 2008)

Tableau N°05 : Inhibiteurs et inducteurs de l'iso-enzyme hépatique CYP3A4

Effets	Exemples	Conséquences
Inhibiteur enzymatique du cytochrome 3A4 (CYP3A4)	ISRS : Fluoxétine, Fluvoxamine. Paroxétine, Sertraline.	Augmentation des concentrations plasmatiques et risque d'accumulation de la molécule dans l'organisme.
	Antibiotiques : Ciprofloxacine, Clarithromycine. Érythromycine, Kétoconazole, Itraconazole, Norfloxacine.	
Inducteur enzymatique du cytochrome 3A4 (CYP3A4)	Bloqueurs calciques : Diltiazèm, Vérapamil.	Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité des molécules substrat du cytochrome, par augmentation de leur métabolisation.
	Inhibiteur de la protéase : Indinavir, Ritonavir.	
	Autres : Cimétidine, Néfazodone. Contraceptifs oraux. Corticostéroïdes. Jus de pamplemousse.	
	Antiépileptiques : Carbamazépine, Barbituriques.	
	Glucocorticoïdes : Dexaméthasone.	
	Autres : Oméprazole, Millepertuis. Rifampine Pioglitazone.	

II-9-1-2- Interactions pharmacodynamiques :

Ce type d'interaction survient lorsqu'un médicament augmente l'activité pharmacologique d'un second médicament.

Dans le cas des BZD, leur effet inhibiteur sur le SN, qui se manifeste bien souvent par de la somnolence, est potentialisé par :

- Les antihistaminiques.
- Les antidépresseurs de la classe des tricycliques.
- Les antipsychotiques ayant des propriétés antihistaminiques.
- Les opiacés.
- Les barbituriques.
- L'alcool.

Il est donc préférable d'éviter, si possible, de les joindre aux BZD car le risque d'effets indésirables augmente. (Martinez H, 2013/2014)

II-9-2- Interactions à prendre en compte :

Il existe trois interactions nécessitant une prise en compte selon le thésaurus de l'agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (l'ANSM) :

- Avec les BBT : risque de majorer la dépression respiratoire pouvant être fatale. On retrouve un BBT, le phénobarbital (Gardéнал®) utilisé comme antiépileptique.
- 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. (Martinez H, 2013/2014)

III- ETUDE TOXICOLOGIQUE DES BENZODIAZEPINES :

III-1- Etiologies des intoxications :

Les intoxications médicamenteuses constituent un problème de santé publique dans plusieurs pays du monde. Les médicaments peuvent être plus dangereux que les autres produits, surtout lorsque de fortes doses sont ingérées. Des accidents peuvent survenir, surtout que l'automédication est devenue une pratique courante en Algérie, avec tous les médicaments que l'on peut acheter sans difficulté dans les pharmacies.

Les médicaments constituent la première cause d'intoxications, le centre antipoison d'Alger (C.A.P) enregistre des intoxications médicamenteuses qui dépassent les 5000 cas dans les cinq dernières années et enregistre une progression depuis 1991. Ainsi, pour l'année 2014, le rapport du C.A.P a enregistré 5626 cas d'intoxications médicamenteuses, qui représentent 66% de l'ensemble des intoxications toutes causes confondues. Le taux d'augmentation des cas d'intoxications médicamenteuses est de 17 % par rapport à l'année 2013. Les catégories de médicaments donnant lieu au plus grand nombre d'intoxications sont les BZD en tête le bromazépam, les antihistaminiques, les antalgiques, les anti-inflammatoire non stéroïdiens, les antidépresseurs, les butyrophénones et les benzamides.

Les médicaments ingérés lors des intoxications à but suicidaire sont principalement les hypnotiques et sédatifs (BZD en majorité), les antidépresseurs, les antalgiques, anti-inflammatoires non stéroïdien, les butyrophénones et benzamides, les anticonvulsivants non barbituriques et les antihistaminiques. (Kourta Dj, 2015)

L'intoxication par les BZD représente environ 11% des intoxications médicamenteuses (C.A.P d'Alger, 2014) (Annexe III, IV et V), elle peut être :

❖ Accidentelle :

- Enfants : Qu'ingèrent une quantité toxique de BZD par ignorance.
- Erreurs thérapeutiques : Les catégories de médicaments les plus fréquentes sont les antalgique, anticonvulsivants non barbituriques, antiseptiques, **les benzodiazépines (5,5%)** les anti-inflammatoires non stéroïdiens et les butyrophénones et benzamides. (Annexe VI)

❖ Volontaire :

- Tentative de suicide :

Par l'ingestion d'une dose de BZD supérieure à la dose reconnue comme thérapeutique, afin de mettre fin à la vie. (Tableau 06)

Tableau N° 06 : Répartition des BZD impliqués dans les tentatives de suicide : 490 cas (C.A.P 2014)

Benzodiazépines		Médicaments	
Bromazepam 182 / (39,6%)		• Flunitrazepam	98
		• Kietyl	68
		• Bromazepam	16
Prazepam 121 / (26,4%)		• Prazepam	121
Tetrazeepam 55 / (12%)		• Tetrazeepam	43
		• Tetrazeepam	12
Clonazepate dipotassique 42/ (9,2%)		• Clonazepate	42
Lorazepam 12 / (2,6%)		• Lorazepam	12
Clonazepam 32 / (7%)			
Diazepam 22 / (4,7%)		• Diazepam	22
Zolpidem 19 / (4,1%)		• Zolpidem	19
Autres 5 (4,1%)			

- Un abus et un usage détourné de certaines BZD (Toxicomanie) :

Les BZD peuvent faire l'objet d'abus soit :

- Sous la forme de dépassements minimes des doses prescrites et de durées de traitements supérieures aux recommandations.
- Par les usagers de drogue, le recours à ces agents a alors lieu en dehors du cadre médical, le plus souvent dans le but de « planer », pour abaisser ou moduler l'activité intellectuelle et échapper à la réalité, de la même manière que n'importe quel autre produit psychoactif. Dans ce contexte, les doses de médicaments ingérées par les patients sont des doses bien supérieures à celles classiquement utilisées en médecine et qualifiées de supra-thérapeutiques, et il est fréquent de retrouver la co-ingestion d'autres substances comme l'alcool ou les opiacés. De plus les BZD agissant rapidement représentent alors des molécules de choix, en raison du court délai d'apparition des effets. (Kintz P, 2006)

Les BZD sont les psychotropes les plus consommées par les toxicomanes (38%) en Algérie (C.A.P d'Alger, 2014) (Annexe VII). Deux molécules sont particulièrement plus consommées par les toxicomanes, le diazepam (Valzepam®, Valium®, appelée en arabe "Zérga" ou "la bleue") et le clonazepam (Rivotril® appelée "Roche" du nom de la firme pharmaceutique Hoffman-La Roche), le flunitrazepam (Rohypnol®) n'est plus disponible sur notre marché local, puis viennent les molécules de lorazepam (Témesta®), clonazepate (Tranxène®), prazepam (Lysanxia®), bromazepam (Lexomil®) et de nombreux autres produits. (Dellaoui Y, 2015)

- L'usage criminel, en particulier de soumission chimique :

C'est l'administration de BZD à une personne à des fins délictueuses (violences volontaires, vols) ou criminelles (viols, actes de pédophilie). Les femmes, les enfants et les personnes âgées apparaissent comme les victimes les plus usuelles. Chez les enfants, pour obtenir une sédation, soit à visée pédophilie, soit simplement pour « avoir la paix » et chez les personnes âgées, pour détourner leur vigilance pour les escroquer dans le cadre de la signature de chèques, de vol ou tout simplement les endormir, mais la majorité des observations concernent des jeunes filles, à qui leur agresseur administre une substance afin de diminuer leur résistance à l'acte sexuel.

Les produits sont majoritairement incorporés dans des boissons, essentiellement le café, le jus et les aliments, les boissons alcoolisées sont à ce titre des véhicules privilégiés permettant de masquer le goût et la couleur du produit tout en potentialisant bien souvent les effets. (Kintz P, 2006)

III-2- Toxicocinétique :**III-2-1- Formes d'administration et absorption :**

a) Voie orale (VO) : La majorité des BZD peuvent seulement être administrées par VO.

Les BZD sont toutes facilement absorbées par le tractus gastro-intestinal, étant donné leur caractère liposoluble qui leur assure une diffusion passive à travers l'épithélium de la muqueuse intestinale vers les capillaires sanguins. La forme liquide est absorbée plus rapidement que la forme solide, car elle n'a pas besoin d'être dissoute par les sucs gastriques. Les comprimés seraient également absorbés plus rapidement que les capsules. (Landry P, et coll, 2008). Les pics sériques sont obtenus entre 0,6 et 4 heures après l'administration. (Richard D, Senon JL, 2008)

La résorption est :

- ◆ Diminuée par : la prise de nourriture, d'agents anticholinergiques ou antiacides.
- ◆ Augmentée par : l'alcool en cas de diazépam. (Kintz P, 1998)

La quasi-totalité des BZD est dissoute par les enzymes des sucs gastriques sans aucune modification métabolique avant d'être absorbées à travers la muqueuse intestinale. Seul le clorazépatate subit une modification métabolique dans l'estomac. Ce dernier est, en effet, un pro-médicament qui est inactif dans sa forme originale. Il doit d'abord être hydrolysé dans l'estomac en desméthyl-diazépam ; ce qui permet alors à la molécule d'être absorbée et d'acquiescer des propriétés thérapeutiques. Toutefois, cette transformation chimique ne retarde pas l'effet thérapeutique du médicament. (Landry P, et coll, 2008)

b) Les préparations sublinguales (S/L) : Ont été développées avec l'idée qu'elles agiraient plus rapidement que la forme orale standard. On croyait, en effet, qu'elles seraient rapidement absorbées à travers la muqueuse buccale, malgré une petite surface d'absorption, et qu'en drainant directement dans la veine cave supérieure, elles seraient vite acheminées vers leurs organes cibles. Cependant, les études récentes concernant le lorazépam et le clonazépam, seules BZD couramment disponibles sous forme S/L, ont montré qu'aucune accélération significative de la vitesse d'absorption et, conséquemment, du début d'action n'a pu être mise en évidence par comparaison aux comprimés standards. (Landry P, et coll, 2008)

c) La voie intramusculaire (IM) : Elle provoque un pic plasmatique plus rapide et plus marqué que la VO en raison d'une vitesse et d'un taux d'absorption accru.

Pour plusieurs pays occidentaux, quatre BZD sont disponibles sous forme IM, soit le midazolam, le lorazépam, le chlordiazépoxyde et le diazépam. Le midazolam est presque exclusivement réservé à la pré-anesthésie. (Landry P, et coll, 2008)

d) La voie intraveineuse (IV) : Une fois injectées, les BZD sont rapidement acheminées vers les organes les mieux perfusés, y compris le cœur, le foie, les reins et le cerveau.

e) La voie rectale : L'administration d'une BZD par voie rectale demeure exceptionnelle mais utile chez des patients avec certains problèmes médicaux qui compliquent la prise d'un médicament par VO ou encore chez ceux qui refusent de prendre une médication.

Tout comme la voie S/L, la voie rectale permet d'éviter en partie l'effet de premier passage hépatique.

Cette voie est satisfaisante dans les convulsions de l'enfant lorsque la voie IV ne peut être utilisée. (Landry P, et coll, 2008)

III-2-2- Distribution :

La liaison aux protéines plasmatiques est généralement importante (supérieure à 90% essentiellement sur l'albumine) et semble peu modifiée lorsque les taux sériques augmentent ou lorsque la protéinémie diminue car le volume apparent de distribution est élevé. Il y a donc peu de risques d'interactions médicamenteuses significatives par compétition sur des sites de fixation spécifiques. Le volume de distribution moyen est de 1 L/kg de poids corporel suggérant une accumulation tissulaire. (Richard D, Senon JL, 2008)

Le caractère lipophile des BZD leur assure une grande affinité pour le tissu cérébral, où elle se distribue aisément en diffusant à travers les jonctions serrées des cellules endothéliales des capillaires cérébraux, mais également leur redistribution vers les tissus adipeux périphériques. Cela se traduit par une chute des concentrations cérébrales et plasmatiques en deçà de la concentration minimale effective, et la molécule cesse alors de produire son effet thérapeutique. La phase de redistribution dans les tissus adipeux périphériques a lieu d'autant plus vite que la BZD a une liposolubilité élevée. (Landry P, et coll, 2008)

Le midazolam et le diazépam pourraient d'ailleurs avoir un début d'action plus rapide que le lorazépam, car ils sont davantage liposolubles et traverseraient donc plus vite la barrière hémato-encéphalique (BHE). Cette approche est habituellement réservée pour le traitement de crises convulsives en anesthésie ou chez le patient en delirium. (Landry P, et coll, 2008)

Diffusion importante à travers la barrière placentaire. (Dorra A, 2014)

Il est aujourd'hui largement reconnu que les BZD sont absorbées rapidement et distribuées dans le lait maternel atteignant des concentrations maximales en 60 minutes. (Khachman D, et coll, 2008)

III-2-3- Métabolisme (biotransformation) :

Toutes les BZD sont hautement métabolisées par le système enzymatique hépatique. Le foie doit préalablement les rendre hydrosolubles de manière à ce qu'elles puissent être éliminées avec l'urine. (Landry P, et coll, 2008)

Le catabolisme des BZD, complexe, presque total, aboutit pour la plupart d'entre elles à un même catabolite final, l'oxazéпам. Ces composés subissent deux types successifs de transformations, dites de phase I (désalkylations, hydroxylations, réduction du NO₂...etc.) et de phase II (glucuroconjugaison).

Le modèle type de métabolisme est le suivant :

- Elimination des substituants du cycle diazépine.
- Hydroxylation en C3.
- Conjugaison des métabolites hydroxylés, accroissant l'hydrosolubilité et donc l'élimination urinaire. (Richard D, Senon JL, 2008)

La formation des métabolites primaires a lieu de façon quasi exclusive dans le foie et conduit généralement à une conservation d'activité, voire à une prolongation de cette dernière : Transformation du prazépam ou du clorazépate dipotassique en nordiazépam à la demi vie très longue. En revanche les métabolites conjugués sont inactifs. (Kintz P, 1998) (Figure 04)

La biotransformation des BZD est modifiée par : l'âge, la prise d'alcool et l'état hépatique. (Dorra A, 2014)

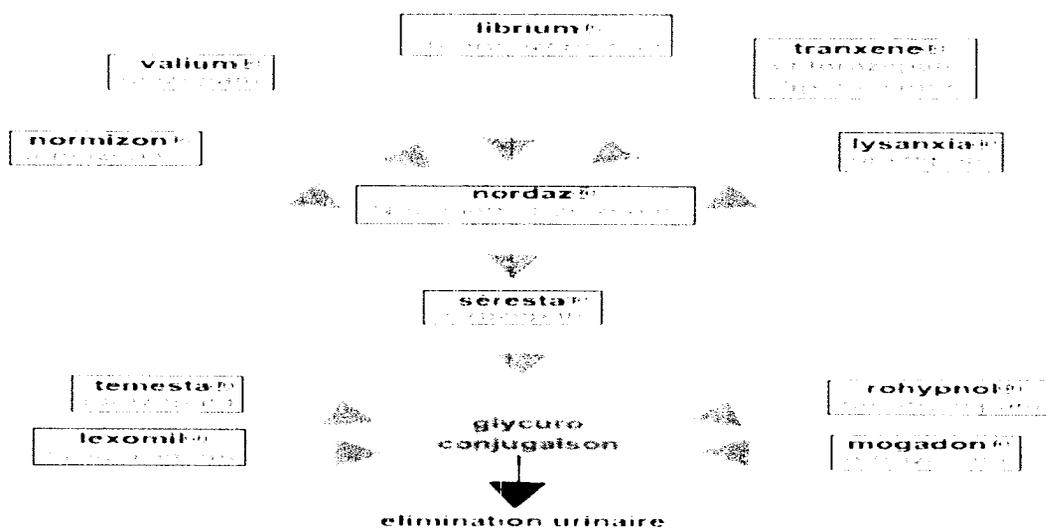


Figure 04: Métabolisme des BZD (Haouat S, 2010)

III-2-4- Excrétion :

Elle se fait principalement par voie urinaire, une partie des médicaments est également excrétée dans la bile et peut alors être éliminée avec les selles ou encore être réabsorbée dans la circulation pour subir un second passage hépatique avant d'être excrétée dans l'urine. (Landry P, et coll, 2008). L'élimination urinaire sous forme inchangée ne dépasse pas 1%.

Il existe un éventail très large des demi-vies d'élimination, ce qui permet de répartir les BZD en trois groupes :

- **Demi-vie courte** : (<10 h) : Midazolam, témazépam, traizolam, clotiazépam.
- **Demi-vie intermédiaire** : (10-24 h) : Alprazolam, bromazépam, clobazam, estazolam, flunitrazépam, loprazolam, lorazépam, nitrazépam, oxazépam, tétrazépam.
- **Demi-vie longue** : (>24h) : Diazépam, clonazépam, éthylloflazépate, nordiazépam, chlordiazépoxyde. (Kintz P, 1998)
 - L'élimination sera retardée par :

Faible débit cardiaque, insuffisance rénale, hypo-protidémie majeure, sujet âgé, interactions médicamenteuses, cirrhose et obésité.

- L'élimination sera accélérée par :

La nicotine et l'éthanol sont des inducteurs enzymatiques au niveau des cytochromes P450 :

⇒ Augmentation de la clairance des BZD.

⇒ Augmenter les doses pour avoir le même effet. (Nouette-Gaulain K, 2011)

III-3- Mécanisme d'action :

III-3-1- À dose thérapeutique par action sur les récepteurs du GABA :

III-3-1-1- Récepteur GABA :

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est un neuromédiateur synthétisé par les neurones GABAergiques à l'aide de l'enzyme glutamate décarboxylase (GAD) à partir de son précurseur, le glutamate. (Foster AC, Kemp JA, 2006)

Les neurones GABAergiques sont largement distribués au sein du SNC, et le GABA constitue ainsi le neuromédiateur inhibiteur le plus important ; il facilite l'entrée du chlore (Cl^-) dans les neurones et augmente, par le fait même, la charge négative du neurone. Ce processus physiologique favorise l'inhibition de l'activité cellulaire et ralentit la transmission nerveuse quantitativement. (Sinclair L, Nutt D, 2007) (Landry P, et coll, 2008)

Il existe deux principaux types de récepteurs GABA :

- Les récepteurs GABA-A : sont des récepteurs canaux ioniques ; lorsque le GABA est relargué dans la fente synaptique, il se lie sur son récepteur situé sur la membrane post-synaptique. Cela induit un changement conformationnel du récepteur, permettant ainsi l'entrée d'ions Cl^- , responsable d'une hyperpolarisation de cette membrane.

Le récepteur GABA-A est un pentamère composé de deux sous-unités α , deux sous-unités β et une sous-unité γ disposées en rosette autour d'un pore central et insérées dans la membrane du neurone ; il est perméable à l'ion Cl^- et à d'autres anions. (Figure 05) (Landry P, et coll, 2008)

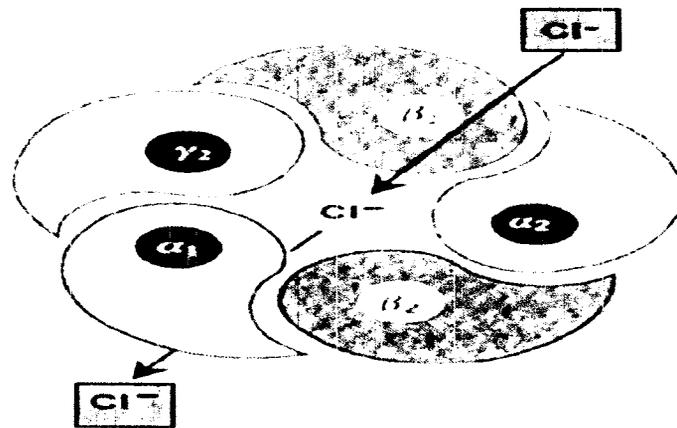


Figure 05 : Organisation en rosette du récepteur GABA-A (<http://dumas.ccsd.cnrs.fr>)

Les récepteurs GABA-A présentent une importante hétérogénéité structurale, en fonction de la nature des sous-unités. Toutefois, les récepteurs sensibles à la modulation allostérique par les BZD sont ceux contenant les sous-unités α_1 , α_2 , α_3 ou α_5 combinées avec une sous-unité β et la sous-unité γ_2 .

Dans la Figure 06, On observe que le récepteur GABA-A comporte plusieurs sites de liaison distincts, notamment pour le GABA, les BZD, les BBT, les neurostéroïdes (estrogène et autres) et l'alcool. (Landry P, et coll, 2008)

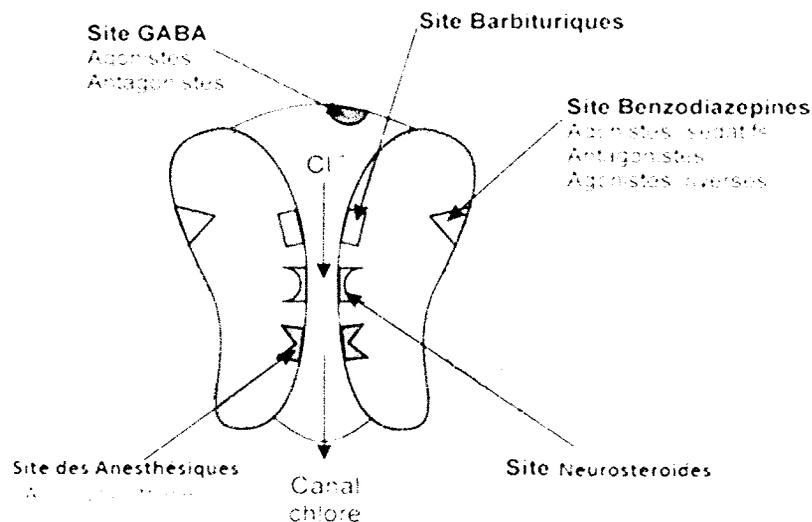


Figure 06 : Vue latérale du récepteur GABA-A (www.lookfordiagnosis.com)

- Les récepteurs GABA-B : sont appelés métabotropes car ils sont couplés à une protéine G ; leur activation entraîne l'inhibition de canaux calciques voltage-dépendants et l'ouverture de canaux potassiques.

III-3-1-2- Action des BZD sur les récepteurs GABA :

Les BZD se lient aux récepteurs de type GABA-A et leur action n'est possible qu'en présence de GABA : cela explique que l'action sédatrice de ces molécules soit limitée à la quantité de GABA disponible, à la différence des BBT qui agissent directement sur le flux des (Cl^-).

Elles agissent sur un site allostérique et potentialisent l'effet inhibiteur du GABA en augmentant l'entrée des ions chlorures dans les neurones post synaptiques (Figure 07). (Foster AC, Kemp JA, 2006)

Le récepteur aux BZD le plus répandu dans le SNC est constitué des sous-unités α_1 , β_2 , et γ_2 . (Sinclair L, Nutt D, 2007)

Le site de liaison des BZD sur le récepteur GABA-A se situe à l'interface entre la sous-unité α et la sous-unité γ_2 .

La liaison BZD-récepteur GABA est spécifique, saturable, réversible d'où l'effet en plateau des BZD dès saturation des récepteurs même si la dose augmente.

Pour ce qui est de l'effet pharmacologique des BZD, celui-ci dépend de la nature de la sous-unité α .

- ✓ **La sous-unité α_1** : (localisée surtout dans le tronc cérébral) serait responsable de :
 - La sédation.
 - L'amnésie antérograde.
 - En partie de l'effet anticonvulsivant.
- ✓ **La sous-unité α_2** : (présents principalement au niveau du système limbique) et la **sous-unité α_3** responsable de :
 - Les effets anxiolytiques.
 - Myorelaxants.
- ✓ **La sous-unité α_5** : (situés dans l'hippocampe) est impliquée dans le processus de mémorisation. (Landry P, et coll, 2008)

Il est possible que la nature de la réponse dépende aussi du degré d'occupation des récepteurs

Une occupation : ● **Inférieure à 20 %** => Anxiolyse.

● **30 à 50 %** => Sédation.

● **Supérieure à 60 %** => Une perte de connaissance. (Landry P, et coll,

2008)

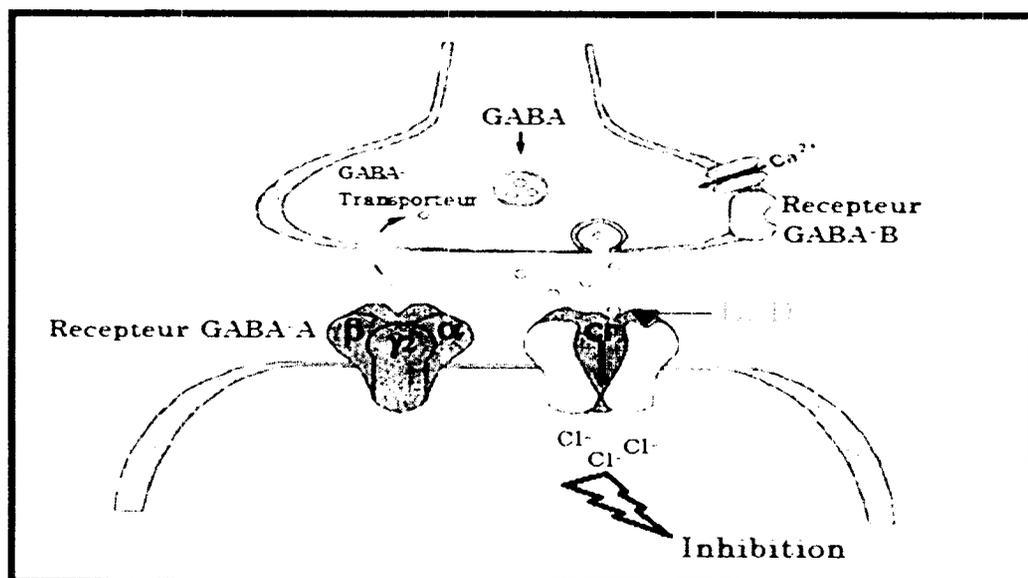


Figure 07 : Mécanisme d'action des BZD à dose thérapeutique (Möhler et coll, 2002)

III-3-2- À dose toxique :

III-3-2-1- Exacerbation de l'action GABA mimétique :

En cas de surdosage, les BZD provoquent une hyperactivation du récepteurs GABA-A, ce qui se traduit par une augmentation excessive de la fréquence d'ouverture du canal chlore et entrée massive des (Cl⁻), par conséquent entraînent une hypoactivité neuronale (sédation, coma peu profond...etc.). (Zouani A, 2015)

III-3-2-2- Effets respiratoires : (Mégarbane B, et coll, 2004)

Le rôle du GABA apparaît particulièrement important dans l'activité phasique de la respiration. Plusieurs travaux ont démontré le rôle des récepteurs GABA-A et GABA-B, cibles des BZD, dans le contrôle de la respiration.

À doses toxiques, l'effet principal de l'activation du récepteur GABA-A par les BZD serait une diminution de l'activité du nerf phrénique avec pour certains auteurs, une réduction du volume courant (VT) « Volume d'air qui est inspiré puis expiré à chaque mouvement respiratoire normal. Il est environ 0,5 L chez un adulte normal au repos », et pour d'autres, une dépression de la fréquence respiratoire (FR).

Les effets respiratoires des BZD sont : Apnées centrales et obstructives lors de l'administration en injection intraveineuse rapide, hypoventilation alvéolaire, dépression de la réponse ventilatoire au CO₂ et à l'hypoxie.

III-3-2-3-Effets cardiovasculaires :

Les effets hémodynamiques des BZD utilisées seules sont modérés. Elles induisent une réduction peu importante (-5 à -25 %) de la pression artérielle principalement due à une action vasodilatatrice.

Un effet vasodilatateur direct a pu être mis en évidence expérimentalement avec le diazépam, le flunitrazépam, et le midazolam.

La conséquence de cette vasodilatation est une diminution du retour veineux et donc de la pré-charge ventriculaire, source des variations de débit cardiaque observées après administration de ces produits. L'ensemble de ces effets tend à produire une diminution de la demande en oxygène du myocarde.

Si le flunitrazépam et le diazépam induisent une vasodilatation coronaire, le midazolam, quant à lui, préserve l'autorégulation de la circulation coronaire, dans la mesure où il n'entraîne pas de vasodilatation coronaire.

Le diazépam et le midazolam dépriment le baroréflexe et diminuent le tonus sympathique. L'ensemble de ces effets hémodynamiques explique la mauvaise tolérance des patients hypovolémiques à l'administration de BZD, en tout cas en injection IV directe. (Delanoue, 2006)

III-3-2-4-Effets divers :

- Dysarthrie (difficulté ou impossibilité d'émettre les sons consécutive à une lésion cérébrale malgré l'intégrité des organes de la phonation) : Les BZD ont une action sélective sur les muscles dilateurs du pharynx, induisant une diminution de l'activité des nerfs hypoglosse.

- Une hypotonie musculaire : par une diminution des réflexes spinaux au niveau du cervelet. On observe une diminution du tonus musculaire et de la coordination. Cet effet s'observe avec toutes les BZD à une dose élevée. Il n'y a pas d'effet direct sur la plaque motrice. (Wolf M, 2011)

III-4- Toxicité :**III-4-1- Toxicité aiguë :****III-4-1-1- Délai d'apparition des signes cliniques :**

Par voie orale les BZD sont rapidement et complètement absorbées. La latence et la gravité de l'intoxication dépendent du caractère bref ou prolongé de l'action de la molécule en cause. Exemple :

- délai d'action court : de 30 minutes pour Triazolam (Halcion®)
- un délai de 2 heures pour la plupart des BZD : Clorazépatate (Tranxène®), Diazépam (Valium®), Lorazolam (Havlane®)
- délai plus retardé : de 1 à 4 heures pour le Bromazépam (Lexomil®) et 3 à 4 heures pour le Clobazam (Urbanyl®). (Bismuth C, et coll, 1999)

III-4-1-2- Circonstances et doses toxiques :

Les doses toxiques théoriques sont différentes d'une molécule à l'autre, et peuvent varier pour une molécule en fonction de l'âge, des antécédents et de la tolérance du sujet. (Zetlaoui P, Lenoble M, 2004) (Tableaux 07 et 08)

Tableau N° 07 : Doses toxiques des principaux BZD chez l'adulte

Molécule	Dose toxique	Molécule	Dose toxique
Triazolam (Halcion®)	5mg	Flunitrazépam (Rohypnol®)	10mg
Diazépam (Valium®)	500mg	Clonazépam (Rivotril®)	10mg
Loprazépam (Havlane®)	10mg	Oxazépam (Seresta®)	500mg
Bromazépam (Lexomil®)	180mg	Lorazépam (Temesta®)	100mg
Nitrazépam (Mogadon®)	100mg	Clorazépatate (Tranxène®)	500mg

Tableau N° 08 : Doses toxiques des principaux BZD chez l'enfant

Molécule	Enfant (mg/kg)
Diazépam (Valium [®])	5
Clorazépate(Tranxene [®])	5
Lorazépam (Temesta [®])	1
Flunitrazépam (Rohypnol [®])	0,02

III-4-1-3- Symptomatologie :

D'un point de vue clinique, une intoxication aiguë par les BZD se traduit par :

a) Des signes neurologiques : On peut observer des troubles visuels telle qu'une diplopie, une dysarthrie, des vertiges, une agitation paradoxale, un délire et hallucination, une hypotonie musculaire, une obnubilation et une somnolence plus ou moins forte pouvant aller jusqu'au coma calme hypotonique, rarement profond, mais pouvant être à l'origine de dépression respiratoire. (Zetlaoui P, Lenoble M, 2004) (Hantson Ph, Baud F, 1995)

La rapidité d'installation du coma et sa profondeur dépendent de l'âge, de la quantité ingérée et des antécédents du patient (insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique et surtout insuffisance respiratoire, myasthénie).

L'association avec d'autres psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, barbituriques, les dérivés morphinique...), ou de l'alcool, dont les effets se potentialisent entre eux, conduit généralement à l'apparition de signes d'une gravité plus marquée et engage le plus souvent le pronostic vital du patient. (Tracqui A, Ludes B, 1998)

b) Des signes respiratoires : la dépression respiratoire est très rare, et souvent très modérée, apnée par dépression du SNC, pneumopathie d'inhalation. (Fourrier A, et coll, 2001)

c) Effet vasoplégiant : les troubles vasoplégiques sont modérés. Ils se traduisent le plus souvent par une hypotension artérielle et rarement par une bradycardie sinusale.

d) Aggravation de l'encéphalopathie : l'effet dépresseur des BZD peut entraîner l'aggravation d'une encéphalopathie respiratoire ou hépatique préexistantes. (Hantson Ph, Baud F, 1995)

Chez les sujets âgés l'intoxication peut provoquer un coma peu profond mais prolongé, accompagné d'une intense myorelaxation. On peut parfois observer une agitation ou des hallucinations. (Ellouze E, et coll, 2005) (Zetlaoui P, Lenoble M, 2004)

III-4-2- Toxicité chronique :

Si la consommation de BZD est prolongée, et/ou si elle induit des dommages psychiques ou physiques et est associée à des risques potentiels, il faut la qualifier de mésusage.

L'usage prolongé des BZD peut prendre la forme classique d'une toxicomanie parfois isolée, mais le plus souvent sous forme de poly-toxicomanies en association avec d'autres substances psychoactives (héroïne, alcool, cocaïne, médicaments...etc.).

a) Symptômes généraux :

En chronique les effets secondaires des BZD peuvent s'accroître : troubles de la vigilance, altération des performances physiques, troubles de la concentration.

Les BZD sont susceptibles d'entraîner des altérations de la mémoire à long terme (amnésie antérograde c'est-à-dire des difficultés à mémoriser les événements survenus après leur administration, elle peut survenir aux doses thérapeutiques, et peut constituer un risque d'utilisation illicite par les toxicomanes). (Zouani A, 2015)

b) Personnes âgées :

Chez les sujets âgés en raison des modifications physiologiques liées à l'âge, ces modifications favorisent une accumulation des métabolites actifs des BZD et accroissent ainsi le risque de surdosage et d'effets indésirables psychomoteurs et cognitifs, avec l'augmentation des risques de chutes et de fractures, la perturbation de la mémoire à court terme, de la mémoire de rappel, un ralentissement dans l'apprentissage d'une nouvelle information, ainsi qu'un risque de déclin cognitif. (Wagner AK et coll, 2004) (Lagnaoui, R, 2002)

c) Grossesse :

Dans le cas d'utilisation chronique de BZD pendant la grossesse, l'accouchement peut être prématuré et la croissance intra-utérine du fœtus peut être perturbée. Un faible poids à la naissance en témoigne également. (Wikner BN, et coll, 2007)

De plus, il est possible que ces enfants soient sujets plus tard à des troubles de l'attention, à de l'hyperactivité, à des difficultés d'apprentissage, et qu'ils présentent un spectre de troubles autistiques. Un syndrome de sevrage néonatal est possible lors de traitements chroniques, même à faibles doses, poursuivis jusqu'à l'accouchement ou arrêtés brutalement quelques jours avant. Ce syndrome est 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.

Dans les situations exceptionnelles où des doses très élevées de BZD sont utilisées juste avant l'accouchement, une dépression respiratoire ou des apnées ainsi qu'une hypothermie peuvent également apparaître chez le nouveau-né, notamment en cas de prise unique d'une dose élevée avant l'accouchement. (Swortfiguer D, et coll, 2005)

d) Toxicomanie et dépendance :

L'usage à long terme peut être problématique en raison de l'apparition d'une accoutumance (tolérance), d'une addiction (dépendance) et d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de consommation.

d-1- Dépendance :

La dépendance à une substance psychoactive au sens stricte du terme est définie par une perte de contrôle de la consommation de la substance et donc un mésusage de celle-ci : des phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques surviennent suite à une consommation répétée du médicament associée à une tolérance accrue jusqu'à parfois un syndrome de sevrage physique. (OMS, 1993)

L'usage des BZD semble plutôt sécuritaire mais le danger le plus sérieux lié à leurs utilisations est l'induction d'un état de dépendance. On distingue 2 états cliniques de dépendance :

- **Psychique** : la personne a la conviction que le médicament lui est nécessaire pour se sentir bien.
- **Physique** : la personne a des symptômes physiques de sevrage lorsqu'elle essaye d'arrêter le médicament.

Concernant les BZD il s'agit davantage de dépendance psychologique, la dépendance physique est plus rare : en cas d'arrêt trop brusque du traitement, le patient peut présenter des réactions d'angoisse soudaines et intenses, crises convulsives, confusion, tremblements, hyperesthésie, même délire et hallucinations. (Nkogho Mengue PG, et coll, 2014)

Une dépendance psychologique et physique peut se développer à la suite d'une utilisation régulière et répétée soit en quelques semaines ou en quelques mois. Il existe plusieurs types de dépendance, liés étroitement à la BZD utilisée et à la durée du traitement. Les individus qui sont devenus dépendants à doses thérapeutiques de BZD ont habituellement plusieurs des caractéristiques suivantes :

- Ils ont consommé des BZD prescrites en doses "thérapeutiques" (généralement faibles) pendant des mois ou des années.
- Ils ont continué de consommer des BZD bien que le but à l'origine de la prescription ait disparu.
- Ils éprouvent de la difficulté à arrêter la consommation de la drogue ou d'en réduire le dosage à cause des symptômes de sevrage.
- Ils deviennent anxieux si l'ordonnance renouvelée n'est pas préparée assez rapidement.
- Ils peuvent transporter leurs comprimés tout le temps et prendre une dose supplémentaire au besoin, avant un événement troublant anticipé ou une nuit passée hors de leur domicile.
- Ils peuvent avoir augmenté leur dose depuis leur première ordonnance médicale avec ou sans l'accord du prescripteur. (Dierick M, et coll, 2003)

Les sujets ayant un niveau d'anxiété élevé avant de débiter le traitement ou encore des antécédents de traumatismes dans l'enfance ou de violence à l'âge adulte seraient également plus à même de développer une addiction à ces médicaments. (Konopka A, et coll, 2013)

Les facteurs favorisant la pharmacodépendance aux BZD sont :

- La durée prolongée du traitement.
- Les doses supra-thérapeutiques journalières utilisées. (Ashton H, 2002)

Il existe aussi trois autres facteurs relatifs qui doivent être pris en considération :

- ✓ La puissance de la molécule caractérisée par son affinité envers ses récepteurs : les molécules avec une trop forte affinité entraîneront plus aisément des problèmes de dépendance.
- ✓ La demi-vie d'élimination plasmatique : plus la demi-vie sera élevée plus les effets de sevrage seront retardés.
- ✓ La vitesse d'apparition de l'effet thérapeutique après prise orale : les molécules absorbées rapidement procurent beaucoup plus souvent un effet « flash » inducteur de toxicomanie. (Boulenger JP, Lepine JP, 2014)

Lorsqu'un médicament comme les BZD induit une pharmacodépendance, plusieurs phénomènes en découlant sont susceptibles de se développer. Lorsque le patient poursuit son traitement, la survenue d'une tolérance peut se produire. En revanche lorsque le sujet cesse la prise du traitement, il est possible de voir apparaître un syndrome de sevrage. (Dally S, 2014)

d-2- Tolérance :

La tolérance médicamenteuse correspond au fait que pour continuer à avoir le même effet clinique, il est nécessaire d'augmenter les doses. L'apparition d'une tolérance lors d'une exposition chronique aux BZD est un fait bien établi et il est reconnu au sein de la communauté scientifique que des administrations répétées de ces molécules causent des altérations au niveau de la transmission GABAergique. (Wafford KA, 2005)

On estime que la tolérance apparaît au bout d'une à trois semaines de traitement mais il est toutefois reconnu que le développement de cette tolérance dépend de la dose administrée ainsi que de la fréquence d'administration, elle surviendrait également plus précocement avec des BZD d'action rapide.

Il est important de souligner que le délai d'apparition d'une tolérance n'est pas le même pour toutes les propriétés des BZD. Elle se manifeste relativement rapidement pour les effets sédatifs, hypnotiques, myorelaxants et anticonvulsivants et n'est pas retrouvée de manière systématique pour les effets anxiolytiques et amnésiants. (Vinkers et coll, 2012)

Les mécanismes responsables du développement d'une tolérance ne sont pas encore complètement élucidés, on retiendra deux mécanismes principaux pouvant expliquer la survenue de cette tolérance :

- ◆ Une capacité diminuée des BZD à potentialiser l'influx inhibiteur post synaptique au niveau du récepteur GABA-A. Ce phénomène est susceptible d'apparaître en cas de changements dans la composition des sous-unités du récepteur, de modifications du récepteur (par exemple par phosphorylation) ou tout processus ayant une influence sur

la structure du récepteur GABA-A. Ces modifications au niveau des sous-unités pourraient être à l'origine de la formation de récepteurs faiblement sensibles voire insensibles aux BZD.

♦ Des altérations dans l'expression des sous-unités du récepteur GABA-A, et diminution du nombre des récepteurs par un processus de « down-régulation ». (Sanchez M, 2006)

d-3- Sevrage :

Le syndrome de sevrage ou syndrome de manque, encore appelé syndrome d'abstinence est un ensemble de symptômes qui surviennent lorsque l'individu arrête brutalement une substance qu'il consommait de manière régulière et prolongée. Cela traduit l'adaptation de l'organisme à un usage répété qui entraîne l'apparition d'un nouvel état d'équilibre. Lorsqu'il y a absence de la substance, il se produit une rupture de cet état d'équilibre et donc l'apparition de symptômes plus ou moins spécifiques à chaque molécule généralement opposés à ceux induits par celle-ci (diminution de la concentration plasmatique). (Briot M, 2006)

Ce syndrome de sevrage est causé par les propriétés pharmacologiques de la molécule car il apparaît à l'arrêt brutal de la molécule chez les personnes ayant été en contact prolongé avec celle-ci (de plusieurs semaines à plusieurs mois). Il peut se manifester même si la BZD a été prise à doses thérapeutiques.

La susceptibilité individuelle et l'environnement ne rentrent donc pas en compte dans l'éventualité de son apparition, seuls rentrent en compte les caractéristiques pharmacologiques de la molécule. (Briot M, 2006)

- Symptômes du syndrome de sevrage :

Le syndrome de sevrage se caractérise par des faiblesses musculaires, un rebond d'anxiété et d'insomnie (qui sont notamment les facteurs principaux de reprise de la BZD) cauchemars, irritabilité, tremblements, céphalées, nausées, sueurs et diarrhées.

Des symptômes plus sévères peuvent apparaître tels hypersensibilité au bruit et à la lumière, dysgueusie (gout métallique dans la bouche), hyperthermie, rhabdomyolyse, hypotension, dépression, désorientation, hallucinations (visuelles, auditives, tactiles) jusqu'à une psychose paranoïde. (<http://www.centrespharmacodependance.net>, 2009)

L'anxiété, la nervosité et l'insomnie sont les symptômes du syndrome de sevrage les plus fréquemment rencontrés, mais ils sont peu spécifiques alors que le goût métallique dans la bouche, la photophobie, les nausées et hallucinations sont moins rencontrées mais plus spécifiques. (Briot M, 2006)

La sévérité du syndrome de sevrage dépend de plusieurs facteurs que l'on peut séparer en variables pharmacologiques et variables cliniques.

- Du point de vue pharmacologique, le syndrome de sevrage sera d'autant plus important si l'on utilise de fortes doses, une longue durée de traitement, une molécule de courte demi-vie et de puissance élevée, ainsi qu'une diminution rapide des doses.

• Pour ce qui est de la clinique, les facteurs favorisant des difficultés de sevrage sont : un niveau élevé d'anxiété avant la diminution du traitement, la présence de comorbidités psychiatriques (en particulier lorsqu'elles ne sont pas prises en charge), des antécédents d'abus de drogue ou d'alcool. (Salzman C, 1998)

Il faut différencier le syndrome de sevrage d'une recrudescence des symptômes anxieux ou insomniaques ayant motivé la prise de BZD:

- **Le rebond** : réapparition de la symptomatologie initiale : symptômes identiques à ceux qui existaient initialement mais survenant avec une intensité plus importante. Il peut survenir quelques heures ou dans les premiers jours suivant le début du sevrage (temps d'apparition dose dépendant : selon la demi-vie de la molécule) et est transitoire.
- **La récurrence** : réapparition des symptômes identiques à ceux qui existaient au départ avec la même intensité qu'initialement. Elle est d'apparition plus tardive que l'effet rebond ; elle se développe sur une longue période après l'arrêt du traitement
- **Le sevrage** : apparition de symptômes différents des symptômes initiaux, phénomène transitoire correspondant à l'élimination progressive du taux de BZD dans l'organisme à partir du sevrage. Ce syndrome sera plus ou moins intense en fonction de la posologie de BZD plus ou moins élevée avant l'arrêt, de la durée d'administration, de la demi-vie de la molécule et de l'arrêt brutal ou progressif. (Bourin M, 2001)

III-5- Diagnostic de l'intoxication :

En tenant compte de leur large diffusion, les BZD sont souvent recherchées dans le cadre de:

- Diagnostic d'une intoxication aiguë, accidentelle ou volontaire à visée suicidaire.
- Suivi thérapeutique des anticonvulsivants (clonazépam et diazépam).
- Recherche d'une dépendance /toxicomanie aux BZD.
- Recherche d'une prise de BZD lors des situations médico-légales particulières : actes violents, agression sexuelle, soumission chimique. (Exemple : victime violée, après avoir absorbé du flunitrazépam dilué à son insu dans un jus).

La recherche de BZD est alors utile à l'appréciation des responsabilités individuelles au cours des procédures judiciaires engagées. Bien que le pronostic vital soit rarement engagé, les cliniciens attendent du laboratoire de toxicologie une réponse fiable permettant d'infirmer ou de confirmer la réalité de l'intoxication. Différentes méthodes de dépistage adaptées à l'urgence sont disponibles dans le sang, l'urine ou le liquide gastrique ; l'identification précise de la molécule en cause et sa quantification font appel à des techniques chromatographiques, réservées aux laboratoires spécialisés. (Tracqui A, Ludes B, 1988)

III-5-1- Interrogatoire :

Il s'agit d'une étape essentielle. L'interrogatoire minutieux de la personne intoxiquée, de l'entourage ou des témoins, permet le plus souvent de déterminer la cause précise de l'intoxication, les circonstances (suspicion d'intoxication aiguë involontaire ou à visée suicidaire, recherche de soumission chimique ...etc.), l'heure de la prise, les symptômes initiaux et les éventuelles complications, ce qui évite le recours à des examens coûteux et parfois inutiles, en particulier les analyses toxicologiques.

L'interrogatoire permet aussi la connaissance des antécédents du patient qui est importante, elle conditionne les traitements en cours dont la connaissance constitue un précieux élément d'orientation. L'expérience montre que le plus souvent les patients s'intoxiquent avec leur traitement. (Lapostolle F, et coll, 1999)

En général l'interrogatoire doit répondre aux questions suivantes :

- Qui est intoxiqué ?
- Avec quoi et quantité ingérée ?
- Où, quand et comment est survenue l'intoxication ?
- Quels sont les produits ingérés en même temps comme l'alcool et les autres dépresseurs du SNC (antidépresseurs sédatifs, opiacés, neuroleptiques ...etc.). (Tracqui A, Ludes B, 1988)

III-5-2- Examen clinique :

L'examen clinique constitue la clé supérieure de la démarche d'identification du Toxique (la ou les BZD en cause associées ou non à d'autres molécules). Outre son intérêt pour évaluer la gravité de l'intoxication, il permet, à lui seul, de confirmer la prise d'une BZD suspectée, de l'identifier et d'orienter les examens complémentaires.

La confirmation de la prise d'une BZD suspectée repose sur le principe d'une adéquation parfaite entre les signes attendus en présence de cette BZD et le tableau clinique observé. Tous les effets du toxique (BZD) doivent être retrouvés chez le patient et tous les symptômes du patient doivent être expliqués par le toxique(BZD), la réciprocity doit être parfaite. Dans le cas contraire, le diagnostic d'intoxication doit être remis en cause. Il peut ne pas s'agir d'une intoxication, ou il peut s'agir d'une complication ou d'un toxique « caché ».

Ainsi, avant d'utiliser le flumazénil (Anexate®), antidote des intoxications aux BZD, la quête d'un éventuel toxique caché est indispensable. Une intoxication associée par un toxique convulsivant, antidépresseur tricyclique en particulier, est à éliminer car en sa présence, l'administration de flumazénil, levant l'effet protecteur des BZD, risque de provoquer des convulsions. (Lapostolle F, et coll, 1999)

- Signes cliniques :

- A la phase initiale si intoxication pure aux BZD : troubles du comportement avec ébriété, agitation, désinhibition, agressivité. Potentialisation des effets si association avec d'autres psychotropes et surtout avec l'alcool.

- Puis, dans les heures qui suivent, apparaissent :
 - Obnubilation, somnolence, hypotonie musculaire, hyporéflexie et coma calme hypotonique.
 - Une dépression respiratoire modérée surtout avec les BZD d'action rapide.
 - Des troubles cardiovasculaires : hypotension artérielle modérée, tachycardie (bradycardie avec le flunitrazépan).
- Évolution favorable en 24h-48h mais symptomatologie plus marquée si :
 - Dose ingérée importante.
 - BZD hypnotiques : Loprazolam, lormétazépan ou flunitrazépan.
 - Antécédents médicaux :
 - Association avec d'autres médicaments déprimeurs du SNC ou de l'alcool.
 - Insuffisance respiratoire ou hépatique, insuffisance rénale chronique.
 - Sujets âgés : coma prolongé et complications respiratoires (encombrement, inhalation, surinfection pulmonaire).
 - Complications non spécifiques d'un coma.
 - Un syndrome de sevrage peut apparaître au décours de l'intoxication chez un sujet traité depuis plusieurs semaines par BZD (signes peuvent mimer un tableau psychiatrique). (Sayag C, 2013)

Ainsi ; toutes informations concernant la BZD en cause (l'emballage doit suivre le patient à l'hôpital), la voie de pénétration, la quantité incriminée, la chronologie de l'intoxication et la symptomatologie initiale observée lors du questionnaire et de l'examen clinique doivent être précieusement recueillies et colligées. (Lapostolle F, et coll, 1999)

III-5-3- Analyse toxicologique :

a) Prélèvements :

- **Sérum ou Plasma** : prélevé sur EDTA ou héparine, éviter les tubes avec gel séparateur, le délai de conservation est de 7 jours.
Echantillon sanguin : prélever lors de l'apparition des symptômes cliniques de surdosage, le plus tôt possible, surtout dans un contexte de procédure judiciaire avec recherche de responsabilité individuelle. En suivi thérapeutique, prélèvement pour recherche de la concentration résiduelle, juste avant la prise suivante.
- **Urines** : échantillon de 2 ml minimum d'urines de miction soit 1 tube sans additif. Le délai de conservation est de 7 jours, la recherche de BZD peut être couplée à celle d'autres drogues (amphétamine, cocaïne, opiacés, cannabis...etc.), l'élimination dans les urines dure plusieurs jours (variable selon les molécules).
- **Liquide gastrique** : le volume de prélèvement est de 2 ml du liquide gastrique, le délai de conservation est de 3 jours.
Salive : pour identification rapide chez les vivants (surtout accidents de route)
- **Et après autopsie** : bile, cheveux, organes. (Tracqui A, Ludes B, 1988)

Remarque : Le prélèvement doit être accompagné d'une fiche de renseignement comportant pour chaque tube : identité du préleveur, la date, l'heur de prélèvement, le nom du malade, âge et poids du malade, et toutes les informations recueillies lors du questionnaire et de l'examen clinique (traitement médical, signes cliniques...etc.) (<http://www.labo-isolab.fr>, 2014)

b) Conservation :

Conservation du plasma/sérum décanté et urines plusieurs jours à +4°C ; plusieurs mois à -20°C. Le transport peut être effectué à +4°C.

Conservation de liquide gastrique à -20°C. (Tracqui A, Ludes B, 1988)

c) Identification :

Les BZD sont des bases faibles, insolubles dans l'eau, solubles dans les solvants organiques. Leur recherche toxicologique analytique comprend : le dépistage, l'isolement, l'identification et le dosage. (Alain V et Alain B, 2005)

c-1- Dépistage rapide sans préparation de phase : (Hoizey G, et coll, 2000)

Il existe actuellement de nombreuses méthodes immuno-enzymatiques adaptées au dépistage des BZD et de leurs métabolites dans les fluides biologiques. Leur principe est fondé sur une compétition entre un antigène marqué et un antigène non marqué (composé recherché dans l'échantillon biologique) vis-à-vis d'un anticorps spécifique.

En fonction de la technique de marquage employée pour la détection du complexe antigène-anticorps, on distingue principalement :

- les méthodes RIA (*radio immunoassay*) avec un marquage isotopique.
- les méthodes EMIT (*enzymemultiplie immune assay technic*) et CEDIA (*cloned enzyme donorimmunoassay*) avec un marquage enzymatique.
- les méthodes FPIA (*fluorescence polarisation immune-assay*) avec un marquage par un fluorophore.

Ces techniques peuvent aussi être classées selon qu'il y ait ou non séparation du complexe anticorps-antigène avant la mesure :

- ◆ Les techniques en phase hétérogène : méthodes RIA.
- ◆ Les techniques en phase homogène : méthodes EMIT et FPIA.

Ces techniques reposent sur l'utilisation d'anticorps monoclonaux dirigés contre une BZD prise comme référence (oxazépam ou nordiazépam). Elles sont qualitatives et, selon les réactifs, les seuils de positivité (valeur numérique exprimée en équivalent oxazépam ou nordiazépam) se situent généralement entre 100 et 300 ng/ml.

Le sang et les urines constituent les milieux biologiques de choix pour le dépistage des BZD. Les seuils de positivité des méthodes utilisées font que les autres matrices biologiques (cheveux, sueur et salive) ne sont pas utilisées.

c-1-1- Technique radio-immunologique (RIA) :

Elle utilise un isotope radioactif tel que l'iode au lieu d'une enzyme. La méthode radio-immunologique est réalisée en phase hétérogène, la séparation des formes libres et liées précède la mesure de la radioactivité.

Avantage :

- Bonne spécificité.
- Adaptée aux grandes séries.

Inconvénients :

- Bas niveau de détection.
- Peu utilisée en urgence en raison de la manipulation des radio-isotopes.

c-1-2- Technique EMIT :

Cette technique immuno-enzymatique en phase homogène permet un dépistage rapide des BZD sans prétraitement des échantillons urinaires ou sériques. Parmi les différentes trousse actuellement disponibles, le test EMITwTox Benzodiazépines pour le dépistage en milieu sanguin et le test EMIT' d.a.u Benzodiazépines pour le dépistage urinaire sont les plus utilisés. Ces tests sont facilement automatisables sur divers types d'analyseurs.

Notons que la trousse de recherche des BZD en milieu plasmatique présente un seuil de positivité supérieur à celui de la trousse adaptée à la recherche dans les urines (300 versus 200ng/ml en équivalent oxazépam).

Avantage :

- Automatisables et ne nécessitant aucun traitement préalable de l'échantillon.
- Dépistage rapide des BZD.

Inconvénients :

- Faux positifs : taux de faux positifs 4-34%.
- Faux négatifs.

c-1-3- Technique FPIA :

Cette technique fait appel à la mesure par polarisation de fluorescence. Les tests destinés à l'analyse sanguine ou urinaire des BZD (trousses BZD S. et BZD U.) requièrent l'utilisation d'automates appliqués à cette technologie.

Avantage :

- Automatisables et ne nécessitant aucun traitement préalable de l'échantillon.
- Dépistage rapide des BZD.

Inconvénients:

- Faux positifs.
- Faux négatifs.

c-1-4- Méthode KIMS :

Ce test immunologique, évalue la vitesse d'inhibition d'agglutination de particules. Ce test par mesure turbidimétrie, destiné exclusivement à la recherche des BZD dans les urines, est facilement adaptable sur des automates.

c-1-5- Tests unitaires sur support solide :

Divers tests unitaires sur support solide pour la recherche de BZD dans les urines sont également disponibles :

- Le test AMIA (Ascend Mu/t Immuno Assay).
- Le test GLORIA (Go/d LabelledOptically-read Rapid immuno Assay) basé sur le test des bandelettes réactives Frontlin.
- Le test immuno-chromatographique SyvaRapidTestaBZD (Dade-BehringTM).

Avantage :

- Montrent de bonnes performances, notamment en terme de niveau de détection et leur spécificité est proche des autres tests immunologiques.
- Leur usage en toxicologique d'urgence est réservé au dépistage préliminaire.

En conclusion

Ces méthodes sont, dans leur ensemble, rapides, relativement fiables mais peu spécifiques comparativement aux méthodes séparatives, de plus elles ne fournissent qu'un résultat qualitatif et ne permettent que de distinguer les échantillons positifs des échantillons négatifs, en regard d'un seuil de concentration connu et défini par le fabricant. Ce seuil de positivité varie en fonction des structures chimiques des BZD et donc de l'affinité plus ou moins importante de la molécule vis-à-vis de l'anticorps. A cela s'ajoute le risque de faux négatifs rencontré avec certaines molécules. Etant donné la grande diversité des BZD, il est donc illusoire d'associer un degré de toxicité au résultat obtenu. Ainsi, pour une bonne interprétation, le biologiste doit impérativement connaître les performances et les limites techniques des méthodes immuno-enzymologiques de dépistage qu'il a adoptées.

c-2- Identification après extraction : (Alain V et Alain B, 2005)

Les BZD peuvent être extraites des milieux biologiques, au besoin après déconjugaison par la β -glucuronidase dans le sang ou les urines, par l'éther, ou un autre solvant approprié, employé en milieu légèrement alcalin.

Des techniques solide-liquide peuvent aussi être utilisées pour l'isolement. Les phases organiques recueillies sont évaporées et les résidus, repris par un solvant, se prêtent à une identification.

c-2-1- Méthode spectrale : Spectre ultra-violet (UV) : (Alain V et Alain B, 2005) (Frejaville JP, et coll, 1975)

Les BZD sont extraites des liquides biologique à pH=9 par l'éther, puis isolées de la phase étherée par agitation avec de l'acide chlorhydrique 2N. La solution obtenue est soumise à un examen par spectrophotométrie dans l'ultraviolet (UV) : la présence de BZD se caractérise par deux pics d'absorption, à 240 et à 285 nm.

Cette technique s'applique surtout au liquide de lavage gastrique, elle nécessite que l'intoxication soit massive et donc que les résidus d'extraction soient suffisamment importants et qu'il y'ait peu de toxiques associés.

Avantages et limites :

- Prétraitement simple.
- Plus au moins automatisable.
- Résultat semi-quantitatif.
- Résolution insuffisante.
- Interférences avec substances endogènes.

c-2-2- Méthode chromatographique : Chromatographie sur couche mince : (Alain V et Alain B, 2005)

La chromatographie sur couche mince (CCM) est une technique d'analyse dont le principe est de séparer les différents produits contenus dans l'échantillon et dans une deuxième étape de les identifier par des réactions colorées.

Principe :

On place le produit sur une plaque de chromatographie et on ajoute ensuite un solvant qui va monter le long de la plaque. Des tâches de couleur apparaissent à différents niveaux de hauteur. La position et la couleur des tâches permettent d'identifier les substances contenues dans le produit. L'analyse par CCM dure environ 1 heure.

Méthode :

La chromatographie sur couche mince de gel de silice peut également rendre des services. Après migration dans un solvant adéquat (mélange chloroforme-acétone-diéthylamine 85-8-7 v/v), puis évaporation du solvant, la révélation peut faire appel à diverses réactions :

- Apparition d'une fluorescence blanc-jaunâtre en UV après pulvérisation d'acide phosphorique (H_3PO_4).
- Coloration gris-violacé avec le réactif iodoplantinique.

Ces deux réactions sont peu sensibles et non spécifiques et les limites de détection de cette méthode sont de 100 - 400 ng/ml.

Avantage :

- Peu coûteuse
- Exécution facile.
- Un résultat assez précis peut être donné dans l'heure qui suit le dépôt du produit.

Inconvénients :

- La CCM nécessite plus de temps que les tests colorimétriques.
- Elle ne donne pas de renseignements sur la concentration des produits psychotropes détectés.
- Certaines séparations peuvent être difficiles à réaliser de façon reproductible.
- L'interprétation des résultats peut aussi être très délicate, surtout lorsque plusieurs médicaments ou métabolites sont présents.

c-2-3- Méthode colorimétrique : Diazocopulation : (Alain V et Alain B, 2005)
(Frejaville JP, et coll, 1975)

L'hydrolyse acide et à chaud provoque chez certaines BZD l'ouverture du cycle diazépinique et la formation d'une phénone présentant une fonction aminée.

Ainsi L'hydrolyse chlorhydrique en 2-amino 5-chloro benzophénone peut servir facilement à la mise en évidence du groupe BZD dans les liquides biologiques.

Cette amine aromatique formée est extractible par les solvants organiques, susceptible d'être diazotée et copulée (réaction de diazocopulation) avec le chlorhydrate de naphthyl-éthylène diamine (méthode de Braton -Marshall). Une réaction positive se traduit par l'apparition d'une coloration rose violacée se développant lentement (plus rapidement à chaud).

Notant que : Diazocopulation est une méthode qui permet l'identification des BZD et leur dosage.

Remarque : dans le cas du diazépam, l'hydrolyse donne une amine secondaire, mais son principal métabolite est le N-déméthyl-diazépam hydrolysable lui, en 2-amino 5-chloro benzophénone.

Avantages et limites :

- C'est une méthode qui permet à la fois la caractérisation et le dosage.
- Seuil de quantification élevé 50 µg/ml.
- Réaction croisée avec autres molécules diazocopulables : paracétamol.
- BZD non diazocopulables : diazépam, tetrazépam.

c-3- Dosage :

De nombreuses techniques de quantification des BZD dans les milieux biologiques font appel à la diazocopulation, la chromatographie en phase gazeuse (CPG) ou la chromatographie liquide haute performance (HPLC) et peuvent être utilisées à la fois pour rechercher, identifier et mesurer la concentration de la ou les BZD en cause. Si l'usage de ces technologies est possible dans le cadre d'un dépistage toxicologique, leur mise en œuvre reste lourde comparativement à celle des techniques immunoenzymatiques.

c-3-1- Méthodes de dosage :

c-3-1-1- Méthode colorimétrique : Diazocopulation :

L'hydrolyse en 2-amino 5-chloro benzophénone, la diazotation et la copulation avec la naphthyl-éthylène diamine, décrites pour la mise en évidence des BZD (Voir partie précédente : identification après extraction), peuvent être appliquées à leur dosage par spectrophotométrie à 550nm. (Frejaville, et coll, 1975)

c-3-1-2- Méthode immuno-enzymatique :

Le dosage immunoenzymatique : (www.thermoscientific.com/diagnostics)

Principe :

C'est un dosage immuno-enzymatique homogène avec des réactifs liquides prêts à l'emploi. Ce dosage utilise un anticorps spécifique capable de détecter la majorité des BZD et leurs métabolites dans les urines. Ce dosage repose sur la compétition d'une drogue marquée à l'enzyme glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) et la drogue présente dans l'échantillon d'urine pour une quantité définie de sites de fixation de l'anticorps spécifique. En l'absence de médicament libre dans l'échantillon, le médicament marqué par l'enzyme est lié par l'anticorps spécifique et l'activité enzymatique est inhibée. Ce phénomène est à l'origine d'un lien entre la concentration médicamenteuse dans les urines et l'activité enzymatique. L'activité de l'enzyme G6PDH est déterminée par spectrophotométrie à 340 nm, en mesurant sa capacité à convertir le nicotinamide adénine di-nucléotide (NAD) en NADH.

Réactifs**- Réactif à base d'anticorps/substrat :**

Contient des anticorps anti-BZD poly clonaux de mouton, du glucose-6-phosphate (G6P) et du nicotinamide adénine di-nucléotide (NAD) en tampon Tris avec de l'azoture de sodium en guise de conservateur.

- Réactif à base de conjugué enzymatique :

Contient un dérivé de BZD marqué par le G6PDH en tampon Tris avec de l'azoture de sodium en guise de conservateur.

- Courbe d'étalonnage :

Il est possible d'obtenir une estimation approximative de la concentration de drogue dans les échantillons en traçant une courbe standard avec tous les étalons, puis en quantifiant les échantillons hors de cette courbe

Avantages : peu coûteux, rapide.

Limite :

- Un résultat positif à ce dosage indique seulement la présence de BZD et ne corrèle pas nécessairement avec l'étendue des effets physiologiques et psychologiques.

- Fournit uniquement un résultat d'analyse préliminaire. Une autre méthode chimique plus spécifique doit être employée pour obtenir un résultat d'analyse confirmé. La chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse (GC/MS) représente la méthode de confirmation privilégiée. Il faut adopter un point de vue clinique et émettre un jugement professionnel pour tout résultat d'analyse de toxicomanie, notamment lorsque les résultats préliminaires sont positifs.

- Ce test est conçu pour une utilisation avec des urines humaines uniquement.

c-3-1-3- Méthode chromatographique : (Hoizey G, et coll, 2000)**c-3-1-3-1- La chromatographie en phase gazeuse (CPG) :**

La CPG est une technique de séparation des molécules. Elle est utilisée pour repérer les substances qui composent un mélange gazeux ou susceptibles de le devenir sans décomposition par chauffage.

Principe :

Les éléments gazeux ou volatils d'un échantillon sont placés dans un injecteur. Ils vont ensuite être emportés (phase mobile) par un gaz porteur qui va les amener dans la phase stationnaire pour qu'ils y soient séparés. Il s'agit bien souvent d'un liquide ou d'un solide. Plus un élément a de l'affinité à la phase stationnaire, plus il prendra de temps pour sortir de la colonne de chromatographie. Les éléments peuvent être identifiés mais aussi quantifiés.

Méthode :

La CPG, couplée à un détecteur à capture d'électron (CPG-CE), à un détecteur azote-phosphore (CPG-NPD) ou à un spectromètre de masse (CPG-SM), permet la quantification de faibles concentrations de BZD et de leurs métabolites dans les liquides biologiques.

La CPG-SM, utilisé en mode impact électronique ou ionisation chimique, offre le double avantage de la quantification et de l'identification formelle des BZD avec une limite de détection souvent basse. Il faut rappeler que le seuil de détection doit correspondre à des concentrations au mieux sub-thérapeutiques et qu'il est superflu dans un contexte toxicologique non médico-légal de chercher à atteindre des limites encore plus faibles. De plus, l'emploi de la CPG pose un certain nombre de problèmes liés principalement à la thermolabilité de la plupart des BZD qui se dégradent rapidement en l'absence d'une dérivation préalable. Or, cette étape, souvent longue et délicate, n'est que peu adaptée à l'analyse toxicologique d'urgence. En dépit de ces difficultés, la CPG-SM reste une méthode intéressante lorsqu'il s'agit de confirmer un diagnostic ambigu.

c-3-1-3-2- La chromatographie liquide haute performance (HPLC)**Principe :**

La HPLC est une forme de chromatographie à colonne qui pompe un mélange d'échantillons ou un analyte dans un solvant (aussi appelé phase mobile) à une pression élevée à travers une colonne avec une garniture chromatographique (phase stationnaire).

La HPLC a la possibilité de séparer et d'identifier les composés qui sont présents dans tout échantillon qui peuvent être dissous dans un liquide en concentrations infimes de l'ordre de parties par millier. Cette versatilité permet d'utiliser la HPLC dans une variété d'applications industrielles et scientifiques comme les produits pharmaceutiques, l'environnement, la médecine légale et les produits chimiques.

Le temps de rétention d'échantillon varie selon l'interaction entre la phase stationnaire, les molécules étant analysées et le ou les solvants utilisés. À mesure que l'échantillon passe à travers la colonne, il interagit entre les deux phases à des vitesses différentes, principalement à cause des polarités différentes des analytes.

Les analytes qui ont le moins d'interactions avec la phase stationnaire ou le plus d'interaction avec la phase mobile sortiront de la colonne plus rapidement.

Méthode :

La HPLC est certainement la technique de choix pour la détermination des concentrations sanguines et urinaires des BZD. Il existe actuellement plus de 40 méthodes dédiées à l'analyse des BZD par HPLC publiées depuis 1992. Comparativement aux méthodes par CPG, les techniques HPLC n'exposent pas les molécules à une dégradation thermique et permettent ainsi de s'affranchir des réactions de dérivatisation. Une seule étape de préparation des échantillons (extraction liquide-liquide ou en phase solide) est généralement suffisante et certaines techniques utilisent une préparation en ligne des échantillons. Si la détection par spectrométrie UV est la plus utilisée, le couplage avec la spectrométrie de masse (HPLC-SM ou SM-SM) constitue la méthode de choix pour l'identification et la quantification des BZD.

Cette méthode offre, outre sa grande spécificité, un niveau de détection particulièrement intéressant pour la caractérisation et le dosage de BZD dont les concentrations circulantes sont faibles (flunitrazepam et triazolam). De plus, l'automatisation des procédures d'extraction, notamment en phase solide, permet généralement l'analyse dans un temps très court (5 à 10 minutes), compatible avec l'urgence.

c-3-1-4- L'électrophorèse capillaire (EC) : (Hoizey G, et coll, 2000)

L'EC est une technique d'analyse qui permet d'identifier et de quantifier des espèces chimiques dans des mélanges inconnus. Les composés du mélange sont injectés dans un tube de silice vierge et sont séparés des uns des autres dans un électrolyte de séparation (la plupart du temps un tampon pH) sous un champ électrique grâce à leurs différences de mobilités. Ils sont ensuite détectés grâce à un détecteur placé la plupart du temps en fin de séparation.

Principe :

L'électrophorèse capillaire (EC) est une technique analytique miniaturisée qui s'est imposée depuis la fin des années 80 comme une alternative aux techniques chromatographiques. Elle permet la séparation de composés de diverses natures dans des capillaires le plus souvent en silice fondue sous un champ électrique grâce à leurs différences de mobilité.

Utilisation de L' EC et de ses variantes (chromatographie électrocinétique et chromatographie électrocinétique micellaire) est également possible en raison notamment de la simplicité de leur mise en œuvre, du degré d'automatisation offert et de la possibilité d'injecter directement l'échantillon biologique. Cependant, les difficultés inhérentes à la définition des conditions optimales de séparation des molécules rendent actuellement difficile l'exploitation en routine de cette technique.

c-3-2- Interprétation des résultats : (Alain V et Alain B, 2005)

L'interprétation des résultats obtenus, notamment sur le sang total ou le plasma, est toujours délicate.

Tout d'abord les concentrations qualifiées de « thérapeutiques » ou de « toxiques » sont dépendantes de la BZD en cause. Ainsi pour le diazépam, elles sont respectivement de 0,15 à 1 mg/ml et ≥ 1 mg/ml ; pour le nordiazépam, elles sont respectivement de 0,07 à 1,8 mg/ml et ≥ 3 mg/ml. (Tableau 09)

Tableau N° 09 : Quelques données toxicocinétiques des BZD

Composés	Concentrations plasmatiques (mg/ml)		Métabolites actifs
	Thérapeutique	mortelle	
Diazépam	0,15 - 1	5 - 30	Nordazépam Oxazépam
Bromazépam	0,1 - 0,17	1,4 - 6,4	3-hydroxy-bromazépam
Flunitrazépam	0.006 - 0.02	/	Déméthyl-flunitrazépam Hydroxy-flunitrazépam
Nitrazépam	0,03 - 0,08	0,5 - 5,2	
Témazépam	0,02 - 0,8	4 - 9	Oxazépam (mineur)
Alprazolam	0,02 - 0,1	0,12 - 2	α -hydroxy-alprazolam
Triazolam	0,002 - 0,01	0,01 - 0,22	1-hydroxy-triazolam
Clonazépam	0,01 - 0,07	/	/
Clorazéate	Cfnordazepam	/	Nordazépam Oxazépam
Clotiazépam	0,1 - 0,3		Déméthyl-clotiazépam Hydroxy-clotiazépam
Loflazéate D'éthyle	0,05 - 0,3	/	Décarbéthoxy et 3-hydroxy-carbéthoxy dérivés
Loprazolam	0,002 - 0,01		Loprazolam-N-oxyde
Midazolam	0,06 - 0,35	/	α -hydroxy-midazolam
Nordazépam	0,07 - 1,8	/	Oxazépam
Oxazépam	0,15 - 1,4	0,4 - 6,1	
Prazépam	/	/	Nordazépam 3-hydroxy-prazépam Oxazépam
Tétrazépam	0,4 - 0,7		Déméthyl-tétrazépam
Lorazépam	0,02 - 0,2	2,8	
Chlordiazépoxyde	0.5-1.6	26	Nordazépam Oxazépam

De plus, les concentrations « circulantes » ne sont pas corrélées de façon évidente avec la gravité de l'intoxication. Il faut aussi tenir compte des métabolites « circulants » et de leurs potentialités d'activité et de toxicité. Par ailleurs, un même métabolite peut être issu de plusieurs BZD ; ainsi, le désméthyldiazépam (nordiazépam) peut provenir du nordiazépam lui-même, du diazépam, du prazépam, du clorazépate dipotassique (ce composé se transforme rapidement en nordiazépam dans le milieu acide de l'estomac) ou du chlórdiazépoxyde.

Enfin, il ne faut pas oublier de prendre en considération les médicaments et/ou autres xénobiotiques qui peuvent également avoir participé à la survenue de l'intoxication.

IV- TRAITEMENT ET LUTTE CONTRE LE MESUSAGE DES BENZODIAZEPINES

IV-1- Traitement de l'intoxication :

IV-1-1- Traitement de l'intoxication aigue :

A dose infratoxique et en l'absence de signes de gravité, une surveillance à domicile est suffisante. Une hospitalisation est indispensable en cas d'ingestion d'une dose toxique ou en présence de signes de gravité. Ces derniers dépendent de la dose ingérée, de l'état clinique et du délai écoulé entre l'ingestion du toxique et la découverte du patient. La prise en charge initiale est symptomatique et doit assurer en priorité la protection des voies aériennes impliquant une assistance ventilatoire appropriée. (Hoizeya G, et coll, 2000)

IV-1-1-1- Traitement symptomatique :

Le traitement symptomatique est suffisant dans la majorité des cas, les mesures de soutien comprennent l'observation des signes vitaux, en particulier l'état de respiration. Elles doivent être mises en place avant l'administration d'un antagoniste des BZD afin de protéger le patient à la fois des effets de sevrage et des complications possibles découlant de la BZD.

Une surveillance neurologique et cardiorespiratoire est généralement suffisante. Les patients inconscients reçoivent habituellement un apport glucosé et d'électrolytes par voie veineuse au cours des 24 heures suivant l'intoxication.

En cas de dépression respiratoire sévère, le traitement consiste généralement à une intubation trachéale et une ventilation assistée. Il est habituellement de courte durée sauf en cas d'intoxication grave avec association à d'autres psychotropes ou à de l'alcool, ou chez des sujets âgés. Un état comateux contraint à l'intubation orotrachéale et à la ventilation assistée. (Zetlaoui P, et coll, 2004) (Hoizey G, et coll, 2000)

L'hypotension est corrigée avec le remplacement des liquides, bien que les catécholamines tels que la noradrénaline ou la dopamine peut être nécessaire pour augmenter la pression artérielle. La bradycardie est traitée avec l'atropine ou une infusion de noradrénaline pour augmenter la circulation coronaire sanguine et le rythme cardiaque. (Descotes J, et coll, 1992)

IV-1-1-2- Traitement évacuateur :

- **Lavage gastrique (LG) :** En raison de la toxicité modérée des BZD, le LG n'est pas systématique et ne sera effectué qu'en cas de prise récente d'une quantité élevée de médicament et/ou d'une symptomatologie sévère. Il est habituellement suivi de l'administration orale d'une dose de **charbon activé** (40 à 50 g) limitant ou évitant la résorption digestive de la BZD. (Hoizey G, et coll, 2000)

- **Entéro dialyse :** Est indiquée dans des cas exceptionnels pour les BZD à demi-vie très longue. Elle consiste à donner des doses multiples de charbon activé dans le but de diminuer l'absorption digestive du médicament dans l'intestin grêle ou d'éliminer ce qui a été déjà absorbé.

- La diurèse osmotique neutre peut faciliter l'élimination.

IV-1-1-3- Traitement spécifique :

Le traitement antidotique repose sur le flumazénil (ANEXATE®) : C'est un antagoniste pur et spécifique des BZD au niveau des récepteurs cérébraux, sans effet pharmacologique. Forme injectable : Ampoules de 5ml [0,5 mg] ou de 10ml [1mg]. L'administration se fait par injections successives de 0.2 à 0.3 mg IV pour l'adulte ou 10 µg/kg pour l'enfant, jusqu'à la levée de la dépression respiratoire, et réveil du patient.

Flumazénil (ANEXATE®)

La courte durée d'action (20 à 30 min) impose le plus souvent des réinjections successives ou une perfusion continue (0,5 à 1 mg/h) afin d'éviter le réendormissement ; en effet, il est important d'insister sur le fait que le flumazénil, antagoniste spécifique, ne modifie en rien la cinétique d'élimination des BZD. Il présente une bonne tolérance, à part des quelques nausées et vomissements. (Baud FJ, et coll, 1992) (Danel V, Barriot P, 2000)

Le flumazénil est contre indiqué en cas d'antécédent de comitialité ou association avec des médicaments convulsivants (notamment les antidépresseurs tricycliques). En effet, lors d'une prise associée d'antidépresseurs tricycliques, il existe un risque réel de convulsions immédiates et/ou de majoration des signes de délire anticholinergique au réveil, par suppression de l'effet protecteur des BZD. (Danel V, Barriot P, 2000)

IV-1-2- Traitement de l'intoxication chronique :

❖ Lutte contre la dépendance :

Le traitement contre la dépendance aux BZD débute par la collecte d'informations relatives au patient. Le moment le plus déterminant du diagnostic est celui où les experts déterminent ce qui pousse le patient à vouloir consommer de la drogue et à quel moment ce dernier a commencé à consommer des BZD. Il existe deux catégories de patients pouvant souffrir de dépendance aux BZD :

- Les patients souffrant déjà de troubles mentaux et ayant une tendance à paniquer, à tendance phobique, à souffrir de névrose, de dépression, de troubles émotionnels, mais qui n'ont jamais connu la dépendance à la drogue.
- Les patients qui ont déjà expérimenté d'autres substances addictives et ayant déjà utilisé des BZD, soit dans le but de renforcer les effets d'autres drogues ou de l'alcool, soit dans le but de réduire les symptômes de manques provoqués par ces substances. Les patients de cette catégorie sont souvent caractérisés par une addiction à différentes drogues, et ayant déjà souffert de troubles des organes et de troubles mentaux dus à la consommation de ces drogues.

Le phénomène de dépendance aux BZD est un facteur important démontrant la limite dans l'utilisation de ces molécules :

➤ Au niveau du sevrage :

Le traitement par BZD sur une courte période (quelques jours) paraît être le moyen le plus sûr pour limiter l'apparition d'un syndrome de sevrage : action en amont en limitant les prescriptions. Il est important de mieux informer les prescripteurs et les usagers

du développement éventuel d'un syndrome de sevrage avec les médicaments BZD afin d'éviter la chronicité de ces prescriptions.

L'arrêt de ces médicaments, surtout lorsque l'utilisation de la molécule a été prolongée, nécessite impérativement un suivi médical étroit.

1- Protocoles d'arrêt des BZD :

1-1- Diminution de la dose :

Avant de commencer un protocole d'arrêt des BZD, il faut évaluer les attentes du patient face au fait de continuer ou d'arrêter la médication car des attentes pessimistes sont un facteur de risque d'échec de ce protocole. L'arrêt se fera progressivement sur plusieurs semaines (jusqu'à 16 semaines). (Kieron OC, François H, 2003)

Il existe plusieurs protocoles : diminution de 10% tous les 3 jours, diminution de 25% chaque semaine, diminution de 1/4 de comprimé chaque semaine, ou encore diminution de 1/3 ou de 1/2 de la dose totale chaque semaine. (Carrere, 2005)

1-2- Substitution de la BZD :

♦ **Par BZD à demi-vie ($T_{1/2}$) longue :** Le seul protocole ayant démontré une efficacité dans le syndrome de sevrage est la substitution de la BZD utilisée par d'autres qui ont une demi-vie ($T_{1/2}$) longue (Diazépam), suivi d'une diminution progressive des posologies par paliers de 25%.

♦ **Par l'hydroxyzine (Atarax[®]) :** La substitution des BZD (Lorazépam) par de l'hydroxyzine à la dose de 50 mg pendant 2 mois a permis une diminution des symptômes de manifestation du sevrage et une réduction de l'anxiété. L'avantage de cette molécule est qu'elle ne provoque aucune accoutumance. (Lemoine P, et coll, 1997)

♦ **Par la carbamazépine (Tégréto[®]) :** Cette molécule semble avoir prouvé son efficacité dans plusieurs études. En effet, cette molécule a un effet favorable bien déterminé sur le sevrage que la buspirone et l'imipramine. De plus elle ne présente aucun risque de dépendance. (Pellissolo A, et coll, 1994)

♦ **Par l'acide valproïque (Dépakine[®]) :** La substitution de la BZD par des molécules anti-convulsivantes pourrait être un moyen de prévenir le syndrome de sevrage. (Briot M, 2006)

Le traitement des comorbidités est d'une importance capitale, encore plus durant le sevrage. En effet, la consommation chronique de BZD n'est pas un reflet d'une dépendance physique et psychologique à ces molécules mais reflète souvent l'existence d'une pathologie sous-jacente nécessitant un traitement spécifique au long cours. Les personnes sevrées à ces médicaments replongent dans la dépendance non pas parce que la dépendance est forte mais parce que les symptômes de la pathologie sous-jacente ne sont pas traités. (Hernandez S, 2001)

2- Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) dans le sevrage :

Les TCC sont des psychothérapies visant à amener un individu à modifier son comportement pathologique dans le but de mieux appréhender les situations anxigènes. (Auteur nm, 2004)

IV-2- Lutte contre le mésusage :

IV-2-1- Les dérives d'utilisation des BZD :

a) Définitions des principales dérives d'utilisation :

• **Le mésusage** : C'est une mauvaise utilisation des recommandations du résumé des caractéristiques du produit :

- En prenant le médicament par une autre voie d'administration.
- En prenant le médicament à des doses supérieures ou pendant un temps plus long que recommandé.

D'après le Dr HABIBACH, maître-assistant en psychiatrie à l'hôpital Frantz Fanon à Blida, les patients mésusent les BZD hypnotiques et anxiolytiques soit en augmentant la dose, soit en augmentant la durée de traitement, soit en augmentant le nombre de prise par jour. Ce mésusage était en général associé à la consommation importante d'alcool ou de drogue (cannabis).

• **L'abus** : Est définie, par l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente, d'une ou plusieurs substances psychoactives ayant des conséquences préjudiciables à la santé physique ou psychique. (<http://www.legifrance.gouv.fr>)

• **L'usage détourné** : C'est l'utilisation volontaire à des fins :

- Récréatives : perceptions, sensations, humeur, conscience.
- D'amélioration des performances physiques ou intellectuelles.
- De soumission chimique : accomplir un acte délictuel ou criminel. (Valleur M, et coll, 2006)

b) Conséquences de la consommation non thérapeutique des BZD : (Valleur M, et coll, 2006)

b-1- L'abus qui, peut entraîner une ou plusieurs des manifestations suivantes :

- Utilisation répétée d'une substance conduisant à l'**incapacité de remplir des obligations majeures**, au travail, à l'école, ou à la maison (par exemple, absences répétées, mauvaise performance au travail, négligence des tâches ménagères...etc.).
- Utilisation répétée d'une substance dans des situations où cela peut être **physiquement dangereux** (par exemple, lors de la conduite d'une voiture alors que la personne est sous l'influence de la substance).
- **Problèmes judiciaires** répétés liés à l'utilisation d'une substance (par exemple, arrestations pour comportement anormal en rapport avec l'utilisation de la substance).
- Utilisation de la substance malgré des **problèmes interpersonnels ou sociaux**, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par les effets de la substance (par exemple, dispute avec le conjoint à propos des conséquences de l'intoxication, bagarres).

b-2- Des complications psychiatriques peuvent survenir suite à la consommation des BZD :

- Syndromes confusionnels.
- Etats dépressifs.
- Psychoses aiguës : troubles de la pensée, troubles cognitifs et phénomènes hallucinatoires.

b-3- Une des conséquences délétères de la prise de médicaments en quantités supérieures aux doses thérapeutiques est **l'intoxication**. (Voir chapitre III toxicités des BZD)

b-4- Les BZD peuvent 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.

Ainsi, la prise de BZD permet au sujet de se livrer à des actes qu'il oublie au fur et à mesure qu'il les commet. (Valleur M, et coll, 2006)

c) Impact sur la santé publique :

Les BZD deviennent de plus en plus banalisées de la part du personnel soignant mais aussi du côté des patients. Elles sont considérées par les patients comme relativement « sûres » et « peu dangereuses ».

Il est évident que les BZD posent un problème de santé publique, 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). (Lechevallier N, 2003)

Les BZD, fréquemment consommées au long cours, constituent le traitement le plus utilisé en cas d'anxiété et d'insomnie, malgré les mises en garde de la communauté scientifique ces dix dernières années qui recommandent une prise de courte durée ou ponctuelle pour éviter le développement d'une tolérance, d'une pharmacodépendance ou de syndrome de sevrage. Les BZD soulagent de multiples maux mais participent aussi à un nombre croissant de toxicomanies.

Le choix qui se porte sur les BZD 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.

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. (<http://www.sante.gouv.fr>, 2012)

Selon l'office national de lutte contre la drogue et la toxicomanie (ONLCDT), le constat d'une consommation élevée des BZD en Algérie sans en connaître la justification exacte, l'observation des conséquences délétères de ces médicaments sur les individus ayant

un impact sur la collectivité (accidents, chutes, dépendance, toxicomanie,...) comparé à leur faible efficacité individuelle conduit à conclure à un effet potentiellement négatif de ces médicaments sur la santé publique.

IV-2-2- 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** : Établissement 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'Evaluation 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, arrête les priorités et répartit 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 :**

- **Grands axes de la stratégie de mise en application du PDN de prévention et de lutte contre la drogue et la toxicomanie :** (Annexe VIII)

- ❖ **Premier axe : Révision de la législation nationale ayant trait au domaine des drogues**

- Mettre la législation nationale sur les stupéfiants et les substances psychotropes en conformité avec les conventions internationales auxquelles a adhéré l'Algérie et en adéquation avec les nouvelles exigences de lutte: 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 exécutif 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 et à la répression de l'usage et du trafic illicites de stupéfiants et de substances psychotropes.

- **Décret exécutif n° 07-230 du 15 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.

- Elever de manière très substantielle les peines d'amende.

- Recours aux procédures spéciales (enquête sur la base des textes incriminant le blanchiment de l'argent de la drogue).

⇒ Prévoir un dispositif juridique et réglementaire qui permet de mieux contrôler le domaine des drogues licites, de la fabrication à la consommation, en passant par toutes les autres phases en particulier la vente dans les officines pharmaceutiques et leur utilisation au sein des établissements hospitaliers.

⇒ Réglementer les procédures d'incinération des drogues et des substances psychotropes.

❖ Deuxième axe : L'information, l'éducation, la communication

⇒ Développer les alternatives à la drogue par le truchement des activités de loisir tel que le sport et la culture, notamment dans les milieux extra scolaires et même dans le milieu carcéral.

⇒ Sensibiliser les pouvoirs publics et les médias.

⇒ Intégrer l'école et les mosquées dans les actions de sensibilisation contre les stupéfiants.

⇒ Entreprendre des études et des enquêtes sur les besoins des jeunes et leurs attitudes pratiques en matière de consommation de drogues.

⇒ Recenser les différents types de drogues qui circulent sur notre territoire.

⇒ Déterminer les types de populations concernées du point de vue de leur tranche d'âge et de leur répartition géographique.

⇒ La création d'une banque de données et d'un fichier national renfermant toutes les informations relatives au phénomène de la drogue sur la base de fiches uniformes des services de lutte.

⇒ Organiser des manifestations d'information et de sensibilisation (semaines d'information) dans les milieux fréquentés par les jeunes, avec tous les supports d'information requis (établissement scolaires et universitaires, maisons de jeunes, centres culturels ...etc.).

⇒ Améliorer la formation des personnels de santé scolaire et universitaire et les spécialiser dans le domaine.

⇒ Organiser le dépistage précoce des jeunes à risque.

❖ Troisième axe : Mécanismes de coordination nationale

⇒ Répartition des tâches prévues dans le PDN entre tous les secteurs en fonction des prérogatives de chacun d'eux.

⇒ Echange d'information régulière entre les secteurs concernés sur la base de documents uniformes répondant à une utilisation précise.

⇒ Organiser des rencontres de concertation entre les cadres et les spécialistes de tous les secteurs pour échanger leurs expériences, leurs appréciations et coordonner leurs activités.

⇒ Elaborer des programmes d'action conjointement avec le mouvement associatif s'intéressant à la lutte contre la drogue et la toxicomanie et l'encourager à étendre ses activités à tous les milieux et à tous les espaces.

❖ Quatrième axe : Développement des capacités de lutte

- Réduction de l'offre illicite de drogues :

⇒ Le renforcement des services de lutte dans les grands centres urbains en moyens matériels et humains.

⇒ La multiplication des brigades spécialisées au niveau des frontières pour un meilleur contrôle.

⇒ Le développement des capacités et du niveau de formation des ressources humaines spécialisées.

⇒ La formation des experts et des spécialistes en la matière, toutes catégories confondues, en particulier les magistrats.

⇒ La formation et le perfectionnement de formateurs au niveau des établissements de formations spécialisées.

⇒ La dotation des personnels spécialisés en moyens et équipements spécifiques :

a) Matériel informatique.

b) Moyens de transports modernes et adaptés.

c) Unités de laboratoires scientifiques mobiles pour l'analyse des drogues.

- Réduction de la demande illicite de drogues :

⇒ La création de centres de soins et de prévention au sein de l'établissement hospitalier.

⇒ Assurer une prise en charge adéquate du toxicomane récidiviste du fait qu'il nécessite une priorité de soins tant médicaux que psychologiques, étant donné son accoutumance à la drogue.

⇒ Assurer la gestion rigoureuse des stupéfiants et des psychotropes au niveau des stocks des pharmacies et des établissements hospitaliers.

⇒ Améliorer la formation des prescripteurs et des personnels spécialisés dans la prise en charge des toxicomanes.

⇒ La multiplication des antennes d'écoute médico-psycho-social.

❖ Cinquième axe : Renforcement de la coopération bilatérale et multilatérale

- Au plan bilatéral :

Développer la coopération en matière de lutte contre le trafic de drogue et initier une nouvelle approche en matière de coopération policière avec les pays voisins, en vue d'un échange d'informations en temps réel entre les services spécialisés qui doivent recourir à l'établissement et au maintien des canaux de communication, par la création de contact et la désignation d'officiers de liaison.

- Au plan sous régional :

La coopération sous régionale dans ce domaine ne peut donner de résultats que dans le cadre d'une prise de conscience collective et d'une volonté politique partagée.

La ligue arabe offre beaucoup d'opportunités pour une action commune, notamment au sein des structures du Conseil des Ministres de l'Intérieur Arabes.

- Au plan régional :

- ⇨ La création d'un observatoire Africaine des drogues.
- ⇨ La collecte des données selon des méthodes uniformisées.
- ⇨ L'accès aux nouvelles techniques de lutte anti-drogue au niveau aéroportuaire.

- Au plan international :

- ⇨ Développer la coopération directe et régulière entre les structures chargées de la lutte anti-drogue par l'échange d'informations et d'expérience.
- ⇨ S'appuyer sur la contribution des institutions internationales pour le renforcement des moyens des services de lutte en terme de formation et de moyens.
- ⇨ Solliciter le soutien de toutes les institutions concernées pour la mise en place de l'ONLCDT.
- ⇨ Développer la coopération judiciaire internationale notamment par la formation de magistrats spécialisés dans le traitement des dossiers de trafic de drogue.

IV-2-3- Lutte contre le mésusage des BZD :

IV-2-3-1- Actions sur la prescription :

IV-2-3-1-1- Prévention primaire :

Elle consiste à limiter le nombre de sujets débutant un usage des BZD. Il serait intéressant d'essayer de diminuer l'incidence des pathologies anxieuses en agissant sur les différentes étiologies de ces pathologies. Le problème est qu'il n'y a pas aujourd'hui d'étiologie spécifique et prouvée sur laquelle on peut avoir une influence, c'est-à-dire qui est modifiable. (Briot M, 2006)

En effet, les professionnels de santé ne peuvent avoir d'impact sur les conditions de vie familiale, les ressources financières, les conditions de travail qui sont autant d'éléments potentiellement anxiogènes pouvant être des facteurs de la pathologie anxieuse. Les professionnels de santé peuvent par contre accompagner les personnes dites « fragiles » en leur proposant un cadre d'écoute, de conseils (orientation vers un spécialiste), pouvant éventuellement permettre de mettre un frein à cette descente vers l'anxiété. (Roche MC, 2005)

► **Eviter la primo-prescription :** Des symptômes anxieux n'impliquent pas automatiquement un traitement par BZD. En effet, il serait intéressant de limiter les prescriptions de BZD anxiolytiques aux personnes dont les symptômes anxieux sont importants. Il existe des alternatives pour l'anxiété légère, molécules ne provoquant pas de pharmacodépendance.

Si l'on réservait les BZD pour des cas plus sévères qu'une anxiété légère, on diminuerait le nombre de personnes risquant de prendre des BZD de façon chronique alors que ces molécules ne sont pas forcément nécessaires dans la prise en charge de la pathologie concernée. (<http://www.centrespharmacodependance.net>, 2009)

Le risque de développer une dépendance étant élevé, le prescripteur devrait pouvoir répondre à trois questions avant de débiter un traitement par BZD :

- Le diagnostic correspond-il aux indications de ces médicaments ?
- Les symptômes sont-ils continus ou ponctuels ?
- Y a-t-il d'autres médicaments associés ?

Il paraît important de ne pas associer une première expression d'un mal être à une première solution d'ordre médicamenteuse. Les choix de première prise en charge devraient passer par la notion d'écoute et de prise de conscience du mal être. Si on ne peut l'éviter, le cadre de prescription doit être strict et défini de manière très précise. (Landry P, et coll, 2008)

- **Alternatives à la prescription des BZD :** Les risques de dépendance, de sevrage et d'effet rebond ont contribué à la recherche d'alternatives thérapeutiques :

a) Médicamenteuses :

a-1- Alternatives médicamenteuses non allopathiques :

Phytothérapie : Elle est plutôt indiquée dans les formes légères d'anxiété et les troubles du sommeil. Nous pouvons citer la passiflore, l'aubépine ou la valériane. Pendant longtemps, les médecins prescripteurs ont eu recours à ces alternatives plutôt qu'à des psychotropes plus à risque comme les BZD.

a-2- Alternatives médicamenteuses allopathiques :

- **Buspirone (BUSPAR®) :** Agoniste partiel des récepteurs 5-HT_{1A}. Elle exerce un effet anxiolytique en agissant sur les symptômes psychiques de l'anxiété. Son délai d'action est de une à trois semaines. C'est le seul anxiolytique ayant l'AMM dans le traitement du TAG et n'agissant pas sur les récepteurs GABA-A aux BZD.

La substitution de BZD par cette molécule implique son introduction 15 jours avant le début du sevrage de la BZD. Les avantages de cette molécule sont l'absence d'effet rebond à l'arrêt du traitement, l'absence d'effets délétères avec l'alcool, et un effet sédatif moindre par rapport à celui des BZD. Les phénomènes de dépendance ou de syndrome de sevrage n'ont pas été mis en évidence avec cette molécule. La posologie n'a pas besoin d'être divisée chez la personne âgée (cinétique non modifiée avec l'âge)

Néanmoins, l'efficacité est moindre en comparaison aux BZD et le délai d'action est plus long : plusieurs études suggèrent un effet anxiolytique inconstant. Cette molécule est intéressante mais peu prescrite. (<http://www.sfm.u.org>, 2001) (Briot M, 2006)

- **Paroxétine (DEROXAT[®]) et Escitalopram (SEROPLEX[®])** : Ce sont des antidépresseurs ISRS. Le délai d'action est de trois semaines. L'introduction et l'arrêt du traitement doivent être progressifs. (CBIP, 2008)

- **Venlafaxine libération prolongée (EFFEXOR LP[®])** : C'est un antidépresseur IRSNa. Cette molécule est efficace sur les signes psychiques de l'anxiété, mais cela est valable pour des traitements relativement longs. Le délai d'action est d'une à trois semaines. Son efficacité augmente avec la durée du traitement et on obtient un effet maximum passé les huit premières semaines de prise (efficacité plus grande à la 28^{ème} semaine par rapport à la 8^{ème} semaine). L'arrêt du traitement doit être progressif. (CBIP, 2008)

- **Duloxétine (CYMBALTA[®])** : C'est un antidépresseur inhibiteur de la recapture de sérotonine sodique (IRSNa) en attente d'évaluation à long terme. Cette molécule a néanmoins obtenu une AMM dans le traitement du TAG. Attention toutefois car ce médicament est contre-indiqué chez l'insuffisant hépatique.

- **Prégabaline (LYRICA[®])** : Est en attente d'évaluation à long terme mais cet anti-épileptique a obtenu une AMM dans le traitement du TAG chez l'adulte. Son efficacité a été démontrée à court terme dans le TAG. (CBIP, 2008)

b) Non médicamenteuses (Psychothérapies) : Les psychothérapies sont des méthodes thérapeutiques faisant uniquement appel à des moyens psychologiques afin de traiter les troubles psychiques ou somatiques. (CBIP, 2008) (<http://www.sfm.u.org>, 2001)

IV-2-3-1-2- Prévention secondaire :

Elle consiste à réduire la durée d'exposition aux BZD des sujets déjà usagers (cas prévalent). Cette prévention a pour but de travailler sur le dépistage et le traitement le plus précocement possible dans le but d'en réduire la prévalence des cas.

Les campagnes d'information grand public pourraient également être un bon moyen de lutter dans le but de diminuer cette prévalence : l'éducation thérapeutique concernant les pathologies psychiatriques doit être développée par le biais de campagnes d'informations du grand public comme celle des antibiotiques par exemple « les antibiotiques, c'est pas automatique ! ». Aucune campagne de ce genre sur ce thème n'a été menée pour l'instant.

Il serait très utile de développer des suivis pour évaluer l'impact des mesures actuelles restrictives en ce qui concerne la prescription et la délivrance des BZD pour en mesurer l'impact sur le court et long terme. Ces résultats permettraient de mieux situer les problèmes et d'y apporter des solutions ciblées. (Briot M, 2006)

► Si la primo-prescription est nécessaire, il y a des règles à suivre :

- Respect des conditions fixées par l'AMM.
- Doses minimales efficaces.
- Durée de traitement limitée à 3 mois pour les anxiolytiques et à 1 mois pour les hypnotiques (de l'initiation à l'arrêt total).
- Pas de reconduction systématique de prescription.

- Arrêt progressif par diminution des doses.
- Eviter de l'associer à d'autres substance psychoactives (médicamenteuses ou non) il n'y a pas lieu d'associer 2 anxiolytiques ou 2 hypnotiques ensemble.
- Eviter les primo-prescriptions aux patients ayant des antécédents de toxicomanie, de pharmacodépendance.
- Expliquer que le traitement est symptomatique et se prend à la demande.

Mais ces informations doivent également être rappelées par le pharmacien dispensateur. En effet, le pharmacien a un rôle important à jouer dans cette prise en charge : l'explication du traitement au patient, des effets positifs et négatifs de ces médicaments, ainsi que l'aide au sevrage sont autant de points sur lesquels le pharmacien est bien placé pour aider le patient. Il a un rôle d'écoute sur le long terme et peut accompagner le patient dans un meilleur vécu de sa pathologie et de son traitement, en complément du médecin.

En ce qui concerne la personne âgée, les recommandations stipulent que lorsqu'un traitement par BZD ou apparenté est indiqué, le choix de la molécule est important. En effet, il faut privilégier une BZD à demi-vie courte (moins de 20 heures), sans métabolite actif, ce qui permet de limiter le risque d'accumulation fortement présent chez les personnes âgées étant donné les insuffisances rénales et hépatiques physiologiques. (HAS, 2008)

IV-2-3-2- Rôle du pharmacien : (ANSM, 2013) (Briot M, 2006)

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 ayant un rôle de soignant au même titre que le prescripteur.

Les institutions nationales de lutte contre la drogue tentent de sensibiliser l'ensemble du corps médical sur les modalités d'une meilleure prise en charge globale de l'anxiété et de l'insomnie, en évitant le recours systématique à une prise médicamenteuse. Les conseils « généraux » et différentes recommandations sont parfois difficiles à appliquer, notamment chez les personnes âgées ayant développées une dépendance physique ou psychique à leur dose journalière.

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 adaptée à la compréhension du patient.

Lors de la prise en charge médicamenteuse de l'anxiété et des troubles du sommeil, le pharmacien pourra rassurer le patient sur l'apparition de ces troubles et sur leur résolution. Certains événements de la vie professionnelle ou personnelle peuvent être à l'origine d'anxiété et d'insomnie. Cependant l'approche médicamenteuse n'est pas la seule solution.

Dans le cas des BZD, les conseils hygiéno-diététiques associés à l'anxiété et aux troubles du sommeil doivent être rappelés.

Bien souvent, le non-respect de certains de ces conseils peut être à l'origine de l'accroissement de l'insomnie du patient. Ils permettent d'améliorer la prise en charge de ces troubles, d'éviter une prise quotidienne d'hypnotique et aide à leur diminution. Il faut en discuter avec le patient et voir ce qu'il est possible de modifier chez lui. Les objectifs de changement d'habitudes ou de comportement doivent bien sûr être réalisables pour la personne. Les conseils doivent être adaptés au patient afin qu'il se sente plus concerné et motivé à mettre en œuvre ces modifications au quotidien.

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 médicale.

Le pharmacien doit informer le patient qu'il doit bien respecter la posologie et la durée de traitement. Par exemple : Il faut signaler que l'ordonnance pour des BZD hypnotiques n'est pas renouvelable : un mois de traitement est suffisant pour traiter les troubles occasionnels du sommeil et il est préférable que la prescription initiale ne soit pas réitérée car la molécule hypnotique n'est utile que sur une courte durée.

La prévention passe par l'information des effets indésirables non systématiques mais non négligeables : réveils difficiles avec des maux de tête, somnolence diurne, baisse d'efficacité au travail, diminution de la concentration, et physiques et des fonctions psychomotrices qui peuvent apparaître rapidement. Toute apparition d'effets indésirables gênants nécessite une consultation chez le médecin prescripteur de la BZD afin de réévaluer le traitement. La somnolence diurne est souvent décrite comme problématique dans la vie quotidienne.

Un traitement par BZD est préférentiellement commencé de manière progressive. Il est important de préciser au patient qu'il ne doit pas augmenter de sa propre initiative la posologie initiale déterminée par le prescripteur.

Chez les personnes âgées, les insuffisants hépatiques, rénaux et respiratoires, la prise sera diminuée de moitié. Pour les sujets jeunes, en cas d'insomnie, la prise en charge s'orientera tout d'abord vers les règles de bonne hygiène de vie. Si ces mesures ne suffisent pas, une BZD peut être prescrite mais seulement en cas d'échec et pour une très courte durée d'utilisation.

Les conséquences de ces molécules sur la vigilance peuvent être dramatiques en termes d'accidents de la route, professionnels ou personnels. Pour les conducteurs de voitures et utilisateurs de machine, il faut leur signaler que les effets sédatifs des BZD peuvent se prolonger jusque dans la matinée. Il est formellement déconseillé de conduire un véhicule lors de la prise de BZD hypnotique car la somnolence engendrée est jugée trop dangereuse. Le pharmacien doit prendre le temps d'expliquer les différents effets des BZD sur la conduite automobile ainsi que leurs conséquences car le patient ne doit pas être un danger pour lui-même ni pour autrui.

Les BZD peuvent interagir avec d'autres médicaments ou substances. La prise d'alcool doit être évitée sous traitement du fait de la potentialisation de l'effet sédatif.

Il faudra être vigilant sur la prise d'autres médicaments pendant le traitement. Par exemple, un sirop antitussif à base d'antihistaminique (Oxoméazine) peut majorer la sédation et altérer la vigilance s'il est associé à la prise de BZD. D'autre part, la prise dans la même journée d'une BZD et d'un sirop antitussif à base de codéine (en vente libre) augmente le risque de dépression respiratoire.

En cas d'arrêt du traitement, il faut avertir le patient qu'il est possible que son sommeil soit altéré la nuit suivant l'arrêt. Malgré cela, il doit persister dans sa démarche d'arrêt de traitement pour éviter de devenir dépendant au médicament.

Il est important qu'un dialogue se fasse entre le patient et le pharmacien. Le patient doit pouvoir poser toutes les questions qui lui semblent nécessaires à la compréhension de son traitement. La disponibilité du pharmacien doit encourager le patient à venir le voir pour toutes les questions, événements ou observations en rapport avec son traitement.

La notion de dépendance doit être évoquée lors de la délivrance. Il faut expliquer au patient que la prise prolongée du traitement est un facteur favorisant. La dépendance est souvent diagnostiquée par un changement de comportement du patient face à la prise de BZD : posologie augmentée, renouvellement plus tôt que prévu, demande d'avance d'une boîte, sensation de mal être lorsqu'il ne le prend pas... Ces signes d'alertes doivent être évoqués avec le patient et être relevés par l'entourage familial et médical. Pour éviter cette dépendance, le patient doit avoir compris l'importance du respect strict du traitement.

La notion de tolérance doit également être abordée, lorsque le patient ressent une perte d'efficacité du produit, il doit en discuter avec son médecin ou son pharmacien.

Le syndrome de sevrage doit être mentionné afin que le patient comprenne qu'il ne doit jamais arrêter brusquement son traitement.

• **Déclaration des cas d'abus et de dépendance** : La lutte contre la pharmacodépendance passe par l'observation et la déclaration par les professionnels de santé des cas d'abus et de dépendance. Le dossier pharmaceutique est très utile en cas de déclaration car il permet au pharmacien d'avoir accès à l'historique des différentes prescriptions et délivrances de BZD. Cela permet de relever certaines anomalies caractéristiques d'abus ou de dépendance (plusieurs prescriptions avec des BZD prescrites par des docteurs différents, chevauchement de plusieurs ordonnances au niveau de la prescription et de la délivrance...etc.) Après entretien avec le patient, il est possible de mettre en avant ces incohérences.

La lutte contre la pharmacodépendance passe évidemment par la déclaration d'abus et de dépendance mais avant tout, par la prévention lors de la première délivrance de BZD. Le rôle d'information du pharmacien sur la pharmacodépendance est majeur pour éviter ce genre de cas.

Au-delà du rôle d'information et de prévention, le pharmacien doit assurer un suivi auprès de ses patients et doit les questionner sur les raisons de l'initiation, la poursuite ou la chronicité d'un traitement, sans se limiter à simplement dispenser les médicaments. Le pharmacien doit s'assurer que le patient connaît l'attitude à adopter en cas d'apparition d'effets indésirables, de surdosage ou encore de pertes d'efficacité du médicament.

Partie pratique

I- OBJECTIFS

Une analyse exhaustive de la situation épidémiologique actuelle sur la surconsommation des BZD en Algérie parait très difficile, vu le caractère limité des données récentes, or, il est primordial, devant tout problème de santé publique de bien décrire ses différentes composantes, afin de pouvoir traiter et prévenir son expansion. Et alors que, toute l'attention des autorités est focalisée sur la consommation du cannabis, tabac et alcool, une multitude de BZD, aux conséquences sanitaires et sociales désastreuses est en train d'envahir le marché noir des drogues et notre société par la même occasion, ainsi, et afin de mieux décrire ce nouveau fléau social et d'enrichir d'avantage nos banques de données, ce travail a été entrepris.

Les principaux objectifs de cette étude consistent à :

- Décrire les différents profils de consommation des BZD et des usagers dans notre pays, à savoir :
 - Le profil socioéconomique (lié aux usagers)
 - Le profil toxicologique (lié aux drogues consommées)
 - Le profil sanitaire (lié aux conséquences de la drogue sur ces usagers).
- Evaluer la soumission des patients usagers des BZD aux cures de sevrage.

II- MATERIELS ET METHODES

1- Lieu et période de l'étude :

Il s'agit d'une étude prospective réalisée sur une durée de trois mois (du mois de février au mois d'avril 2016), chez un échantillon particulier d'usagers suivant des cures de sevrage au centre de cure et de désintoxication (C.C.D), situé au niveau d'établissement hospitalier spécialisé (EHS) Frantz Fanon de Blida, ce centre est l'un des plus important et des plus anciens sur le territoire national, qui reçoit les patients vivant dans les wilaya du centre.

2- Population d'étude :

a) Concernant l'étude descriptive des différents profils de consommation des BZD et des usagers, notre population d'étude est composée d'un échantillon particulier d'usagers suivant des cures de sevrage au C.C.D de l'EHS Frantz fanon de Blida.

Notre échantillon final a compté 68 usagers algériens, sélectionnés à partir d'un échantillon plus large (n=82).

La stratégie de réduction de l'échantillon final consiste à ne retenir que :

- Les patients ayant déjà consommés les BZD ou étaient en cours de consommation de ces substances.
- Ayant pu s'exprimer sur toutes les dimensions de l'enquête.
- Les usagers présentant des comportements ou tenant des propos susceptible de rendre difficile la conduite des entretiens ont été exclus.

Parmi les 68 patients retenus, 26 étaient hospitalisés (en cours d'une cure de désintoxication) et 42 étaient suivi en ambulatoire, les consultations ont eu lieu trois fois par semaine (Dimanche, Mardi et Mercredi).

Les 68 patients étaient sous psychothérapie associant en fonction des cas, des neuroleptiques, des antidépresseurs ou des anticonvulsivants, leurs âge moyen est de $26,6 \pm 5,62$ ans avec prédominance masculine (le sexe ratio est de 10,36).

b) Concernant l'évaluation de la soumission des usagers des BZD aux cures de sevrage, l'échantillon choisi a compté 10 personnes, sélectionnées à l'aide d'une stratégie de réduction consistant à choisir des usagers ayant déjà consommés des BZD et qui confirment d'avoir arrêté cette consommation (4 patients), ainsi que par les nouveaux cas qui consultent pour la première fois et qui affirment qu'ils n'ont jamais consommé des BZD (6 patients).

Remarque :

- *Notre travail était effectué sur deux populations différentes (une population pour l'enquête et une deuxième pour le dépistage urinaire des BZD), et cela est lié à la disponibilité des bandelettes réactives qu'on en a pas reçues qu'à la fin de l'étude, ce qu'il nous a obligé de travailler sur une deuxième population autre que la première.*

• *Concernant les critères du choix de la deuxième population, on devait faire le dépistage urinaire pour des personnes sous cure de sevrage pour les BZD : faute de temps et la limite du nombre de bandelettes réactives (10 bandelettes seulement), ainsi que la majorité des patients étaient sous traitements par les BZD (par exemple : Clorazépate dipotassique, TRANXENE®), on était obligé d'effectuer le dépistage chez les nouveaux patients.*

3- Méthode de recueil des données :

Nous avons élaboré une fiche de renseignement (Annexe IX), permettant de recueillir un maximum d'informations nécessaires à notre étude. Pour chaque patient, nous avons rempli cette fiche au moment de la consultation.

La récolte des données recueillies manuellement a eu lieu au sein de l'établissement d'étude. Le temps moyens du questionnaire par sujet était de 10-15 minutes.

La fiche de renseignement utilisée fournit des indications sur :

◆ Les caractéristiques socioéconomiques des usagers (sexe, âge, lieu de résidence, état civil, niveau scolaire, profession, classe social, rapport familiaux, antécédents juridiques).

◆ La consommation de substances au cours de la vie (âge de début, première drogue consommée, toutes les drogues consommées, la forme et la voie d'administration, les sources d'obtention des drogues).

◆ L'état de santé (problèmes psychologiques/psychiatriques, tentative de suicide...etc.).

◆ La prise en charge (motif de la prise en charge, volontaire ou non, le respect du traitement).

► **Le traitement des données :** les analyses statistiques des données étaient effectuées par un programme d'EXCEL et les résultats étaient représentés en secteurs et histogrammes.

4- Dépistage urinaire des BZD :

1- Prélèvement urinaire :

- Le volume des urines doit être au minimum de 10ml.
- Les conditions de prélèvement sont :

- L'échantillon des urines doit être produit dans le service demandeur, dans un flacon propre fourni sur place.

- Ne pas laisser à portée de main du patient, toute substance pouvant être frauduleusement rajoutée à l'échantillon.

- Attention à une dilution possible de l'urine par l'eau de robinet ou des toilettes.

2- Méthode de dépistage :

a) Principe :

C'est un test rapide basé sur le principe suivant :

L'échantillon urinaire collecté auprès du patient est mis en contact avec la surface de recueil et migre par capillarité le long de la bandelette. Le seuil de détection est de 300ng/ml.

-♦- En cas d'un échantillon **négatif**, les conjugués anti-corps-particules d'or se déplacent vers la zone de test où la substance ciblée (BZD) est immobilisée. Les conjugués anti-corps-particules d'or vont les reconnaître et se lier à la substance ciblée immobilisée, entraînant ainsi l'apparition d'une ligne colorée dans la zone de test.

-♦- Dans le cas d'un échantillon **positif**, la drogue libre présente dans le prélèvement va se lier aux conjugués anti-corps-particules d'or. Si la concentration en drogue de l'échantillon collecté est plus élevée que le seuil de détection du test, l'ensemble des conjugués vont se lier à la drogue présente dans le prélèvement, empêchant alors leur liaison avec la drogue immobilisée dans la zone de test. Cela signifie qu'en cas d'échantillon positif, aucune ligne colorée n'apparaîtra dans la zone de test.

Dans tous les cas les conjugués vont se déplacer jusqu'à la zone de contrôle et se fixer à la membrane grâce aux anticorps. Ainsi les particules d'or vont toujours s'accumuler au niveau de la zone de contrôle et y entraîner l'apparition d'une ligne colorée en **rouge**.



Figure N°01 : Description d'une bandelette urinaire pour le dépistage des BZD

b) Mode d'emploi:

Matériel nécessaire à l'emploi :
bandelette unitaire, récipient échantillon
d'urine (pH 7)



Poser la bandelette sur une surface
propre et plane.

Plonger la bandelette et la retirer
15-30 secondes, jusqu'à ce que
la zone de lecture se colore
entièrement d'un jaune pâle.
Veiller à ne pas immerger au-delà
de la ligne rouge.

Lire le résultat après 1-5 minutes. Ne plus
interpréter les résultats après 10 minutes.

Figure N°02 : Mode d'emploi des bandelettes urinaire pour le dépistage des BZD

c) Interprétation des résultats :

C
 T

C
 T

C
 T

Figure N°03 : Interprétation des résultats du dépistage urinaire des BZD

III- RESULTATS

68 patients sur 82 interrogés sont des consommateurs des BZD (82,93%), ce pourcentage est obtenu à partir d'un échantillon qui était choisi au hasard.

Sexe	Effectif	Pourcentage
Hommes	62	91,18%
Femmes	06	8,82%
Total	68	100%

Sexe	Pourcentage
Hommes	91,18%
Femmes	8,82%

Tableau N°01 : Répartition de consommation des BZD au cours de la vie selon le sexe.

Figure N°04 : Répartition de consommation des BZD au cours de la vie selon le sexe.

Commentaire :

Les résultats obtenus montrent que la consommation des BZD est plus importante chez les hommes (91,18%) que chez les femmes (8,82%) avec un sexe ratio de 10,34.

Age	Effectif		Pourcentage	
	♂	♀	♂	♀
[11-18 ans [02	00	2,9%	00%
[18- 25 ans [28	04	41,2%	5,8%
≥25ans	32	02	47,1%	3%
Total	62	06	91,2%	8,8%
	68		100 %	

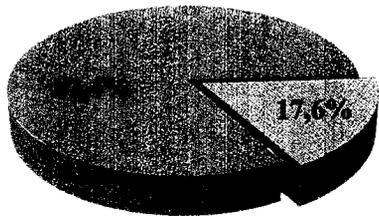
Age	Sexe	Pourcentage
[11-18 ans[Homme	2,90%
	Femme	0%
[18-25 ans[Homme	41,2%
	Femme	5,80%
≥25ans	Homme	47,1%
	Femme	3%

Tableau N°02 : Répartition des patients selon l'âge.

Figure N°05 : Répartition des patients selon l'âge.

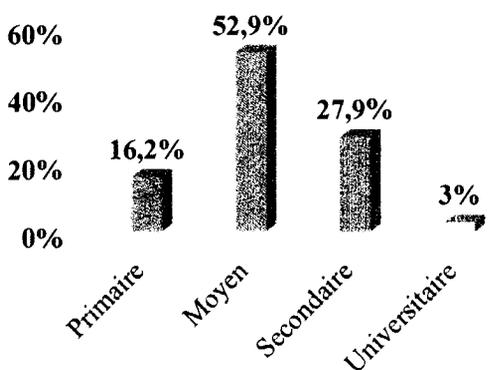
Commentaire :

- ✓ La moyenne d'âge dans notre population est de **26,6 ± 5,62 ans**.
- ✓ L'âge minimum est de 17 ans pour les hommes et 20 ans pour les femmes.
- ✓ L'âge maximum est de 49 ans pour les hommes et 27 ans pour les femmes.
- ✓ La grande majorité de notre population (soit environ **97,1%**) est composée de sujets adultes, avec **47%** des sujets jeunes âgés entre 18-25 ans.
- ✓ Le sexe masculin est prédominant dans toutes les catégories d'âge, avec un sexe ratio de **10,36**.

Patients	Urbain	Rural	Total	 <p>■ Urbain □ Rural</p>
Effectif	56	12	68	
Pourcentage %	82,4%	17,6%	100%	
Tableau N°03 : Répartition des patients selon leur lieu de résidence.				Figure N°06 : Répartition des patients selon leur lieu de résidence.

Commentaire :

La majorité de nos patients (**82,4%**) résident principalement au niveau des régions urbaines.

<table border="1"> <thead> <tr> <th>Niveau d'étude atteint</th> <th>Effectif</th> <th>Pourcentage</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Primaire</td> <td>11</td> <td>16,2%</td> </tr> <tr> <td>Moyen</td> <td>36</td> <td>52,9%</td> </tr> <tr> <td>Secondaire</td> <td>19</td> <td>27,9%</td> </tr> <tr> <td>Universitaire</td> <td>02</td> <td>3%</td> </tr> <tr> <td>Total</td> <td>68</td> <td>100%</td> </tr> </tbody> </table>	Niveau d'étude atteint	Effectif	Pourcentage	Primaire	11	16,2%	Moyen	36	52,9%	Secondaire	19	27,9%	Universitaire	02	3%	Total	68	100%	
Niveau d'étude atteint	Effectif	Pourcentage																	
Primaire	11	16,2%																	
Moyen	36	52,9%																	
Secondaire	19	27,9%																	
Universitaire	02	3%																	
Total	68	100%																	
Tableau N°04 : Répartition des patients selon leur parcours scolaire.	Figure N°07 : Répartition des patients selon leur parcours scolaire.																		

Commentaire :

Dans notre échantillon le niveau de formation est assez bas : **16,2%** ont quitté la scolarité au niveau primaire, et **52,9%** au niveau moyen, seuls **27,9%** ont accédé à l'enseignement secondaire et **3%** uniquement ont pu terminer leurs études universitaires.

Type de travail	Effectif	Pourcentage
Activité intellectuelle	11	16,2%
Activité libre	29	42,6%
Sans emploi	26	38,2%
En formation scolaire pendant l'étude	02	3%
Total	68	100%

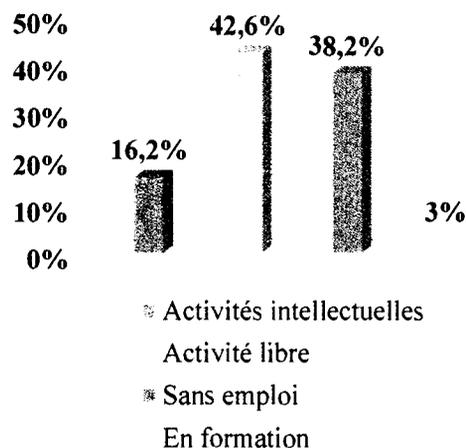


Tableau N°05 : Répartition des patients selon leur type d'activité exercé.

Figure N°08 : Répartition des patients selon leur type d'activité exercé.

Commentaire :

Au moment de l'étude plus que la moitié des sujets (**58,8%**) affirment exercer une activité professionnelle et cela essentiellement dans des activités libres (**42,6%**), les activités intellectuelles sont exercées par **16,2%** des sujets. le taux de chômage est de **38,2%**. 2 personnes sur les **68** sont toujours en formation scolaire.

Selon les estimations personnelles des sujets interrogés on a noté :

Classe sociale	Effectif	Pourcentage
Défavorisée	25	36,8%
Moyenne	41	60,3%
Privilégiée	02	2,9%
Total	68	100%

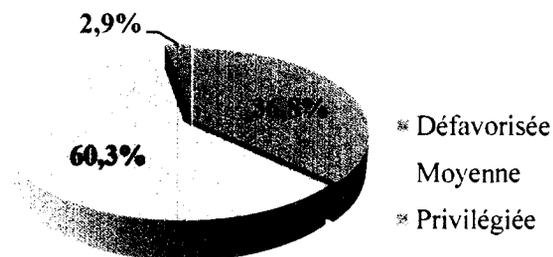


Tableau N°06: Répartition des patients selon leur classe sociale.

Figure N°09: Répartition des patients selon leur classe sociale.

Commentaire :

60,3% des sujets interrogés s'estiment appartenir à la classe moyenne, **36,8%** jugent leur état défavorisé et **2,9%** estiment avoir un niveau de vie élevé.

Etat civil	Effectif	Pourcentage
Célibataire	50	73,5%
Marié(e)	11	16,2%
Divorcé(e)	5	7,4%
Veuf	02	2,9%
Total	68	100%

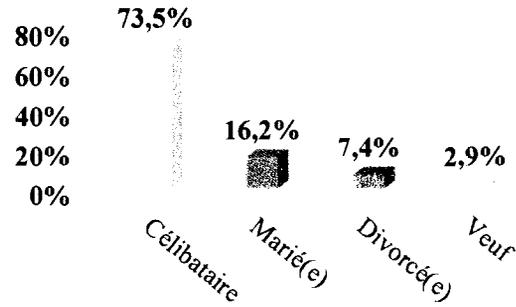


Tableau N°07 : Répartition des patients selon leur état civil.

Figure N°10 : Répartition des patients selon leur état civil.

Commentaire :

La grande majorité des patients est célibataire (73,5%), alors que 16,2% sont mariés, 7,4% sont divorcés et uniquement 2,9% sont veufs.

Etat civil	Effectif	Pourcentage
Mariés	49	72%
Divorcés	08	11,8%
Décédé(s)	11	16,2%
Total	68	100%

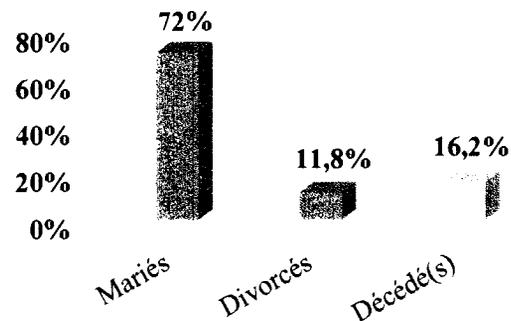


Tableau N°08 : Répartition des patients selon l'état civil de leurs parents.

Figure N°11 : Répartition des patients selon l'état civil de leurs parents.

Commentaire :

Parmi les parents de nos patients 72% sont mariés, 11,8% sont divorcés et 16,2% ont des parents décédés.

Présence	Effectif	Pourcentage
Oui	53	78 %
Non	15	22 %
Total	68	100%

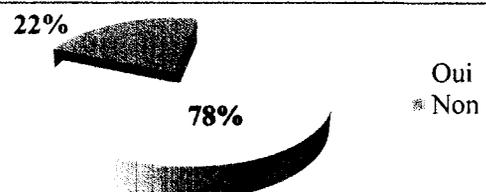


Tableau N°09 : Répartition des patients selon la présence des parents au domicile.

Figure N°12 : Répartition des patients selon la présence des parents au domicile.

Commentaire :

Une importante proportion des patients a habité la plus part du temps chez leurs parents 78%.

Antécédents	Effectif	Pourcentage
Oui	36	53%
Non	32	47%
Total	68	100%

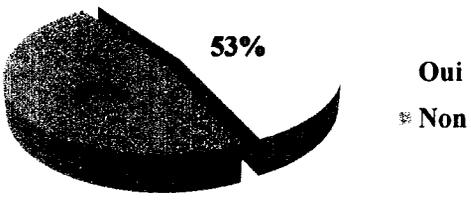


Figure N°13 : Répartition des patients selon leurs antécédents juridiques.

Commentaire :

Plus que la moitié (**53%**) de notre échantillon a déjà séjourné au moins une fois en prison, les délits commis sont variables (usage ou vente de substances addictogènes, vols, violences.....etc.).

Age	Effectif	Pourcentage
[11-15ans [33	48,5%
[15-18ans [24	35,3%
≥18ans	11	16,2%
Total	68	100%

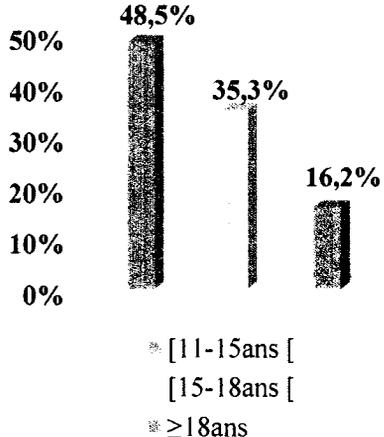


Figure N°14 : Répartition des patients selon l'âge de début de consommation de tous types de drogues confondus.

Commentaire :

- ✓ L'âge moyen de la première consommation de drogue dans notre population est de **14,72 ± 2,29 ans**.
- ✓ L'âge le plus précoce est de 11 ans et le plus tardif est de 22 ans.
- ✓ La grande majorité de notre population (environ **83,8%**) ont commencé la consommation de drogue avant 18 ans, avec **48,5%** entre l'âge de 11 et 15 ans et **35,3%** à l'âge d'adolescence 15 à 18 ans, seulement **16,2%** ont débuté la consommation de drogue à l'âge d'adulte (≥ 18 ans).

Tableau N°12 : Types et pourcentages de consommation des drogues initiales.

Type de drogue	Effectif	Pourcentage
Tabac	41	60,3%
Alcool	08	11,76%
BZD	21	30,9%
Cannabis	29	42,6%
Patex et autres drogue	05	7,4%

Commentaire :

La majorité des personnes interrogées ont commencé leur consommation de drogue par le tabac (60,3%) et le cannabis (42,6%). Les BZD ont été la première drogue consommée pour 30,9% de notre population.

Age	Effectif	Pourcentage
[11-15ans [17	25%
[15-18ans [32	47,1%
≥18ans	19	27,9%
Total	68	100%

50%	47,10%
40%	
30%	27,9%
20%	
10%	
0%	

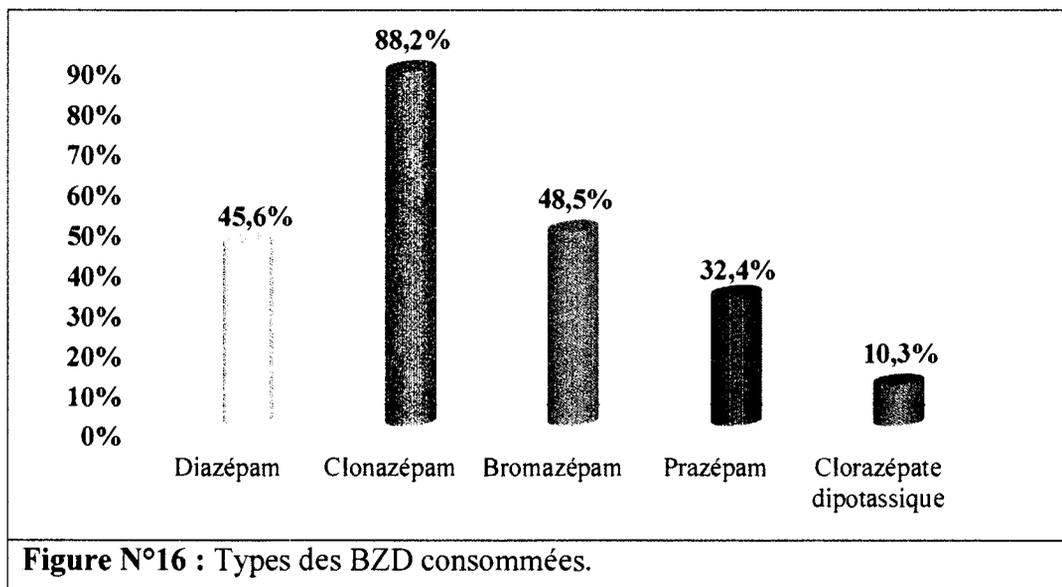
Figure N°15 : Répartition des patients selon l'âge de début de consommation des BZD.

Tableau N°13 : Répartition des patients selon l'âge de début de consommation des BZD.**Figure N°15 : Répartition des patients selon l'âge de début de consommation des BZD.****Commentaire :**

L'âge moyen de début de consommation des BZD dans notre population est de $16,68 \pm 1,98$ ans. 47,10% ont commencé à consommer les BZD à l'adolescence (15-18 ans), notant que 25% ont commencé à consommer les BZD avant 15 ans.

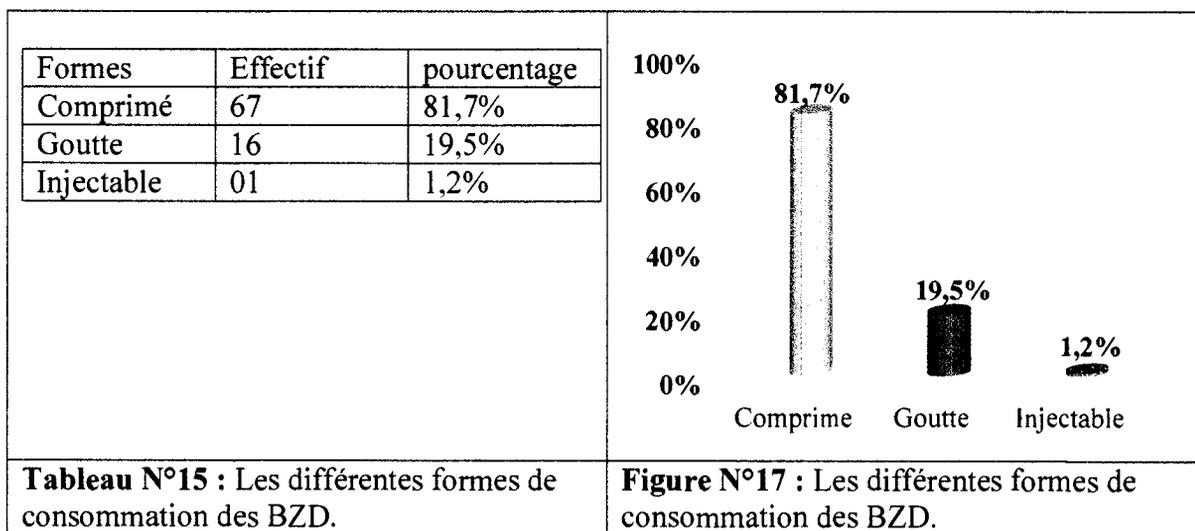
Tableau N°14 : Types des BZD consommées.

Type des BZD	Effectif	Pourcentage
Diazépam	31	45,6%
Clonazépam	60	88,2%
Bromazépam	33	48,5%
Prazépam	22	32,4%
Clonazépatedipotassique	07	10,3%



Commentaire :

Dans notre échantillon la plus part des personnes ont consommé dans leur vie une ou plusieurs molécules de BZD (mono ou polytoxicomanie aux BZD), ainsi environ **88,2%** de notre population a déjà consommé de la Clonazépam, **48,5%** de la Bromazépam, **45,6%** de la Diazépam, **32,4%** de la Prazépam et **10,3%** de Clorazépate dipotassique.



Commentaire :

La majorité des BZD sont utilisées sous forme des comprimés (**81,7%**) et sous forme des gouttes (**19,5%**) et rarement en injection (**1,2%**).

Voies d'administration	Effectif	Pourcentage
VO	67	98,5%
IV	01	1,5%
Total	68	100%

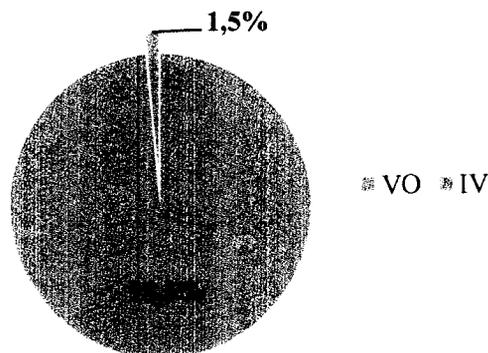


Tableau N°16 : Répartition des patients selon la voie d'administration des BZD.

Figure N°18 : Répartition des patients selon la voie d'administration des BZD.

Commentaire :

La majorité des toxicomanes prennent les BZD par voie orale (98,5%) et rarement en voie IV (1,5%).

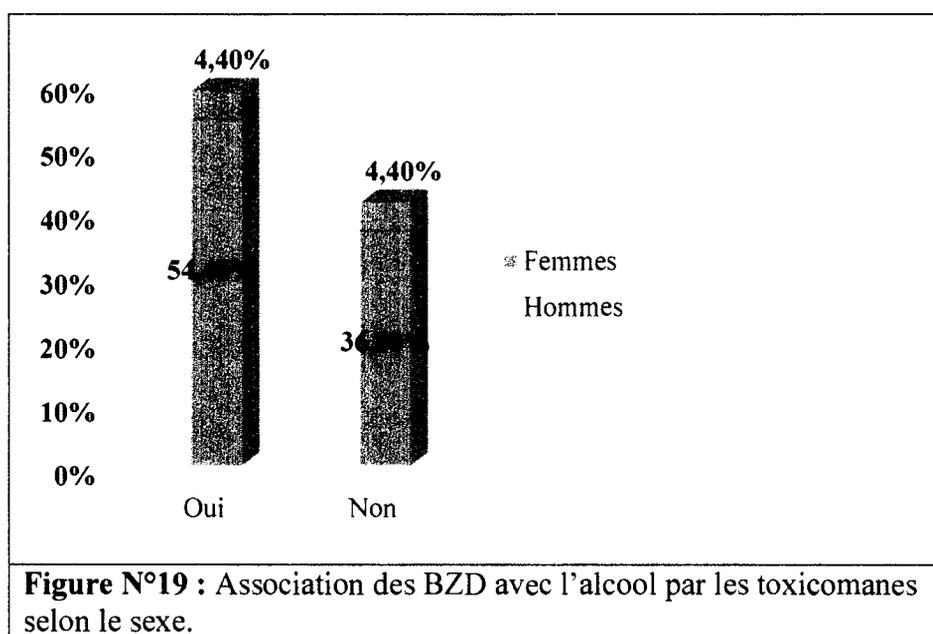
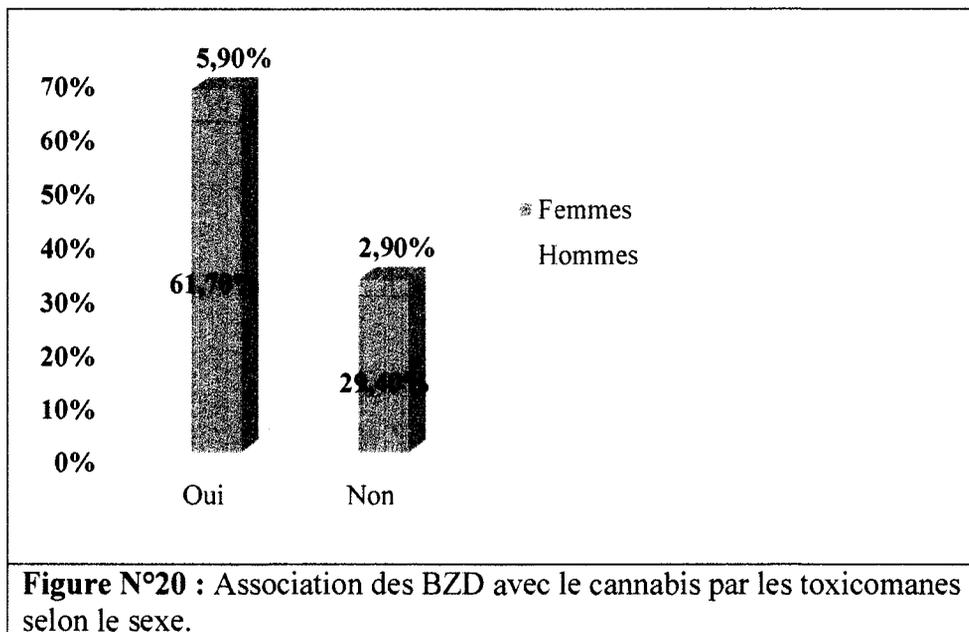


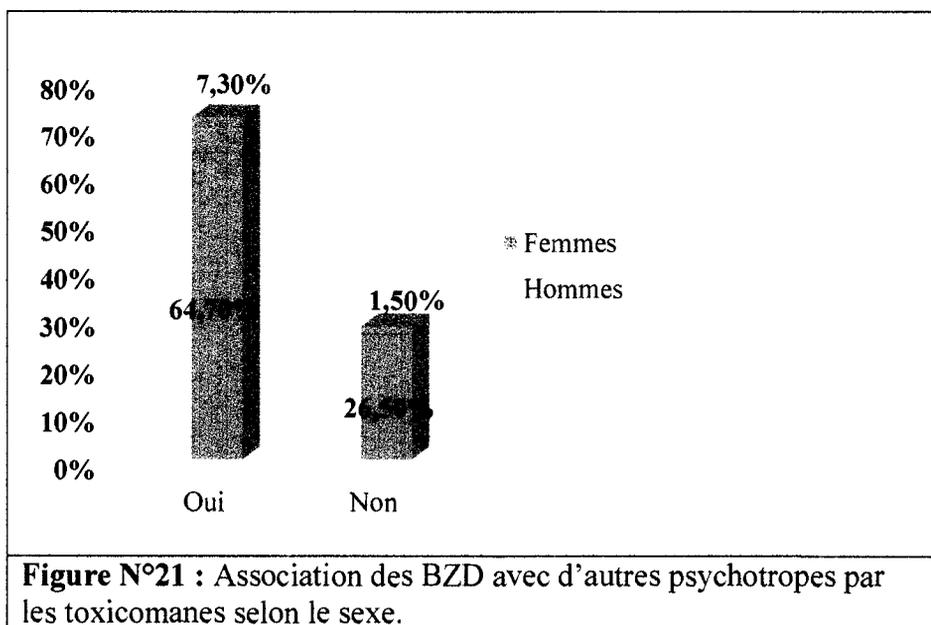
Figure N°19 : Association des BZD avec l'alcool par les toxicomanes selon le sexe.

Commentaire :

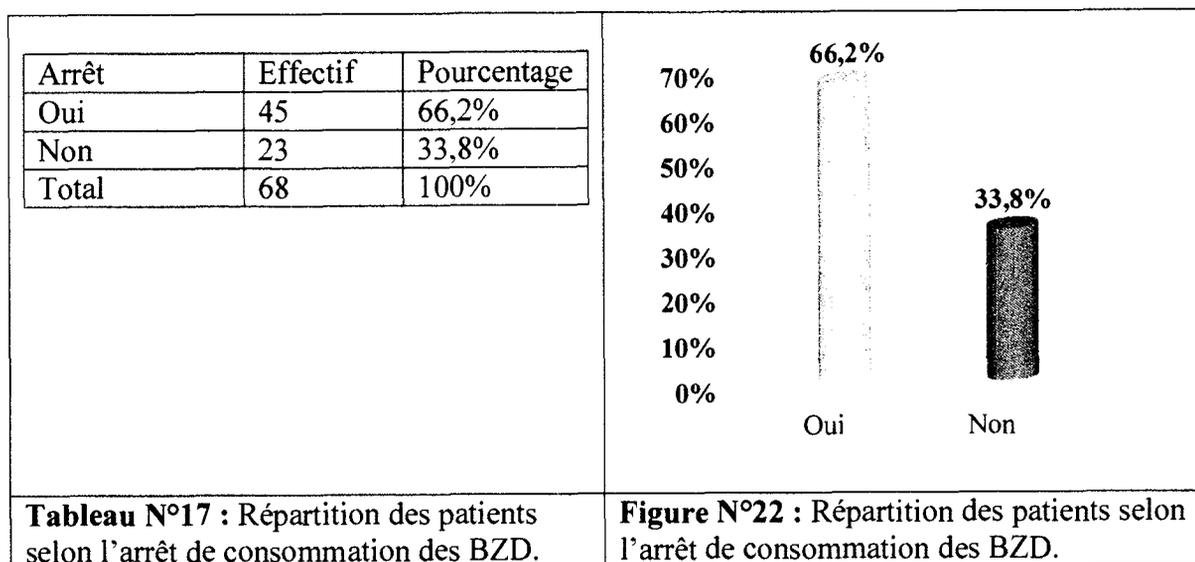
Plus que la moitié de notre échantillon associe les BZD à l'alcool (58,8%), avec prédominance masculine (54,4%) et un sexe ratio de 12,36.

**Commentaire :**

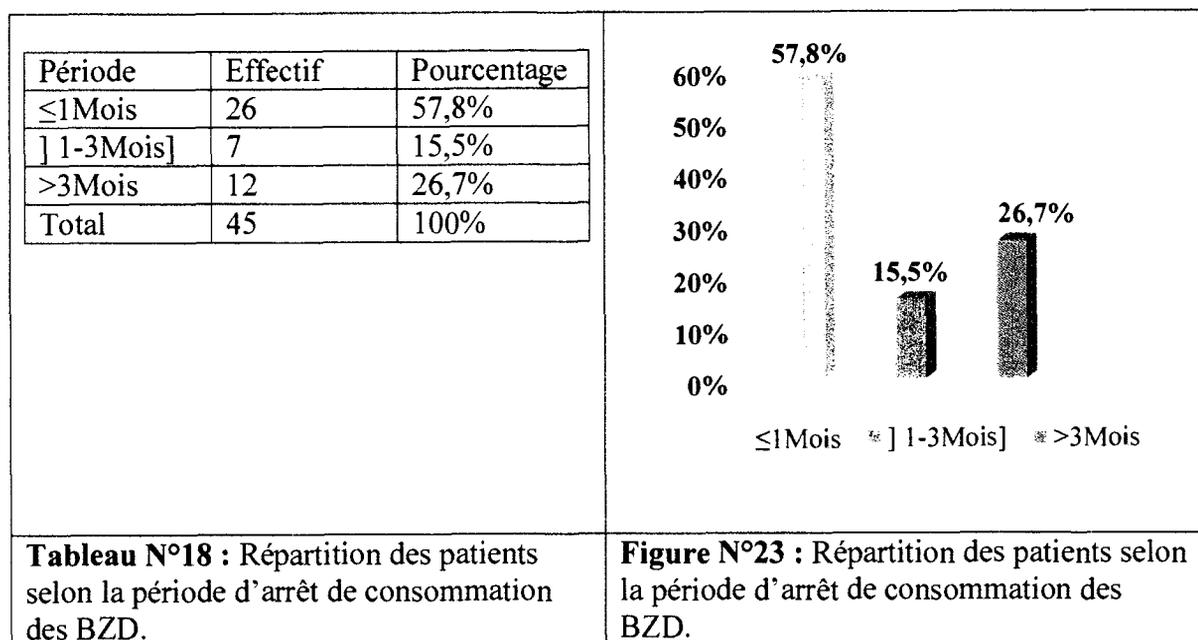
Plus que la moitié de notre échantillon associe les BZD au cannabis (67,6%), particulièrement chez le sexe masculin (sexe ratio de 10,46).

**Commentaire :**

La majorité de notre échantillon associe les BZD à d'autres psychotropes (Subutex®, Lyrica®, Cocaïne...etc.), particulièrement chez le sexe masculin avec un sexe ratio de 8,86.

**Commentaire :**

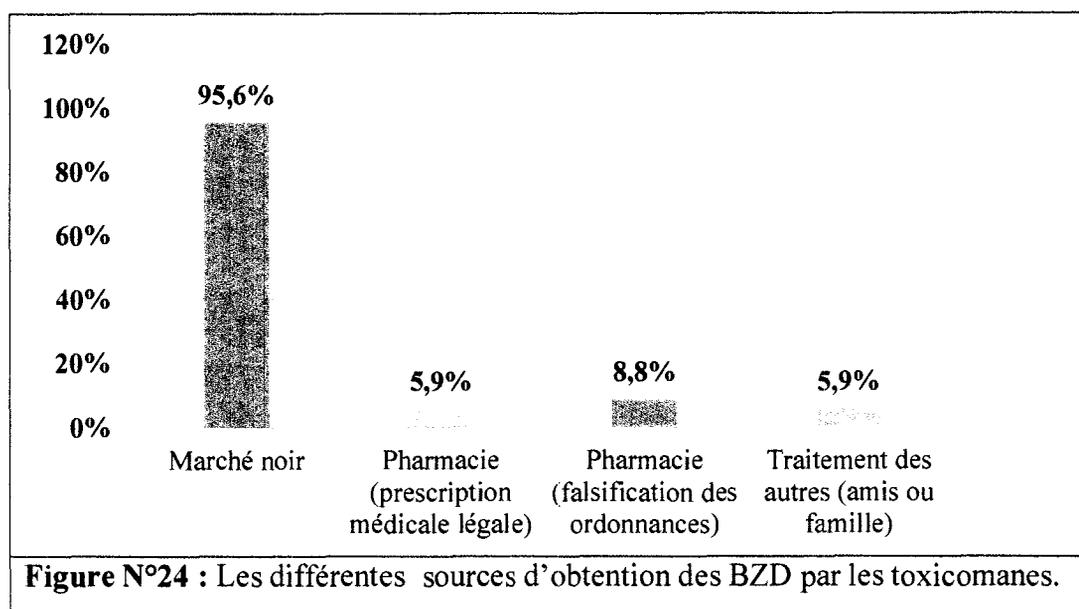
La plupart de notre population (**66,2%**) a essayé d'arrêter leur consommation des BZD dont les causes sont différentes (améliorer leur état, par manque d'argent...etc.).

**Commentaire :**

57,8% de notre population ont arrêté la consommation des BZD pour une courte période ne dépassant pas 1 mois. **15,5%** ont arrêté pendant une période de 1-3 mois et **26,7%** ont arrêté pendant plus de 3 mois.

Tableau N°19 : Les différentes sources d'obtention des BZD par les toxicomanes.

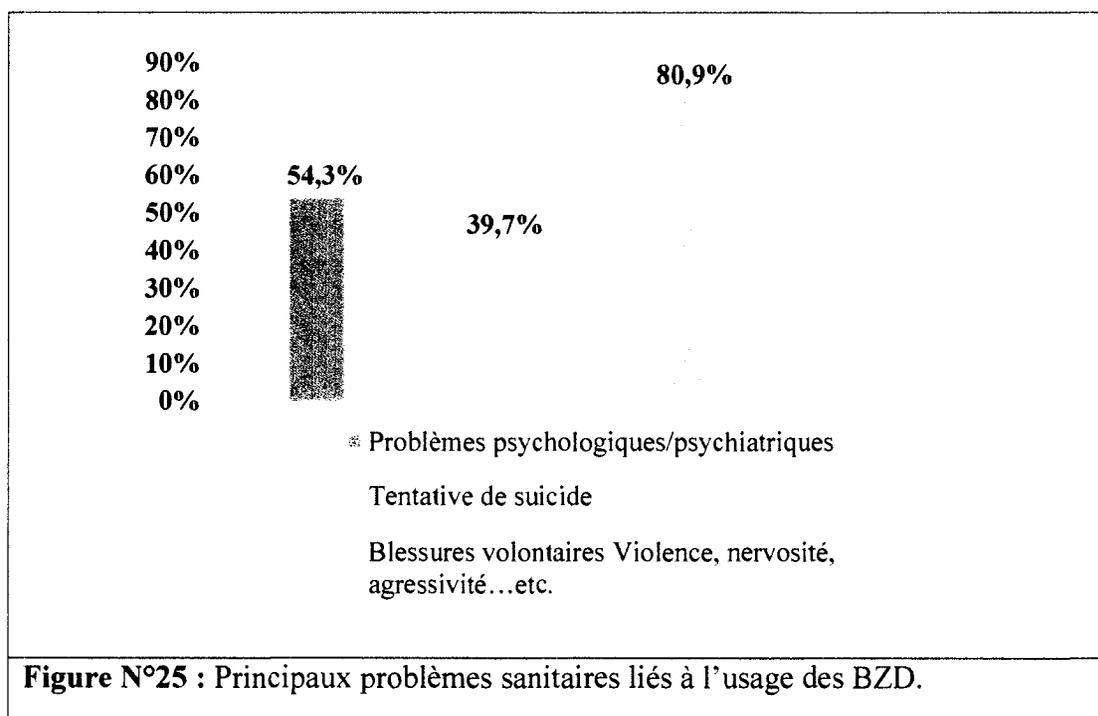
Sources	Effectif	Pourcentage
Marché noir	65	95,6%
Pharmacie (prescription médicale légale)	04	5,9%
Pharmacie (falsification des ordonnances)	06	8,8%
Traitement des autres (amis ou famille)	04	5,9%

**Commentaire :**

La plupart des patients (**95,6%**) ont obtenu ces BZD sur le marché noir alors que **14,7%** des patients ont obtenu ces BZD à partir des pharmacies (avec prescription médicale légale **5,9%** ou après falsification des ordonnances **8,8%**), seuls **5,9%** des patients ont pris le traitement de leur entourage (amis ou famille).

Tableau N°20 : Principaux problèmes sanitaires liés à l'usage des BZD.

Conséquences	Effectif	Pourcentage
Problèmes psychologiques/psychiatriques	37	54,3%
Tentative de suicide	27	39,7%
Blessures volontaires, violence, nervosité, agressivité...etc.	55	80,9%

**Commentaire :**

Les patients de notre échantillon ont déjà présenté des problèmes de santé liés à l'usage des BZD. Les principaux problèmes rapportés sont :

- 54,3% ont présentés des problèmes psychologiques/psychiatriques.
- 39,7% sont essayés de suicider.
- 80,9% sont devenus violents, nerveux et agressifs...etc.

Problèmes familiaux	Effectif	Pourcentage
Oui	63	92,6%
Non	05	7,4%
Total	68	100%

Tableau N°21 : Répartition des patients selon l'existence problèmes familiaux liés à l'usage des BZD.

Figure N°26 : Répartition des patients selon l'existence problèmes familiaux liés à l'usage des BZD.

Commentaire :

Presque la totalité des patients (92,6%) souffrent de problèmes familiaux à cause de leur consommation des BZD.

Problèmes professionnels	Effectif	Pourcentage
Oui	37	92,5%
Non	03	7,5%
Total	40	100%

Figure N°27 : Répartition des patients selon leurs problèmes professionnels liés à l'usage des BZD.

Commentaire :

La majorité des patients (**92,5%**) ont des problèmes professionnels (violence, vols, perte du travail...etc.) dus à leur consommation des BZD.

Prise en charge	Effectif	Pourcentage
Volontaire	63	92,6%
Non	05	7,4%
Total	68	100%

Figure N°28 : Répartition des patients selon l'origine de demande de prise en charge.

Commentaire :

La majorité des patients (**92,6%**) sont venus volontairement au centre de désintoxication pour arrêter la consommation des BZD et améliorer leurs états.

Respect	Effectif	Pourcentage
Oui	30	71,4%
Non	12	28,6%
Total	42	100%

Figure N°29 : Répartition des patients (externes) selon leur respect du traitement.

Tableau N°24 : Répartition des patients (externes) selon leur respect du traitement.

Figure N°29 : Répartition des patients (externes) selon leur respect du traitement.

Commentaire :

Selon notre étude et selon les réponses des patients la majorité des malades externes (71,4%) respecte leur traitement alors que 28,6% ne le respecte pas, selon eux la dose est insuffisante et donc il faut l'augmenter pour éviter les symptômes de manque ou consommer carrément d'autres drogues.

Tableau N°25: Résultats du questionnaire et du dépistage urinaire des BZD effectués chez 10 personnes

		Personnes affirment avoir déjà consommé des BZD (sevrage en cours)		Personnes affirment qui n'ont jamais consommé des BZD	
		Nombre	Pourcentage%	Nombre	Pourcentage%
sexe	Homme	4	40%	6	60%
	Femme	0	0%	0	0%
âge	[11-19 ans [1	10%	0	0%
	[19- 25 ans [1	10%	5	10%
	≥25ans	2	20%	1	10%
Lieu de résidence	Urbain	4	40%	5	50%
	Rural	0	0%	1	10%
Niveau scolaire	Primaire	1	10%	2	20%
	Moyen	3	30%	2	20%
	Secondaire	0	0%	1	10%
	Universitaire	0	0%	1	10%
Activité professionnelle	Activité intellectuelles	0	0%	0	0%
	Activité libre	3	30%	2	20%
	Sans emploi	1	10%	4	40%
	En formation scolaire	0	0%	0	0%
Classe sociale	Défavorisée	0	0%	1	10%
	Moyenne	4	40%	4	40%
Etat civil	Privilégiée	0	0%	1	10%
	Célibataire	2	20%	3	30%
	Marié(e)	2	20%	2	20%
	Divorcé(e)	0	0%	1	10%
Etat civil des parents	Veuf	0	0%	0	0%
	Mariés	3	30%	5	50%
	Divorcés	1	10%	0	0%
Présence des parents au domicile	Décédé(s)	0	0%	1	10%
	Oui	4	40%	5	50%
Age de première consommation de drogues	Non	0	0%	1	10%
	[10-15ans [1	10%	1	10%
	[15-18ans [2	20%	3	30%
Antécédents juridiques	≥18ans	1	10%	2	20%
	Oui	1	10%	1	10%
Problèmes familiaux	Non	3	30%	5	50%
	Oui	4	40%	5	50%
Problèmes professionnels	Non	0	0%	1	10%
	Oui	2	0%	3	30%
Résultat du test urinaire	Non	2	0%	3	30%
	Positif	3	30%	4	40%
	Négatif	1	10%	2	20%

Commentaire :

Notre échantillon pour le dépistage urinaire des BZD est constitué de 10 hommes dont :

♦ 4 personnes affirment qu'ils ont arrêté leur consommation des BZD :

Les résultats du dépistage urinaire des BZD : le test était positif pour la majorité du groupe (soit 3/4 équivaut à 75%).

♦ 6 personnes consultaient pour la première fois et qui disaient qu'ils n'ont jamais consommé des BZD :

Les résultats du dépistage urinaire des BZD : le test était positif pour la majorité du groupe (soit 4/6 équivaut à 66,67%). (Annexe X)

IV- DISCUSSION

Il est essentiel de préciser qu'il s'agit d'une description des caractéristiques socioéconomiques d'une population spécifique d'usagers de drogues, demandeurs de traitement auprès d'une institution sanitaire, cet effet de sélection ne doit jamais être perdu de vue lorsqu'on analyse telle ou telle caractéristique.

1- Renseignements socioéconomiques :

1-1- Sexe des usagers :

On observe un écart prononcé entre les sexes en ce qui concerne la consommation des BZD, cette consommation étant nettement plus grande chez les hommes (**91,18%**) que chez les femmes (**8,82%**) avec sexe ratio de **10,34**. Cependant, il est à souligner qu'il existe un risque de sous-estimation de la consommation féminine (la position sociale de la femme au sein de la famille et souvent le sous-rôle qu'elle exerce dans les milieux défavorisés représentent des contraintes majeures quant à sa déclaration ouverte d'un tel type de comportement).

1-2- Age et sexe des usagers :

La grande majorité de notre population (**93,6%**) est composée d'adulte avec une moyenne d'âge de **26,63 ± 5,62 ans**, le sexe masculin est prédominant dans toutes les catégories d'âge avec un sexe ratio de **10,36**.

Cet indicateur représente l'âge moyen de la population toxicomane fréquentant les structures de soin et constituée souvent de personnes ayant un parcours relativement long avec les drogues (de l'adolescence à l'âge adulte), ainsi à cet âge les conséquences sanitaires se font ressentir, obligeant les usagers de se rapprocher de ce type d'institutions sanitaires à la demande d'un traitement.

1-3- Lieu de résidence et taux d'urbanisation :

La majorité de nos patients résident principalement au niveau des régions centre, ce paramètre ne constitue pas, bien évidemment, une approche géographique de la consommation des BZD par région, mais représente plutôt, le taux de fréquentation du C.C.D de l'EHS Frantz fanon de Blida par les régions situées à proximité.

Il est important aussi de noter que la grande majorité des sujets (**82,4%**) habitent en zones urbaines, ce qui peut s'expliquer par deux éléments :

- ✓ La proportion majoritaire des villes dans les régions centre ;
- ✓ Les villes constituent souvent le milieu adéquat du deal et de la toxicomanie.

1-4- Parcours scolaire et vie active :

a) Parcours scolaire :

Le niveau de formation scolaire est assez bas, avec prédominance du niveau moyen représenté par un pourcentage de **52,9%** des patients. Deux points pouvant expliquer ces résultats sont à révéler :

- ✓ A ce niveau scolaire, les individus entrent en phase d'adolescence, période critique du développement où les dérives se multiplient.
- ✓ Contacter le milieu de la drogue et du deal en cette période augmente la probabilité d'échec scolaire.

b) Insertion professionnelle :

Au moment de l'étude environ **2/3** des sujets (soit **58,8%**) affirment exercer une activité professionnelle, essentiellement dans des activités libres (**42,6%**). La population toxicomane inoccupée (chômeur et étudiants) représente un taux avoisinant les (**41,2%**).

Ces chiffres peuvent être expliqués par le fait que l'usage des substances psychoactives est en lien direct avec la situation financière, car cette catégorie d'individu doit travailler afin de subvenir à ses besoins addictifs, ceci dit le taux des personnes inoccupées est loin d'être négligeable ce qui suggère la présence d'autres sources de revenus souvent illégales afin d'assurer l'alimentation en substances toxicomanogènes.

Le taux d'activité libre plus élevé est la conséquence directe du niveau scolaire de cette tranche de société.

Nos observations sont en accord avec les résultats des études de Beck et collaborateurs (Beck F, 2006) qui ont révélé que la fréquence d'usage régulier de substances psychoactives était fortement liée à la situation scolaire ou professionnelle.

1-5- Insertion sociale :

Une grande proportion des usagers interrogés (**60,3%**) affirment appartenir à la classe moyenne, cette classe est majoritaire dans notre pays, cependant, il est à noter qu'il s'agit là, d'une estimation subjective sujette à des risques de sous ou surestimation.

La grande majorité des personnes est célibataire (**73,5%**), une importante proportion a habité la plupart du temps chez leurs parents (**78%**). ce résultat concorde avec les données de nombreuses enquêtes ayant montré qu'il existe d'importantes différences entre les groupes sociaux en terme de consommation des drogues, le taux est plus élevé chez les célibataires sans enfants que chez les couples mariés. (Hartnoll R, 2004).

Une instabilité familiale est observée dans **28%** des cas (**11,8%** ont des parents séparés ou divorcés et **16,2%** ont l'un ou les deux parents décédés), constituant probablement des facteurs aggravant ou même déclencheurs de la toxicomanie chez les enfants.

1-6- Antécédents judiciaires :

Plus que la moitié (**53%**) de notre échantillon a déjà séjourné au moins une fois en prison, les délits commis sont variables (usage ou vente de substances addictogènes, vol, violence, ...etc.).

Il est à noter que cette frange de toxicomanes est assez jeune. Ce taux de délinquance constitue un indicateur de gravité de la consommation, ainsi sur une étude canadienne auprès de jeunes consommateurs de substances psychoactives a révélé que **17,5%** ont commis un geste délinquant relative à cette consommation. (Plourde C, 2007).

2- Renseignement sur la consommation de drogues :

2-1- Age de début de consommation :

a) Age de début de consommation des drogues (tous types confondus) :

- L'âge moyen de la première consommation de drogue tous types confondus dans notre population est de **14,72 ± 2,29 ans**.

- La majorité des sujets de notre étude ont débuté leur parcours toxicomaniaque par l'usage des autres types de drogues (à savoir Tabac, Alcool et Cannabis) et **30,1%** des usagers ont débuté leur consommation par les BZD.

b) Age de début de consommation des BZD :

L'âge moyen de début de consommation des BZD, dans notre population, est de **16,68 ± 1,98 ans**.

c) Comparaison entre les deux paramètres :

La comparaison des deux moyennes d'âge de début de consommation des drogues tout type confondus et moyenne d'âge de début de consommation des BZD montre qu'il existe une différence importante entre les deux moyennes, ce qui signifie que le recours aux BZD dans notre échantillon ne s'est fait que tardivement, et ce après avoir consommé d'autres types de drogues. L'observation de la répartition (adulte-adolescent) consolide cette conclusion, ainsi :

- La grande majorité des sujets de notre population (**83,8%**) ont commencé la consommation des drogues avant 18 ans (**46,3%** entre 11 et 15 ans et **37,5%** entre 15 et 18 ans), seulement **16,2%** ont débuté à l'âge adulte, ces résultats sont pratiquement inversés en ce qui concerne la consommation des BZD car la majorité dans ce cas (**75%**) ont débuté à l'âge tardif, et seulement **25%** ont commencé la consommation des BZD à l'âge d'adolescence (entre 11 et 18 ans).

- L'interprétation de ces résultats, nous oriente vers la nature des drogues consommées pour les deux variantes :

- Les premiers types de drogues consommées par notre population d'étude sont les drogues licites (tabac et alcool) et cannabis, caractérisés par leur disponibilité, leur coût assez bas et sont de plus considérés souvent comme moins nocifs par les jeunes consommateurs.

- A un âge plus tardif, les usagers expérimentés deviennent plus indépendant financièrement et tentent de rechercher des sensations plus fortes procurées par l'usage des psychotropes notamment les BZD.

2-2- Indicateurs de consommation des BZD :

Dans cette enquête, la consommation des BZD a été évaluée sur une période "consommation sur la vie" où on a dénombré les personnes ayant déjà consommés au moins une fois une molécule des BZD au cours de leur vie (n=68).

Une synthèse des données collectées a permis de dresser un profil spécifique de consommation de chaque molécule dans notre échantillon.

a) Clonazépam (Rivotril®) :

Le taux de consommation de clonazépam au cours de la vie est de **88,2%**. En terme de mode de consommation, la VO constitue la principale voie des usagers, sous forme Cp (**90%**) et sous forme des gouttes (**10%**).

b) Bromazépam (kietyl®) :

Le taux de consommation de bromazépam au cours de la vie est de **48,5%**. En terme de mode de consommation, la VO constitue la principale voie des usagers, sous forme Cp (**100%**).

c) Diazépam (Diazépam®) :

Le taux de consommation de diazépam au cours de la vie est de **45,6%**. En terme de mode de consommation, la VO constitue la principale voie des usagers, sous forme Cp (**99%**) et (**1%**) sous forme d'injection.

d) Prazépam (Lysanxia®) :

Le taux de consommation de prazépam au cours de la vie est de **32,4%**. En terme de mode de consommation, la VO constitue la principale voie des usagers, sous forme Cp (**100%**).

e) Clorazépate dipotassique (Tranxene®):

Le taux de consommation de clorazépate dipotassique au cours de la vie est de **10,3%**. En terme de mode de consommation, la VO constitue la principale voie des usagers, sous forme Cp (**100%**).

En comparant ces résultats avec ceux donnés par le bilan du C.A.P, 2014, on trouve que les molécules BZD les plus consommées sont les mêmes, mais il existe une différence de prédominance de ces dernières (C.A.P : le bromazépam suivi par le prazépam puis le clonazépam). Ceci est probablement dû à l'étroitesse de notre échantillon, l'année d'étude et ainsi la disponibilité des BZD concernées sur le marché et l'effet recherché par cette consommation.

2-3- Association aux autres drogues :

a) BZD/Alcool :

La consommation d'alcool est de loin celle qui induit la somme de dommages la plus importante, que ce soit sur le plan sanitaire, social ou en matière de potentiel de dépendance.

Près de **58,8%** des individus de notre échantillon sont consommateur d'alcool, avec prédominance masculine et un sexe ratio de **12,26**.

b) BZD/Cannabis :

67,6% des toxicomanes interrogés affirment consommer régulièrement du cannabis en association au BZD, avec une prédominance masculine et un sexe ratio de **10,46**.

c) BZD/Autres psychotropes :

Les **2/3** des toxicomanes de notre échantillon associent la consommation des BZD avec celle des autres psychotropes (Lyrica[®], Tramadol[®], Subutex[®], Ecstasy,...etc.), cette consommation est de **64,7%** chez les hommes et **7,3%** chez les femmes.

Les consommations de médicaments psychoactifs correspondent en partie à des usages thérapeutiques et en partie à une consommation semblable à celle des autres drogues.

La frontière entre ces deux types de consommation est difficile à établir. En l'absence de critères permettant de les délimiter, on ne peut se référer qu'aux seuls chiffres existants relatifs à l'ensemble des consommations.

La consommation de l'alcool, cannabis et d'autres psychotropes sont en globalité majoritaire dans notre échantillon, avec une prédominance masculine. Il est essentiel de rappeler aussi que selon nos données, la majorité des usagers, ont commencé leur parcours toxicomaniaque par l'usage de l'alcool, le tabac et **42,7%** d'entre eux ont consommé du cannabis, cette consommation semble régulière dans le temps.

2-4- Période d'arrêt :

La plupart de notre population (**66,2%**) a essayé d'arrêter leur consommation des BZD. Car après une certaine période quelques toxicomanes vont essayer d'améliorer leur état et pour d'autre à cause de problème d'argent.

Concernant la période d'arrêt de consommation des BZD, on a **57,8%** de notre population ont arrêté pour une période ≤ 1 mois, **15,5%** pour 1-3 mois et **26,7%** pour plus de 3 mois. Donc on observe que plus que la moitié peuvent arrêter la consommation pour une courte période (≤ 1 mois) à cause de la survenu des signes de manque (syndromes de sevrage).

2-5- Les sources d'obtention des BZD :

La plupart des patients ont obtenus ces drogues BZD (**95,6%**) sur marché noir alors que **14,7%** par la pharmacie (prescription médicale légale (**5,9%**), falsification des ordonnances (**8,8%**)) et **5,9%** par le vol du traitement des autres (amis ou famille).

Une proportion de 14,7% est assez importante ce qui nous incite à une plus grande vigilance et surveillance de la rotation des BZD au niveau des officines.

3- Problèmes liés à l'usage des BZD :

Les patients de notre échantillon ont déjà présentés des problèmes de santé liés à l'usage des BZD. Les principaux rapportés sont : **54,3%** ont présentés des problèmes psychologiques/psychiatriques, **39,7%** sont essayés de suicider, **80,9%** sont devenus Violents, nerveux et agressifs...etc. On observe aussi que la plus part des patients (**92,6%**) souffrent de problèmes familiaux à cause de cette consommation, tout ça va conduire à la perte d'emploi où on trouve que la majorité des patients (**92,5%**) ont des problèmes professionnels dus à leur consommation des BZD.

4- Prise en charge de la toxicomanie :

4-1- Respect du traitement (externes) :

Selon notre étude et selon les réponses des patients, la majorité des patients externes (**71,4%**) respecte leur traitement alors que **28,6%** ne le respecte pas, selon eux la dose est insuffisante et donc il faut augmenter la dose du traitement prescrit par le médecin traitant pendant la cure de désintoxication afin d'éviter le malaise et les symptômes de manque qui pourraient lui être associé ou consommer carrément d'autres drogues.

Dans notre échantillon les résultats du test du dépistage urinaire des BZD étaient **positif** chez **70%** de la population :

- **Chez les 4 personnes qui affirment avoir arrêté la consommation des BZD :**
La présence de 3 cas positif sur 4 est un signe du non-respect du sevrage des BZD.
- **Chez les 6 personnes qui affirment de n'avoir jamais consommé des BZD :**
La présence de 4 cas positifs sur 6 cas peut nous orienter vers deux probabilités ;

La première est que ces personnes ignorent ce qu'elles consomment comme drogue et leur seul but est d'obtenir un effet toxicomanogène sans s'intéresser à connaître la molécule en cause, et la deuxième probabilité (c'est le comportement le plus remarquable chez les personnes toxicomanes d'après Docteur HABIBECH) est que ces personnes consultent pour lutter contre leur consommation des drogues dures (héroïne, cocaïne, subutex®...etc.) parce qu'ils qualifient leur consommation de BZD et du cannabis comme moins dangereuse par rapport à celle des drogues dures, pour éviter une cure de désintoxication à ces drogues douces.

D'où la nécessité d'effectuer le dépistage urinaire des différentes drogues chez chaque patient d'abord à son entrée au C.C.D et puis tout au long de la période de la cure de sevrage, ce qui permet :

- ✓ Le choix d'une conduite adéquate à suivre pour la cure de désintoxication.
- ✓ La surveillance des patients pendant le traitement : pour la détection d'un non-respect du traitement et ainsi limiter les rechutes des patients et assurer la réussite du plan de la cure de désintoxication.

Limites d'étude :

On a rencontré plusieurs contraintes, on cite :

-♦-Notre échantillon est insuffisant, cela est dû à une durée d'étude très courte ainsi que la subjectivité et la non coopération de certains patients.

-♦-Absence d'étude épidémiologique concernant la consommation des BZD chez les toxicomanes en Algérie, de ce fait on a pas pu faire une comparaison de nos résultats et solidifié nos arguments.

-♦- On n'a pas pu consulter les dossiers des patients (à cause de la confidentialité des dossiers).

-♦-Absence de réactifs pour faire le dosage des BZD et non disponibilité de bandelettes de dépistage (10 bandelettes seulement et qu'on en a pas reçues qu'à la fin de l'étude).

Conclusion

CONCLUSION :

Les benzodiazépines (BZD) représentent les médicaments les plus fréquemment prescrits comme anxiolytiques, hypnotiques ou anticonvulsivants. 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.

Le potentiel addictif des BZD 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...etc.) sont, en effet, des pratiques rencontrées en grande majorité chez les toxicomanes qui consomment les BZD souvent sous forme d'une poly consommation (co-consommation des BZD avec de l'alcool, cannabis ou d'autres psychotropes).

A travers ce mémoire, nous avons présenté une revue actualisée, sur les différentes données épidémiologiques et toxicologiques concernant l'usage et le mésusage des BZD en Algérie. L'ensemble des investigations menées, auprès de la population étudiée (toxicomanes demandeurs de traitement auprès du C.C.D de Blida), ont permis de dresser les différents profils de consommation des BZD dans notre groupe de patients et il en ressort :

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

- Le début de consommation des BZD aussi bien chez les hommes que chez les femmes se fait en générale à l'âge adulte. Les molécules les plus consommées sont le clonazépam (88,2%) et le bromazépam (48,5%), qui sont obtenus dans la majorité des cas sur marché noir (95,6%).

- Les principaux problèmes sanitaires rapportés par les usagers des BZD consistent à des troubles psychologiques ou psychiatriques (54,3%), des tentatives de suicide (39,7%) et des troubles du comportement (violence, agressivité dans 80,9% des cas).

- On observe aussi que la plus part des patients souffrent de problèmes familiaux (92,6%) et professionnels (92,5%) très importants pouvant conduire à la perte de l'emploi dans pas mal de cas.

Nous avons également essayé d'évaluer la soumission des usagers de BZD aux cures de sevrage, au niveau de centre sanitaire, en se basant sur le dépistage urinaire des BZD chez ces patients. Les résultats obtenus montrent la présence de BZD chez 75 % des patients qui affirmaient avoir arrêté la consommation de ces substances, ainsi que chez 66,67 %

des nouveaux patients venant consulter au C.C.D de Blida et ayant affirmé n'avoir jamais consommé des BZD.

Nous tenons à signaler que malgré les limites de notre travail, tant par la taille que la nature de notre population, les limites spatiales et temporelles de cette étude qui ne peut par conséquent être représentatif d'une situation globale, nationale, constitue néanmoins une approche initiale encourageante, ouvrant des champs d'expertises et d'investigation plus poussées dans le futur.

Il est de plus en plus reconnu que le débat sur l'utilisation des BZD représente un défi multidisciplinaire. Que ce soit aux niveaux psychosociaux, psychologiques, pharmacodynamiques, clinico-épidémiologique ou politiques.

Compte tenu du degré d'exposition important de la population algérienne aux BZD, de leur consommation, leur profil de sécurité d'emploi et de certains usages problématiques ; une notion de réduction des risques de mésusages des BZD est, à l'heure actuelle, une nécessité qui doit être communément admise. Sa mise en place nécessite une approche multicentrique et l'intervention d'une équipe pluridisciplinaire.

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 dont les toxicologues qui contribuent à cerner ce problème par un dépistage, une identification et un dosage rapide aussi bien des BZD que des nouvelles drogues émergentes.

Par ailleurs 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.

*Références
bibliographiques*

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

► Livres :

1. Alain V, Alain B. Les anxiolytiques .Toxicologie. 2^{ème} édition. Lavoisier. Paris. 2005. P682-687.
2. Alain V, Alain B. Les anxiolytiques. Toxicologie. Lavoisier. 2007. P678.
3. Baud FJ, Barriot P, Riou B. Choix des antidotes. "Les antidotes". Masson. Paris.1992. P34.
4. Bernardes-Génisson V, Touraire-Arellano C, Bernadou J, Loiseau P. Benzodiazépines : aspects physico-chimiques. Traité de chimie thérapeutique volume 7 : les médicaments actifs sur le système nerveux central. Lavoisier. 2011. P412, 416-419.
5. Bismuth C, Baud FJ, Conso F, Fréjaville JP, Garnier R. Toxicologie clinique. médicolégales. Elsevier. 1998. P235, 237-238.
6. Boulenger JP, Lepine JP. Les troubles anxieux. Médecine-Sciences Publications. Lavoisier.2014. P186.
7. Cohen Y, Jacquot C. Psychotrope. Généralité. Abrégés Pharmacologie. 6^{ème} édition. Elsevier. 2011. P157.
8. Danel V, Barriot P. Intoxications aiguës en réanimation. 2^{ème} édition. Arnette. 2000. P440, 444.
9. Denis R, Senon J-L, Valleur M. Dictionnaire des drogues et des dépendances. Larousse. 2004.
10. Descotes J, Testud F, Frantz P. Les urgences en toxicologie. Maloine. Paris 1992. P101.
11. Dierick M, Anseau M, D'haenen H, Peuskens J, Linkowski P. Manuel de psychopharmacothérapie. Academia Presse. 2003. P262-263.
12. Frejaville J P, Bourdon R. Toxicologie clinique et analytique. Flammarion médecine-sciences. Paris. 1975. P117-127.
13. Guelfi J .D, Rouillon F. Les traitements psychotropes. Manuel de psychiatrie. 2^{ème} édition. Elsevier. 2012. P571.
14. Hantson Ph, Baud F. Intoxications aiguës médicamenteuses. Toxicologie-Pathologie professionnelle. Elsevier. 1995. P28.
15. Kintz P. Médicament psychotropes. Toxicologie et pharmacologie 1. Médecine – Science. Flammarion. 1999. P93.
16. Landry Y, Gies J P. Pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique. 3^{ème} édition. Dunod. 2009. P232, 247.
17. Lapostolle F, Gourlain H, Adnet F, Lapandry C. Identification des toxiques et dosage. Médecine d'urgence. 41^{ème} congrès national d'anesthésie et de réanimation. Elsevier.1999. P69-70.
18. Le petit larousse de médecine 2010.
19. Millet B, Vanelle J M, Benyaya J. Classification des psychotropes. Prescrire les psychotropes. Elsevier. 2014. P5-7.
20. Paul R. Le Petit Robert. Dictionnaire de la langue française. 2000.
21. Richard D, Senon J-L. Traitement de l'anxiété. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3^{ème} édition. Elsevier. 2008. P842, 844.

22. Tracqui A, Ludes B. Médicaments psychotropes. Toxicologie et pharmacologie médicolégale. Elsevier. Paris. 1998. P274-278.
23. Vaubourdolle M. Benzodiazépines et apparentés. Médicament. 3^{ème} édition. Tome 4. Groupe Liaison. 2008. P372
24. Zetlaoui P, Lenoble M. Intoxications aux urgences. Elsevier. 2004. P27-28.

► **Articles d'une revue :**

1. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM). Consommation des benzodiazépines. France. Décembre 2007.
2. André C. Névrose. Revue du praticien. Volume 57. Issue 30. Avril 2007. P913.
3. ANSM. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2013.
4. Anthierens S, Boone B, Burton J, Chaspierre A, Christiaens T, Corten P, Meyere M De, Wulf I De Deneyer H, Duquet N, Elsen Ch, Habraken H, Libert M, Pelc I, Puttemans M.K, Rogiers M.R, Rocour M , Steinberg P, Van DrietteY, Verbeke K, Vervaeren J, Zwaenepoel L. Benzodiazépines. Manuel d'aide aux pharmaciens. Handboek. Belgique. 2005. P44.
5. Beck F, Spilka S, Legley S. les niveaux d'usage des drogues en France en 2005. Exploitation des données du baromètre santé 2005 relative aux pratiques d'usage de substances psychoactives en population adulte. Tendances 48. 2006. P1-6.
6. Bilan statistique de l'Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie (ONLCDT) 11 premiers mois 2015.
7. Bourin M. Prise en considération des effets précliniques et cliniques pour l'obtention de l'indication dans le TAG. "A review of psychiatric expert". 2001. P34-36.
8. Carrere. Protocole utilisé dans le service d'addictologie du CHU de Nice. France. 2005.
9. Centre anti poison d'Alger (C.A.P d'Alger). Bilan des intoxications médicamenteuses. 2014.
10. Dellaoui Y. Les dangers des phénothiazines et les benzodiazépines : complicité des prescripteurs en Algérie. Réflexion. Mardi 22 Décembre 2015.
11. Ellouze E, Cheour M, Ellouze S, Khaloui A, Hsairi A. Tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse. Etude épidémiologique à l'hôpital psychiatrique de Tinus. Revue Française Psychiatrie et Psychologie Médicale 2005. P41.
12. Foster AC, Kemp JA. Glutamate- and GABA-based therapeutics. Curr Opin Pharmacol. Volume 6. Issue 1. 2006. P8.
13. Fourrier A, Letenneur L, Dartigues JF, Moore N, Bégaud B. Benzodiazepine use in an elderly community-dwelling population. Characteristics of users and factors associated with subsequent use. European Journal of Clinical Pharmacology. 2001. P420.
14. Hartnoll R. Drogues et dépendances aux drogues : Comment rapprocher la recherche, les politiques et les pratiques de terrain ? À qui et perspectives. Edition du conseil de l'Europe. 2004. P120.
15. Heather A. Les benzodiazépines. Protocole à suivre lors du sevrage des benzodiazépines. Newcastle University. United Kingdom. Bretagne. 2002.

16. Hernandez S. Dépendance aux benzodiazépines. *Nervure*. Volume 13. Issue 9. 2001. P17-19.
17. Hoizey G, Marty H, Lamiable D, Vistelle R. Intoxication aiguës par les benzodiazépines. *Revue Française des laboratoires*. Volume 2000. Issue 322. 2000. P49-52.
18. Keck E M .La dépression. Lundbeck .Suisse.2010.
19. Khachman D, Gandia P, Sena F, Tortissier C, Seraissol P, Assouline C, Berrebi A, Houin G. Passage des benzodiazépines dans le lait maternel : aspects cliniques et analytiques. *Annales de toxicologie analytique*. Volume 20. Issue 04. 2008. P170.
20. Kieron OC, François H. Développement d'un instrument évaluant les attentes reliées à l'arrêt des benzodiazépines. *Santé mentale au Québec*. Volume 28. Numéro 2. 2003. P106.
21. Kintz P. Toxicologie. Technologie appliquée. Soumission chimique a la recherche de l'indélectable. *Spectre biologie* N° 156. Belgique. 2006. P42-43.
22. Konopka A, Pelka-Wysiecka J, Grywacz A, Samochowiec J. Psychosocial characteristics of benzodiazepine addicts compared to not addicted benzodiazepine users. 2013. P234.
23. Kourta Dj. Les intoxications médicamenteuses constituent un problème de santé publique dans plusieurs pays du monde. *El Watan*. N°7478 .2015. P15.
24. Lagnaoui R. Benzodiazepine use and risk of dementia a nested case-control study. *Journal of Clinical Epidemiology*. Volume 55. 2002. P314.
25. Landry P, Gervais M, O'connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Annales médico-psychologiques*. Volume 166. Issue 7. 2008. P588-590,592.
26. Lechevallier N, FOURRIER A, BERR C. Utilisation des benzodiazépines chez les sujets âgés. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*. 2003.
27. Lemoine P, Touchon J et Billardon M. Comparison of 6 different methods for lorazepam withdrawal. A controlled study, hydroxyzine versus placebo. *Encéphale*. Volume 23. 1997. (Abstract).
28. Mégarbane B, Deye N, Baud F. Apport des données expérimentales à la compréhension de la dépression respiratoire induite par les psychotropes. *Réanimation*. Volume 13. Issue 5. 2004. P339-340.
29. Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology .2002. (Figure du mécanisme d'action des BZD à dose thérapeutique).
30. Nkogho Mengue PG, Abdous B, Berbiche D, Preville M, Voyer P. *L'Encéphale*. Volume 40. Issue 3. Juin 2014. P216, 219.
31. NM.PRESCRIRE REDACTION. Insomnie : augmenter les chances de réussite du sevrage aux benzodiazépines. *La revue Prescrire*. Volume 24. Issue 256. 2004. P 854.
32. Nouette-Gaulain K. Pharmacologie des benzodiazépines utilisées en anesthésie-réanimation. *CHU hôpitaux de Bordeaux*. France.2011.
33. O'connor KP, Belanger L, Lecomte Y. Benzodiazépines : santé mentale et santé sociale. *Santé mentale au Québec*. Volume 28. Issue 02. 2003. P15, 21.
34. Organisation mondiale de la santé (OMS). Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes. Vol 1. 1993.

35. PDN : Plan directeur national de prévention et de lutte contre la drogue et la toxicomanie. ONLCDT. 24/11/2004 .P13-26
36. Pellissolo A et Bisserbe JC. La dépendance aux benzodiazépines aspects cliniques et biologiques. Encéphale. Volume 20. 1994. P150.
37. Ploudre C, Brunelle N. Consommation des substances psychoactives chez les jeunes du Nunavik : résultats de l'enquête. Rapport synthèse N°1 présente à l'Institut de Recherche en Santé du Canada (IRSC) et régie régionale de la santé et des services sociaux du Nunavik. Département de psychoéducation, université du Québec à Trois-Rivières.
38. Rickels K. Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. Am J Psychiatry. Volume 148. Issue 6. 1991. P757-761.
39. Roche MC. Prescription prolongée de benzodiazépines en médecine générale : entretien auprès de 10 femmes. Meulan. France. 2005. P 71.
40. Salah A. Situation et politique en matière de drogues. L'Office National de de lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie (ONLCDT). 2014
41. Salzman C. Addiction to benzodiazepines. Psychiatric quarterly. 1998. P251, 261.
42. Sanchez M. Pertinence clinique de l'utilisation de benzodiazépines. La presse Médicale. Masson. Volume 35. 2006. P991 ,999.
43. Sinclair L, Nutt D. Anxiolytics. Psychiatry. Volume 6. issue7. Juillet 2007. P284.
44. Swortfiguer D, Cissoko H, Giraudeau B, Jonville-Béra AP, Bensouda L, Autret-Leca E. Neonatal consequences of benzodiazepines used during the last month of pregnancy. Archives Pédiatrie Organe Off Société Fr Pédiatrie. Sep 2005. P1327.
45. Valleur M, Matysiak J-C. Les addictions. Panorama clinique, modèles explicatifs, débat social et prise en charge. Armand Colin. 2006
46. Vinkers CH, Olivier B. Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use a future for subtype-selective GABAA receptor modulators. Advances in Pharmacological Sciences. 2012. P14-15.
47. Wafford KA. GABAA receptor subtypes: any clues to the mechanism of benzodiazepine dependence. Current Opinion in Pharmacology.2005. P47.
48. Wagner AK, Zhang F, Soumerai SB, Walker AM, Gurwitz JH, Glynn RJ, Ross-Degnan D. Benzodiazepine use and hip fractures in the elderly. Archives of internal medicine. 2004. P1567.
49. Wikner BN, Stiller C-O, Bergman U, Asker C, Källén B. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy neonatal outcome and congenital malformations. Pharmacoepidemiology and Drug Safety. 2007. P1203.

► **Mémoires ou thèses :**

1. Boubacar SY. Contribution à l'évaluation de la prescription et de l'utilisation des benzodiazépines dans la commune de SAINT-LOUIS. Thèse pour obtention du grade de docteur en pharmacie. Faculté de médecine, de pharmacie d'odontostomatologie département de pharmacie. Sénégal. 2002. P13.
2. Gravier M. Usage et mésusage des benzodiazépines et apparentées à visée hypnotique – cas particulier de l'arrêt de commercialisation du Rohypnol®. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Faculté de pharmacie de Toulouse 11 septembre 2014. P13, 49-52.
3. Martinez H. Les benzodiazépines à visée hypnotique : Vers une utilisation raisonnée chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Département pharmacie. Université Angers. France. 2013/2014. P57, 86-88.
4. Sanogo DJ S. Dispensation des psychotropes dans le milieu urbain cas de Bamako. Thèse pour obtenir le grade de Docteur en Pharmacie (Diplôme d'Etat). Faculté de médecine, de pharmacie d'odontostomatologie département de pharmacie. Bamako. 2006. P12.

► **Communication dans un congrès ou journée scientifique**

1. Blin O, Micallef J, Gavaudan G. Prescription et surveillance des psychotropes. Cour de Synthèse clinique et thérapeutique. Faculté de médecine de Marseille. France. Avril 2005. P24-26, 28.
2. Delanoue. Cours Généralités sur les benzodiazépines. Département d'anesthésiologie et de pharmacologie faculté de médecine université de Montréal. Canada. 2006.
3. Dorra A. Cours toxicologie d'intoxication aux benzodiazépines. Faculté de pharmacie de Monastir. Tunisie. 2014.
4. Grelaud G. Les Médicaments Psychotropes. Cours de Pharmacologie et thérapeutique. Ecole Rockefeller, Lyon. France. 04 Janvier 2012.
5. Guerfi B. Les benzodiazépines. Cour de 3^{ème} année pharmacie de chimie thérapeutique département de pharmacie. Faculté de médecine université Saad Dahleb Blida. Algérie. Décembre 2013.
6. Haouat S. Cours de toxicologie 5^{ème} année pharmacie laboratoire de toxicologie. CHU de Constantine. Algérie. 2010. (Figure de métabolisme des BZD)
7. Sayag C. Intoxication aigue par les benzodiazépines. Cours de toxicologie 2012/2013. Faculté de médecine. Paris, France.
8. Wolf M. Les anxiolytiques. Cours de module de Pharmacologie Clinique. Faculté de Médecine de Strasbourg. France. 2011.
9. Zouani A. Tranquillisants mineurs. Cours de toxicologie, 5^{ème} année pharmacie Département de pharmacie université Saad Dahleb Blida. Algérie. 2015.

► Sites d'internet :

1. ANAES recommandations. Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte. HAS. 2001.
2. Ashton H. Les Benzodiazépines comment agissent-elles et comment s'en sevrer. 2002.
3. Briot M. Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. Assemblée nationale. France. juin 2006.
4. CEIP. Les benzodiazépines. Association française des centres d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance.2009.
5. Centre BELGE d'information pharmaco-thérapeutique, CBIP. Prise en charge des troubles anxieux- fiche de transparence.2008.
6. Chehade W. Les benzodiazépines chez les patients alcoolo-dépendants analyse de 308 prescriptions de sortie au centre hospitalier spécialisé du Mans. Angers. France. Attestation de formation spécialisée en psychiatrie 2008.
7. Code de la santé publique Article R5132-97.
8. Dally S. Dépendance aux benzodiazépines. Centres de pharmacodépendance.
9. Goldenberg F. Retentissement nocturne et diurne des benzodiazépines. De nouvelles molécules pour traiter le sommeil. Les benzodiazépines. 1992.
10. HAS (Haute autorité de santé). Recommandations. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. 2008.
11. (Figure de l'organisation en rosette du récepteur GABA-A)
12. ISOLAB, laboratoire de biologie médicale. Manuel de prélèvement.2014.
13. Servin F. Pharmacologie des benzodiazépines utilisées en anesthésie-réanimation. 2010.
14. (Figure de la vue latérale du récepteur GABA-A)
- 15.

PLAN DES ANNEXES

Annexe I : Quantités saisies des psychotropes durant 11 premiers mois 2015	I
Annexe II : Classification pharmacologique des BZD selon la durée d'action	I
Annexe III : Tableau représente la répartition des pourcentages des intoxications médicamenteuses en Algérie (C.A.P 2014)	II
Annexe IV : Tableau représentatif de la répartition des pourcentages des BZD selon leurs DCI et noms commerciaux (C.A.P 2014)	III
Annexe V: Histogramme représentatif de la répartition des BZD selon leurs DCI et noms commerciaux (C.A.P 2014)	III
Annexe VI : Répartition des médicaments impliqués en cas d'erreur thérapeutiques selon la famille chimique (C.A.P 2014)	IV
Annexe VII : Répartition des médicaments impliqués dans la toxicomanie médicamenteuse selon la famille chimique (C.A.P 2014)	IV
Annexe VIII : Répartition des taches à entreprendre entre les secteurs concernés (PDN 2004)	V
Annexe IX : Fiche de renseignement	VI
Annexe X : Quelques résultats de notre dépistage urinaire des BZD	VII

ANNEXES :

Annexe I : Quantités saisies des psychotropes durant 11 premiers mois 2015

• Les Substances Psychotropes : (en comprimé)

CATEGORISATION SELON LA NATURE DE L'INFRACTION		QUANTITES SAISIES DURANT 11 PREMIERS MOIS	QUANTITES SAISIES DURANT 11 PREMIERS MOIS	VARIATION	%
Trafic et Commerce	Interieur du pays		641 949	- 201856 + 4	- 31,44 - 100
	Aux frontieres		329 834 13 Flacons	- 241749 - 7	- 73,29 + 53,85
Detention et usage			34 233	- 13563 + 301	- 39,62 + 100
TOTAL			1 006 016 13 Flacons	- 457168 + 312	- 45,44 + 2400

Bilan statistique de l'Office National de Lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie 11 premiers mois 2015.**Annexe II : Classification pharmacologique des BZD selon la durée d'action**

Anxiolytiques	Antiépileptiques	Hypnotiques	Myorelaxants
Action Courte (5H) Clotiazépam Veratran®		Action Courte (3H) Triazolam Halcion® Midazolam Hypnovel®	
Action Intermédiaire (10-24H) Oxazépam Seresta® Alprazolam Xanax® Lorazépam Temesta® Bromazépam Lexomil®		Action Intermédiaire (8-10H) Loprazolam Havlane® Lormétazépam Noctamide® Témazépam Normison®	
Action Longue (>24H) Diazépam Valium® Clobazam Urbanyl®	Action Longue (>30H) Diazépam Valium® Clonazépam Rivotril® Clobazam Urbanyl®	Action Longue (>15H) Nitrazépam Mogadon® Estazolam Nuctalon® Flunitrazépam Rohypnol®	Action Longue (>24H) Tétrazépam Myolastan®
Action Très Longue (>48H) Prazépam Lysanxia® Nordazépam Nordaz® Clorazépate DiK Tranxene®			

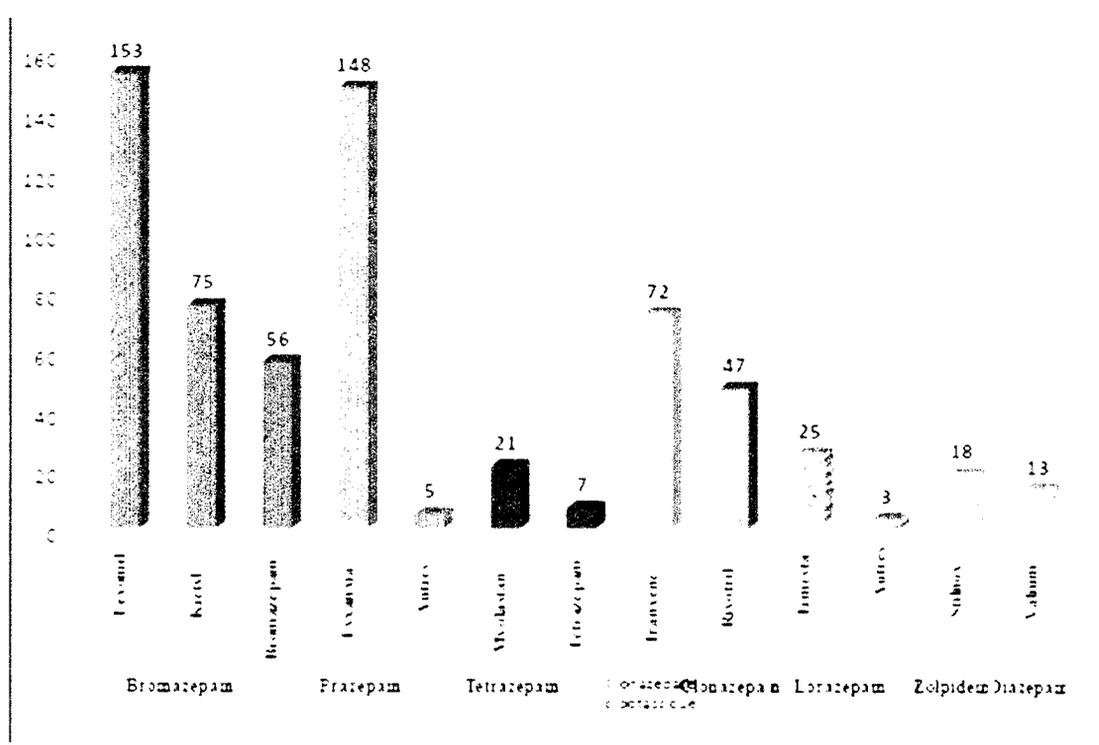
Annexe III : Tableau représente la répartition des pourcentages des intoxications médicamenteuses en Algérie selon le C.A.P 2014

Famille chimique	Effectif	%
Benzodiazépines	755	11%
Antihistaminique	518	7,5%
Antalgiques	472	6,8%
Anti-inflammatoire N stéroïdien	432	6,2%
Butyrophénones et benzamides	416	6%
Antidépresseurs	401	5,8%
Antibiotiques	384	5,5%
Hormone	367	5,3%
Anticonvulsivant non barbituriques	332	4,8%
Antihypertenseurs	286	4,1%
Antiseptiques	259	3,7%
Adrénergiques	243	3,5%
Phénothiazines	207	3%
Antalgiques centraux	167	2,4%
Hypoglycémiants	155	2,2%
Oligoéléments	113	1,6%
Antispasmodiques	107	1,5%
Antiparkinsoniens	79	1,1%
Antiparasitaires	60	0,9%
Anti-inflammatoire stéroïdien	59	0,8%
Anticonvulsivants Barbituriques	58	0,8%
Vitamines	57	0,8%
Adrénolytiques	53	0,7%
Médicaments non toxiques	50	0,7%
Médicament inconnu	44	0,6%
Anticoagulants	35	0,5%
Anti arythmiques	34	0,5%
Diurétiques	34	0,5%
Cardiotoniques	30	0,4%
Autres psychotropes	26	0,4%
Médicament organométal	25	0,4%
Hypnotiques non barbituriques	23	0,3%
Bases xanthiques	14	0,2%
Hypolipémiants	14	0,2%
Anti angineux	4	0,1%
Divers	609	8,8%

Annexe IV : Tableau représentatif de la répartition des pourcentages des BZD selon leurs DCI et noms commerciaux (C.A.P 2014)

DCI	Nom commercial
Bromazépanol : 284 cas (37,6%)	Lexival® : 153 cas Kietyl® : 75 cas Bromazépan® : 56 cas
Praxépanol : 153 cas (20,3%)	Lexival® : 148 cas Autres : 05 cas
Clonazépan : 110 cas (14,6%)	Rivotril® : 110 cas
Clorazépanate dipotassique : 72 cas (9,5 %)	Tranxéne® : 72 cas
Lorazépan : 28 cas (3,7%)	Témesta® : 25 cas Autres : 03 cas
Tétrazépan : 28 cas (3,7%)	Myolastam® : 21 cas Tétrazépan® : 07 cas
Zolpidem : 18 cas (2,4%)	Stilnox® : 18 cas
Autres : 49 cas (6,5%)	

Annexe V: Histogramme représentatif de la répartition des BZD selon leurs DCI et noms commerciaux (C.A.P 2014)



Annexe VI : Répartition des médicaments impliqués en cas d'erreur thérapeutiques selon la famille chimique : 228 cas (C.A.P 2014)

	Famille chimique	Effectif	
	Anticonvulsivants non barbituriques	27	
	Anti-inflammatoire non stéroïdien	7	
	Adrénergique	17	
	Butyrophénone et Benzamide	17	
	Antiseptique	18	
Halopéridol (Haldol) en gouttes 9 cas	Antidépresseur	4	
	Antalgique	3	
Metoclopramide 2 cas	Benzodiazépine	10	Bromazépan 5 cas
	Antibiotique	10	
Domperidone 1 cas	Antihypertenseur	9	Zolpidem 2 cas
	phénothiazine	9	
Sulpiride 4 cas	Hormone	7	Létezépan 2 cas
	Antalgiques centraux	6	Prazépan 1 cas
	Antihistaminique	6	Lorazépan 1 cas
	Antispasmodique	6	Clonazépan 1 cas
	Antiparasitaire	6	
	Anti-inflammatoire stéroïdien	4	
	Hypoglycémiant	2	

Annexe VII : Répartition des médicaments impliqués dans la toxicomanie médicamenteuse selon la famille chimique : 215 cas (C.A.P 2014)

Famille chimique	Effectif
Benzodiazépine	87
Butyrophénone et Benzamide	43
Anticonvulsivants non barbituriques	22
Antalgiques centraux	19
Antiparkinsonien	14
Antidépresseur	12
Phénothiazine	8
Médicament inconnu	6
Antalgiques	3
Antihistaminique	1

Annexe VIII : Répartition des tâches à entreprendre entre les secteurs concernés : PDN 2004

Axes	Nature de l'activité	Secteurs concernés	Echéance
Premier axe	Révision de la législation nationale dans le domaine des drogues et de la toxicomanie.	Ministère de la Justice en collaboration avec tous les secteurs concernés par le sujet.	Court terme
Deuxième axe	Action d'information, d'éducation et de communication (I.E.C).	Ministère de la Communication et de Culture, les média, l'Office National de lutte contre la drogue et la toxicomanie, les associations et toutes les structures d'éducation, de formation et d'orientation de l'opinion publique.	Court, moyen et long termes
Troisième axe	Mécanismes de coordination nationale des activités à entreprendre.	Office National de lutte Contre la Drogue et la Toxicomanie	Court, moyen et long termes
Quatrième axe	Développement des capacités de lutte contre la drogue.	Office National, la Police, la Gendarmerie, la Douane, ainsi que les structures relevant des Ministères de la Santé, de la Jeunesse, des Affaires Sociales.	Court, moyen et long termes
Cinquième axe	Renforcement de la coopération bilatérale et multilatérale.	Le Ministère des Affaires Etrangères, l'Office National ainsi que les services chargés de la lutte.	Court, moyen et long termes

Annexe IX : Fiche de renseignement



REPUBLIQUE BENINOISE DEMOCRATIE ET PROGRES
MINISTERE DE LA SANTE PUBLIQUE
ET DE LA RECHERCHE SANITAIRE
UNIVERSITE SAHARAIBENIN
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE
2017-2018

FICHE DE RENSEIGNEMENT

I- RENSEIGNEMENTS SOCIO-ECONOMIQUES

- Nom et Prénom
• Age
• Sexe
• Niveau d'etude
• Niveau scolaire
• Activite professionnelle
• Situation matrimoniale
• Classe sociale
• Ethnie
• Antecedents médicaux

II- RENSEIGNEMENT SUR LA CONSOMMATION DE DROGUES

- Age de première prise de drogue
• Cause de prise de drogue
• Produits de drogue consommés

- Type de consommation de drogue
• Motif de consommation de drogue
• Age d'initiation à la consommation de drogue
• Aspect des signes d'abstinence
• Antécédents médicaux

III- PROBLEMES LIÉS AU SAGE DE DROGUES

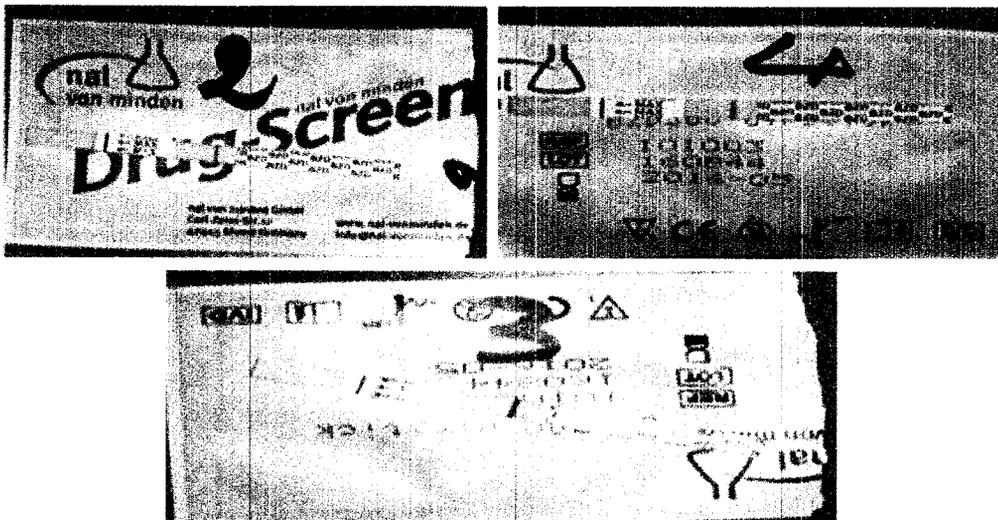
- 1- PROBLEMES DE SANTE
• Problèmes physiques
• Symptômes
• Situations sociales
2- PROBLEMES SOCIO-ECONOMIQUES
• Problèmes familiaux
• Problèmes professionnels
• Problèmes juridiques

IV- PRISE EN CHARGE DE LA TOXICOMANIE

- Prise en charge en
• Niveau de connaissance de la toxicomanie
• Prise en charge des personnes atteintes de toxicomanie
• Aspect des signes d'abstinence
• Niveau de connaissance

Annexe X : Quelques résultats de notre dépistage urinaire des BZD

► *Tests positifs :*



► *Test negetif :*



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 thérapeutique ou non. Ce mésusage expose les patients 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 nous avons mené une étude prospective réalisée sur une durée de trois mois (du mois de février au mois d'avril 2016). Elle vise à décrire et à analyser les différents profils de mésusage des BZD (socioéconomiques, toxicologique et sanitaire), chez un échantillon de 68 usagers suivant des cures de sevrage au C.C.D de l'EHS Frantz fanon de Blida.

La majorité de notre population est adulte, célibataire, de sexe masculin, appartenant à la classe moyenne et résidant dans les régions urbaines du centre du pays, leur niveau scolaire est assez médiocre et une grande proportion d'entre eux (53%) ont déjà eu des problèmes avec les instances judiciaires.

Une proportion importante (80%) de nos patients ont présenté des problèmes de santé variés, vraisemblablement, en rapport avec leurs consommation des BZD et des autres drogues (cannabis, drogues dures...etc.) et leur mode d'usage. Le clonazépam, le bromazépam et le diazépam sont les BZD les plus fréquemment mésusées et détournées de leur usage.

Une forte vigilance fondée sur les données de toxicologie, pharmacovigilance, d'addictovigilance et de pharmaco-épidémiologie, est donc requise, afin de minimiser les risques de surdose mortelle et de toxicité chronique.

Mot clé : Benzodiazépines, Mésusage, Sevrage.

ABSTRACT

After several years of limited prescription in the treatment of anxiety, insomnia, we have to admit the actual existence of misuse practices and the misappropriation of BZD in patient's protocol treatment or not. This misuse exposes the patients to various risks: both in their health level (tolerance and dependence), and in their social, economic, relational and legal level.

To identify better this problem, we conducted a prospective study over a period of three months (February to April 2016). This study aims to describe and analyze the different profiles of BZD misuses (socio-economic, toxicological and sanitary) in a sample of 68 users under addiction's treatment in the center of drug rehabilitation and detoxification of EHS Frantz fanon Blida.

The majority of the population of our study is adults, singles, males, from the middle class and residing in urban areas in the center of the country. Their educational level is rather low and large proportion of them (53%) already had problems with the judicial authority. A significant proportion (80 %) of our patients had various health problems, probably related to their consumption of BZD and other drugs (cannabis, hard drugs ... etc.) and the way in which they are used. Clonazepam, bromazepam and diazepam are the BZD that are frequently misused and misappropriate from their purpose.

A strong vigilance based on the data of toxicology, pharmacovigilance, addictovigilance and pharmaco-epidemiology is required in order to minimize the risk of a deadly overdose and the chronic toxicity.

Keywords: Benzodiazepines, Misuse, withdrawal.

- MAHIEDDINE Billel.
- Billelmahieddine80@gmail.com

- MEGUETAOUI Khedidja.
- khadidjameguetaoui@gmail.com

- SALHI Maroua
- marouapharma@outlook.fr

Résumé :

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 thérapeutique ou non. Ce mésusage expose les patients 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 nous avons mené une étude prospective réalisée sur une durée de trois mois (du mois de février au mois d'avril 2016). Elle vise à décrire et à analyser les différents profils de mésusage des BZD (socioéconomiques, toxicologique et sanitaire), chez un échantillon de 68 usagers suivant des cures de sevrage au C.C.D de l'EHS Frantz fanon de Blida.

La majorité de notre population est adulte, célibataire, de sexe masculin, appartenant à la classe moyenne et résidant dans les régions urbaines du centre du pays, leur niveau scolaire est assez médiocre et une grande proportion d'entre eux (53%) ont déjà eu des problèmes avec les instances judiciaires.

Une proportion importante (80%) de nos patients ont présenté des problèmes de santé variés, vraisemblablement, en rapport avec leurs consommation des BZD et des autres drogues (cannabis, drogues dures...etc.) et leur mode d'usage. Le clonazépam, le bromazépam et le diazépam sont les BZD les plus fréquemment mésusés et détournés de leur usage.

Une forte vigilance fondée sur les données de toxicologie, pharmacovigilance, d'addictovigilance et de pharmaco-épidémiologie, est donc requise, afin de minimiser les risques de surdose mortelle et de toxicité chronique.

Mot clé : Benzodiazépines, Mésusage, Sevrage.

Abstract:

After several years of limited prescription in the treatment of anxiety, insomnia, we have to admit the actual existence of misuse practices and the misappropriation of BZD in patient's protocol treatment or not. This misuse exposes the patients to various risks: both in their health level (tolerance and dependence), and in their social, economic, relational and legal level.

To identify better this problem, we conducted a prospective study over a period of three months (February to April 2016). This study aims to describe and analyze the different profiles of BZD misuses (socio-economic, toxicological and sanitary) in a sample of 68 users under addiction's treatment in the center of drug rehabilitation and detoxification of EHS Frantz fanon Blida.

The majority of the population of our study are adults, singles, males, from the middle class and residing in urban areas in the center of the country. Their educational level is rather low and large proportion of them (53%) already had problems with the judicial authority. A significant proportion (80 %) of our patients had various health problems, probably related to their consumption of BZD and other drugs (cannabis, hard drugs ... etc.) and the way in which they are used. Clonazepam, bromazepam and diazepam are the BZD that are frequently misused and misappropriate from their purpose.

A strong vigilance based on the data of toxicology, pharmacovigilance, addictovigilance and pharmaco-epidemiology is required in order to minimise the risk of a deadly overdose and the chronic toxicity.

Keywords: Benzodiazepines, Misuse, withdrawal.

