Les benzodiazépines dans l'anxiété et l'insomnie : dangers liés à leur utilisation et alternatives thérapeutiques chez l'adulte

Amélie Reysset

▶ **To cite this version:**

Amélie Reysset. Les benzodiazépines dans l'anxiété et l'insomnie : dangers liés à leur utilisation et alternatives thérapeutiques chez l'adulte. Sciences pharmaceutiques. 2010. dumas-00593244

HAL Id: dumas-00593244

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00593244

Submitted on 13 May 2011

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE PHARMACIE GRENOBLE

Année 2010 **N°**

LES BENZODIAZEPINES DANS L'ANXIETE ET L'INSOMNIE : DANGERS LIES A LEUR UTILISATION ET ALTERNATIVES THERAPEUTIQUES CHEZ L'ADULTE

Thèse présentée pour l'obtention du diplôme d'état de

Docteur en Pharmacie

Par **Amélie REYSSET**

Née le 06 juin 1984 à St Martin d'Hères

Thèse soutenue publiquement à la faculté de pharmacie de Grenoble

Le 28 janvier 2010 à 18h30

Devant le jury composé de :

Madame le Professeur **Diane Godin-Ribuot**, Président du jury

Monsieur le Docteur **Patrick Talmon**, Pharmacien, Directeur de thèse

Madame le Docteur **Mélanie Pellet**, Médecin généraliste

Monsieur le Docteur **Pierre Eymard**, Pharmacien

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION……..3

1. LES BENZODIAZEPINES……..6
   1.1. Historique……...7
   1.2. Définition……...9
   1.3. Mécanisme d'action et hypothèses……..11
   1.4. Indications……14
      1.4.1. Manifestations psychologiques et somatiques de l'anxiété mineure à sévère et/ou invalidante……14
      1.4.2. Insomnie occasionnelle ou transitoire……...16
      1.4.3. Autres indications…….…18
   1.5. Contre-indications……18
   1.6. Précautions d'emploi……...19
   1.7. Interactions médicamenteuses…….……20
   1.8. Effets indésirables principaux……..21

2. PRESCRIPTION DE BENZODIAZEPINES ET PROBLEMATIQUES……..23
   2.1. Surconsommation de benzodiazépines : chiffres clés et facteurs explicatifs……..24
   2.2. Problématiques posées par les benzodiazépines……..30
      2.2.1. Ratio efficacité /tolérance non satisfaisant……30
         2.2.1.1. Problèmes au niveau de l'efficacité……...30
         2.2.1.2. Problèmes de tolérance (effets indésirables)…….....31
      2.2.2. Pharmacodépendance……38
         2.2.2.1. Définitions et diagnostic……38
         2.2.2.2. Epidémiologie de la dépendance……...42
         2.2.2.3. Bases biologiques de la dépendance……..45
         2.2.2.4. Manifestations cliniques de la dépendance……48
      2.2.3. Limites des benzodiazépines…….....55
         2.2.3.1. Dans le trouble anxieux…….....55
         2.2.3.2. Dans l'insomnie…….56
         2.2.3.3. Dans la dépression…….56

3. MOYENS DE LUTTE……61
3.1. Actions sur la prescription……...62
3.1.1. Prévention primaire……...62
3.1.2. Prévention secondaire……63
3.2. Lutte contre la dépendance……..69
3.2.1. Au niveau du sevrage……....69
3.2.2. Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) dans le sevrage……..72
3.2.3. Cas de la co-dépendance alcool/benzodiazépines……74
3.2.4. Perspectives pharmacologiques contre la dépendance……..75
3.3. Prévention au niveau de la conduite automobile…….....76
3.4. Alternatives à la prescription de benzodiazépines…….....78
3.4.1. Alternatives dans l'anxiété……....78
3.4.1.1. Médicamenteuses……...78
3.4.1.2. Non médicamenteuses……...82
3.4.2. Alternatives dans l'insomnie……87
3.4.2.1. Médicamenteuses……...87
3.4.2.2. Non médicamenteuses……...90

4. VOIES DE RECHERCHE……..94
4.1.1. Développement de nouvelles molécules anxiolytiques……95
4.1.2. Développement de nouvelles molécules hypnotiques……104

CONCLUSION……...108

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES……....113

ANNEXES……..121

LISTE DES ABREVIATIONS…….....149

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Les anxiolytiques/hypnotiques sont les médicaments les plus consommés en France : 15 à 20% de la population sont des utilisateurs ponctuels et 10% des utilisateurs réguliers. La France est le pays consommant le plus de benzodiazépines (BZD) dans le monde : la prise d'anxiolytiques/hypnotiques est en moyenne 2 fois plus élevée que dans les autres pays européens.

On pourrait penser que cela est du aux modes de régulation différents dans chaque pays en terme d'autorisation de mise sur le marché (AMM) et de fixation des prix et du montant de remboursement des médicaments. Mais ce n'est pas le cas car l'Allemagne par exemple a le même type de remboursement que la France en ce qui concerne ces molécules et pourtant c'est un des pays où la consommation des psychotropes est la plus basse. La consommation de BZD parait stable depuis les années 1990 (15).

Cette surconsommation peut s'expliquer en partie par le fait que les BZD ont une efficacité dans l'anxiété, la pathologie anxieuse ayant une grande prévalence (54).

Les BZD sont des molécules ambivalentes : d'un côté efficaces avec un effet psychotrope qui agit dès les premières minutes suivant la prise, mais dont l'usage peut devenir source d'effets indésirables importants et de dépendance (40).

En effet, la prescription des ces molécules est un problème de santé publique d'une part à cause des problèmes de consommation chronique, de pharmacodépendance et de syndrome de sevrage développés par les patients et d'autre part à cause de l'apparition d'importants effets sédatifs et amnésiants. La question de la fréquence d'utilisation de ces molécules, de leur utilisation par rapport aux psychothérapies ainsi que du rapport bénéfice/risque est posée par les autorités telles que l'Haute Autorité de Santé (HAS) ou l'Agence Française de Sécurité SAnitaire des Produits de Santé (AFSSAPS).

Dans un premier temps, nous nous attarderons sur les BZD, leurs indications, interactions et leur mode d'action avant de développer dans un second temps les différentes problématiques posées par ces molécules.

Puis nous essaierons de développer et d'évaluer les moyens mis en œuvre contre leur surprescription ainsi que des propositions d'alternatives à leur prise. Nous finirons ensuite par évoquer les grands axes de recherche dans le développement de nouvelles molécules.

Première partie :

Les benzodiazépines

1. LES BENZODIAZEPINES

1.1. Historique

La définition d'une molécule psychotrope, selon Jean Delay (médecin psychiatre), 1957, est la suivante : *« les psychotropes sont des substances chimiques organiques naturelles ou artificielles ayant un tropisme psychologique, c'est-à-dire susceptibles de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ».*

C'est l'organisation des nations unies qui utilisera officiellement le terme psychotrope pour mettre ces substances dans une convention (« Convention des psychotropes, le 21 février 1971) et ainsi limiter la production et le commerce de substances psychotropes synthétiques (15).

La découverte des BZD durant les années 1950 a été un tournant majeur dans la prise en charge du trouble anxieux. Elles ont remplacé les barbituriques, anciennement utilisés pour traiter l'anxiété et traitant seulement l'épilepsie aujourd'hui. Les barbituriques étaient la seule arme contre l'anxiété et posaient problème en terme de gravité de leur effets indésirables (risque d'accoutumance important) et de leur effet inducteur enzymatique fort.

La seule molécule anxiolytique avant l'arrivée des BZD était le méprobamate (Equanil®). Cette molécule est aujourd'hui utilisée dans le sevrage du sujet alcoolo-dépendant seulement.

C'est en 1960 qu'arrive la première molécule BZD, le chlordiazépoxide (Librium®) qui n'est plus commercialisée à ce jour. On peut aujourd'hui la retrouver dans une association avec du clinidium bromure (Librax®). En 1963, le diazépam est commercialisé (Valium®), aujourd'hui utilisé comme référence (49).

Les BZD apparaissent comme des drogues miraculeuses agissant rapidement sur l'anxiété et étant dénuées des effets indésirables provoqués par les barbituriques. Mais voilà qu'apparaissent des problèmes de tolérance, de dépendance, d'incidences sur les fonctions cognitives comme l'altération de la mémoire, de la concentration sans oublier les abus concernant la prise de ces molécules (49).

La médecine définit des maladies et des diagnostics et c'est seulement par la suite que les molécules thérapeutiques sont découvertes pour traiter ces maladies. Alors que la plupart des grandes classes de psychotropes ont été découvertes de manière fortuite dont les BZD qui agissent sur la symptomatologie anxieuse, qu'elle soit isolée ou associée à d'autres pathologies psychiatriques (43).

1.2. Définition (15) (43)

Les BZD sont des molécules anxiolytiques et hypnotiques appartenant à la classe des psychotropes. Les psychotropes sont des substances susceptibles de modifier le psychisme et les comportements humains en agissant sur le système nerveux central.

Les psychotropes sont classés en plusieurs catégories :

- ⇨ Les psycholeptiques : **anxiolytiques, hypnotiques**, sédatifs et antipsychotiques (neuroleptiques); ce sont des sédatifs psychiques
- ⇨ Les psychoanaleptiques : antidépresseurs (stimulent l'humeur) et psychostimulants (stimulent la vigilance comme les amphétamines ou la cocaïne par exemple) ; ils stimulent l'activité mentale
- ⇨ Les psychodysleptiques : substances hallucinogènes développant des pharmacodépendances et perturbant l'activité mentale (pas d'indication thérapeutique, on peut citer la mescaline, l'ecstasy, héroïne)
- ⇨ Les normothymiques ou thymorégulateurs : ce sont les régulateurs de l'humeur (ex : lithium)

Les BZD sont des molécules utilisées principalement dans la réduction des états anxieux par l'induction de sédation.

Leurs indications sont symptomatiques et non curatives.

Principaux effets thérapeutiques :

- ¤ Hypnotique
- ¤ Anxiolytique
- ¤ Myorelaxant
- ¤ Anti Convulsivant

Le choix de la BZD se fait en fonction de:

- Sa ½ vie d'élimination :
  - intermédiaire (6 à 12 heures) pour des prises ponctuelles ou dans l'insomnie (accumulation faible, limite la survenue d'effets indésirables).
  - Longue (+ de 12 heures): ces molécules s'accumulent et permettent un effet plus soutenu pour traiter des anxiétés généralisées par exemple.
- La physiopathologie du patient : chez les personnes âgées, les insuffisants hépatiques ou les personnes prenant des médicaments modifiant l'activité hépatique, il est préférable d'utiliser le lorazépam, oxazépam, témazépam car ces trois molécules sont peu métabolisées par le foie.

En conclusion, le choix va se porter donc sur telle ou telle BZD en fonction de ses propriétés pharmacocinétiques surtout (½ vie, présence de métabolite actif ou non) et de ses interactions médicamenteuses potentielles (35) (cf. annexe 1).

1.3. Mécanisme d'action et hypothèses (30) (35) (55) (82) (25) (44) (23)

Le mode d'action des BZD est la potentialisation de l'effet inhibiteur de l'acide gamma–aminobutyrique (GABA) dans le système nerveux central (SNC).

Le GABA est un acide aminé neuromédiateur synthétisé à partir de l'acide glutamique, sous l'influence de l'enzyme GAD (acide glutamique décarboxylase) par des neurones du SNC. Il est donc présent dans le cerveau, plus précisément stocké dans les terminaisons présynaptiques et libéré dans les fentes synaptiques des neurones. Il se fixe entre autres sur le récepteur GABA-A (situé du côté postsynpatique) pour déclencher une activité inhibitrice sur les transmissions neuronales par hyperpolarisation cellulaire du neurone post synaptique (ouverture du canal chlore permettant la libération des ions chlorures dans la fente synaptique, le neurone post synaptique s'en trouvant alors moins excitable).

C'est le principal neurotransmetteur inhibiteur des fonctions neuronales ; on peut l'identifier à un « anxiolytique endogène ».

Le GABA possède d'autres récepteurs spécifiques :

Les récepteurs GABA-B (couplé à une protéine G, modérant la libération du GABA et responsable de l'ouverture/fermeture des canaux potassiques) et –C (présent au niveau de la rétine et de l'hippocampe, considéré comme une sous classe du récepteur GABA-A, car provoque une entrée d'ions chlorures lorsqu'il est activé).

Le schéma ci-dessous représente le récepteur GABA-A :

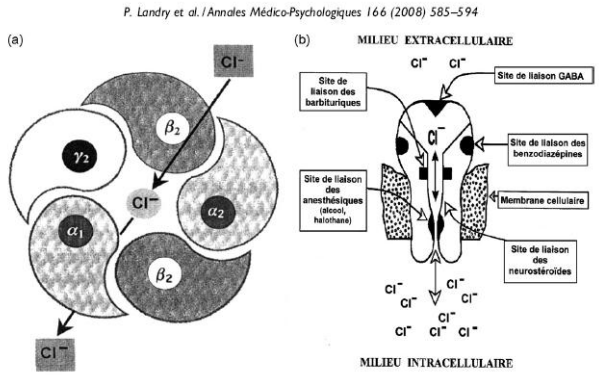


Fig. 1. Représentation schématique du récepteur $GABA_A$. (a) Organisation en rosette du récepteur. (b) Vue latérale du récepteur et sites de liaison de différents médicaments. (35)

C'est un complexe macromoléculaire pentamérique qui lie les BZD: il est constitué de 5 sous unités protéiniques délimitant un canal perméable aux ions chlorure. Ces sous unités forment une rosette (2 unités α, une unité β et une γ) comportant des sites de fixation au GABA (sous unité β) et également à d'autres substances dont les BZD (sous unité α). A noter qu'il peut également lier l'alcool, les stéroïdes, les barbituriques.

La sous unité α1 est la plus répandue au niveau du SNC, localisée dans le tronc cérébral et favorise la sédation. Elle pourrait également être liée au phénomène d'amnésie antérograde. La sous unité α2, plus présente dans le système limbique (hippocampe), est associée à une anxiolyse et peut-être à un effet myorelaxant.

La sous unité α3 est beaucoup moins connue : elle pourrait être responsable d'un effet anxiogène par action d'un modulateur négatif.

La liaison des BZD sur leur site déclenchent une modification allostérique de la structure du récepteur et potentialisent alors l'effet inhibiteur du GABA en facilitant l'ouverture du canal chlore: ce sont des modulateurs du récepteur GABA-A.

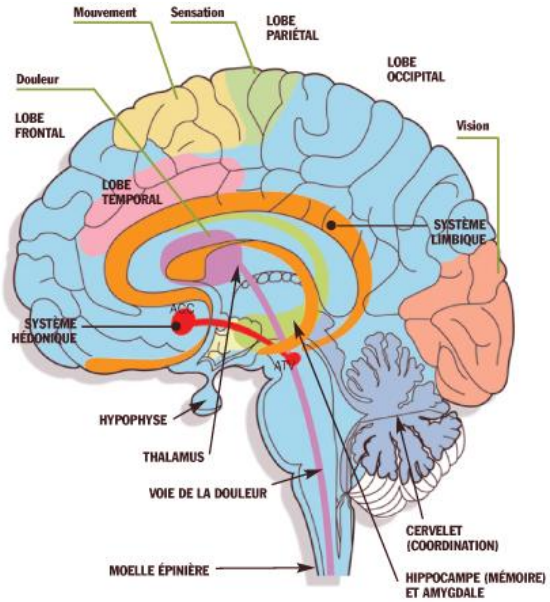
Les BZD ne sont donc actives qu'en **présence du GABA** : cela explique que l'action sédative de ces molécules soit limitée à la quantité de GABA disponible, à la différence des barbituriques qui agissent directement sur le flux des ions chlorure.

La répartition topographique des récepteurs aux BZD dans le SNC indiquent l'existence de deux sous-types de récepteurs : BZD1 et BZD2 également appelés $\omega 1$ et $\omega 2$.

Le type BZD1 serait surtout présent dans le cortex cérébral (région superficielle de la substance grise des hémisphères cérébraux) et le cervelet.

Le type BZD2 serait surtout présent dans la moelle épinière et le tronc cérébral ainsi que dans les structures du système limbique (hippocampe et amygdale). Il ne serait par contre pas présent dans le cervelet.

Le schéma suivant situe le cervelet, le tronc cérébral et le système limbique :



www.cqld.ca/cqld/livre/fr/05-connaitre.htm

Il faut savoir que 40% des neurones du SNC sont GABAergiques, ceci expliquerait l'importance des effets des BZD.

1.4. Indications

Indications principales :

1.4.1. Manifestations psychologiques et somatiques de l'anxiété mineure à sévère et/ou invalidante

Les BZD sont utilisées dans les réactions anxieuses traumatiques aiguës (crises anxieuses, phobies, attaques de panique) ou dans les anxiétés généralisées. L'anxiété est une émotion normale au stress de la vie quotidienne. Elle est pathologique quand l'individu ne la contrôle plus et qu'elle devient source de détresse pour celui-ci.

On considère que l'anxiété aiguë est associée à un événement récent et pénible et elle s'améliore généralement en quelques semaines.

L'anxiété peut être chronique : elle peut faire partie de syndromes anxieux dont le TAG (trouble anxieux généralisé), le trouble panique (anxiété chronique avec crises aigues), les TOC (troubles obsessionnels compulsifs).

Mais elle peut être aussi un symptôme présent dans d'autres pathologies psychiatriques comme les états dépressifs ou psychotiques.

Cependant, le symptôme anxieux doit néanmoins ne pas être confondu avec des erreurs hygiéno-diététiques comme des prises excessives de café, d'alcool, l'usage de stupéfiants ni avec une anxiété due à une symptomatologie somatique comme une hyperthyroïdie par exemple (cf. annexe 2).

En ce qui concerne l'épidémiologie, il est difficile, pour les raisons ci-dessus, de quantifier l'anxiété en terme de prévalence et d'incidence.

Les BZD, quelque soit leur ½ vie, sont recommandées dans le traitement de l'anxiété. Elles ont un effet anxiolytique rapide sur les signes somatiques de l'anxiété (grade B) (cf. annexes 3 et 4).

Le but du traitement est de réduire l'anxiété, améliorer la qualité de vie avec un minimum d'apparitions d'effets indésirables.

Cependant, un traitement par BZD dans l'anxiété doit être de courte durée alors que la plupart des troubles anxieux persistent en général plusieurs mois à plusieurs années (17).

Les problèmes de plus en plus nombreux liés à l'usage prolongé des BZD ainsi que la mise en évidence de l'efficacité de certains antidépresseurs dans le TAG amènent à une réduction de la place des BZD dans le traitement des troubles anxieux au profit des antidépresseurs (53).

Voici la liste des BZD anxiolytiques, classées selon leurs indications principales et leur ½ vie :

½ vie courte ou intermédiaire (jusqu'à 20 heures)		
clotiazépam	Veratran®	½ vie : 7h
oxazépam	Seresta®	½ vie : 4 à 8h
alprazolam	Xanax®	½ vie : 12h
lorazépam	Temesta®	½ vie : 15h
bromazépam	Lexomil®	½ vie : 15 à 20h
½ vie longue (> 20 heures)		
diazépam	Valium®	½ vie : 20 à 100h
clobazam	Urbanyl®	½ vie : 40h
nordazépam	Nordaz®	½ vie : 65h
prazépam	Lysanxia®	½ vie : 65h
loflazépate	Victan®	½ vie : 70h
clorazépate dipotassique	Tranxène®	½ vie : 40h

1.4.2. Insomnie occasionnelle ou transitoire

L'insomnie est une plainte, une insatisfaction exprimée par un patient dont le sommeil est difficile à obtenir ou à maintenir : diminution de la durée habituelle de sommeil ou atteinte de la qualité de celui-ci avec retentissement sur la qualité de vie. Elle peut s'accompagner de troubles de la vigilance dans la journée avec irritabilité, fatigue, baisse de la vigilance et de la concentration. Elle est dite chronique lorsqu'elle survient au moins 3 nuits par semaine pendant plus de 4 semaines (51).

L'insomnie peut être par difficulté d'endormissement (manifestation d'une anxiété), par réveils nocturnes ou par réveil précoce (cela va plus dans le sens d'une dépression).

A noter qu'on oppose l'insomnie occasionnelle et chronique à celle secondaire à une pathologie somatique.

La prévalence de l'insomnie chronique se situe entre 10 et 15% dans la population générale. Elle augmente avec l'âge : 50% des personnes âgées se plaignent d'augmentation de temps d'endormissement, de problèmes de maintient de sommeil ainsi que de mauvaise qualité de sommeil. Etant donné cette prévalence importante, il n'est pas étonnant de constater que la consommation d'hypnotiques augmente avec l'âge (6).

Les BZD à visée hypnotique sont utilisées dans 3 situations :

- insomnie occasionnelles (décalage horaire) en traitement de 2 à 5 jours
- insomnie transitoire (problèmes personnels ponctuels) en traitement de 2 à 3 semaines
- insomnie chronique (après évaluation de l'état du patient)

Les BZD apparentées (zolpidem et zopiclone) de durée d'action courte (2 à 5 h) sont plus efficaces pour les insomnies d'endormissement. Ce sont elles qui respectent le mieux l'architecture du sommeil, le risque d'accumulation est plus faible.

Les BZD hypnotiques de durée d'action intermédiaire (5 à 10h) sont plutôt utilisées pour les réveils nocturnes. Il y a un risque de sevrage immédiat à l'arrêt (2 jours).

Les BZD hypnotiques de longue durée d'action (19 à 23 h) sont utilisées dans les insomnies rebelles avec un syndrome anxieux associé.

En annexe 5 est décrit l'arbre décisionnel dans prise en charge de l'insomnie.

Voici la liste des BZD hypnotiques, classées selon leurs indications principales et leur ½ vie :

Action intermédiaire (5 à 10h)				
loprazolam	Havlane®	Cp 1 mg	AD : 0,5 à 1 mg au coucher	Prescription limitée à 4 semaines
lormétazépam	Noctamide®	Cp 1et 2 mg	AD : 0,5 à 1 mg au coucher	
témazépam	Normison®	Cp à 10 et 20 mg	AD : 10 mg au coucher	
Action prolongée (supérieure à 10h)				
estazolam	Nuctalon®	Cp à 2mg	AD : 1 à 2 mg au coucher	Prescription limitée à 4 semaines
nitrazépam	Mogadon®	Cp à 5mg	AD : 2,5 à 5 mg/j Enf >10ans : 1,25 à 5 mg au coucher	
flunitrazépam	Rohypnol®	Cp à 1 mg	AD : 0,5 à 1mg au coucher	14 j de prescription maximum ; fractionnement de 7j + ordonnance sécurisée

Analogue BZD (durée d'action brève) :

Cyclopyrrolones durée maximum de prescription 4 semaines		
zopiclone	Imovane®	½ vie 5 à 7h
Imidazopyridines durée maximum de prescription 4 semaines		
zolpidem	Stilnox®	½ vie 2 à 3h

1.4.3. Autres indications

- Prévention du *délirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique : **diazépam** -de moins en moins en moins utilisé à cause de sa forte métabolisation hépatique- et **clorazépate dipotassique**.
- Myorelaxant : **tétrazépam** (Myolastan®)
- Traitement de l'épilepsie :
    - **diazépam** et **clonazépam**, en cas de crise surtout.
    - **clobazam**, en adjuvant d'un traitement antiépileptique en prévention de l'effet anxiogène provoqué par la maladie.
- Anesthésie, en prémédication : **diazépam, flunitrazépam et midazolam** en solution injectable, pour leurs effets hypnotiques et sédatifs.

1.5. Contre-indications (81)

Absolues :

- insuffisance respiratoire sévère
- insuffisance hépatique sévère, aigue ou chronique (pour les BZD fortement métabolisées par le foie : diazépam)
- myasthénie
- syndrome d'apnée du sommeil
- antécédent d'intoxication ou d'intolérance aux BZD (hypersensibilité au produit actif ou à l'un des autres constituants)

Relatives :

- personnes âgées
- alcool → potentialisation des effets sédatifs
- antécédents de toxicomanie (risque d'addiction)

1.6. Précautions d'emploi (81)

- Non indiqué en monothérapie dans la dépression car il y a une augmentation du risque suicidaire
- Balance bénéfice/risque à évaluer chez les enfants avant la mise en place du traitement
- Prudence chez l'insuffisant respiratoire en raison de l'effet dépresseur du SNC : risque de dépression respiratoire
- Risque de survenue d'amnésie antérograde (perte de la mémoire à court terme) et risque d'altération des fonctions psychomotrices susceptibles d'apparaître dans les heures suivant la prise
- Des troubles du comportement peuvent subvenir (effets inverses : irritabilité, desinhibition) : évaluer alors la nécessité de poursuivre ou non le traitement
- Risque de survenue de crises convulsives lors du sevrage donc ne jamais arrêter brutalement le traitement sans avis médical
- Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale, hépatique (risque d'accumulation) ou cardiaque (tachycardie et hypotension artérielle) ainsi que chez le sujet âgé
- Les conducteurs de véhicules ou de machines doivent être avertis des risques de somnolence diurne

1.7. Interactions Médicamenteuses (81) (35)

Pharmacodynamiques *:* majoration de la somnolence diurne et altération de la vigilance avec les dépresseurs du SNC :

- Alcool
- Dérivés morphiniques et traitements de substitution (buprénorphine et méthadone) ; en plus associé à risque de dépression respiratoire
- Antiépileptiques barbituriques : phénobarbital et primidone (associé également à un risque de dépression respiratoire pouvant être fatal)
- Neuroleptiques (collapsus pouvant entrainer dans de rares cas un arrêt cardiaque et/ou respiratoire avec la clozapine notamment)
- BZD et apparentés (associé également à un risque de dépression respiratoire)
- Anxiolytiques non BZD (buspirone) et hypnotiques non BZD
- Antidépresseurs à effet sédatif marqué : clomipramine, amitriptyline, doxépine, maprotiline, miansérine, mirtazapine, trimipramine et certains inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) comme la paroxétine
- Anti H1sédatifs (hydroxizine)

Pharmacocinétiques : elles concernent les substrats, les inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450 (cf. annexe 6).

Les principaux inhibiteurs sont l'erythromycine, le kétokonazole ainsi que certains antidépresseurs ISRS tels que la fluoxétine, fluvoxamine, sertraline. Le jus de pamplemousse (3 à 4 verres) inhibe l'oxydation faite par le CYP3A4.

La cimétidine (à plus de 800 mg/j) augmente les concentrations plasmatiques de l'**alprazolam** et du **diazépam** également.

Les inducteurs enzymatiques vont diminuer l'effet des BZD, principalement de **l'alprazolam,** le **diazépam**, le **midazolam**, **zolpidem** et **zopiclone**, par augmentation de leur métabolisation hépatique.

Lorsque l'inducteur est stoppé, le risque de surdosage en BZD devient important.

Les principaux inducteurs sont les antirétroviraux (éfavirenz, névirapine, étravirine, lopinavir, nelfinavir, ritonavir), les antiépileptiques (carmabazépine, phénobarbital, fosphénytoïne, rufinamide, primidone, phénytoïne) et certains antibiotiques (rifabutine et rifampycine). Le bosentan, l'aprépitant et le millepertuis peuvent également induire une augmentation du métabolisme de certaines BZD.

Nb : Les antiépileptiques diminuent également fortement les concentrations plasmatiques de **clonazépam.**

1.8. Effets indésirables principaux (81)

Ces effets sont dose-dépendants et surviennent selon les susceptibilités individuelles.

Effets indésirables neuropsychiatriques :

- Altération des fonctions cognitives et difficultés de concentration : amnésie antérograde (surtout avec les courtes ½ vies, pouvant subvenir même à doses thérapeutiques), déficit de l'attention, ralentissement psychomoteur.
- Troubles du comportement : réactions paradoxales telles qu'anxiété, insomnie, agressivité, colère, comportements délictueux, desinhibition comportementale.
- Dépendance avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement : insomnie, anxiété, tremblements, vomissements, convulsions, cauchemars.
- Phénomènes de tolérance en cas de prise chronique.
- Baisse de la vigilance : somnolence diurne, chutes, confusion, sensation ébrieuse : surveillance accrue chez les personnes âgées.

En cas de surdosage :

Le surdosage par BZD présente peu de risques vitaux sauf dans le cas d'une polyintoxication associant BZD et autres dépresseurs du SNC dont l'alcool. Le surdosage se manifeste par une confusion mentale, une somnolence pouvant aller jusqu'au coma en fonction de la dose ingérée. L'hypotonie, l'hypotension et la dépression respiratoire sont présents dans les cas les plus graves.

Le flumazénil (Anexate®) est un antagoniste des BZD ; cette molécule est administrée en cas de surdosage. L'action se fait par blocage non compétitif des récepteurs aux BZD. C'est donc un antidote à cette famille ainsi qu'aux molécules non BZD qui se fixent sur les mêmes récepteurs comme le zolpidem ou le zopiclone.

Deuxième partie :
Prescription de benzodiazépines et problématiques

2. PRESCRIPTION DE BENZODIAZEPINES ET PROBLEMATIQUES

2.1. Surconsommation de BZD : chiffres clés et facteurs explicatifs

25 à 30% des adultes ont déjà consommé un psychotrope anxiolytique/hypnotique dans la population générale française. Ces chiffres sont plus élevés que dans les autres pays du monde.

En effet, la délivrance d'hypnotiques/anxiolytiques est 2 à 3 fois plus élevée en France que dans la majorité des autres pays industrialisés. Mais cela ne se limite pas à ces classes de médicaments. On peut élargir cette affirmation à tous les médicaments, psychotropes ou non.

Les principaux facteurs de risque associés à la prise d'anxiolytiques sont : le sexe féminin, l'âge jeune ainsi que l'importance des troubles psychiques et somatiques (52).

Les raisons pouvant expliquer cette surconsommation sont l'importante prévalence du trouble anxieux en France, l'influence des industries pharmaceutiques, l'enseignement délivré aux étudiants en médecine et en pharmacie ainsi que le comportement des patients qui insistent pour avoir leur prescription difficilement refusable par le médecin (13).

Toutes les tranches d'âge de la population sont consommatrices de BZD, à partir de 20 ans avec une utilisation beaucoup plus importante à partir de 60 ans (31).

En ce qui concerne le sexe, 36% sont des consommatrices d'hypnotiques ou d'anxiolytiques contre 26% de consommateurs de ces mêmes molécules.

Pour ce qui est de l'âge, on constate 43% de consommateurs réguliers chez les plus de 65 ans contre 17% chez les moins de 65 ans.

Les pathologies les plus fréquemment rencontrées chez les utilisateurs sont la pathologie dépressive, le trouble panique, l'anxiété généralisée, l'agoraphobie et les troubles du sommeil.

La pathologie dépressive joue un rôle très important chez le consommateur chronique de BZD : parmi ces consommateurs, 23% ont présenté un épisode dépressif au cours de leur vie contre 5% pour les non-consommateurs. Ce chiffre est important si on le compare par exemple à l'agoraphobie qui est retrouvée dans 14% des cas chez les consommateurs chroniques et dans 5% des cas chez les non consommateurs.

La comorbidité anxiété/dépression est très présente et joue un rôle important dans cette surconsommation de BZD (54).

En 2002/2003, une étude nommée ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) a été conduite dans plusieurs pays européens, auprès de plus de 20 000 adultes. Cette étude montre que 12% des sujets interrogés ont consommé au moins un psychotrope durant l'année précédente. Parmi ces 12%, 9,8% sont des consommateurs d'anxiolytiques (84).

Selon l'étude de LAGNAOUI et al. (33) sur l'usage des BZD par un échantillon de sujets représentatifs de la population française, il ressort que 7,5 % sont des usagers réguliers de BZD. Dans ces 7,5%, 86,4% prennent une seule BZD, 12,9% en prennent deux et 0,7% en prennent trois simultanément.

76,5% en utilisent depuis plus de 6 mois, 6,9% depuis plus de 3 mois, 9,6% depuis plus d'une semaine et 2,6% depuis moins d'une semaine.

Ceci met en évidence que plus des ¾ des consommateurs de BZD sont des consommateurs chroniques. De plus, la coprescription de BZD est fréquente (15% des consommateurs).

Les indications ne sont pas toujours respectées étant donné que les BZD sont symptomatiques de l'anxiété ; les symptômes sous-jacents sont alors négligés, ce qui conduit à une chronicité d'un traitement. Ce traitement peut de plus être non approprié dans certains cas.

Nous pouvons également affirmer que la surconsommation de ces produits en France ne découle pas d'une meilleure couverture sociale mais d'un mésusage dans l'utilisation de ces molécules (15).

La plupart des usagers d'hypnotiques/anxiolytiques sont des utilisateurs chroniques comme le montre le tableau ci-dessous :

	< 1 mois	1 mois-1 an	1-5 ans	> 5 ans
		%	%	%
Hypnotiques	8,8	19,7	35,4	36,1
Anxiolytiques	8,4	22,2	31,1	38,4
Antidépresseurs	-	42,4	25	21,2

Durée d'utilisation des hypnotiques, anxiolytiques et antidépresseurs dans 4 pays européens (Allemagne, Italie, Royaume-Uni et France) entre 1993 et 1997 (50)

Plus d'un tiers des usagers d'anxiolytiques ou d'hypnotiques le sont depuis plus de 5 ans.

De nombreuses prescriptions de BZD ne sont pas en adéquation avec les recommandations actuelles. En effet, la prescription limitée à 3 mois pour les anxiolytiques et à 1 mois pour les hypnotiques n'est pas respectée comme on peut le voir dans l'étude « Modalités de prescriptions des traitements psychotropes en médecine générale, enquête observationnelle auprès du Réseau Sentinelle Aquitaine » (84): 17% des sujets de l'étude ayant une prescription d'anxiolytiques à l'inclusion continuaient à en prendre au bout d'un an.

Il y a également un lien entre *chronicité des traitements et âge* (augmentation linéaire) : plus le patient est âgé et plus la probabilité qu'il consomme ces médicaments de façon durable est élevée. On constate un pic de prescription des anxiolytiques au-delà de 70 ans.

Plus d'une personne âgée de plus de 70 ans sur 2 est consommatrice de psychotropes : sur les 10 millions de personnes âgées en France, 20% sont des utilisateurs chroniques d'anxiolytiques, principalement de BZD (29).

Selon l'assurance maladie, 1/3 des consommateurs d'anxiolytiques seraient des consommateurs chroniques (plus de 4 prescriptions par an) chez les personnes âgées. Les BZD représentant la part la plus importante de cette consommation. La durée moyenne de traitement par BZD constatée se situe entre 39 et 50 jours (12). Les personnes âgées sont des populations plus à risque de faire un usage chronique de BZD. Ces personnes sont davantage confrontées aux problèmes de dépendance et de sevrage : elles sont moins entourées socialement et plus fragiles d'un point de vue physiologique (49).

Ces différentes données en terme de chronicité soulignent le manque d'information des prescripteurs sur les risques de dépendance liés à des utilisations prolongées de BZD.

En effet, plus de 80% des prescriptions de psychotropes sont faites par des médecins généralistes. La médecine générale est donc ouverte au sujet des pathologies mentales mais pas l'inverse : l'enseignement théorique sur la psychiatrie et les traitements des ces pathologies représente en tout et pour tout qu'une trentaine d'heures dans le cursus d'étude des médecins généralistes. Les stages en psychiatrie ne sont pas obligatoires et donc certains généralistes n'ont pas bénéficié de formation pratique dans ce domaine. Ceci est paradoxal lorsque l'on sait que la clientèle de ces médecins est composée d'au moins 30% de personnes ayant des symptômes relatifs à la santé mentale (15).

Cela peut donc poser problème en terme de diagnostic et de mise en place du traitement : un sujet peut donc par exemple être mis sous BZD dans le but de calmer une anxiété qui se trouve en fait être une pathologie dépressive. On se dirige donc vers une chronicité de traitement alors que celui-ci n'est pas approprié seul.

Les pratiques diagnostiques en psychiatrie ont été homogénéisées grâce au DSM-IV (Manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux) (3) et à la CIM-10 (Classification internationale des maladies) (51). Les symptômes psychiatriques ont été codifiés pour faciliter les diagnostics. Un problème est que cela a également contribué à des prescriptions inadaptées car en psychiatrie, les symptômes sont souvent peu spécifiques et un même symptôme se retrouve souvent dans plusieurs troubles (15).

En effet, selon PELLISSOLO et al. (54), la consommation d'une classe de molécules psychoactives n'est pas en adéquation avec la pathologie : seulement 11% des personnes dépressives de l'échantillon sont sous antidépresseurs alors que 23% des ces personnes dépressives sont sous anxiolytiques. De même que seulement 27% de sujet souffrant d'anxiété généralisée sont sous anxiolytiques

Selon l'étude de LAGNAOUI et al. (33), 28% des consommateurs de BZD souffrent de phobie sociale, 26,8% de troubles panique et 25,8% d'épisode dépressif majeur. La prescription de BZD dans le trouble panique et la phobie sociale ne figure pas dans les recommandations (même en association à un antidépresseur). Il y a un risque de pérennisation des symptômes et de survenue de dépendance élevé.

Plus de 2/3 des consommateurs d'anxiolytiques et d'hypnotiques ne présenteraient pas de trouble psychiatrique identifiable, correspondant à des prescriptions inappropriées. Une prescription d'anxiolytique sur 2 ne respecte pas les recommandations fixées (15).

L'initiation d'un traitement psychotique s'est banalisée en médecine générale malgré les recommandations restrictives sur l'usage, la mise en place et l'arrêt de ces molécules.

A cela s'ajoute les problèmes de coprescription de ces molécules avec les antidépresseurs surtout.

L'étude d'ALBY (1) a pour but d'évaluer l'efficacité du traitement d'un épisode anxieux récent avec 6mg de bromazépam avec un sevrage progressif d'une part et un sevrage brutal d'autre part.

Les patients ayant un passé important de traitement par BZD au long cours sont exclus ainsi que ceux atteints d'anxiété associés à des symptômes névrotiques importants.

Les patients sont traités pendant 2 semaines avec 6mg de bromazépam par jour. Les 2 semaines suivantes, une partie est traitée par un placebo (sevrage brutal), une autre avec du bromazépam à doses diminuées graduellement.

Au final, cette étude conclue à une efficacité d'un traitement de 15 jours par 6mg de bromazépam par jour pour traiter un épisode anxieux récent. Aucun syndrome de sevrage n'est apparu, que ce soit chez le groupe sevré progressivement ou brutalement.

Il faut donc encourager les prescriptions de BZD sur une courte période.

2.2. Problématiques posées par les benzodiazépines

2.2.1. Ratio efficacité/tolérance non satisfaisant

2.2.1.1. Problèmes au niveau de l'efficacité

L'étude de PELISSOLO et al. (53) a pour but de mettre en évidence la proportion de patients consommant des anxiolytiques à long terme et gardant malgré cette consommation leur symptomatologie anxieuse/ dépressive ou insuffisamment contrôlée.

La population ciblée concerne 4 425 patients, utilisant des BZD depuis au moins 6 mois sans autre traitement psychotrope, souffrant de troubles anxieux ou dépressifs. Il est à noter que nous sommes donc « hors recommandations » car la durée maximum de prescription de BZD est de 12 semaines. Les molécules étudiées sont des BZD à visée anxiolytique (bromazépam, diazépam, lorazépam, oxazépam, clorazépate, clobazam, alprazolam, prazépam et clordiazépoxide).

Plusieurs méthodes d'évaluation de l'anxiété et de la dépression ont été utilisées dans cette étude : échelle HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale), le MINI (mini international neuropsychiatric interview), CGI (Clinical Global Impression, Guy, 1976) et échelle SDS (Sheehan Disability Scale). (cf. annexe 7 et 8)

Cette étude met en évidence les BZD les plus utilisées et donc les plus prescrites : bromazépam (44,4%), alprazolam (30,8%) et prazépam (11%).

Selon les différentes échelles vues ci-dessus, plus de 90% des patients ayant un trouble anxieux et/ou dépressif sont encore symptomatiques malgré une prise de BZD au long cours.

Enfin, la prévalence des troubles anxieux chez les patients prenant des BZD au long cours est de 61,2%.

Cette étude mettrait donc en évidence un manque d'efficacité des BZD dans le traitement des troubles anxieux. Il faut néanmoins souligner que l'échantillon de population utilisé pour cette étude n'est pas forcément représentatif de la population générale.

2.2.1.2. Problèmes de tolérance (effets indésirables)

L'utilisation de molécules ne serait pas satisfaisante au regard des effets indésirables développés par les patients :

- ⇨ **Diminution des performances cognitives :**

L'amnésie antérograde est un effet délétère provoqué par une prise de BZD, sur la mémoire à court terme.

En effet, ces dernières peuvent être détournées de leur utilisation initiale pour induire une soumission chimique : administration de la substance à l'insu du sujet dans le but de commettre un vol, un abus sexuel ou un cambriolage. C'est le cas du flunitrazépam (Rohypnol®), molécule hypnotique possédant des propriétés amnésiantes fortes, mise en cause dans des affaires de viol. Les victimes n'avaient aucun souvenir suite à l'absorption à leur insu de cette molécule, souvent associée à l'alcool. Le flunitrazépam a donc fait l'objet de réglementations importantes et n'est maintenant disponible plus que sous la forme 1 mg (22).

Cependant, cette amnésie peut subvenir même dans le cadre d'une utilisation réglementée.

L'amnésie survient surtout lors de traitements par BZD au long cours et avec des BZD ayant de très courtes demi-vies (exemple du triazolam- Halcion®- mis en cause pour ses effets indésirables amnésiants, aujourd'hui retiré du marché). Elle peut être la cause d'expertises psychiatriques dans le cadre de la loi.

C'est cet effet indésirable grave qui a amené le législateur à réglementer la prescription selon l'arrêté du 7 octobre 1991 : prescription limitée à 12 semaines pour les BZD anxiolytiques et 4 semaines pour les BZD hypnotiques (15).

En ce qui concerne les effets sur les performances cognitives sur le long terme, il y a très peu de données disponibles, en particulier sur le problème d'une éventuelle persistance des déficits cognitifs post-sevrage.

Plusieurs études vont dans le sens d'un impact très probable, surtout chez les personnes âgées, population qui nous l'avons vu est la plus exposée : selon LAGNAOUI et al. (34), il y aurait une légère augmentation du risque de démence chez les anciens utilisateurs et chez les utilisateurs réguliers alors qu'une utilisation récente ne semble pas augmenter ce risque. L'augmentation du **risque de déclin cognitif,** premier signe de démence, est significative chez les anciens consommateurs et chez les consommateurs réguliers de BZD mais on ne retrouve pas cette significativité entre consommation de BZD et apparition de **démence.**

Pour conclure, cette étude pose sérieusement l'hypothèse que ces molécules peuvent faciliter voir déclencher l'apparition de démence sans amélioration dans le temps.

La méta-analyse de BARKER, et al. (8) suggère qu'il existe une amélioration de la déterioration cognitive chez les utilisateurs de BZD au long cours après un sevrage . Un léger degré d'amélioration est mis en évidence dans les 6 mois suivant le sevrage mais il n'y a pas forcément de rétablissement complet, ou du moins celui-ci peut prendre plus de 6 mois.

L'étude de VERDOUX et al. (84), portant sur des sujets présentant une démence incidente, conclue également sur le fait qu'une exposition aux BZD multiplie par deux le risque de développer une démence chez les utilisateurs de BZD.

Néanmoins, d'autres études se révèlent contradictoires avec celles-ci-dessus : elles montreraient un effet protecteur des BZD sur la cognition, ou une absence de lien entre prise de BZD et cognition (15) (cf. annexe 9).

Cependant, des informations essentielles manquent dans la plupart des études comme l'observance, la durée d'exposition, les doses concernées, la chronologie entre exposition aux BZD et apparition des premiers troubles cognitifs, l'usage d'alcool ou d'autres psychotropes...

On ne peut aujourd'hui conclure en la présence d'un lien causal entre démence et prise de BZD, mais la question mérite vraiment d'être approfondie étant donné les risques potentiels encourus, surtout en ce qui concerne les personnes âgées. Des études complémentaires sont indispensables pour mettre en évidence ou non ce risque.

Les personnes âgées ont plus de risque de développer des effets indésirables mnésiques : l'activité de métabolisation diminue avec l'âge et le risque d'accumulation de BZD est donc plus important. On observe également une diminution physiologique des performances cognitives liées à l'âge. C'est pour cela qu'il faut choisir une BZD sans métabolite actif chez ce type de personnes pour limiter la survenue de ces effets (35).

Pour conclure, les conséquences cognitives à long terme concernant la prise de BZD sont actuellement au centre des débats de santé publique. En effet, étant donné l'importante prévalence de la consommation des BZD chez les personnes âgées (autour de 20% selon BRIOT (15)), l'impact en terme de iatrogénie risque d'affecter un grand nombre de patients d'où la nécessité de tenter d'apporter des éléments de réponse rapidement.

- ⇨ **Somnolence diurne, baisse de la vigilance et confusion : risque majoré d'accidents de la voie publique**

Une somnolence diurne provoquée par la prise de BZD peut être génératrice d'accidents de la voie publique. Nous nous sommes intéressés particulièrement aux accidents de la route et aux risques de chutes.

Accidents de la route : plusieurs études épidémiologiques montrent que la prise de ces BZD est associée à une nette augmentation du nombre de victimes ou de responsables d'accidents de la route (64).

L'OFDT (Observatoire Français des Drogues et de la Toxicomanie) a rédigé un rapport faisant état d'un possible lien entre l'abus de substances psychoactives et les accidents de la route (15) : des données provenant de tests en laboratoires ont démontré expérimentalement un lien entre la prise de BZD et les accidents de la route provoqués par une altération des fonctions de base nécessaires à la conduite d'un véhicule (que la prise de médicament soit ponctuelle ou chronique). Une étude a été développée avec des simulateurs de conduite ou en conduite réelle et a mené à un classement des substances psychoactives en trois classes résumées dans le tableau des « Psychotropes classés selon leur dangerosité pour la conduite » (cf. annexe 10): de la classe I (effet négatif improbable sur les performances de conduite) à la classe III (effets négatifs sévères très probables sur les performances de conduite démontré).

Mais il faut prendre en compte certaines données pour ne pas fausser les conclusions : on ne peut extrapoler des données expérimentales à la situation réelle (mise en jeu de fonctions cérébrales surement plus complexes). De plus, l'étude a été réalisée sur des sujets sains et jeunes, alors que les consommateurs de psychotropes sont en majorité des personnes plus âgées et pouvant être porteurs de pathologies sous jacentes.

Le tableau suivant fait ressortir la prépondérance des BZD en ce qui concerne prise de psychotropes et dangers liés à la conduite:

Molécule	Nom de commercialisation	Classe thérapeutique	Demi-vie d'élimination		Classe	Effet résiduel
Diazépam	Valium®	BZD Anxio	longue	20 à 50 h	III	oui
Bromazépam	Lexomil®	BZD Anxio	longue	8 à 20 h	III	oui
Lorazépam	Temesta®	BZD Anxio	inter	10 à 20h	III	oui
Clotiazépam	Vératran®	BZD Anxio	inter	4 à 18 h	III*	?
Flunitrazépam	Rohypnol®	BDZ hypno	longue	13,5 à 35 h	III	oui
Méprobamate	Equanil®	Anxio Carbamates		6 à 16h	III	?
Hydroxyzine	Atarax®	Anxio Hydroxyzine		7 à 20h	III	?
Prométhazine	Phénergan®	Phénothiazine² (sédatif)		5 à 14h	III	?
Phénobarbital	Gardénal®	Anticonvulsivant (Hypnotique)		37 à 100h	III	?
Amitriptilyne	Laroxyl®	ATD tricyclique		8 à 51 h	III	
Miansérine	Athymil®	Divers ATD		6 à 40h	III	

BZD : benzodiazépine ; anxio : anxiolytique ; ATD : antidépresseur
La demi-vie d'élimination indiquée ne tient pas compte de celle d'éventuels métabolites actifs.

Médicaments psychotropes considérés comme les plus dangereux pour la conduite automobile (classe III) (15)

Le diazépam, le bromazépam, le lorazépam, le clotiazépam et le flunitrazépam sont classés parmi les présumés plus dangereux.

Des études épidémiologiques ont été réalisées et apparaissent contradictoires :

Une étude française menée par le « Benzodiazépine/driving-collaborative-group » (11), montre que la prévalence des BZD chez les personnes accidentées ou responsables d'accidents (étude réalisées sur 3147 conducteurs) était sensiblement identique à celle trouvée chez les accidentés non responsables d'accidents. Le parallèle est fait avec l'alcool qui, selon cette même étude, multiplierait de 2 à 6 (selon la quantité d'alcool présente dans le sang) le risque d'être responsable d'un accident de la route.

Une autre étude multicentrique française incluant 900 conducteurs impliqués dans un accident de la route et 900 témoins (46), démontre une prévalence de BZD supérieure dans le groupe des accidentés par rapport aux témoins. Mais cette différence est trop faible pour dégager un lien significatif entre la consommation de BZD et le risque d'accidents.

A l'inverse, une étude française menée par ARDITTI et al (7) réalisée sur 168 conducteurs accidentés a démontré qu'il y a une augmentation du risque d'accident lié à la présence de BZD dans le sang des personnes impliquées : 20,8% des conducteurs présumés responsables étaient sous l'emprise de BZD contre 9,1% des non responsables (risque relatif de 2).

On ne peut donc pas affirmer avec certitude une augmentation du risque d'accidents de la route lié à la prise de BZD alors qu'on peut le dire avec l'alcool.

Plusieurs mesures réglementaires ont été prises pour limiter ces risques potentiels, elles sont détaillées dans le chapitre 3.3. Prévention au niveau de la conduite automobile.

Chutes: cet événement survient quasiment uniquement chez les personnes âgées et est assez fréquent. Chez le sujet jeune, la chute peut être prévenue par la vigilance ainsi que par les reflexes posturaux (13).

Les chutes chez les personnes âgées peuvent avoir de graves conséquences: traumatismes crâniens, fractures du col du fémur, prothèses de hanche pouvant conduire à une perte de mobilité et un glissement vers un état grabataire, un handicap voir un décès. Ces personnes souffrent d'ostéoporose et de vieillesse physiologique et ont donc beaucoup de mal à se rétablir (79).

Plusieurs études ont mis en évidence un lien entre les risques de chute et la consommation de psychotropes (en particulier à la mise en route du traitement). Mais les résultats sont souvent contradictoires :

Accroissement du risque de chute et de fractures chez le sujet âgé consommateur de BZD ; même le zolpidem n'est pas épargné : le risque de fracture du col du fémur est environ deux fois plus élevé avec une prise quotidienne de zolpidem dans la population de sujets âgés (59).

Une consommation régulière de BZD multiplie par 4 la fréquence des chutes : l'étude de WANGS et al. (86) conclue sur un lien entre prise de BZD et fractures de la hanche, le risque paraissant plus important à l'instauration du traitement. Mais le fait que la BZD soit à ½ vie courte ou longue ainsi que l'utilisation de doses plus ou moins importantes ne parait pas interférer avec ce risque de fractures.

La méta-analyse de LEIPZIG et al. (39) exploitant l'association entre prise de psychotropes et chutes montre qu'un usage de BZD augmente le risque de chute chez la personne agée de 1,5 fois, que ce soit une ½ vie courte ou longue. L'ancienneté du traitement, les posologies utilisées, l'association ou non à d'autres prises de substances psychoactives

ainsi que les variabilités interindividuelles entrent surement en compte, elles peuvent être la cause des différences de conclusions entre les études mais rien n'est affirmé aujourd'hui.

La méta-analyse de GLASS et al. (26), rassemblant des études évaluant l'efficacité des hypnotiques chez le sujet agé souffrant d'insomnie démontre que la balance bénéfice risque est défavorable : les risques associés à ces usages (chutes et fractures, accidents de la route, altération évnetuelle de la cognition) sont trop importants compte-tenu du bénéfice apporté par ces molécules en terme de qualité et durée de sommeil jugé trop minime.

Nous pouvons en conclure qu'une consommation de BZD doit être associée à un risque augmenté de chutes, en particulier dans la population âgée : l'appréciation du rapport bénéfice/risque par le médecin doit être faite pour toute instauration ou renouvellement de traitement.

- ⇨ **Troubles du comportement :** (70) (3) (48)

Les troubles du comportement pouvant subvenir chez un consommateur de BZD sont des réactions paradoxales telles qu'anxiété, insomnie, agressivité, colère, comportements délictueux, désinhibition comportementale pouvant conduire dans les cas les plus graves au suicide. Cela peut avoir de graves conséquences s'ils se traduisent par des accès de violence avec une amnésie post-événementielle à la clé conduisant à des problèmes judiciaires.

Une agitation extrême est relativement rare et survient à posologies élevées, en particulier chez les individus jeunes ou chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Les molécules rencontrées le plus souvent dans ce genre de cas sont le lorazépam, le clonazépam et l'alprazolam.

Une association avec l'alcool favorise fortement ce risque alors qu'il est faible avec une utilisation de BZD seules à doses thérapeutiques.

2.2.2. Pharmacodépendance

2.2.2.1. Définitions et diagnostic (21) (29) (73)

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 perte de contrôle de la consommation, une tolérance accrue jusqu'à parfois un syndrome de sevrage physique (51).

Selon le DSM-IV, la dépendance à une substance psychoactive est une utilisation inadaptée de cette substance pendant une période continue de 12 mois conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisé par la présence d'au moins 3 critères de dépendance décrits dans l'annexe 11.

5 à 7% de la population générale adulte consomment des BZD de façon chronique. La prévalence de la dépendance dans la population générale adulte se situe entre 0,5 et 1% (30).

Ces chiffres montrent entre autres un problème de pharmacodépendance vis à vis de ces médicaments. Mais il est à noter que dépendance et consommation chronique ne sont pas synonymes : les données épidémiologiques représentent plusieurs réalités cliniques et il est difficile de distinguer les patients dépendants des consommateurs chroniques. Une consommation chronique est le reflet de la présence chez le patient d'une pathologie sous-jacente résistant au traitement (54).

Les traitements chroniques peuvent être la conséquence d'échecs dans les tentatives d'arrêt du traitement BZD : lien entre consommation chronique et problèmes de sevrage (52).

Facteurs favorisant la dépendance : (30)

- Posologies élevées : > 15 mg/j de diazépam
- Prise chronique : > 3 mois
- Sexe féminin
- Age : personnes jeunes
- Personnes ayant des antécédents de dépendances (alcooliques, toxicomanes)
- Tolérance aux BZD avec escalade des doses
- Co-morbidités et sévérité de la pathologie (dépression, troubles paniques, prise d'alcool…)
- L'alcool et les antécédents familiaux d'éthylisme
- Liposolubilité du produit : les benzodiazépines liposolubles pénètre plus facilement au niveau du cerveau car il est riche en lipides.

Il semble ne pas y avoir de différence entre les différentes BZD, par rapport à leurs différentes demi-vies ou autre. Ces critères interviendraient plutôt dans le délai et la sévérité d'apparition de syndrome de sevrage.

Les BZD sont les substances psychoactives concernées par la dépendance : en effet, la dépendance à une substance psychoactive autre que BZD n'est présente que pour une très faible partie des consommateurs.

Les BZD sont donc au centre des problèmes de dépendance. La fréquence d'apparition d'un syndrome de sevrage chez un consommateur chronique de BZD se situe entre 15 et 26% (15). Plus le traitement est ancien, plus les fréquences d'apparition sont élevées : 80% pour les traitements supérieurs à 3 ans.

C'est évidemment le risque de développer des effets secondaires à l'arrêt du médicament qui incite les consommateurs et les prescripteurs à ne pas interrompre le traitement. La conséquence est une chronicité des traitements pouvant donc conduire à la dépendance.

Les critères diagnostics du syndrome de dépendance à une substance psychoactive sont résumés dans le tableau en annexe 12 : la distinction entre dépendance physique et psychique n'est plus aujourd'hui prise en compte dans ces critères, par manque de pertinence. De plus, le tableau montre que l'existence d'un syndrome de sevrage est un des critères d'évaluation de la dépendance mais ne suffit pas à lui seul à poser un diagnostic de dépendance. Le diagnostic de dépendance peut être posé sans la présence de syndrome de sevrage (15).

La survenue d'une dépendance est multifactorielle : elle dépend de la susceptibilité individuelle, de l'environnement et des propriétés pharmacologiques de la substance psychoactive concernée.

Le tableau suivant tiré de l'article de HERNANDEZ, et al. (30) propose des critères plus spécifiques au diagnostic de la dépendance aux BZD :

Critères pour diagnostic d'abus et/ou dépendance aux benzodiazépines
Usage prolongé : consommation de benzodiazépines continue durant au moins 90 jours et dose cumulée au cours de la vie supérieure à l'équivalent de 2700 mg de diazépam
Au moins un des trois critères suivant : Effets secondaires attribuables à l'usage du médicament Incapacité à interrompre la consommation en raison de symptômes de sevrage Augmentation de doses au-delà des posologies quotidiennes recommandées. BUSTO. U. (1986)

L'étude de PELISSOLO et al. (53) portant sur 4425 patients consommateurs de BZD au long cours utilise comme outil de mesure de la dépendance, d'un point de vue psychologique, l'échelle ECAB (échelle cognitive d'attachement aux BZD) (cf. annexe 13). Dans l'étude, plus de la moitié des patients (55%) déclarent se situer au-dessus du seuil de dépendance.

La dépendance aux BZD concerne toutes les molécules de la famille: le facteur **temps** est déterminant dans l'entrée dans la dépendance. En effet, plus on prend la molécule sur une longue période, plus on accroit le risque de développer une dépendance.

Selon PELLISSOLO et al. (54), le risque moyen de développer une dépendance aux BZD après plusieurs mois de traitement est de 50% environ.

Selon MARKS (42), ce risque serait de 10 à 20% après un an de traitement ; de plus longues périodes augmentent le risque jusqu'à 40%.

Ce phénomène conduit à une utilisation abusive des BZD, dont l'efficacité est de plus mise en cause dans le traitement de l'anxiété et/ou dépression.

Voici un tableau, tiré de l'article de PELLISSOLO et al. (54) , résumant les facteurs prédictifs de dépendance aux BZD :

FACTEURS	SCORES*
Posologie moyenne élevée (15mg/j de diazépam ou plus)……	2
Durée de traitement de plus de 3 mois……..	2
Personnalité dépendante (ou antécédents de dépendances aux drogues ou à l'alcool)……..	2
½ vie inférieure à 8h……	1
Phénomène de tolérance ou escalade des doses……	2
*** : score 0 : pas de dépendance ; score 1-3 : risque de dépendance ; score 4-6 : fort risque de dépendance ; score 7-9 : dépendance presque certaine**	

Facteurs prédictifs de dépendance aux benzodiazépines (Tyrer, *Qui devient dépendant des benzodiazépines ?*, les nouvelle addictions, éditions Masson, 1991)

2.2.2.2. Epidémiologie de la dépendance

Etudes épidémiologiques sur la prévalence de la dépendance :

L'évaluation de cette dépendance est toutefois difficile car si on se reporte aux définitions du DSM-IV, nous avons des critères de dépendance pour les substances psychoactives en général et non spécifiquement aux BZD.

Les quelques études estiment entre 1 et 2% les personnes dépendantes, c'est-à-dire qui ont subi un échec lors d'une tentative de sevrage (30).

Une autre approche pour évaluer la dépendance consiste à extrapoler le nombre de personnes prenant ces médicaments de façon chronique : 5 à 7% de la population générale sont des consommateurs chroniques de BZD. En estimant à 20% le risque de développer une dépendance chez les personnes prenant ces molécules depuis au moins 3 mois et entre 25% et 30% depuis plus d'un an : le résultat est estimé entre 0,5 et 1%. Voilà la prévalence de la dépendance aux BZD dans la population générale adulte des pays occidentaux selon cette méthode(52). Mais l'évaluation avec précision de cette prévalence est aujourd'hui impossible.

Il est donc important de faire la distinction entre patient anxieux traité par BZD et patient dépendant aux BZD: les malades anxieux son dépendants à leur traitement lorsqu'ils ressentent des symptômes de sevrage à l'arrêt de celui-ci (adaptation biologique aux effets du produit) (14).

L'enquête OPPIDUM (Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse) est une enquête de surveillance multicentrique réalisée par les CEIP (Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance) de France en relation avec l'AFSAAPS entre 1990 et 1995 (15) : enquête transversale auprès de sujets présents dans les structures de soins pour personnes souffrant de troubles liés à l'usage de

substances. L'objectif étant de surveiller la consommation de substances psychoactives par ces sujets présentant une dépendance ou un abus à ces substances. Cette étude comporte 1283 patients interrogés et 2241 substances psychoactives enregistrées. Sur Marseille, 6 enquêtes ont été réalisées en tout entre 1990 et 1995.

Les principaux résultats montrent que les BZD sont au 2ème rang des substances psychoactives les plus consommées (21% des consommateurs) après les opiacés (53%). Le tableau suivant indique les médicaments les plus consommés pendant toute la durée de l'étude à Marseille :

Médicament	Nombre	% des produits
Flunitrazépam	264	11,7
Néocodion®[1]	173	7,7
Clorazépate	80	3,5
Buprénorphine	40	1,8
Bromazépam	38	1,8
Méthadone	23	1,0
Lorazépam	23	1,0
Nétux®[2]	19	0,8
Binoctal®[3]	18	0,8
Dinacode®[4]	13	0,6

1. Néocodion® : camphosulfonate de codéine
2. Nétux® : codéine et phényltoloxamine
3. Binoctal® : Sécobarbital, Amobarbital
4. Dinacode® : Codéine, Belladone, Datura, Benzoate de sodium

Le flunitrazépam est le médicament le plus consommé suivi du clorazépate, du bromazépam et enfin du lorazépam.

Le tableau suivant renseigne sur le mode de consommation des produits pendant la totalité de l'étude sur Marseille :

	Prise qutotidienne	Augmentation de la dose[1]	Souffrance à l'arrêt	Prise solitaire[2]	Nombre de citations
Amphétamines	17	12	16	3	50
Analgésiques	7	5	6	2	12
Antidépresseurs	**12**	**6**	**8**	**1**	**18**
Opiacés divers	11	6	11	4	28
Tranquillisants	**11**	-	**4**	**2**	**23**
Barbituriques	14	7	5	1	30
Benzodiazépines	**247**	**132**	**219**	**75**	**471**
Cannabis	162	49	33	23	259
Cocaïne	41	47	66	7	121
Codéïne	148	73	159	41	233
Héroïne	653	432	727	102	864
LSD	1	2	3	1	19
Méthadone	20	4	8	14	23
Neuroleptiques	**1**	**0**	**1**	**0**	**13**
Buprénorphine	21	9	24	4	40
Total	1 377	789	1 295	284	

1. Données recueillies depuis la 4ème enquête
2. Données recueillies depuis la 6ème enquête

Sur les 471 consommateurs de BZD, 46% des sujets ont ressentis des souffrances à l'arrêt de la prise médicamenteuse. Cet argument est en faveur d'un potentiel de pharmacodépendance important chez cette famille de molécules.

Une autre enquête OPPIDUM réalisée en 1997 (15) a permis un classement des BZD selon leur potentiel de dépendance :

	Nombre	Augmentation récente des doses (%)	Signes de souffrance à l'arrêt (%)	Pharmacodépendance suspectée ou certaine (%)	Obtention par « deal » (%)
Lexomil®	54	31	56	59	7
Rohypnol®	123	17	65	71	37
Tranxene®	51	20	53	65	8
Valium®	20	15	40	60	5
Xanax®	21	14	62	57	10

La comparaison des résultats du CEIP de Lyon aux résultats nationaux concernant le mésusage des médicaments psychotropes (utilisation non conforme aux recommandations du RCP- résumé des caractéristiques du produit-) utilisés seuls ou en association avec des produits illicites a permis d'avoir les résultats suivants :

	Résultats nationaux (%)	Résultat CEIP de Lyon (%)
	1 189 fiches médicaments	152 fiches médicaments
Benzodiazépines	51	56
Autres tranquillisants	10	8
Antidépresseurs	12	14
Neuroleptiques	12	7
Codéine	6	5
Autres opiacés	6	7
Autres médicaments	3	3

Répartition de la consommation des médicaments psychoactifs au niveau national et local, étude OPPIDUM 1999 (CEIP de Lyon)

Les BZD apparaissent comme les médicaments les plus concernés et 64% des fiches produits concernant les BZD évoquent une suspicion ou une certitude de pharmacodépendance.

	Résultats nationaux (%)	Résultat CEIP de Lyon (%)
Flunitrazépam	14	10
Alprazolam	5	9
Bromazépam	10	17
Diazépam	3	-
Clorazépate	9	12
Oxazépam	-	4

Distribution des BZD les plus citées au niveau national et local, étude OPPIDUM 1999 (CEIP de Lyon)

Ce dernier tableau met en évidence le flunitrazépam comme BZD la plus consommée au niveau national et le bromazépam à Lyon.

A noter que les résultats de ces études OPPIDUM sont essentiellement basés sur une population spécifique de sujets présentant des troubles liés à l'usage de substance et suivis dans des établissements spécialisés. Ces résultats ne peuvent donc pas être extrapolés à la population générale (15).

2.2.2.3. Bases biologiques de la dépendance (54)

Les mécanismes biologiques conduisant à la dépendance peuvent être expliqués selon trois axes :

- ⇨ Rôle du récepteur GABA A aux BZD
- ⇨ Rôle de ligands endogènes de ces récepteurs
- ⇨ Intervention d'autres systèmes de neurotransmission

Axe 1 :

1ère hypothèse : l'apparition de la pharmacodépendance aux BZD pourrait venir du fait qu'un traitement prolongé diminue le nombre des récepteurs (« down-regulation »), traduisant une tolérance à la molécule. A l'arrêt, un **syndrome de sevrage** survient (« up-regulation »).

On ne suppose pas ici de perte d'affinité pour les ligands.

2ème hypothèse : modification de l'activité intrinsèque des récepteurs (« receptor-shift») passant d'une activité agoniste à une activité agoniste inverse. Il existe un système de couplage entre le site de liaison aux BZD et le canal chlore du GABA. Si le site subit des modifications allostériques précoces, le système de couplage s'en trouve alors altéré et cela pourrait être la cause de cette modification d'activité intrinsèque.

Cette altération semble facilitée par une prise concomitante d'alcool et par la présence de facteurs génétiques.

3ème hypothèse : elle inclut les 2 premières.

Une « down-regulation » sélective augmenterait la proportion de récepteurs à affinité agoniste inverse.

Axe 2 : cet axe est très discuté aujourd'hui, il mettrait en évidence le rôle des ligands endogènes. En effet, Il existe des ligands BZD dans l'organisme de sujet n'ayant jamais été traités par BZD :

- endozépines
- B-carbolines
- BZD endogènes

- Les endozépines et les B-carbolines provoquent des effets anxiogènes et convulsivants en inhibant l'action du GABA par diminution de la fréquence d'ouverture du canal chlore ➔ agonistes inverses des BZD.

- Les BZD endogènes ont une structure chimique apparentée aux BZD et sont présentes dans de nombreux produits végétaux (tels que les pommes de terre ou le riz) et animaux. Elles sont également produites par des microorganismes comme le *streptomyces refuineus* ou le *penicillium cyclopium.* Ces BZD endogènes ont été détectées chez l'homme : cela pourrait être du à une contamination accidentelle par l'alimentation. (80)

Des recherches sont effectuées sur la tribuline : agoniste inverse du récepteur aux BZD ; sa synthèse augmenterait durant un traitement par BZD.

Axe 3 : d'autres systèmes de neurotransmission et donc d'autre neuromédiateurs pourraient être impliqués dans ce phénomène de dépendance aux BZD.

En effet, ces systèmes sont en interaction avec le système GABA. On pense à la sérotonine, dont le turn-over serait réduit par les BZD. En effet, certains symptômes du sevrage aux BZD pourraient correspondre à une levée d'inhibition sérotoninergique.

On pense également au système adrénergique et au système dopaminergique, mais qui interviendraient en plus petite proportion.

Le fait d'avancer les recherches au niveau biologique permettrait de mieux comprendre et donc trouver des moyens biologiques efficaces pour palier à cette pharmacodépendance. Le travail est centré sur une approche pharmacologique thérapeutique du sevrage aux BZD.

2.2.2.4. Manifestations cliniques de la dépendance

Le syndrome de sevrage et le phénomène de tolérance aux BZD semblent corrélés au risque de développer une pharmacodépendance :

⇨ **Le syndrome de sevrage**

Le syndrome de sevrage est un ensemble de symptômes qui surviennent lorsque l'individu arrête une substance qu'il consommait de manière régulière et prolongée (15) (cf. annexe 14). Cela traduit l'adaptation de l'organisme à un usage répété qui entraine 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).

La fréquence d'apparition d'un syndrome de sevrage se situe entre 15 et 26%. Plus le traitement est ancien, plus cette fréquence augmente : elle est supérieure à 80% pour des traitements de plus de 3 ans (15).

Voici les critères diagnostics du sevrage aux BZD, selon le DSM-IV :

- ⇨ Arrêt (ou reduction) d'une utilisation de sédatifs, hypnotiques ou anxiolytiques qui a été massive ou prolongée
- ⇨ Au moins deux des manifestations suivantes se dévelloppant de quelques heures à quelques jours après le critère A :
  - Hyperactivité neurovégétative (ex : transpiration ou fréquence cardiaque supérieure à 100)
  - Augmentation du tremblement des mains
  - Insomnie
  - Nausées ou vomissements
  - Hallucinations ou illusions transitoires visuelles, tactiles ou auditives
  - Agitation psychomotrice
  - Anxiété
  - Crises convulsives de type grand mal
- ⇨ Les symptomes du critère B causent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autre somaines importants.
- ⇨ Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental

Spécifier si : avec perturbation des perceptions*

*A noter que « perturbations des perceptions » correspond aux hallucinations avec une appréciation intacte de la réalité (= le patient se rend compte que les hallucinations sont induites par la substance et que ce n'est pas la réalité extérieure). Si les hallucinations sont présentes sans appréciation intacte de la réalité, il faut envisager un trouble psychotique induit par les BZD. Si ces hallucinations sont présentes avec des perturbations de la conscience ou de la cognition, nous risquons d'être confrontés à un délirium par sevrage aux BZD.

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 apparaitre 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 (17).

Les crises convulsives de type grand mal peuvent subvenir chez 20 à 30% des personnes subissant un sevrage non traité médicalement. Le soulagement des symptômes du sevrage par l'administration d'une molécule sédative est un critère diagnostic du syndrome de sevrage (4).

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.

Les symptômes du syndrome de sevrage les plus fréquemment rencontrés sont l'anxiété, la nervosité et l'insomnie. Ils sont peu spécifiques alors que le goût métallique dans la bouche, la photophobie, les nausées et hallucinations sont moins rencontrées mais plus spécifiques (cf. annexe 15).

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

- **Le rebond** : réapparition de la symptomatologie initiale : symptômes identiques à ceux qui existaient initialement mais survenant avec une intensité plus importante.

  Il peut subvenir quelques heures ou dans les premiers jours suivant le début du sevrage (temps d'apparition dose dépendant : selon la ½ 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 ½ vie de la molécule et de l'arrêt brutal ou progressif (14).

Phénomènes survenant à l'arrêt des benzodiazépines			
	Nature des symptômes	*Sévérité des symptômes*	*Evolution*
rebond	Identiques à avant le traitement	Plus sévères	Début rapide et temporaire
récurrence	Identiques à avant le traitement	Même sévérité	Début progressif et persistant
sevrage	Nouveaux symptômes	Variable	Début variable : 2 à 4 semaines

Selon HERNANDEZ et al.(30)

Le syndrome de sevrage peut être induit

- par un arrêt brutal de BZD (même à posologie thérapeutique)
- lors de l'administration de flumazénil
- lors d'un sevrage aux BZD lorsque la dose quotidienne devient inférieure à 25% de la dose quotidienne initiale

Il survient en fonction surtout de la **durée** de consommation car il est rare de voir ce phénomène chez des personnes prenant des BZD depuis moins de 4 mois à doses thérapeutiques. Plus la défixation au récepteur GABA est rapide, plus le risque d'avoir un syndrome de sevrage est grand (17).

Facteurs prédictifs du syndrome de sevrage : (54)

- Syndrome pouvant subvenir avec n'importe quelle BZD
- Non lié à la demi-vie de la molécule en ce qui concerne la fréquence mais la ½ vie pourrait affecter le délai d'apparition :

7 à 10 jours pour les BZD à ½ vie longue (diazépam par exemple)

2 à 3 jours pour les BZD à ½ vie courte (l'accumulation étant faible, les effets surviennent rapidement)

- L'existence de métabolites actifs rallongerait la durée du syndrome

Nb : le syndrome peut se déclarer dans les heures suivant l'arrêt des BZD pour celles à ½ vie courte n'ayant pas de métabolites actifs (comme le triazolam)

Facteurs de sévérité du syndrome de sevrage : (54)

- Posologie élevée
- Sexe féminin
- Ancienneté de traitement importante

- Jeune âge
- Potentiel de développer une/ des dépendances
- Antécédents d'addictions, surtout d'éthylisme
- Sévérité de la symptomatologie antérieure à la prise de BZD

Un des problèmes majeurs est le risque de chronicité de traitement engendré par l'apparition du syndrome. En effet, les symptômes régressent spontanément en quelques jours mais ils sont tels qu'ils motivent une reprise du traitement pour les faire disparaitre, ce qui est efficace. C'est pour cela qu'un sevrage aux BZD nécessite un suivi médical étroit, pour limiter au maximum de tomber dans ce problème de chronicité (15).

Les moyens permettant une limitation du risque de survenue d'un syndrome de sevrage seront développés dans le chapitre 3 « moyens de lutte ».

⇨ **La tolérance aux benzodiazépines**

La tolérance médicamenteuse correspond au fait que pour continuer à avoir le même effet clinique, il est nécessaire d'augmenter les doses.
Chronologiquement, la tolérance à la sédation apparaît en premier, puis vient celle à l'effet anticonvulsivant et myorelaxant et c'est l'action anxiolytique qui est conservée le plus longtemps.

La tolérance est en général d'apparition rapide (de quelques jours à quelques semaines) et se met en évidence par une diminution de l'effet thérapeutique et un retour aux symptômes initiaux.

Une prise répétée de BZD induit des modifications biologiques au niveau des récepteurs aux BZD : une baisse de la sensibilité de ces récepteurs est responsable d'un phénomène de tolérance.

Nous pouvons aussi mettre en garde contre les apparentés aux BZD zolpidem et zopiclone. Le zolpidem a été classé par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) comme psychotrope à risque d'abus et de dépendance en Juillet 2002 (66). En effet, il existe une convention appelée convention de Vienne (crée en 1971) ayant pour but de surveiller les abus ainsi que les trafics illicites de psychotropes. Cette convention classe certaines substances psychotropes en tableaux (au nombre de IV) en fonction des risques qu'elles peuvent faire encourir à leurs consommateurs.). Le tableau IV contient la plupart des BZD ainsi que d'autres substances pouvant provoquer des dépendances (59).

L'OMS a classé le zolpidem dans ce tableau IV après avoir recueillis de nombreuses données sur des développements de dépendance et de tolérance avec cette molécule ainsi qu'avec la zopiclone : les doses quotidiennes de zolpidem sont allées dans certains cas à 80 comprimés par jour soit 800 mg et jusqu'à 11 comprimés par jour soit 82,5 mg pour la zopiclone. Les patients ayant commencé à une prise quotidienne au coucher qui s'est transformée au bout de plusieurs semaines à un manque d'efficacité sur l'insomnie et une anxiété durant la journée d'où une escalade parfois vertigineuses des doses. Il faut souligner que les études ayant précédé les sorties sur le marché de ces molécules se trouvaient rassurantes en terme de développement de dépendance et de tolérance et que l'expérience clinique nous a donc prouvé le contraire (58).

Pour conclure sur cette partie traitant la dépendance, il faut souligner que ce problème concerne essentiellement les BZD, que sa fréquence est élevée et que cette notion ne doit pas être mise en parallèle avec la notion de consommation chronique. Les consommateurs chroniques présentent pour la plupart des troubles psychopathologiques marqués qui expliquent une prise chronique de molécule.

Le maintient de l'abstinence post-sevrage à 3 ans dépend beaucoup plus de la symptomatologie observée ayant nécessité la prise de BZD que la sévérité du syndrome de sevrage. Le but de rechercher les mécanismes biologiques de la dépendance aux BZD est de traiter voir de prévenir au mieux les manifestations du sevrage (54).

2.2.3. Limites des benzodiazépines

Une des problématique réside dans le fait qu'avant, les BZD obtenaient une AMM en tant qu'anxiolytique, dans tous les symptômes s'apparentant à l'anxiété. Aujourd'hui, les entités nosographiques sont séparées et nous retrouvons donc avec le trouble anxieux ses comorbidités (par exemple l'agoraphobie, les TOC). Le problème est que les AMM n'ont pas été modifiées depuis et une même BZD est donc indiquée dans un éventail trop large de pathologies ayant en commun l'anxiété.

2.2.3.1. Dans le trouble anxieux

Le concept de traitement de l'anxiété sous toutes ces formes n'est aujourd'hui plus acceptable car l'anxiété représente maintenant plusieurs entités nécessitant donc plusieurs indications thérapeutiques.

La place des BZD dans le traitement des troubles anxieux est donc de plus en plus réduite étant donné les problèmes liés à leur usage prolongé. De plus, l'efficacité des antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline conduit à

utiliser ces molécules dans les recommandations plutôt que les BZD : leur usage est maintenant réduit aux formes aigues d'anxiété.

Il en découle une augmentation de la consommation d'antidépresseurs et une diminution de celle de BZD même si cette consommation reste encore particulièrement élevée en France notamment (53).

2.2.3.2. Dans l'insomnie

Les BZD ont des effets paradoxaux sur le sommeil ; elles peuvent en effet provoquer des insomnies et modifient l'architecture du sommeil (durée de sommeil prolongée mais au détriment de la qualité de celui-ci) (9).

Les BZD peuvent en effet diminuer la durée du sommeil à ondes lentes, le sommeil paradoxal et favoriser les cauchemars.

2.2.3.3. Dans la dépression

Si l'on considère les BZD dans la dépression : l'anxiété est souvent une comorbidité de la dépression. On peut observer une coprescription d'antidépresseurs et de BZD dans le but de majorer l'effet thérapeutique. Nous n'avons trouvé aucune étude dans la littérature permettant d'affirmer un bénéfice thérapeutique d'une telle association. Nous pouvons ajouter qu'il se pose également une problématique purement pharmacologique car si l'on donne plusieurs psychotropes, les cinétiques s'en trouvent modifiées : un ISRS associé à une BZD a pour conséquence un antagonisme d'action, si l'on considère l'hypothèse d'une inhibition sérotoninergique engendrée par les BZD, expliquée ci-dessous. Il faudrait multiplier la posologie d'antidépresseurs pour contrecarrer l'effet aggravant des BZD (19).

Hypothèse sérotoninergique :

Le **système serotoninergique** serait impliqué dans les troubles anxieux: les BZD pourraient provoquer un « turn-over » dans le système de libération de la sérotonine qui serait alors freiné par l'arrivée de BZD dans l'organisme.

De plus, certains symptômes du sevrage pourraient être liés à une libération accrue de sérotonine, libération provoquée par une levée d'inhibition de celle-ci due au sevrage des BZD.

L'étude de MARTIN (43) concernant la prise en charge de 800 patients souffrant de dépression montre que dans 75% des cas, un psychotrope est associé à un antidépresseur et il s'avère que ce psychotrope est une BZD à visée anxiolytique dans 80% des cas.

Pourquoi des réticences envers cette association ? Car les antidépresseurs ont un effet anxiolytique et améliorent donc le sommeil et les symptômes anxieux à eux seuls.

Chez des personnes atteintes de pathologies psychiatriques, la prise de BZD peut provoquer un effet paradoxal à titre de desinhibition pouvant favoriser le passage à l'acte suicidaire. Deux études vont dans ce sens : une étude suédoise mettant en évidence une élévation du taux de suicide chez les femmes utilisant régulièrement des hypnotiques de 1,1% versus 0,1% chez les femmes n'en prenant pas (2). Une autre étude canadienne met en évidence une association positive entre tentatives de suicide et utilisation de BZD chez des patients n'utilisant pas d'antidépresseurs (Risque Relatif de 6,2) (48).

Il vaudrait mieux dans la mesure du possible privilégier une monothérapie, beaucoup plus contrôlable.

Comme la différence significative d'effet clinique conséquence de l'interaction pharmacocinétique entre les deux molécules n'ait été affirmée, il y a peu de données sur les conséquences d'une interactiond'ordre pharmacodynamique : des essais sur animaux ont démontré une interaction entre BZD et ISRS. Par contre, il n'y aurait pas d'interactions entre les antidépresseurs imipraminiques et les BZD ni entre les ISRS ou antidépresseurs imipraminiques avec l'hydroxyzine (anxiolytique non BZD) :

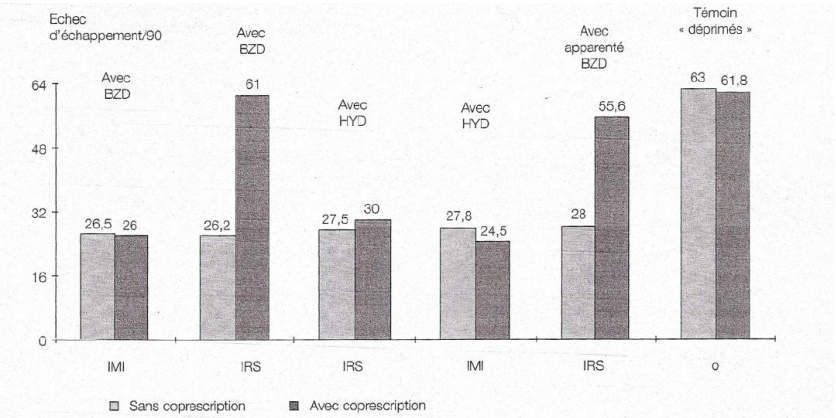


FIG. 3. — *Effets d'une coadministration d'anxiolytique (BZD ou apparenté ou hydroxyzine) avec un antidépresseur dans le modèle de renoncement appris.*

IMI = imipraminique ; IRS = inhibiteur de la recapture de sérotonine ; BZD = benzodiazépine ; BZD apparenté = alpidem ; HYD = hydroxyzine.

(43)

D'un point de vue biochimique, il a été mis en évidence que les BZD diminuent la libération de sérotonine au niveau dendritique dans un grand nombre de structures cérébrales ainsi qu'une diminution de l'activité électrique des neurones sérotoninergiques. La vitesse de renouvellement et libération de cette sérotonine sont également diminuées et conduisent donc à une diminution de la transmission sérotoninergique

Selon CREMERS (20), l'administration de paroxétine (par une technique de microdialyse au niveau de l'hippocampe) chez l'animal augmente significativement les taux de sérotonine extracellulaire de près de 350% alors que l'administration d'oxazépam et témazépam entrainent une diminution significative respectivement de 90 et 70% des valeurs de base de sérotonine extracellulaire. L'administration concomitante de paroxétine et d'oxazépam ou témazépam entraine une diminution significative des taux de sérotonine libérée grâce à l'administration de paroxétine.

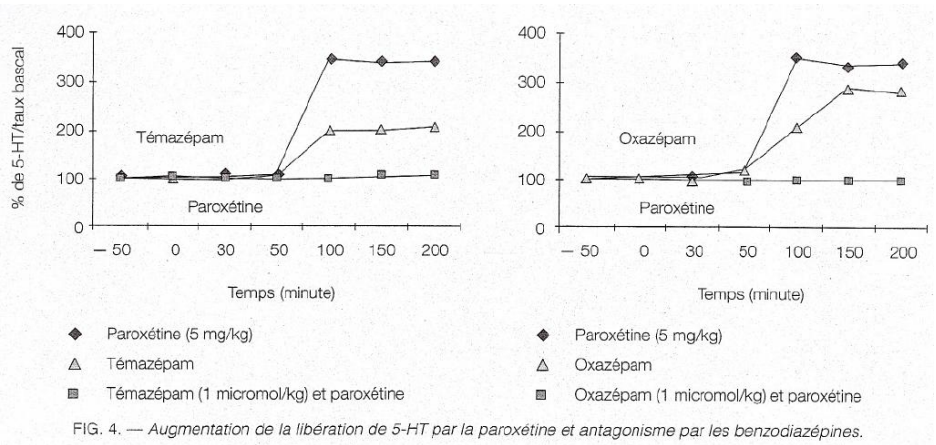


FIG. 4. — *Augmentation de la libération de 5-HT par la paroxétine et antagonisme par les benzodiazépines.*

(43)

Il existe également une interaction au niveau de la biotransformation des antidépresseurs ISRS et des BZD : déméthylation et hydroxylation par le CYP450 : les ISRS inhibent le CYP P450 2D6 et donc l'hydroxylation des BZD peut être inhibée par ces antidépresseurs.

Plusieurs études cliniques ont démontré qu'entre des groupes de patients traités par antidépresseur seul d'autres prenant une association d'antidépresseur/BZD, le taux de patient répondeurs est plus important dans le groupe antidépresseur seul (43).

Il y a donc un risque d'interaction pharmacodynamique et/ou pharmacocinétique possible des BZD sur les ISRS ou des ISRS sur les BZD.

Arguments pour cette association :

D'autres études, plus anciennes, vont dans le sens opposé : les interactions entre BZD et antidépresseurs n'entraineraient pas de sérieux problèmes au niveau de l'efficacité clinique de ces molécules bien que les pharmacocinétiques puissent être modifiées. Il faut tout de même signaler que les antidépresseurs principalement concernés dans ces études sont les imipraminiques. Or les problèmes d'interactions à souligner sont plutôt envers les ISRS.

Des essais cliniques effectués sur 679 sujets âgés d'au moins 18 ans présentant un épisode dépressif majeur (évalué par l'échelle de Hamilton) ont tenté de répondre à la question : un traitement par BZD et antidépresseurs entrainent-ils une guérison clinique à court et/ou long terme? La conclusion va dans le sens d'un accroissement de l'efficacité de l'antidépresseur en termes de symptomatologie. Néanmoins, la majorité des antidépresseurs testés étaient des imipraminiques. Une explication pourrait être que les BZD préviennent la survenue d'épisodes anxieux liés aux effets indésirables des antidépresseurs en début de traitement : diminution de l'anxiété et amélioration de l'insomnie. Il y donc une amélioration de la symptomatologie mais pas des réels symptômes liés à la dépression (humeur).

La coexistence de symptomatologie dépressive et anxieuse nécessite le traitement spécifique des 2 entités : antidépresseurs dans la dépression et anxiolytiques dans le but d'induire une sédation ainsi qu'une anxiolyse. Les BZD ne doivent pas être un premier choix car ces molécules elles même entrainent des levées d'inhibition qui peuvent tendre vers une augmentation du risque suicidaire.

Les résultats généraux des études vont plus dans le sens d'éviter d'associer antidépresseurs ISRS et BZD dans le but d'augmenter l'efficacité de l'antidépresseur ou de raccourcir le délai d'action clinique car il ya un risque non négligeable de diminution de l'efficacité de l'antidépresseur ou de risque de passage à l'acte chez des personnes ayant des idées suicidaires (43).

Une autre problématique réside dans les limites des méthodes d'évaluation, ce qui freine le développement clinique d'autres molécules pour traiter l'anxiété. Les échelles d'évaluation de l'efficacité des BZD sont basées sur la propre sensibilité à ces médicaments : la construction des modèles expérimentaux est fondée sur l'efficacité des BZD, molécules dont il faudrait s'écarter pour développer d'autres voies de recherches.

De plus, avec cette famille, il y a un fort taux de placébo-répondeurs (12).

Comment déterminer le potentiel thérapeutique des nouveaux anxiolytiques dans ce cas ? Une imagerie fonctionnelle permettrait de mettre en évidence les zones du cerveau sur lesquelles les molécules seraient susceptibles d'agir.

Pour conclure, ces différents éléments amènent à réfléchir sur l'efficacité même des BZD et sur leur potentielle dangerosité. C'est pour cela qu'il est nécessaire de faire des recherches abouties dans le but de trouver des alternatives à la prescription de BZD (chimiques et ou psychothérapiques). Une réévaluation des troubles à chaque renouvellement de prescription est nécessaire pour re-cibler les symptômes et optimiser la prise en charge.

Troisième partie :

Moyens de lutte

3. MOYENS DE LUTTE

3.1. Actions sur la prescription

3.1.1. Prévention primaire

Elle consiste à limiter le nombre de sujets débutant un usage benzodiazépine (cas incidents).

Il serait intéressant d'essayer de diminuer l'incidence des pathologies anxieuses en agissant sur les différentes étiologies de ces pathologies. Le problème et 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 (15).

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 (69).

Eviter la primoprescription : Stratégie thérapeutique **:**

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 (cf. paragraphe 3.4.1 Alternatives dans l'anxiété). 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 (17).

Le risque de développer une dépendance étant élevé, le prescripteur devrait pouvoir répondre à trois questions avant de débuter un traitement par BZD: (35)

- 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 parait 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.

Cf. chapitre 3.1. Action sur la prescription et 3.4. Alternatives au traitement

3.1.2. Prévention secondaire

Elle consiste à réduire la durée d'exposition aux benzodiazépines des sujets déjà usagers (cas prévalents).

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.

Un programme a été pionnier dans ce domaine : c'est un programme Suédois qui a été effectué de 1938 à 1984 sur l'île de Gotland (15):

Ce programme consiste en une formation de tous les médecins généralistes de l'île sur les symptômes, l'étiologie, les diagnostics et le traitement de la dépression. Ceci a permis une réduction de la prévalence des dépressions, une diminution des hospitalisations et des arrêts maladie dans ce domaine ainsi qu'une diminution des taux de suicide. Les prescriptions d'antidépresseurs ont augmenté alors que celle d'anxiolytiques/hypnotiques ont diminué.

Mais pour avoir un impact à long terme, ces campagnes doivent être régulièrement répétées car dans le cas ci-dessus, un retour au niveau préprogramme a été mis en évidence dans les 3 ans qui ont suivi l'arrêt de celui-ci.

Ce genre de programme existe en France avec le plan pour la Psychiatrie et la Santé mentale 2005-2008 (Annoncé par le Ministre des Solidarités, de la Santé et de la Famille en février 2005).

Voici des exemples d'actions menée dans ce programme concernant les BZD :

- Elaboration et validation de fiches de bonnes pratiques : référentiels pour l'aide au diagnostic, les thérapeutiques et les alternatives disponibles en santé mentale et psychiatrie
- Inscription du bon usage des psychotropes à la formation initiale (FI) des médecins généralistes : former aux règles de bon usage de ces médicaments en routine et respect des recommandations en vigueur ainsi qu'une obligation de faire un stage en psychiatrie dans le cursus étudiant.
- Inscription du bon usage des psychotropes parmi les thèmes prioritaires de la formation médicale continue (FMC) : inscription du bon usage des antidépresseurs et des anxiolytiques à la FMC des médecins généralistes en octobre 2005 contenant une formation théorique (aide à la prescription) et pratique (cas clinique).

De même, la formation théorique et pratique des pharmaciens est très succincte dans ce domaine. Il serait souhaitable que les pharmaciens officinaux bénéficient de formation continue dans ce domaine. Une formation pilote a été organisée dans la région grenobloise en 2008 : formation pharmaceutique continue ayant pour thème « psychotropes et pathologies psychiatriques » (cf. annexe 16).

L'AFSSAPS a également entrepris des actions pour lutter contre un mauvais usage des psychotropes. Elle a privilégie 3 axes dans cette lutte dont une des axes est « le bon usage des BZD » : des retraits d'AMM pour les BZD les plus à risque ainsi que des modifications des RCP pour les BZD encore sur le marché ont été complétés en insistant sur les risques de dépendance et de passage à l'acte suicidaire.

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 (15).

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.

⇨ **Si la primoprescription est nécessaire, il y a des règles à suivre :**

Prescription: selon les Références médicales opposables de 1998 (RMO) (cf. annexe 17)

- 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

- éviter 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

Le rôle du médecin prescripteur est de respecter ces RMO, d'éviter les extensions d'indications et d'informer son patient.

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 (29).

⇨ **Alliance thérapeutique :**

A la première prescription de BZD, le médecin prescripteur et le patient pourraient passer une sorte d'accord :

- Le médecin s'engage à donner la molécule la plus adaptée pour traiter les symptômes du patient le mieux possible
- Il pourrait expliquer aux patients les risques potentiels sur le long terme ainsi que les bénéfices du traitement.

C'est au patient de choisir s'il est d'accord ou non.

Quand au patient, il doit accepter d'être responsable de son traitement : il doit comprendre que c'est un traitement seulement symptomatique. Il doit s'engager à bannir l'automédication pendant son traitement.

En ce qui concerne la durée de traitement, la prescription pourrait par exemple être de seulement 2 semaines. Si au bout de 2 semaines le traitement s'avère efficace, c'est que le diagnostic est correct et que l'on peut continuer cela pendant 1 mois suivi d'une diminution progressive des posologies.

Si les effets ne sont pas satisfaisants, le diagnostic est alors incorrect et il est nécessaire de stopper la BZD et de réfléchir à d'autres familles thérapeutiques ciblant mieux la pathologie réelle (17).

En 2005, des mesures au niveau de la restriction des durées de prescriptions des BZD ont été prises (convention signée entre les partenaires médicaux et l'assurance maladie). Un des engagements des cette convention est une diminution d'au moins 10% des montants tendanciels 2005 de la prescription des anxiolytiques et des hypnotiques. Mais aucune étude d'évaluation ne permet aujourd'hui de visualiser l'impact de ces mesures (15).

Enfin, il existe un usage non dangereux de ces molécules: avec un encadrement médical strict (initiation, suivi et arrêt) et sur une durée courte. L'information du patient et la durée du traitement sont des axes permettant un bon usage des BZD. En annexe 18 sont proposées des plaquettes de bon usage élaborées par le centre hospitalier spécialisé de St Egrève en collaboration avec la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (CMDMS). La primporescription pourrait être systématiquement accompagnée d'une distribution de ce genre de plaquettes destinées au patient. L'information pourrait être une des solutions primordiale au bon usage des BZD.

3.2. Lutte contre la dépendance

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

3.2.1. Au niveau du sevrage

Le traitement par BZD sur une courte période (quelques jours) parait être le moyen le plus sur 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. L' « auto-sevrage » n'est pas recommandé.

⇨ **Recommandations dans l'interruption du traitement :**

½ VIE DE LA MOLECULE

Si la personne veut se sevrer d'une BZD à ½ vie courte comme l'alprazolam ou le bromazépam, il faut substituer par une BZD à ½ vie longue comme le diazépam. En effet, le syndrome de sevrage est plus intense avec les ½ vies courtes et conduit à un échec du sevrage sur le court terme : 43% de réussite de sevrage au bout d'une semaine chez les personnes prenant une BZD à ½ vie courte contre 73% de réussite chez les personnes prenant une BZD à ½ vie longue. Mais les résultats sont moins nets au bout de 5 semaines : 38% de réussite avec les ½ vies courtes et 46% de réussite avec les ½ vies longues.

Même si l'efficacité du sevrage est plus importante chez les ½ vies longues, le sevrage à moyen terme est problématique quelque soit la ½ vie car nous sommes dans les 2 groupes à moins de 50% de réussite (15).

DIMINUTION DES DOSES

L'arrêt du traitement par diminution progressive des doses est un élément permettant d'atténuer la symptomatologie du syndrome de sevrage. Ceci est valable pour n'importe quelle BZD à n'importe quelle posologie.

1ère étape : diminution de 50% des doses en 2 à 4 semaines

2ème étape : diminution encore plus progressive car le risque de survenue du syndrome de sevrage est plus important à ce moment là.

Le passage de l'étape 1 à l'étape 2 peut prendre plusieurs mois.

Au final, le seul protocole ayant démontré une efficacité dans le syndrome de sevrage est la substitution de la BZD par le diazépam (½ vie courte), suivie d'une diminution progressive des posologies par paliers de 25% (15).

AURES STRATEGIES

- Substitution par **l'hydroxyzine** (Atarax®) : l'étude conduite par LEMOINE et al. (41) sur différentes méthodes de sevrage (dont l'hydroxyzine étudiée versus placebo) met en évidence qu'une substitution de 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, que le sevrage ai été faite de manière brutale ou progressive. Mais quelque soit la stratégie adoptée (hydroxyzine ou placebo), le sevrage au bout de 2 mois d'étude a été mené à bien pour 75% des patients. Mais nous n'avons pas de données sur un

plus long terme. Néanmoins, le fait d'être encadré pendant le sevrage et d'avoir à disposition une équipe médicale est donc un bon moyen d'en favoriser son succès.

- Substitution par la **carbamazépine** (Tégrétol®): cette molécule semble avoir prouvé son efficacité dans plusieurs études. En effet, cette molécule a un effet favorable sur le sevrage à 91% comparé à la buspirone (85%) ou à l'imipramine (79%), le facteur de réussite du placebo étant à 58% (54).
- Substitution par l'acide valproïque (Dépakine®) : la substitution de la BZD par des molécules anticonvulsivantes pourrait être un moyen de prévenir le syndrome de sevrage(15).

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 (30).

La surveillance de **l'après sevrage** est donc très importante pour éviter les risques d'échec sur le long terme (reprise de la BZD) :

L'étude de RICKELS et al. (68) montre que parmi 73% des patients sevrés aux BZD, 25% ont continué à présenter des troubles anxieux et 22% prenaient d'autres psychotropes (sevrage suivi chez ces personnes depuis au moins 3 ans). Ces chiffres mettent en évidence qu'il peut exister une pathologie sous-jacente à l'anxiété, nécessitant elle-même un traitement chronique autre que BZD.

Le sevrage a deux utilités : la première est l'arrêt de consommation de BZD et la deuxième est une prise de conscience de la dépendance qui améliore donc le suivi du patient.
Le sevrage a pour objectif sur le court terme de limiter au maximum les souffrances engendrées par l'arrêt à l'aide de moyens relationnels et pharmacologiques. Sur un plus long terme, l'objectif est d'éviter au maximum la reprise du produit.
Un bon déroulement et une réussite du sevrage ne pourra se faire sans le volontariat du patient. Si la volonté d'arrêter n'est pas présente, le sevrage ne sera pas concluant.

Un suivi systématique du patient pendant 6 mois après le sevrage permet de limiter le risque de rechutes et d'éviter le report vers d'autres consommations comme l'alcool ou le tabac (40).

Le sevrage peut se faire en ambulatoire mais le médecin et le patient doivent se voir au moins une fois par semaine pour évaluer la situation et adapter les posologies si nécessaire.
L'arrêt doit obligatoirement se faire progressivement.
Le sevrage rapide n'est envisageable qu'en milieu hospitalier.

3.2.2. Les Thérapies cognitivo-comportementales (TCC) dans le sevrage (60)

Les TCC sont des psychothérapies visant à amener un individu à modifier son comportement pathologique dans le but de mieux appréhender les situations anxiogènes. Ces TCC seront détaillées dans le chapitre 3.4. Alternatives à la prescription de BZD.

Ce type de thérapie permettrait une facilité du sevrage avec une réduction significative de la consommation de psychotropes (grade B) (85). Le fait de démarrer une psychothérapie structurée permet la mise en condition du patient et une initiation du sevrage plus en confiance.

Il est plus efficace de démarrer un sevrage aux BZD avec une prise en charge par TCC plutôt que de démarrer un sevrage, même très progressif, seul.

Deux études à l'appui nous permettent d'affirmer l'efficacité des TCC dans le sevrage :

Un essai comparatif randomisé a été mené chez 65 personnes souffrant d'insomnie, âgées de plus de 50 ans (moyenne de 67,4 ans). Le critère principal de jugement étant l'arrêt de la BZD et l'évaluation de cet arrêt au bout d'un an. La consommation de BZD ces personnes était en moyenne de 12 ans avec des plaintes d'insomnie depuis 21 ans. Un premier groupe a été sevré de ¼ de dose toutes les 1 à 2 semaines et un autre groupe a bénéficié du même sevrage avec l'ajout une séance de TCC (90 minutes par semaine pendant 8 semaines).

Au final, 77% des patients du groupe TCC ont totalement arrêté les BZD contre 38% des patients du groupe sevrage seul. Ce résultat s'est maintenu à 12 mois : 70% du groupe TCC contre 24% du groupe sevrage seul n'en prenait plus.

La deuxième étude concerne 76 patients âgés en moyenne de 62,5 ans consommant des BZD depuis au moins 3 mois et se plaignant d'insomnie chronique. Le premier groupe a bénéficié d'un sevrage progressif aux BZD, le deuxième groupe a été traité par des TCC et le dernier groupe suivait un sevrage progressif associé à des TCC.

Les méthodes d'évaluation ont été les mêmes que dans le premier essai et une observation de réduction significative de la consommation de BZD a été faite dans chacun des trois groupes. A 3 mois, 70% dans le groupe TCC+sevrage contre 52% dans le groupe sevrage et 50% dans le groupe TCC n'ont pas repris de BZD. A 12 mois, la part la plus important de patients ayant arrêté les BZD était dans le groupe sevrage + TCC.

L'étude de GOSSELIN et al. (27) conclue également à une efficacité cliniquement significative de la TCC dans l'aide au sevrage avec un maintient de celui-ci à 6 mois.

Les TCC doivent donc être développées et accessibles à une plus grande partie des patients.

3.2.3. Cas de la co-dépendance alcool/benzodiazépines

La consommation concomitante d'alcool et de BZD est fréquente : l'étude OPPIDUM (15), dont nous parlions dans le paragraphe sur la pharmacodépendance, a travaillé sur certaines données concernant la prise concomitante de plusieurs produits psychotropes : 2399 sujets et 6894 substances psychoactives licites et illicites ont été analysées en 2003 et 3363 sujets et 6894 substances pour 2004.

On retrouve dans le tableau ci-dessous une prise d'alcool associée aux BZD dans 30 à 35% des cas :

Profil Consommateurs	Benzodiazépines		BZD apparentées		Autres anxiolytiques et hypnotiques		Antidépresseurs		Neuroleptiques	
Année	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004	2003	2004
% prise quotidienne	78	79	90	89	91	87	98	98	90	88
% dose > AMM	29	26	27	27	14	10	5	5	3	3
% augmentation depuis 6 mois	21	23	12	11	16	14	16	16	16	20
% souffrance à l'arrêt	52	53	33	34	31	32	20	27	24	26
% consommation > 1 an	64	62	47	44	37	34	31	35	39	36
% obtention illégale	24	25	7	4	7	4	2	2	2	3
% prise concomitante alcool	30	35	17	23	13	22	17	23	19	19
% abus/dépendance	61	60	24	25	25	25	10	12	13	10
% effet positif	57	62	46	54	39	45	30	41	35	42

Récapitulatif des caractéristiques de consommation selon les familles de produits

Les recommandations 2007 (85) stipulent qu'une hospitalisation est nécessaire dans ce type de cas car le sevrage des 2 substances est délicat.

Ce sevrage présente deux étapes : la première est le sevrage alcoolique avec maintient de la BZD pendant 7 jours (BZD maintenue ou changement de la BZD par une à ½ vie longue comme le diazépam).

La seconde étape consiste à sevrer la BZD par réduction de posologie de 25% tous les 3 jours.

Le fait de prendre une BZD avec une ½ vie longue augmente les chances de réussite du sevrage et limite le risque de survenue de crise comitiale (crises d'épilepsie).

Mais il faut être prudent car si le patient est insuffisant hépatique, il y a un risque plus important d'accumulation avec ces ½ vies longues.

3.2.4. Perspectives pharmacologiques contre la dépendance (54)

Les recherches s'axent sur les agonistes partiels et les antagonistes.

La découverte des agonistes partiels montre qu'il est possible de dissocier l'effet anxiolytique de l'effet sédatif ; un des avantages serait qu'il n'y aurait pas de potentialisation de l'effet sédatif par d'autres molécules comme l'éthanol ou les barbituriques avec l'utilisation d'agonistes partiels.

Il y a également un phénomène d'induction réduite de tolérance et de dépendance avec ces agonistes partiels si on les compare avec les agonistes complets :

L'ELB139 est un modulateur positif de la sous unité α3 du récepteur GABA-A aux BZD : cette molécule a été étudiée chez l'animal et à montré un effet anxiolytique ainsi qu'une absence de tolérance et de dépendance. Elle est en phase II chez l'homme (44).

Il serait également intéressant d'utiliser les antagonistes des BZD dans la prévention des manifestations de sevrage. Prenons pour exemple le flumazénil : cette molécule n'a pas d'effet propre sur la transmission GABAergique mais antagonise les BZD. Elle est donc capable de rendre réversible l'altération du récepteur causée par l'administration d'un agoniste. Les manifestations de sevrage peuvent donc être réduites car l'hypersensibilité des récepteurs aux agonistes inverses est supprimée par l'administration de l'antagoniste.

Une des solutions pourrait donc être l'administration de flumazénil de manière intermittente pendant un traitement par BZD au long cours, tout en diminuant progressivement les doses de BZD limitant ainsi le risque de survenue d'un syndrome de sevrage.

Les inhibiteurs de la cholecystokinine (CCK), une neuropeptide, pourraient être une solution au sevrage :

En effet, l'administration de CCK provoque des effets anxiogènes chez l'animal alors que les antagonistes de la CCK sont susceptibles de bloquer l'apparition des symptômes liés au sevrage (54).

3.3. Prévention au niveau de la conduite automobile

Des pictogrammes sont imprimés sur les conditionnements des boites de BZD dans le but d'avertir le consommateur des risques liés à la baisse de vigilance pouvant être occasionnée par ces molécules. Le pharmacien doit expliquer au patient ce que signifient ces pictogrammes et l'importance de les respecter.

- La prise de médicament ne remet pas en cause la conduite mais nécessite une information du patient
- La prise du médicament peut remettre en cause la conduite et nécessite l'avis d'un professionnel de santé
- La conduite est formellement déconseillée

<u>Mais quels sont les effets de ces molécules sur la conduite ?</u>

- Diminution de capacité à répondre à des situations d'urgence
- Diminution du temps de réactions aux stimuli visuels et auditifs
- Altération de la coordination et du contrôle des mouvements
- Réduction de la capacité à suivre une cible mobile

Ces informations sont disponibles sur des dépliants pouvant être distribués dans les pharmacies (cf. annexe 19).

Le tableau ci-dessous représentant les niveaux de risque de certaines BZD :

Classe	Principe actif	Noms commerciaux	Niveau du pictogramme (forme concernée)
Anxiolytique	Buspirone	Buspar®, génériques	Niveau 1
	Captodiame	Covatine®	Niveau 1
	Etifoxine	Stresam®	Niveau 1
	Diazépam	Valium®, génériques	Niveau 3 (forme injectable et forme orale à 10 mg)
	Oxazépam	Seresta®	Niveau 3 (forme orale à 50 mg)
	Clorazépate	Tranxène®	Niveau 3 (forme injectable et forme orale à 20 mg et plus)
	Lorazépam	Témesta®	Niveau 3 (forme orale à 2,5 mg)
	Prazépam	Lysanxia®, génériques	Niveau 3 (forme orale à 40 mg)
	Méprobamate	Equanil®	Niveau 3 (forme injectable)
Hypnotique	Bromolactobionate	Calcibronat®	Niveau 1
	Bromure en association	Sédatif Tiber®	Niveau 1
	Prométhazine en association	Phénergan®	Niveau 2
Anti-épileptique	Clonazépam	Rivotril®	Niveau 3 (forme injectable)

1. Information fournie par F. Haramburu, directrice du CEIP de Bordeaux

Liste des spécialités psychotropes présentant un niveau de risque plus faible ou plus élevé que la majorité des spécialités de leur classe respective (15)

3.4. Alternatives à la prescription de benzodiazépines

Les risques de dépendance, de sevrage et d'effet rebond on contribué à la recherche d'alternatives thérapeutiques :

3.4.1. Alternatives dans l'anxiété

3.4.1.1. Médicamenteuses

- **Alternatives médicamenteuses non allopathiques** (15) :

Homéopathie :

Selon l'étude « Santé mentale en population générale » (9), 1,3% de la population a déjà eu recours à de l'homéopathie pour traiter *« les nerfs, la tête »* en plus d'un traitement allopathique. L'homéopathie est vue comme un adjuvant, complémentaire à l'usage des psychotropes. En effet, ces mêmes personnes prenaient des traitements anxiolytiques dans 21,9 % des cas et des hypnotiques dans 6,8% des cas. Les souches utilisées dans le traitement des symptômes psychiques sont résumées dans un tableau fourni par les laboratoires Boiron (cf. annexe 20).

Il n'y a aujourd'hui aucune étude permettant d'affirmer l'efficacité de l'homéopathie au niveau de la symptomatologie psychique ni aucune étude comparative homéopathie/psychotropes.

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. Ces plantes seront détaillées dans paragraphe 3.4.2. Alternatives dans l'insomnie.

Pendant longtemps, les médecins prescripteurs ont eut recours à ces alternatives plutôt qu'à des psychotropes plus à risque comme les BZD. Cependant, le fait que ces spécialités à base de plante aient été déremboursées (Euphytose®, Spasmine® par exemple) pose un frein

à leur prescription. La conséquence est que l'on peut s'attendre à un report de l'ordre de 20 à 50% des prescriptions vers des médicaments psychotropes remboursés (selon des enquêtes fournies dans le cadre de l'évaluation de l'Euphytose® par la Commission de Transparence (15)).

En effet, cette spécialité était avant remboursée dans l'indication *« traitement symptomatique des états neurotoniques de l'adulte et de l'enfant, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil »*. Les études ont porté sur de trop faibles effectifs et pas toutes n'ont montré de réduction des scores d'anxiété plus importante du groupe traité par rapport au groupe placebo. C'est pour cela que les autorités ont décidé de dérembourser l'Euphytose®.

Il serait intéressant d'évaluer l'impact des baisses de taux de remboursement ou des déremboursement des spécialités phytothérapiques et homéopathiques.

- **Alternatives médicamenteuses allopathiques :**

<u>Molécules avec AMM dans le TAG en France :</u>

- buspirone (Buspar®) : agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A. Elle exerce un effet anxiolytique en agissant sur les symptômes psychiques de l'anxiété (grade A). 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 benzodiazépines par cette molécule implique son introduction 15 jours avant le début du sevrage de la benzodiazépine.

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 (grade A) (5). 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. (5) (15)

Cette molécule est intéressante mais peu prescrite.

- paroxétine (Deroxat®, Divarius®) et escitalopram (Seroplex®) : ce sont des antidépresseurs ISRS. Le délai d'action est de trois semaines (18). L'introduction et l'arrêt du traitement doivent être progressifs.

- venlafaxine libération prolongée (Effexor LP®) : c'est un antidépressueurs 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 de une à trois semaines (grade A).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 28ème semaine par rapport à la 8ème semaine). L'arrêt du traitement doit être progressif (18).

- duloxétine (Cymbalta®) : c'est un antidépresseur 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 antéiépileptique a obtenu une AMM dans le traitement du TAG chez l'adulte. Son efficacité à été démontrée à court terme dans le TAG (18).

Molécules sans AMM dans le TAG en France :

- hydroxyzine (Atarax®) : antihistaminique H1 ayant un effet anxiolytique rapide ainsi qu'une preuve d'efficacité de grade B dans les états anxieux mineurs avec des traitements de 5 semaines à 3 mois (18).

L'avantage de cette molécule est qu'elle ne provoque aucune accoutumance.

- Imipramine (Tofranil®) : c'est un antidépresseur tricyclique (ADTC). Le délai d'action est long : il est de 2 à 4 semaines et de plus, les contre-indications sont nombreuses en particulier chez les sujets âgés (antécédents de glaucome, troubles prostatiques) (grade A). Mais son efficacité est prouvée sur des traitements de 8 semaines sur les signes psychiques de l'anxiété (grade B) (18).

- Euphytose® (valériane, passiflore, aubépine, ballotte): il n'y a pas eu d'études d'efficacité dans le TAG mais cette spécialité possède une indication dans les états anxieux en général (grade B) (18).

- Neuroleptiques : leurs effets indésirables aigus et tardifs limitent la prescription. Ils sont néanmoins parfois prescrits hors AMM dans l'anxiété pour leurs effets antihistaminiques. Nous pouvons citer la levomépromazine (Nozinan®) et la cymamémazine (Tercian®) (45).

L'olanzapine (Zyprexa®) et la rispéridone (Risperdal®) seraient efficaces pour les patients résistants aux autres thérapies (16).

- β-bloquants : le propanolol est parfois utilisé pour limiter les manifestations cardiaques de l'anxiété. Mais son utilisation est à éviter étant donné son manque d'efficacité dans le TAG versus placebo dans les études (16). Cette molécule n'a d'indication dans l'anxiété qu'en prise ponctuelle pour l'anticipation d'une situation émotionnelle transitoire (61).

3.4.1.2. Non médicamenteuses

Psychothérapies : (5) (18) (57)

Les psychothérapies sont des méthodes thérapeutiques faisant uniquement appel à des moyens psychologiques afin de traiter les troubles psychiques ou somatiques.

Il faut savoir que seules les psychothérapies pratiquées par les médecins sont aujourd'hui remboursées en France.

Mais d'autres méthodes psychothérapiques non remboursées par la sécurité sociale peuvent faire l'objet d'alternatives thérapeutiques très intéressantes à l'utilisation de BZD.

5% des personnes déclarent avoir déjà suivi une psychothérapie au cours de leur vie dont moins de la moitié (1,7%) en suivent toujours une. La psychanalyse est la plus utilisée (30%), suivie par la TCC (20%) et la thérapie familiale (10%). Les définitions des ces différentes techniques psychothérapiques se trouvent en annexe 21. La moitié des suivis durent au moins 1 an et 20% durent plus de 3 ans. Dans 47% des cas, le psychothérapeute est un psychiatre, dans 20% un psychologue et dans 8% des cas un psychanalyste (15).

Selon une conduite par la MGEN (mutuelle générale de l'éducation nationale) en 1999-2000 auprès de leurs adhérents, nous voyons que 11,5% des mutualistes ont déjà suivi une psychothérapie au cours de leur vie dont plus de la moitié (54,4%) ont duré plus de 1 an, 14,8% plus de 6 mois et 29,3% moins de 6 mois. 71% des personnes ayant suivi ce type de thérapie consommaient régulièrement des psychotropes : 62,1% des somnifères, anxiolytiques et sédatifs et 52,3% des antidépresseurs (15).

Dans l'enquête de Santé Mentale en Population générale (9), les résultats trouvés sont similaires, l'échantillon utilisé étant représentatif de la population française.

- Thérapies comportementales et cognitives (TCC) : (5) (45) (49) (85)

Ces thérapies sont très intéressantes car elles sont validées scientifiquement mais elles sont néanmoins très peu développées en France. Elles ne sont pas basées sur l'histoire du patient ni sur l'identification des causes ayant entrainé le patient dans cette anxiété. Elles s'appuient plutôt sur la relation médecin/patient en cherchant des solutions pour faire disparaître cette anxiété.

Au départ, ces thérapies se déroulaient selon 3 axes principaux :

- l'exposition
- le travail sur la restructuration cognitive
- gestion psychologique de l'anxiété

Durant ces séances étaient donc mis en place :

- des techniques d'exposition à des situations anxiogènes ou de desinhibition.
- des thérapies cognitives : l'approche cognitive met en évidence les spécificités dans les réactions du patient anxieux : défaut d'évaluation du danger, sous-estimation des capacités du patient à y faire face, hypersensibilisation à la menace. L'inquiétude est source d'angoisse et cette inquiétude est un critère diagnostic important : ces inquiétudes sont multiples, persistantes et récurrentes et correspondent à une tentative de résolution de problème au dénouement incertain et potentiellement négatif.
- De la relaxation : les TCC permettent au patient, par des techniques de relaxation, d'avoir une perception plus réaliste de la situation et des ressources dont il dispose pour lui faire face.

Aujourd'hui, ces thérapies ont été améliorées pour palier aux anxiétés rebelles et autres symptômes encore présents malgré ce traitement : des séances visant l'accroissement du sentiment de bien-être sont ainsi mises en place durant ces séances (16) (cf. annexe 22).

Les études démontrent une efficacité similaire à celle des BZD dans le traitement de la maladie (grade A). Il a également été prouvé que ces TCC ont un effet plus durable si elles sont pratiquées individuellement plutôt qu'en groupe (grade A). L'effet thérapeutique est maintenu au moins 6 mois suite à la fin de la thérapie (grade A).

Les TCC se déroulent en une vingtaine de séances se déroulant sur environ 4 mois.

Le but n'est pas d'essayer de faire disparaître toutes les sources d'inquiétudes, trop nombreuses mais bien d'amener le patient a mieux percevoir et à accepter ces sources d'inquiétude, à accepter l'existence de situations incertaines et y faire face.

Le niveau de preuve de l'efficacité des TCC est très élevé dans un grand nombre de troubles psychiatriques, notamment dans le cadre des troubles anxieux. Cette alternative parait être la plus intéressante et très efficace dans le traitement des troubles anxieux.

Comparaison traitement par BZD VS TCC : (74)

La méta analyse de GOULD et al. (28) montre qu'à court terme, il n'y a pas de différence d'efficacité entre un traitement par TCC et un traitement par BZD alors que sur le long terme (plus de 6 mois de traitement), nous avons un maintient d'efficacité significatif pour les TCC seulement.

D'autres études ont montré la supériorité des TCC par rapport aux BZD comme deux études de POWER et al. (56) qui ont mis en évidence :

- Une supériorité de la TCC versus diazépam et placebo après un suivi de 12 mois en post traitement.
- Une supériorité des TCC versus placebo avec amélioration de l'efficacité du diazépam et moins de reprises de BZD dans les 6 mois ayant suivi l'arrêt du traitement.

Néanmoins, le TAG étant une pathologie chronique, nous n'avons pas de données sur l'efficacité des TCC sur du très long terme (années).

Nous avons également peu d'informations sur les critères des thérapies à effectuer ainsi que sur les facteurs prédictifs de réponse.

Nous pouvons néanmoins en citer 3 :

- association ou non à un trouble de la personnalité (on s'orientera alors plutôt vers une psychothérapie analytique)
- relation entre le patient et son thérapeute
- attentes et croyances vis-à-vis de la thérapie

- Thérapies analytiques (45)

Les thérapies d'inspiration analytique seraient efficaces sur les patients ayant des troubles de la personnalité. Elles sont utilisées en cas d'échec des traitements médicamenteux et/ou des TCC. Ces thérapies sont basées sur le fait que l'anxiété est l'expression d'un conflit inconscient, conflit à identifier dans le but de maitriser l'anxiété.

Il n'y a pas eu d'études randomisées concernant ces thérapies mais leur efficacité est mise en évidence sur le terrain.

- La thérapie non directive de Rogers : le thérapeute essaie de guider le patient vers une réflexion sur lui-même sans donner de conseils ou d'instructions. L'efficacité est moindre que les TCC mais cela peut être une alternative intéressante (18).

- Les bibliothérapies : ces thérapies ont pour but de permettre au patient de mieux comprendre sa maladie et d'agir sur son comportement en lisant des ouvrages parlant d'anxiété (18).

Toutes ces approches psychothérapiques ont été évaluées dans le cadre d'une expertise collective faite par l'INSERM (institut national de la santé et de la rechercher médicale) : évaluation des psychanalyses (tableau ci-dessous), des TCC (tableau suivant) et des thérapies familiales (efficacité évaluée dans le trouble anxieux de l'enfant). Les résultats sont résumés dans des extraits des tableaux en annexe 23.

	AVANTAGES	**INCONVENIENTS**
TCC	Efficacité sur le long terme	Nécessite des heures de travail
Benzodiazépines	Action rapide	- Arrêt difficile - Efficacité à long terme limitée
Antidépresseurs	Long délai d'action (mauvaise observance)	Peu de risques de dépendance

Pour conclure, le traitement des troubles anxieux en première intention parait être la TCC. Si le patient présente une réponse limitée ou aucune amélioration à cette thérapie, un traitement pharmacologique peut être envisagé (16). La chimiothérapie agit sur les symptômes seulement alors que les psychothérapies essayent de faire prendre conscience du sens des symptômes pour mieux y faire face.

3.4.2. Alternatives dans l'insomnie

3.4.2.1. Médicamenteuses

Alternatives phytothérapiques: (63)

Il faut préciser que peu d'études sur les plantes ont été réalisées, concernant leurs effets et leur innocuité. L'évaluation de leur efficacité n'est pas rigoureuse ainsi que celle des risques éventuels liés à leur prise.

❖ Les plantes pouvant être une alternatives aux BZD sont les suivantes :

tilleul	HORS MONOPOLE PHARMACIE
verveine	HORS MONOPOLE PHARMACIE
mélisse	HORS MONOPOLE PHARMACIE
oranger	HORS MONOPOLE PHARMACIE
aubépine	MONOPOLE PHARMACEUTIQUE
passiflore	MONOPOLE PHARMACEUTIQUE
valériane	MONOPOLE PHARMACEUTIQUE
ballotte	MONOPOLE PHARMACEUTIQUE

Il existe 19 plantes portant l'indication « traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants notamment en cas de troubles mineurs du sommeil ». Ces plantes se trouvent sur une liste diffusée par l'AFSSAPS et parmi celles-ci, quatre ne sont pas dans le monopole pharmaceutique donc en vente libre en France (cf. ci-dessus).

- **La valériane :** des études cliniques ont mis en évidence une efficacité de cette plante légèrement supérieure au placebo dans les troubles du sommeil. Efficacité néanmoins modeste. A noter qu'il faut utiliser des extraits hydroalcooliques de titre faible car ceux de titre élevé ont des risques de renfermer des valépotriatres (esters lipophiles instables, expérimentalement sédatifs et spasmolytiques), suspectés de toxicité (cytotoxicité et effet mutagène). Aucun effet indésirable n'a été rapporté quant à l'utilisation des racines de valérianes.

Les racines de valériane ont montré leur activité sédative et dépressive du SNC chez l'animal mais les études chez l'Homme n'ont pas montré de différence significative d'efficacité versus placebo.

Les seules études randomisées en double aveugle étaient de faible qualité méthodologique.

Nous pouvons tout de même citer une étude : essai comparatif randomisé en double aveugle, extrait sec de valériane versus placebo, en Allemagne en 1994, comprenant 121 patients insomniaques sans maladie sous-jacente : l'extrait de valériane a montré son efficacité à 66% versus placebo (26%). Néanmoins, la qualité du sommeil ayant été améliorée pour tous les patients, le surcroit d'amélioration lié à l'effet spécifique de la valériane est modeste au cours du temps.

- **La ballotte** : cette plante se retrouve dans la spécialité Euphytose®. Elle est suspectée d'être à l'origine d'hépatites fulminantes à cause de la présence dans cette plante de composés diterpéniques hépatotoxiques. Comment évaluer la balance bénéfice-risque alors qu'aucune étude spécifique ne permet aujourd'hui dévaluer cette toxicité potentielle ?

¤

Innocuité non mise en évidence Pas de justification clinique d'efficacité	**Innocuité mise en évidence Pas de preuves probantes d'efficacité.**
Coquelicot	Passiflore
Eschsoltzia	Houblon
Gaillet	Aubépine
Laitue vireuse	
lavande	
Aspérule odorant	

Au final, seules les 4 premières plantes hors monopole peuvent être utilisées en toute sécurité (tilleul, verveine, mélisse et oranger) et les 3 dernières semblent également acceptables (passiflore, houblon, aubépine): leur innocuité a été démontrée et permet une sécurité d'utilisation. Néanmoins, on ne peut aujourd'hui affirmer les propriétés sédatives de ces plantes de manière formelle.

En ce qui concerne la **valériane,** il a été mis en évidence un effet semblablement proche de celui d'une benzodiazépine à faible dose. Les préparations disponibles à base de valériane ne renfermant pas de valépotriatres, l'utilisation de cette plante est donc également acceptable.

Alternatives allopathiques : (78)

- Antihistaminiques sédatifs seuls ou associés (ils ne sont pas cités dans les recommandations)

- alimémazine (Théralène®)
- prométhazine (Phénergan®)
- acéprométazine + **méprobamate** (Mépronizine®)
- doxylamine (Donormyl®)
- **Clorazépate dipotassique** + acépromazine + acéprométazine (Noctran®)

Il n'y a pas d'études à long terme en ce qui concerne l'utilisation de ces médicaments dans l'insomnie. Leur avantage est qu'ils ne provoquent pas de pharmacodépendance mais par contre il y a des risques importants de somnolence diurne. A noter que ces médicaments sont contre-indiqués en cas d'antécédents de glaucome par fermeture d'angle et de troubles prostatiques.

- Médicament apparaissant dans les recommandations mais en attente d'évaluation à long terme **:**

- Mélatonine (Circadin 2 mg cpés LP®): hormone naturelle, produite par la glande pinéale, responsable de la régulation du rythme jour/nuit. Cette molécule pourrait avoir un rôle synchronisateur de l'horloge circadienne et donc peut-être un rôle dans les problèmes de sommeil. Elle n'a pas été évaluée sur le long terme mais elle est utilisée en monothérapie au

titre de 2 mg une heure avant le coucher sur une courte période pour des personnes de plus de 55 ans ayant des problèmes d'insomnie et/ou de sommeil de mauvaise qualité. Néanmoins, cette molécule n'a toujours pas montré de preuve tangible d'efficacité dans les études : les essais versus placebos concluent à un taux de répondeurs statistiquement significatif avec la mélatonine, sans provoquer d'effets indésirables. Mais ce sont des études versus placebo seulement et non versus BZD. Les méta-analyses ont, elles, conclut à un manque de preuve d'efficacité compte tenu des résultats : pas de diminution des éveils nocturnes ni de la durée totale de sommeil ; une diminution du temps d'endormissement de 11,7 minutes seulement a été mis en évidence. Les données animales appellent à la prudence car il y aurait un risque important d'embryotoxicité. Il n'y a par contre pas de contre-indication avec cette molécule (62).

3.4.2.2. Non médicamenteuses

Règles hygiéno-diététiques (15) (38)

Elles sont applicables dans le cas d'une insomnie isolée, non consécutive à une pathologie somatique ou psychiatrique.

Avant d'avoir recours à une benzodiazépine à visée hypnotique, il serait intéressant de considérer quelques règles que le médecin devrait donner systématiquement devant ce genre de troubles :

- Régularité des heures de coucher et de réveil
- Pas de siestes dans la journée
- Environnement sombre et calme pour dormir
- Pas d'horloge près du lit (favorise une vérification trop fréquente de l'heure)
- Eviter la consommation d'excitants comme la caféine dans les 4 à 6 heures précédant le coucher ainsi que le tabac (la nicotine est un stimulant)

- Pas de bain chaud le soir ou de repas trop copieux : cela fait augmenter la température corporelle et défavorise le sommeil
- Eviter la consommation d'alcool (facilite l'endormissement mais provoque des réveils nocturnes)
- La pratique d'activités relaxantes est un moyen de limiter les symptômes : marche à pied, sophrologie, yoga, musique, peinture…
- La pratique de sport, en fin d'après midi dans les 3 à 4 heures qui précèdent le coucher : il faut limiter les activités physiques et intellectuelles 1 à 2 heures avant le coucher

En annexe 24 est décrit un exemple de plaquette destinée au patient dans la prise en charge des problèmes d'insomnie.

Stages de sommeil (15)

Dans des cliniques de sommeil (présentes dans la plupart des grandes agglomérations), il existe des programmes d'éducation permettant aux participants de faire une rééducation vis-à-vis de la perte de sommeil : ces programmes sont nommés « stages de sommeil », dans lesquels le patient essaye de réfléchir à des solutions, de trouver des alternatives permettant d'obtenir un sommeil de meilleure qualité (en tenant par exemple un agenda de sommeil de plusieurs semaines). Ces stages sont proposés par exemple à Lyon, au centre régional de prévention de santé (cf. annexe 25).

Techniques psychocomportementales dans l'insomnie :

- Techniques de méditation : efficaces pour favoriser l'endormissement
- Techniques de relaxation : intérêt pour limiter les tensions musculaires
- Thérapies cognitives : interrogation du patient sur ses croyances et connaissances

en terme de sommeil, d'effets indésirables de l'insomnie et des médicaments utilisés pour palier à cette insomnie. Le but est de trouver des solutions de manière à atténuer l'anxiété liée à ces troubles.

- Thérapies comportementales : modification des comportements du patient dans le

but d'améliorer son sommeil. Nous pouvons citer la « technique d'endormissement par le stimulus » qui parait être une alternative interessante (85).

Cette technique du « contrôle par le stimulus consiste à réassocier la chambre à coucher (= stimulus) avec le sommeil pour permettre un rétablissement du rythme veille-sommeil. Pour cela, les règles à suivre sont au nombre de 3 :

- Aller se coucher seulement quand on sent le sommeil arriver, peu importe l'heure.
- Ne pas lire ni regarder la télévision dans son lit : celui-ci doit être réservé qu'à une seule activité, dormir (à noter une exception : l'activité sexuelle).
- Mettre le réveil toujours à la même heure, quelque soit l'heure à laquelle surviendra l'endormissement. A savoir que si celui-ci ne survient pas dans les 20 minutes, il faut se relever et changer de pièce. Eviter de manger, fumer, boire du café.

Si la phytothérapie, les règles hygiéno-diététiques, la technique du contrôle par le stimulus ou la TCC n'ont pas fonctionné, le traitement médicamenteux par psychotrope est à envisager. L'utilisation d'une benzodiazépine d'action courte ou intermédiaire à la posologie minimale sur une courte durée reste un traitement avec une balance bénéfice-risque acceptable (64).

En conclusion, les alternatives non médicamenteuses à retenir principalement sont les psychothérapies et les règles hygiéno-diététiques. L'homéopathie n'est pas non plus négligeable car même si il n'y a pas de preuve de son efficacité pharmacologique, les prescriptions secondaires à des psychotropes allopathiques sont tellement nombreuses qu'il serait intéressant de les considérer comme des alternatives thérapeutiques chez les personnes n'ayant pas de troubles psychiques avérés et/ou ne relevant pas d'un traitement par psychotrope.

Il est regrettable de voir le déremboursement des spécialités telles qu'Euphytose® qui peut induire le risque d'une substitution de prescription vers les BZD. On peut prendre pour exemple l'Allemagne qui est un des pays d'Europe où la consommation de psychotrope est parmi les plus faibles et où la phytothérapie est le mieux remboursé.

De plus, il y a un problème d'accès à ces alternatives thérapeutiques. La prise en charge par l'assurance maladie des thérapies ainsi qu'un accès facilité par des ouvertures de postes de psychologues dans le service public permettrait un accès aux soins pour tous et une meilleure utilisation des médicaments psychotropes dans le cadre d'un suivi médical approprié (15). Un des problèmes majeurs des professionnels de santé dans ce domaine n'est pas en réalité le manque d'alternatives existantes mais le manque de ressources et d'aides financières permettant d'informer et de mettre en œuvre ces alternatives. Les patients n'étant pas informés, leur demande se penchera donc vers l'obtention d'un médicament permettant une anxiolyse rapide et facile : les BZD (9).

Quatrième partie :

Voies de recherche

Le développement de nouvelles molécules anxiolytiques passe par l'évaluation de leur efficacité dans le TAG. Le problème réside dans la présence de comorbidités. En effet, il est très rare de rencontrer un patient souffrant de pathologie anxieuse « pure », sans pathologie associée. Ces personnes sont de plus, peu représentatives de la population générale, car la présence d'une dépression associée est fréquente.

La sélection des patients à inclure pour les études pose donc de sérieux problèmes dans le développement de nouvelles molécules anxiolytiques (43).

De plus, les instruments cliniques de mesure de l'anxiété ont été développés de manière dépendante aux résultats obtenus avec l'utilisation des BZD ; il est donc difficile de les utiliser pour évaluer l'efficacité des nouvelles molécules.

4. VOIES DE RECHERCHE

Depuis les années 1960, beaucoup de progrès ont été réalisés dans les domaines de la médecine du comportement et des neurosciences. Les neurosciences cognitives et le développement de la neuroimagerie ont permis de faire le lien entre des activités des régions cérébrales et certains phénomènes mentaux concernant des manifestations pathologiques ou normales.

Ces progrès devraient permettre de développer de nouveaux traitements dont des traitements alternatifs (pharmacologiques ou autres) à l'utilisation des BZD.

4.1. Développement de nouvelles molécules anxiolytiques

<u>3 axes en développement concernant le récepteur au GABA:</u> (43) (44)

- ⇨ Le complexe GABA-BZD et les modulateurs allostériques
- ⇨ Les systèmes GABAergiques
- ⇨ Les acides aminés excitateurs et inhibiteurs et les modulateurs des canaux calciques

Le complexe GABA-BZD et les modulateurs allostériques :

Le but est de chercher des molécules qui n'agiraient que sur l'anxiété sans déclencher les effets délétères des BZD classiques.

En effet, il est maintenant possible de voir plus précisément les cibles neurologiques car il est mis en évidence avec de plus en plus de précisions les différentes sous-unités des récepteurs du GABA dans le complexe macromoléculaire GABA /BZD ainsi que leurs rôles (43).

Certaines molécules paraissent prometteuses: PTAO23, L-838417, SL-651. Elles sont en cours de développement, ce sont en fait des agonistes partiels car elles présentent une action anxiolytique sans provoquer d'effet sédatif.

Les systèmes GABAergiques :

Les molécules capables d'interagir avec les systèmes GABAergiques pourraient être un axe important de la recherche. Celles qui paraissent intéressantes sont les GABAmimétiques directs et indirects.

- Les GABAmimétiques directs nous intéressant sont les anesthésiques volatils (ex : isoflurane, enflurane, desflurane) : certains énantiomères favoriseraient l'entrée des ions chlorures dans la cellule par intervention sur les récepteurs GABA-A. La fixation de ces molécules sur un site leur étant spécifique aurait donc pour conséquence une stimulation directe du récepteur GABA-A.
- Les GABAmimétiques indirects augmentent les concentrations de GABA au niveau des synapses neuronales par plusieurs mécanismes : augmentation de la biosynthèse du GABA, inhibition de son catabolisme ou inhibition de sa recapture. Il s'agit principalement d'antiépileptiques (tiagabine, valproate, vigabatrin, gabapentine et lévétiracétam).

Ces molécules antiépileptiques sont actives sur plusieurs tableaux pathologiques psychiatriques (anxiété, épilepsie, troubles bipolaires, douleur…) et somatiques (neuropathies périphérique). La prégabaline (Lyrica®) par exemple a obtenue une AMM dans le traitement du TAG.

- tiagabine : elle **inhibe la recapture du GABA** par le neurone et augmente donc ses concentrations intracérébrales synaptiques (inhibition d'un transporteur du GABA nommé GAT-1). Des tests chez l'Homme ont démontré une action bénéfique sur les crises d'angoisse induites chez le sujet sain par la cholecystokinine. Plusieurs études ont montré chez l'homme l'intérêt de cet antiépileptique dans l'anxiété généralisée entre autres.

- acide valproïque: elle **augmente la synthèse du GABA** par activation de la GABAdécarboxylase et diminue le **catabolisme du GABA** par inhibition de la GABAtransaminase.

- vigabatrine: elle **inhibe le catabolisme du GABA** en inhibant de manière irréversible la GABAtransaminase: augmentation des concentrations intracérébrales synaptiques de GABA. Des tests chez l'homme ont démontré une action bénéfique sur les crises d'angoisses induites par la cholecystokinine.

- gabapentine : elle **augmente la synthèse du GABA** en stimulant l'activité de l'enzyme glutamate décarboxylase et favorise sa libération dans la synapse grâce à une analogie entre sa forme structurale et la structure du GABA. Cette molécule, en coprescription avec les BZD, favoriserait l'effet de ces dernières. Il y aurait un intérêt dans le traitement de l'anxiété généralisée.

- lévétiracétam : il pourrait **augmenter les taux cérébraux de GABA,** mais le mécanisme est encore aujourd'hui inconnu.

- prégabaline : elle **augmenterait la synthèse du GABA** en stimulant l'activité de la glutamate decarboxylase. Mais son mécanisme d'action est en réalité mal connu : elle agirait sur les canaux calciques voltage dépendants.

nom	Effet/ GABA	Effet clinique
tiagabine	Inhibe la recapture du GABA	Action bénéfique/ crises angoisses chez l'homme
Acide valproïque	Augmente la synthèse du GABA Diminue le catabolisme du GABA	Intérêt dans l'état de stress post-traumatique, le trouble panique
Vigabatrine	Inhibe le catabolisme du GABA	Action bénéfique/ crises angoisses chez l'homme
gabapentine	Augmente la synthèse du GABA	Potentialise effet des BZD
Lévétiracétam	Augmente les taux cérébraux de GABA	Intérêt dans l'état de stress post-traumatique
prégabaline	Augmente la synthèse du GABA	AMM dans le TAG

Les acides aminés excitateurs et inhibiteurs et les modulateurs des canaux calciques

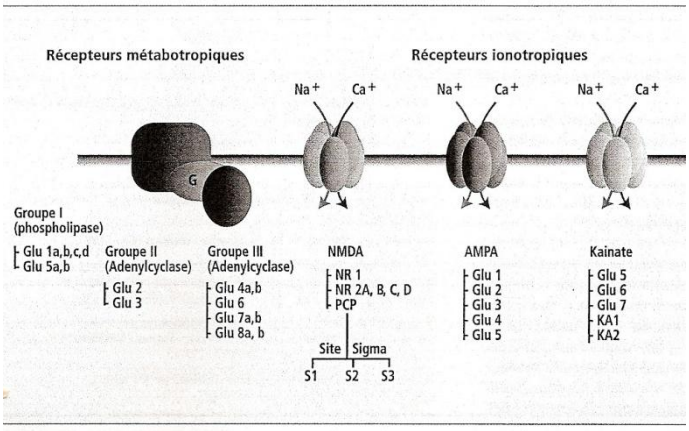
Les canaux calciques ont pour fonction de moduler la libération de neurotransmetteurs par les vésicules au cours de la transmission synaptique. C'est la sous unité α2 du canal qui constitue un site de liaison de molécules psychotropes.

- Modulateurs des canaux calciques : comme nous l'avons vu ci-dessus, la prégabaline est prometteuse dans le traitement du TAG : cette molécule est un analogue du GABA, analogie 3 à 10 fois supérieure à celle de la gabapentine. La prégabaline et la gabapentine provoquent une inhibition dose-dépendant de l'ouverture des canaux calciques au niveau cérébral : dépolarisation synaptique des canaux calciques. Cette action via les canaux calciques jouerait sur la libération de neurotransmetteurs. Il est également suggéré que la prégabaline augmenterait la synthèse du GABA en stimulant la glutamate décarboxylase.

- Acides aminés excitateurs : **le glutamate**

Le N-acétyl-aspartyl-glutamate est un précurseur du GABA. Il est transformé en acide glutamique par une peptidase qui jouerait un rôle dans les pathologies psychiatriques. L'acide glutamique est transformé en glutamate par une perte de proton. Les effets de cet acide aminé sont une dépolarisation ou une activation par facilitation de l'entrée du sodium et du calcium dans la cellule. Le glutamate est un acide aminé excitateur et le GABA un inhibiteur : l'homéostasie entre ces systèmes contrôle l'excitabilité neuronale. Le glutamate se fixe sur plusieurs types de récepteurs :

1. Les récepteurs ionotropiques N-méthyl-D-aspartate : ces récepteurs canaux laissent entrer les ions sodium et calcium lorsque le glutamate se fixe. L'antagonisme de ces récepteurs pourrait avoir un effet anxiolytique.
2. les récepteurs métabotropiques (ils sont couplés à une protéine G qui va aller activer un canal ionique en opposition aux récepteurs ionotropiques qui contiennent un canal ionique) mGlu1, mGlu2 jusqu'à mGlu8 qui permettent entre autre la modulation de certains canaux récepteurs dépendants. La fixation du glutamate favorise l'entrée du calcium et du sodium dans la cellule et donc la transmission synaptique au niveau du SNC. Le schéma nous montre qu'il y a trois groupes de récepteurs mGlu.



Représentation des récepteurs au glutamate (44)

Des antagonistes mGlu5 (nommés SIB-1575, MTEP) potentialisent les effets du diazépam. Ils auraient donc un effet anxiolytique, démontré chez l'animal.

Des agonistes au récepteur mGlu2 et 3 (nommés LY544344 et LY54740) diminuent la libération de glutamate et auraient donc un effet anxiolytique chez la souris, effet antagonisé par le flumazénil.

En ce qui concerne le groupe III, le MSOP (agoniste du mGlu6) et le PHCCC (agoniste du mGlu4) ont montré chez l'animal des effets anxiolytiques en favorisant la recapture du glutamate. Cet effet serait également antagonisé par le flumazénil.

nom	récepteur	activité	effet
SIB-1575 et MTEP	mGlu5	antagoniste	Potentialisation effet diazépam : anxiolytique
LY544344 et LY54740	mGlu2 et mGlu3	agoniste	Diminution libération glutamate : anxiolytique
PHCCC	mGlu4	agoniste	anxiolytique
MSOP	mGlu6	agoniste	anxiolytique

D'autres voies neurobiologiques sont des cibles de recherches:

- le neuropeptide Y : ce neuropeptide supposé être un puissant anxiolytique endogène est responsable d'une anxiolyse chez le rat après avoir été injecté dans l'amygdale. Son effet anxiolytique est prévenu par le blocus des récepteurs Y1 et Y2 (récepteurs du neuropeptide Y) (75).

- la vasopressine: c'est une hormone secrétée par l'hypothalamus, dont l'effet anxiogène a été démontré chez le rat dans l'étude de WIGGER et al. (87). Cette étude met en évidence une activité importante de la vasopressine dans le cerveau des rats anxieux et elle aurait un rôle prépondérent dans les phénomènes comportementaux et endocriniens liés à l'anxiété. Des travaux sur le gène permettant l'expression de la vasopressine pourraient permettre de mettre au point des molécules permettant de traiter l'anxiété.

- les antagonistes du recepteur NK1 des neurokinines : l'interêt de ces molécules réside en un effet anxiolytique observé chez la souris. Les recepteurs NK1 de ce modèle animal sont comparables aux recepteurs NK1 de l'Homme et les effets provoqués par les différents antagonistes de ces recepteurs sont comparables à l'effet anxiolytique provoqué par les BZD. L'étude de VARTY et al. (83) a démontré un effet anxiolytique comparable à celui des BZD pour 5 antagonistes spécifiques des recepteurs NK1 : MK-869 ; L-742,694 ; L-733,060 ; CP-99,994 et CP-122,721. Parmis ces molécules, la MK-869 parait la plus prometteuse en terme d'anxiolyse.

- les antagonistes des recepteurs à la cholecystokinine : la CCK fait partie d'une famille de peptides présente dans le système digestif. Les recepteurs à la CCK sont de 2 types : CCKA et CCKB. Les récepteurs CCKB sont prédominants dans le système nerveux central, particulièrement dans l'amygdale et l'hippocampe (régions du cerveau reliées aux émotions). Le peptide CCK4, faisant partie de la famille des CCK, induit des attaques de paniques chez les sujets souffrant de troubles panique ainsi que chez certains volontaires sains. La CCK5 et la CCK8 ont les mêmes effets anxiogènes. Il apparait en fait que les peptides CCK ayant une affinité importante pour les récepteurs CCKB et moindre pour les récepteurs CCKA ont des propriétés anxiogènes alors que ceux ayant une affinité égale pour les 2 types de récepteurs ont des effets plus variables.

A contrario, les antagonistes des récepteurs CCKB auraient des effets anxiolytiques : cette molécule est nommée L365, 260 et est actuellement en étude de phase III. Elle réduit de manière significative le nombre et l'intensité des symptômes observés chez des patients souffrant de trouble panique. De nombreux travaux ont montré qu'un prétraitement par un antagoniste de CCKB permet de réduire considérablement l'anxiété provoquée par un agoniste de la CCK (32).

- agoniste β3 adrénergique : SR-58611A (amibegron). L'article de STEMMELIN et al. (77) met en évidence qu'une stimulation des récepteurs β3adrénergiques par l'amibegron induit un effet anxiolytique important, effet anxiolytique comparable à celui du diazépam ou du chlordiazépoxide. L'avantage est le fait qu'aucun effet secondaire type effet indésirable cognitif, interaction avec l'alcool, tolérance ou dépendance n'a été mis en évidence. L'effet anxiolytique a été observé à des doses qui ne provoquent aucune déficience motrice. La stimulation du récepteur β3 adrénergique est une approche innovante dans les recherches sur le traitement des troubles anxieux.

- Systèmes histaminergiques : implication dans la dépression et l'anxiété des récepteurs H1 à H4 notamment dans la régulation de la transmission des systèmes et neuromédiateurs (43). L'article de YOKOYAMA et al. (88) met en évidence les propriétés anxiolytiques d'agonistes des récepteurs H3 sur des modèles animaux d'anxiété. Les agonistes étudiés sont le R-alpha-methylhistamine et l'immepip. Ils ont été comparés aux effets anxiolytiques provoqués par le diazépam et la fluvoxamine. Il en ressort de cette étude que les effets anxiolytiques provoqués par ces agonistes H3 sont semblables à ceux provoqués par des ISRS mais non à ceux provoqués par les BZD. Cette alternative thérapeutique pourrait donc être intéressante chez les personnes étant traitées pour des troubles anxieux par des ISRS.

La mise au point de molécules anxiolytiques concerne aussi l'hypothèse sérotoninergique:

- agoniste du récepteur 5-HT1A : l'étude de SAKAUE et al. (72) met en évidence le rôle anxiolytique d'un agoniste du récepteur 5-HT1A chez la souris : le MKC-242. Cet effet serait médié par des modulations allostériques du récepteur GABA-A (le flumazénil bloque l'effet anxiolytique provoqué par le MKC-242). Cette molécule a été renommée osemozotan.

- antagoniste du récepteur 5HT-2A/2C : la dermaciclane. L'étude de NAUKKARINEN, et al. (47) a démontré une efficacité significative de cette molécule dans le traitement de l'anxiété généralisée dans une étude en double aveugle versus placebo.

- antagoniste des récepteurs 5-HT2C: agomélatine (Valdoxan®). C'est un agoniste de la mélatonine. Elle resynchronise les rythmes circadiens chez les personnes anxieuses et stressées. Elle est commercialisée en Grande-Bretagne depuis février 2009 dans l'indication des troubles dépressifs majeurs de l'adulte. Cette molécule est efficace sur la symptomatologie anxieuse et les troubles du sommeil. Son avantage est qu'elle n'altère ni la mémoire ni la vigilance diurne (24).

Ces voies de recherche très diverses témoignent de la complexité de la symptomatologie anxieuse étant donné le nombre de voies biologiques pouvant être impliquées (67).

Des recherches ont été effectuées concernant les voies d'administration des molécules BZD (pulvérisation nasale et buccale de l'alprazolam) mais les résultats n'ont pas été concluants (12).

Il faut souligner que l'environnement économique est défavorable au développement de nouvelles molécules pour traiter l'anxiété (marché de 4,5 milliards de dollars en 2006 passé à 2,6 milliards de dollars en 2015). Ces chiffres peuvent s'expliquent entre autre par le faible prix des BZD.

4.2. Développement de nouvelles molécules hypnotiques (23)

Les nouveaux hypnotiques, non commercialisés en France aujourd'hui :

- Zaleplon (Sonata®): c'est un hypnotique de la famille des pyrazolopyrimidine (non benzodiazépine). Il se lie sélectivement sur le récepteur GABA-A aux BZD. Son action est très rapide avec une ½ vie d'élimination de 1 heure (en comparaison au zolpidem où celle-ci est de 2.8 heures). L'étude de ANCOLI-ISRAEL et al. (6) (multicentrique, en double-aveugle, randomisée versus placebo et versus zolpidem) met en évidence une réduction significative du temps d'endormissement avec le zaleplon mais pas de différence significative en terme de gain de temps de sommeil en comparaison avec le zolpidem. La pharmacocinétique intéressante de cette nouvelle molécule (1/2 vie extrêmement courte) permet une absence d'effets résiduels pour les patients de cette étude. Il n'y a en effet pas de mise en évidence d'effets secondaires avec cette nouvelle molécule et le rebond d'insomnie est minime. Cette molécule n'est pas commercialisée en France mais l'est aux USA et au Canada.

- Indiplon: cette molécule est également une pyrazolopyrimidine. C'est un hypnotique dont le mécanisme d'action est de potentialiser l'action du GABA en modulant la sous unité α1 du récepteur GABA-A aux BZD (de manière réversible et dose-dépendante) dans le but d'induire une sédation. Cette molécule est 10 fois plus sélective pour la sous-unité α1 (responsable de l'effet sédatif) du GABA que le zaleplon, ce qui devrait conduire à une supériorité d'efficacité thérapeutique. L'indiplon existe sous deux formes ayant différentes pharmacocinétiques : indiplon-IR à libération immédiate (« immediate release ») et indiplon-MR à libération modifié (« modified release »). L'indiplon-IR a pour but de traiter l'insomnie d'endormissement alors que l'indiplon-MR est plus adapté pour palier aux difficultés de maintien du sommeil : en effet, cette forme consiste en une libération immédiate d'une partie du principe actif puis une libération contrôlée durant le reste de la nuit. La forme IR a été

approuvée par la « Food and Drug Adminitration » (FDA) en mai 2006 mais la forme MR nécessite des évaluations plus longues et n'a donc pas encore eu le feu vert des autorités de santé. Les études évaluant l'efficacité de cette forme IR ont montré des résultats significatifs en terme de réduction de temps d'endormissement, d'amélioration de qualité de sommeil et d'augmentation de temps de sommeil total. Néanmoins, ces études n'ont été conduites que versus placebo. Les études évaluant la forme MR ont toutes montré une efficacité significative sur le temps d'endormissement et la qualité de sommeil, les autres résultats étant variables (réveils nocturnes, durée totale de sommeil…). Mais là encore, ce ne sont que des études versus placebo. L'avantage de cette molécule est qu'elle est la seule parmi tous les hypnotiques (BZD ou non) à n'avoir aucune interaction avec l'alcool. La coadministration d'alcool est d'indiplon ne provoque ni interaction pharmacocinétique, ni interaction pharmacodynamique ; le traitement sur un court terme ne parait pas provoquer de tolérance ni dépendance (36).

- Zolpidem Modified-Release (MR) : cette forme galénique a été étudiée, en double aveugle, dans l'article de ROTH et al. (71), et met en évidence une amélioration significative du sommeil lors des premières heures avec une diminution des réveils et ce jusqu'à 2 semaines de traitement. Aucun n'effet résiduel n'a été mis en évidence. Une insomnie rebond est survenue à l'arrêt brutal du traitement dès la première nuit suivant l'arrêt mais cela s'est résolu dès la deuxième nuit suivant cet arrêt avec une absence d'insomnie rebond. La tolérance du zolpidem-MR a été bonne et l'étude a donc conclu à une efficacité et un sécurité d'utilisation du zolpidem-MR 12,5 mg dans le traitement de l'insomnie primaire en terme d'induction et de maintien du sommeil. Le principe de cinétique est le même que pour l'indiplon.

- Eszopiclone : cette molécule est l'isomère S du zopiclone (Lunesta® 1, 2 et 3 mg), ayant obtenu une AMM aux états unis (FDA Approval) dans l'insomnie d'endormissement et de maintient et l'insomnie chronique). Cette molécule est un hypnotique non benzodiazépine. Contrairement aux autres agents hypnotiques non BZD, l'eszopiclone n'aurait pas de restriction d'utilisation dans le temps. L'efficacité de l'eszopiclone a été évaluée sur un traitement de plus de 6 mois à 3 mg chaque soir, versus placebo. Les résultats indiquent une diminution cliniquement significative des nombres de réveils nocturnes, une augmentation du temps de sommeil total ainsi qu'une amélioration de la qualité du sommeil. Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés au bout des 6 mois sont les maux de tête, le gout désagréable dans la bouche ainsi que des nausées. Le problème de ces études est qu'elles ont été conduites versus placebo et non versus BZD et que les principaux investigateurs de ces études sont les fabricants de cette même molécule. Le nombre de patients ayant été inclus dans ces études n'est toutefois pas suffisant pour écarter tout doute envers l'efficacité de cette molécule par rapport au traitement placebo. Il y a ici un conflit d'intérêt. Il faut également souligner que l'administration de ce traitement à des patients ayant des antécédents de dépression doit être évitée car le risque de tentatives de suicide ne peut être écarté. L'efficacité parait identique à celle du zolpidem ou du zalpeplon mais il n'apparait pas de supériorité quelconque de cette molécule en vers les autres hypnotiques déjà disponibles (10).

- Ramelteon (Rozerem®) : c'est un agoniste des récepteurs à la mélatonine ayant fait l'objet d'une demande d'AMM européenne en 2007. Sa liaison aux récepteurs MT1 et MT2 de la mélatonine permet une régulation des rythmes circadiens qui sous-tendent les cycles de sommeil. Une AMM a été délivrée aux Etats-Unis dans l'insomnie chronique depuis septembre 2005. Les études effectuées sur cette molécule comportant l'évaluation de cette molécule par les patients, dans des conditions de vie quotidienne, ont révélé un

raccourcissement du délai d'endormissement de 10 minutes seulement. Cette molécule semble par contre dépourvue des effets indésirables propres aux BZD tels que la dépendance ou le sevrage, les rebonds d'insomnie ou les effets résiduels diurnes. Des effets indésirables propres au rameltéon ont par contre été mis en évidence : troubles hormonaux, hyperprolactinémies, et effets cancérogènes dans les études animales (adénomes et carcinomes hépatiques, dose dépendants). Toutefois, ces études n'ont été effectuées que versus placebo ; pas de comparaison versus BZD (65).

- Gaboxadol: molécule en dévellopement en phase III, agoniste du récepteur GABA A aux BZD. Mais son mode d'action est différent de celui des BZD : il activerait, en se fixant au GABA A, des populations du récepteur non médiées par les BZD. Mais le manque de résultats des premières études de phase III en terme d'efficacité ont contraint à l'arrêt de son développement (37).

Problèmes des études ci-dessus : elles ont souvent été réalisées versus placebo alors qu'il est beaucoup plus pertinent de trouver des études versus un autre hypnotique déjà efficace dans la pathologie pour mettre en évidence le bénéfice apporté. Ces études de nouveaux hypnotiques se font souvent dans des laboratoires de sommeil (enregistrement polysomnographique), ce qui est différent d'une évaluation dans les conditions de vie habituelles et donc beaucoup moins pertinent.

CONCLUSION

Thèse soutenue par : Amélie REYSSET

Titre : « Les benzodiazépines dans l'anxiété et l'insomnie : dangers liés à leur utilisation et alternatives thérapeutiques chez l'adulte ».

CONCLUSION

Le problème de la surconsommation de benzodiazépines (BZD) en France n'est pas nouveau. Il peut s'expliquer par plusieurs points :

- Les pathologies anxieuses ainsi que les insomnies sont chroniques
- Les problèmes de dépendance et de tolérance se développent assez rapidement
- Il est encore trop difficile d'accéder à des moyens de prise en charge non médicamenteuse comme les thérapies comportementales et cognitives
- Il y a un manque d'information du public sur l'intérêt et la chronicité des soins étant donné la prévalence importante de la pathologie anxieuse

Il est évident que les BZD posent un problème de santé publique, chez les personnes âgées mais pas seulement, notamment en terme d'apparition d'effets indésirables. Cela nous amène à une réflexion sur l'efficacité même de ces molécules, par une évaluation de la balance bénéfice/risque pas toujours favorable.

Il est important de connaître cet impact sachant que ces substances modifient les émotions, les capacités intellectuelles et relationnelles des usagers.

Les autorités de santé insistent pour développer des études pharmaco-épidémiologiques permettant de mettre en évidence de façon claire cette surconsommation et d'en montrer les facteurs explicatifs; ceci pourrait alors permettre de se rendre compte de l'impact des mesures prises jusqu'à présent et de trouver les outils pour limiter cette consommation ou du moins pour la contrôler.

En effet, il faudrait étudier cet impact en conditions réelles d'utilisation et à l'échelle de population traitée. Cela permettrait de mettre en évidence les conséquences sur la santé publique d'un effet indésirable éventuel. Celui-ci, même minime, peut avoir des dommages notables étant donné l'importance de la population exposée à ce risque (accidents de la voie publique, conséquences sur la cognition chez la personne âgée, taux de suicide).

En ce qui concerne les professionnels de santé, le fait de travailler sur les primo-prescriptions serait intéressant. Il serait nécessaire de repérer les personnes risquant de développer une dépendance. Ainsi, les prescriptions à risques pourraient être discutées.

Il y a un paradoxe entre les recommandations d'utilisation et les prescriptions de ces molécules au regard de leur consommation réelle :

- Les durées de prescriptions sont peu respectées : les personnes consommant des BZD moins de 12 semaines constituent une minorité.
- Les indications sont peu respectées : plus de 2/3 des personnes consommant des BZD ne présentent pas de troubles psychiatriques relevant d'une indication reconnue.

Il serait donc primordial de réévaluer systématiquement toutes les prescriptions durables de benzodiazépines.

Il faudrait accentuer la diffusion des recommandations afin qu'elles soient mieux respectées, ce qui diminuerait le nombre de prescriptions qui n'ont pas lieu d'être. Une des solutions pourrait se trouver dans la FMC (formation médicale continue) qui est un outil indispensable pour améliorer la prise en charge des patients.

Les alternatives essentielles à retenir sont les psychothérapies qui ne sont pas aujourd'hui accessibles à toute la population française qui devrait potentiellement en bénéficier. Le développement de ces psychothérapies devrait être mis en œuvre par les autorités de santé. L'information du public doit être développée ainsi que la facilité d'accès aux soins.

Chez les personnes n'ayant pas de pathologie psychiatrique avérée, mais étant toutefois victimes de souffrance psychique, l'homéopathie et la phytothérapie sont des alternatives non négligeables sur le terrain. Cependant, les preuves d'efficacité de ces thérapeutiques sont moindres.

Enfin, le respect de certaines règles hygiéno-diététiques devrait être systématiquement fait avant un traitement par BZD (au même titre que lorsqu'une personne doit être mise sous statine dans le cadre de la prise en charge des facteurs de risque cardiovasculaires).

La prise en charge des troubles mentaux nécessite un équilibre entre trois grands axes qui sont le traitement médicamenteux, la psychothérapie et la réadaptation sociale.

Le traitement médicamenteux doit prendre en compte certes, la pathologie à court terme mais également à long terme. Les BZD ont été un traitement de choix dans la prise en charge des troubles anxieux durant de nombreuses années, mais sans distinction des entités des pathologies.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 07/01/10

LE DOYEN

Professeur Renée GRILLOT

Pr. Renée GRILLOT
Directeur UFR Pharmacie
UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

U.F.R. DE PHARMACIE

LE PRESIDENT DE LA THESE

Professeur Godin-Ribuot Diane

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE:

1. **ALBY, JM. 1991.** Can a recent anxiety episode be effectively controlled by one month's treatment with 6 mg bromazepam daily in progressively smaller dosage? *Nervure.* 1991, Vol. 4, pp. 10-13. Special English/French.

2. **ALLGULANDER, C et NÄSMAN, P. 1991.** Regular hypnotic drug treatment in a sample of 32 679 Swedes: associations with somatic and mental health, impatient psychiatric diagnoses and suicide, derived with automated record-linkage. *Psychosom Med.* 1991, Vol. 53, 1, pp. 101-108.

3. **AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 1996.** *DSM-IV Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* 4. Ligugé : Masson, 1996.

4. **AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 2008.** *Mini DSM-IV-TR, critères diagnostics.* Lonrai : Masson, 2008.

5. **ANAES RECOMMANDATIONS. 2001.** Diagnostic et prise en charge en ambulatoire du trouble anxieux généralisé de l'adulte. *HAS.* [En ligne] mars 2001. http://www.sfmu.org/documents/consensus/rbpc_pec_ambul_anxieux.pdf.

6. **ANCOLI-ISRAEL, S, et al. 1999.** Zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic, effectively treats insomnia in elderly patients without causing rebound effects. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry.* 1999, Vol. 1, 4, pp. 114-120.

7. **ARDITTI, J, et al. 1993.** Benzodiazepines levels in drivers involved in traffic accidents. *Presse Med.* 1993, Vol. 22, pp. 765-766.

8. **BARKER, MJ, et al. 2004.** Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Clinical Neuropsychology.* 2004, Vol. 19, pp. 437-454.

9. **BELLAMY, V. 2005.** Premiers résultats de l'enquête Santé mentale en population générale: images et réalités. *L'information psychiatrique.* 2005, Vol. 81, pp. 295-304.

10. **BENJAMIN, D et BRIELMAIER, BD. 2006.** Eszopiclone (Lunesta): a new non benzodiazepine hypnotic agent. *Proceedings (Baylor University. Medical Center).* Janvier 2006, Vol. 19, pp. 54-59.

11. **BENZODIAZEPINE/DRIVING COLLABORATIVE GROUP. 1993.** Are benzodiazepines a risk factor for road accidents? *Drug Alcohol Depend.* 1993, Vol. 33, pp. 19-22.

12. **BLIN, O. 2008.** Le futur des anxiolytiques. *Encéphale.* 2008, Vol. 34, pp. 3-7. Supplément 1.

13. **BOUCHET-MARQUIS, M. 2005.** Evaluation des connaissances et des attitudes des personnes âgées concernant leur traitement hypnotique par benzodiazépines. [thèse]. Grenoble, 9 Mai 2005. pp. 66-69.

14. **BOURIN, M. 2001.** Prise en considération des effets précliniques et cliniques pour l'obtention de l'indication dans le TAG. *Canal Psy, "a rieview of psychiatric expert".* 2001, 7, pp. 34-43.

15. **BRIOT, M. 2006.** Rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes. *Assemblée nationale.* [En ligne] juin 2006. http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i3187.pdf.

16. **CANADIAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 2006.** Trouble anxieux généralisé. *Rev Can Psychiatrie.* Juillet 2006, Vol. 51, supplément 2, pp. 51-56.

17. **CEIP.** Les benzodiazépines. *Association francaise des centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance.* [En ligne] http://www.centres-pharmacodependance.net/grenoble/ORITHYE/Monograp/Benzodia.htm. Visité en décembre 2009

18. **CENTRE BELGE D'INFORMATION PHARMACOTHERAPEUTIQUE, CBIP. 2008.** Prise en charge des troubles anxieux- fiche de transparence. *CBIP.* [En ligne] Juillet 2008. http://www.cbip.be/pdf/tft/TF_Anx.pdf.

19. **CHABANNES, JP. 2008.** Que reste-t'il de la psychopharmacologie anxiolytique? *Formation pharmaceutique continue : "Psychotropes et pathologies psychiatriques".* [powerpoint]. Grenoble, 2008. stage.

20. **CREMERS, TI.** Attenuation of SSRI-induced increases in extracellular brain 5-HT by benzodiazepines. *Dissertaties - Rijksuniversiteit Groningen.* [En ligne] [Citation : 02 11 2009.] chapitre 8, pages 173-183. http://dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/science/2002/t.i.f.h.cremers/c8.pdf.

21. **DALLY, S.** Dépendance aux benzodiazépines. *Centres de phamracodépendance.* [En ligne] http://www.centres-pharmacodependance.net/paris/cours/PDF/Dependance_aux_benzodiazepines.pdf.

22. **Dr VELEA, D.** Les benzodiazépines. *HOMETOX.* [En ligne] http://psydocfr.broca.inserm.fr/toxicomanies/toxicomanie/produits/medics/medics.htm Visité en septembre 2009

23. **Dr VIOT-BLANC, V.** Les familles thérapeutiques. [En ligne] http://www.splf.org/s/IMG/pdf/TC2-2006_VIOT_hypnotiques.pdf .

24. **EMEA.** RCP Valdoxan. *European medicines agency.* [En ligne] [Citation : 05 novembre 2009.] http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/valdoxan/H-915-PI-fr.pdf.

25. **FERRERI, M. 2004.** *Anxiété, anxiolytiques et troubles cognitifs.* Nancy : Honoré Stéphanie, 2004.

26. **GLASS, J, et al. 2005.** Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *British Medical Journal.* Novembre 2005, Vol. 331, 7526, p. 1169.

27. **GOSSELIN, P, et al. 2003.** Sevrage des benzodiazépines chez des patients souffrant du Trouble d'anxiété généralisée: efficacité d'une intervention comportementale et cognitive. *Revue santé mentale au Québec.* Automne 2003, Vol. 28, 2, pp. 59-86.

28. **GOULD, RA, et al. 1997.** Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: a preliminary meta-analysis. *Behavior Therapy.* 1997, Vol. 28, pp. 285-305.

29. **HAS RECOMMANDATIONS. 2007.** Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé. *HAS.* [En ligne] Octobre 2007. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/synthese_bzd_-_version_finale_2008.pdf.

30. **HERNANDEZ, S, et al. 2000/2001.** Dépendance aux benzodiazépines. *Nervure.* 2000/2001, Vol. 13, 9, pp. 17-19.

31. **JEANTAUD, I, HARAMBURU, F et BEGAUD, B. 2001.** Consommation de benzodiazépines: enquête auprès des pharmaciens d'officine en Aquitaine. *Thérapie.* 2001, Vol. 56, pp. 415-419.

32. **JERABAK, I, JOLICOEUR, FB et BOULENGER, JP. 1996.** Cholécystokinine et anxiété: les recepteurs à la cholécystokinine. *Annales de psychiatrie.* 1996, Vol. 11, 1, pp. 30-35.

33. **LAGNAOUI, R, DEPONT, F et FOURRIER, A. 2004.** Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004, Vol. 60, 7, pp. 523-529.

34. **LAGNAOUI, R, et al. 2002.** Benzodiazepine use and risk of dementia: a nested case-control study. *Journal of Clinical Epidemiology.* 2002, Vol. 55, pp. 314-318.

35. **LANDRY, P, GERVAIS, M et O'CONNOR, KP. 2008.** Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. *Annales médico-Psychologiques, revue psychiatrique.* 2008, Vol. 166, pp. 585-594.

36. **LANKFORD, A. 2007.** Indiplon in the treatment of sleep disorders. *Neuropsychiatric disease and treatment.* 2007, Vol. 3, 6, pp. 765-773.

37. **LANKFORD, DA, et al. 2008.** Effect of gaboxadol on sleep in adult and elderly patients with primary insomnia: results from two randomized, placebo-coontrolled, 30-night polysomnography studies. *Sleep.* octobre 2008, Vol. 31, 10, pp. 1359-1370.

38. **LEGROS, JP. 2008.** Réduction de la prescription des benzodiazépines par les médecins ardennais, journée HAS mai 2008. [En ligne] 22 mai 2008. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/5_jp_legros_28mai2008_psychotropes.pdf .

39. **LEIPZIG, RM, CUMMING, RG et TINETTING, ME. 1999.** Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis. *J Am Geriatric Soc.* 1999, Vol. 47, pp. 30-39.

40. **LEMOINE, P et POLOMENI, P. 2007.** Arrêter une benzodiazépine? *Médecine.* 2007, Vol. 3, pp. 308-311.

41. **LEMOINE, P, TOUCHON, J et BILLARDON, M. 1997.** Comparison of 6 different methods for lorazepam withdrawal. A controlled study, hydroxyzine versus placebo. *Encéphale.* 1997, Vol. 23, pp. 290-299.

42. **MARKS, J. 1991.** Benzodiazepine dependance and the therapeutic contract. *Nervure.* 1991, Vol. 4, pp. 8-9. Special English/French.

43. **MARTIN, P. 2006.** L'association antidépresseur et anxiolytique aujourd'hui: bilan et prospective. *Encéphale.* 2006, Vol. 32, pp. 753-766. Cahier 1.

44. **MARTIN, P. 2006.** Les nouvelles approches pharmacologiques du traitement de l'anxiété. *La lettre du psychiatre.* Janvier-février 2006, Vol. 2, 1, pp. 28-37.

45. **MOLKO, M. 2001/2002.** L'anxiété généralisée. *Nervure.* 2001/2002, Vol. 14, pp. 20-26.

46. **MURA, P, et al. 203.** Comparison of the prevalence of alcohol, cannabis and other drugs between 900 injured drivers and 900 control subjects: results of a French colaborative study. *Forensic Science International.* 203, Vol. 133, pp. 79-85.

47. **NAUKKARINEN, H, et al. 2005.** Dermaciclane in the treatment of generalized anxiety disorder: a placebo-controlled, double-blind, dose finding study. *Eur Neuropsychopharmacology.* Decembre 2005, Vol. 15, 6, pp. 617-623.

48. **NEUTEL, CI et PATTEN, SB. 1997.** Risk of suicide attempts after benzodiazepine and/or antidepressant use. *Ann Epidemiol.* 1997, Vol. 7, pp. 568-574.

49. **O'CONNOR, KP, BELANGER, L et LECOMTE, Y. 2003.** Benzodiazépines: santé mentale et santé sociale. *Santé mentale au Québec.* 2003, Vol. 28, 2, pp. 15-21.

50. **OHAYON, MM et LADER, MH. 2002.** Use of psychotropic medication in the general population of France, Germany, Italy and the United Kingdom. *J Clin Psychiatry.* 2002, Vol. 63, pp. 817-825.

51. **ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE, OMS. 1993.** *CIM-10 Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes.* 1993. Vol. 1.

52. **PELISSOLO, A, et al. 1996.** Epidémiologie de la consommation des anxiolytiques et des hypnotiques en France et dans le monde. *Encéphale.* 1996, Vol. 22, pp. 187-196.

53. **PELISSOLO, A, et al. 2007.** Troubles anxieux et dépressifs chez 4425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale. *Encéphale.* 2007, Vol. 33.

54. **PELLISSOLO, A et BISSERBE, JC. 1994.** La dépendance aux benzodiazépines-aspects cliniques et biologiques. *Encéphale.* 1994, Vol. 20, pp. 147-157.

55. **POHL, RB, et al. 2005.** Efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: double-blind, placebo-controlled comparison of BID versus TID dosing. *J Clin Psychopharmacol.* 2005, Vol. 25, pp. 151-158.

56. **POWER, KG, et al. 1989.** A controlled comparison of cognitive-behavior therapy, diazepam and placebo in the managment of generalized anxiety. *Behavior Psychotherapy.* 1989, Vol. 17, 1, pp. 1-14.

57. **POWER, KG, SIMPSON, RJ et SWANSON, V. 1990.** A controlled comparison of cognitive behavior therapy, diazepam, and placebo, alone and in combinaison, for the treatment of generalized anxiety disorder. *Journal of anxiety disorder.* 1990, Vol. 4, pp. 267-292.

58. **PRESCRIRE REDACTION. 2000.** Dépendance aux hypnotiques: zolpidem et zopiclone aussi. *La revue Prescrire.* Octobre 2000, Vol. 20, 210, pp. 675-676.

59. **PRESCRIRE REDACTION. 2002.** Fractures du col du fémur et zolpidem. *La revue Prescrire.* Juillet/août 2002, Vol. 22, 230, p. 512.

60. **PRESCRIRE REDACTION. 2004.** Insomnie: augmenter les chances de réussite du sevrage aux benzodiazépines. *La revue Prescrire.* Décembre 2004, Vol. 24, 256, pp. 854-855.

61. **PRESCRIRE REDACTION. 2001.** L'anxiété généralisée en bref. *La revue Prescrire.* Mai 2001, Vol. 21, 217, pp. 328-329.

62. **PRESCRIRE REDACTION. 2008.** Mélatonine: autorisée, mais toujous pas de preuve d'efficacité. *La revue Prescrire.* Juin 2008, Vol. 28, 296, p. 409.

63. **PRESCRIRE REDACTION. 2005.** Plainte d'insomnie: une place pour la phytothérapie traditionnelle. *La revue Prescrire.* Février 2005, Vol. 25, 258, pp. 110-114.

64. **PRESCRIRE REDACTION. 2008.** Plaintes de mauvais sommeil. *La revue Prescrire.* Février 2008, Vol. 28, 292, pp. 111-118.

65. **PRESCRIRE REDACTION. 2008.** Rameltéon. Insomnie: non aux placebos à risque. *La revue Prescrire.* Juin 2008, Vol. 28, 296, pp. 406-408.

66. **PRESCRIRE REDACTION. 2002.** Zolpidem: classé comme psychotrope à risque d'abus. *La revue Prescrire.* Décembre 2002, Vol. 22234, p. 819.

67. **RADAT, F, MORAND, P et FERRERI, M. 1995.** Alternatives à l'utilisation de benzodiazépines dans le traitement pharmacologique des troubles anxieux. *Confrontations psychiatriques.* 1995, Vol. 22, 36, pp. 363-386.

68. **RICKELS, K, et al. 1991.** Long-term benzodiazepine users 3 years after participation in a discontinuation program. *Am J Psychiatry.* 1991, Vol. 148, 6, pp. 757-761.

69. **ROCHE, MC. 2005.** Prescription prolongée de benzodiazépines en médecine générale: entretien auprès de 10 femmes. [thèse]. Meulan, France, mai 2005. pp. 69-72.

70. **RONDARD, S, et al. 2003.** Les conduites agressives iatrogènes: implication des psychotropes. *Journal de Pharmacie Clinique.* Avril/mai/juin 2003, Vol. 22, 2, pp. 57-63.

71. **ROTH, T, et al. 2006.** Efficacy and safety of zolpidem-MR: a double-blind, placebo controlled study in adults with primary insomnia. *Sleep Med.* Août 2006, Vol. 7, 5, pp. 397-406.

72. **SAKAUE, M, et al. 2001.** Involvement of benzodiazepine binding sites in an antiagressive effect by 5-HT1A receptor activation in isolated mice. *European Journal of Pharmacology.* 2001, Vol. 432, pp. 163-166.

73. **SANCHEZ, M. 2006.** Pertinence clinique de l'utilisation de benzodiazépines. *La presse Médicale.* MASSON, 2006, Vol. 35, pp. 991-999.

74. **SERVANT, D. 2001.** Stratégies thérapeutiques du trouble anxieux généralisé. *Canal Psy, "A review of psychiatric expert".* 2001, 7, pp. 44-47.

75. **SMIALOWSKA, M, et al. 2007.** The effect of intrahippocampal injection of group II and III metabotropic glutamate receptor agonists on anxiety; the role of neuropeptide Y. *Neuropsychopharmacology.* 2007, Vol. 32, pp. 1242-1250.

76. **SOCIETE SCIENTIFIQUE DES PHARMACIENS FRANCOPHONES, SSPF.** Changer les comportements. [En ligne] http://sspf.horus.be/SiteResources/data/MediaArchive//fichiers/Compl%C3%A9ments%20aux%20formations/changer%20les%20comportements.pdf .

77. **STEMMELIN, J, et al. 2008.** Stimulation of the beta3-adrenoreceptor as a novel treatment strategy for anxiety and depressive disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2008, Vol. 33, pp. 574-587.

78. **TALBERT, M, WILLOQUET, G et GERVAIS, R. 2006.** *Guide pharmaco.* 6. s.l. : Lamarre, 2006.

79. **TAMBLYN, R, et al. 2005.** A 5-year prospective assessment of the risk associated with individual benzodiazepines and doses in new elderly users. *J Am geriatric Soc.* 2005, Vol. 53, 2, pp. 233-241.

80. **TONON, MC, et al. 1994.** Les endozépines, ligands endogènes des récepteurs des benzodiazépines. *Médecine/Sciences.* 1994, Vol. 10, 4, pp. 433-443.

81. **UNIVADIS.** Vidal PRO 2009. [En ligne] http://www.vidalpro.net/accueil.asp?site=2. Visité en septembre 2009

82. **UNIVERSITE MCGILL.** *Le cerveau tous les niveaux.* [En ligne] http://lecerveau.mcgill.ca/flash/index_d.html.Visité en Octobre 2009

83. **VARTY, G, et al. 2002.** The gerbil elevated plus maze II: anxiolytic-like effects of selective neurokinin NK1 receptor antagonists. *Neuropsychopharmacology.* 2002, Vol. 27, 3, pp. 371-379.

84. **VERDOUX, H, et al. 2006.** Pharmaco-épidémiologie des médicaments psychotropes: utilisation et impact en conditions réelles d'utilisation. *Thérapie.* Janvier-février 2006, Vol. 61, 1, pp. 17-22.

85. **VIDAL RECOS. 2007.** *Recommandations et pratiques.* 2. Ozzano Emilia : Flammarion, 2007.

86. **WANGS, PS, et al. 2001.** Hazardous benzodiazepine regimens in the elderly: effects of half-life, dosage, and duration on risk of hip fracture. *American Journal of Psychiatry.* Juin 2001, Vol. 158, 6, pp. 892-898.

87. **WIGGER, A, et al. 2004.** Alterations in central neuropeptide expression, release, and receptor binding in rats bred for high anxiety: critical role of vasopressine. *Neuropsychopharmacology.* 2004, Vol. 29, pp. 1-14.

88. **YOKOYAMA, F, et al. 2009.** Anxiolytic-like profiles of histamine H3 receptor agonists in animal models of anxiety: a comparative study with antidepressant and benzodiazepine anxiolytic. *Psychopharmacology.* aout 2009, Vol. 205, 2, pp. 177-187.

ANNEXES

Annexe 1 : Choix de la benzodiazépine en fonction de la demi-vie (29)

BENZO Juin 2008

Choix d'une benzodiazépine[1] chez le sujet âgé de plus de 65 ans et polypathologique ou après 75 ans

Lorsqu'un traitement par benzodiazépine est indiqué, *l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé recommande de privilégier les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (dites à "demi-vie courte"), car* ***il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées.***

➔ À privilégier : benzodiazépines à "demi-vie courte" (< 20 heures)[2]

Nom commercial	Molécule	Demi-vie[3] (heure)	Métabolite actif cliniquement pertinent
Classe des hypnotiques			
STILNOX®	Zolpidem	2h30	non
IMOVANE®	Zopiclone	5	non
NORMISON®	Témazépam	5 à 8	non
HAVLANE®	Loprazolam	8	non
NOCTAMIDE®	Lormétazépam	10	non
NUCTALON®	Estazolam	17	non
Classe des anxiolytiques			
VERATRAN®	Clotiazépam	4	non
SERESTA®	Oxazépam	8	non
TEMESTA®	Lorazépam	10 à 20	non
XANAX®	Alprazolam	10 à 20	non

⚠ À éviter : benzodiazépines à "demi-vie longue" (≥ 20 heures)[2]

Classe des hypnotiques			
ROHYPNOL®	Flunitrazépam	16 à 35	oui
MOGADON®	Nitrazépam	16 à 48	non
Classe des anxiolytiques			
LEXOMIL®	Bromazépam	20	non
URBANYL®	Clobazam	20	oui
VALIUM®	Diazépam	32 à 47	oui
VICTAN®	Ethyle loflazépate	77	non
LYSANXIA®	Prazépam	30 à 150	oui
NORDAZ®	Nordazépam	30 à 150	oui
TRANXENE® NOCTRAN®[4]	Clorazépate dipotassique	30 à 150	oui

[1] Liste non exhaustive, concernant les benzodiazépines et apparentés (agonistes des récepteurs aux benzodiazépines).
[2] Définition adoptée dans une étude conduite dans la cohorte des 3 cités (Nathalie Lechevallier-Michel et al : *European Journal of Clinical Pharmacology 2004).*
[3] Demi-vie mesurée chez l'adulte.
[4] Association de Clorazépate dipotassique et de deux neuroleptiques.

Juin 2008 - SG/DGM/Diag1

Fiche réalisée avec la contribution du Pr J. Doucet et du Pr S. Legrain, établie en accord avec la HAS.

Sécurité sociale L'Assurance Maladie

Annexe 2: (15)

Tableau 2.4 Troubles physiques généraux pouvant aggraver ou reproduire les symptômes de l'anxiété

Trouble physique	Exemples
Troubles endocriniens	Hyperthyroïdie et hypothyroïdie, hypoglycémie, insuffisance surrénale, hyperadrénocorticisme (maladie de Cushing), phéochromocytome, ménopause
Troubles cardiovasculaires	Défaillance cardiaque, embolisme pulmonaire, arythmie, prolapsus valvulaire mitral, angine de poitrine
Troubles respiratoires	Asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, pneumonie
Troubles métaboliques	Diabète, porphyrie
Troubles du système nerveux central ou troubles neurologiques	Dysfonction vestibulaire, épilepsie temporale, migraines, démence précoce, tumeurs, encéphalite
Exposition à des produits chimiques au travail	Empoisonnement au plomb
Troubles gastro-intestinaux	Ulcères peptiques, syndrome du côlon irritable
Troubles hématologiques	Déficience en vitamine B_{12}, anémie
Troubles génito-urinaires	Infection des voies urinaires (personnes âgées)
Autres troubles	Fatigue chronique
Autres maladies graves ou terminales	Cancer
Troubles attribuables à une médication	De nombreuses classes de médicaments ont des effets secondaires qui sont similaires à l'anxiété ou qui l'exacerbent (par exemple, les ISRS sont associés à un accroissement de l'anxiété dans les deux premières semaines); les antécédents pharmacologiques sont nécessaires
Troubles reliés à la consommation de substances	Consommation excessive de stimulants (y compris la caféine et la nicotine), consommation excessive d'alcool, symptômes de sevrage, consommation de drogues illicites (par exemple, cocaïne)

Adapté du *New Zealand National Health Committee* (34). La présence de l'un ou l'autre des troubles ci-dessus n'exclut pas un diagnostic de trouble anxieux.

http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i3187.pdf.

Annexe 3 : Les grades dans les recommandations (85)

Les grades de recommandation sont définis par rapport aux niveaux de preuves disponibles dans la littérature.

Ces grades sont définis par l'Haute Autorité de Santé (HAS)

- Grade A : PREUVE SCIENTIFIQUE ETABLIE

  Le grade A correspond à un niveau de preuve I : appuyé par des essais comparatifs randomisés de forte puissance aux résutats méthodologiquement indiscutables et méta-analyses d'essais comparatifs randomisés.

- Grade B : PRESOMPTION SCIENTIFIQUE

  Le grade B correspond au niveau II : appuyé par des essais comparatifs randomisés de faible puissance, des essais comparatifs non randomisé bien menés, des études de cohorte.

- Grade C : FAIBLE NIVEAU DE PERUVE SCIENTIFIQUE

  Le grade C correspond au niveau de preuve III (appuyé par des études cas-témoins) et par le niveau IV (études comparatives comportant des biais importants, études retrospectives, études de cas, études épidémiologiques descriptives transversales ou longitudinales).

- Accord pro : ACCORD PROFESSIONNEL FORT

  Absence de preuve scientifique tirée de la littérature.

Annexe 4 : Le Trouble Anxieux Généralisé (TAG) (3) (9) (16)

Une personne souffrant du TAG est une personne qui vit dans une appréhension négative de tous les événements de la vie.

Selon le DSM-IV (Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux), le TAG est défini par :

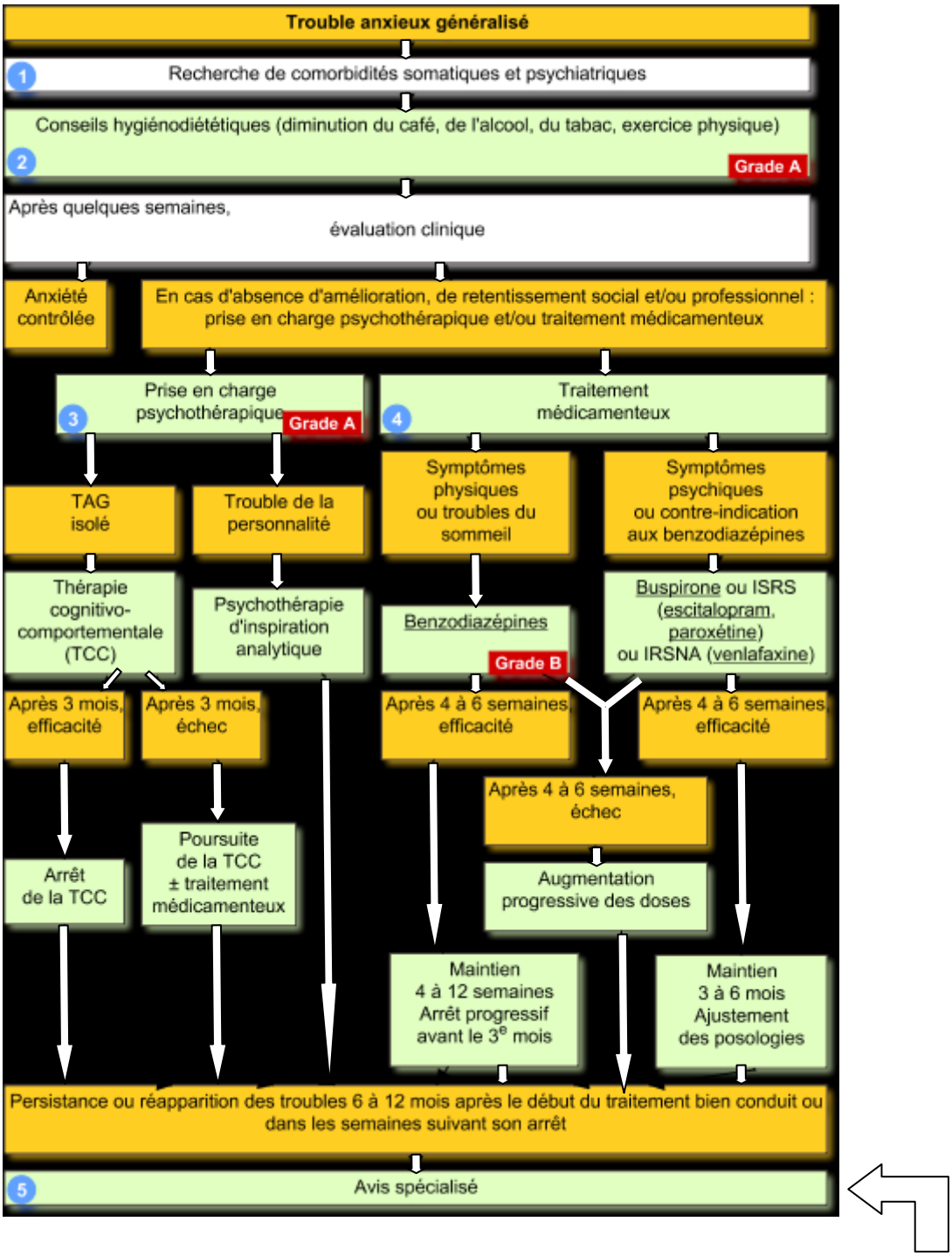
A. Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension), survenant la plupart du temps pendant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tel le travail ou les performances scolaires)
B. La personne éprouve une difficulté à contrôler cette préoccupation
C. Trois ou plus des six symptômes suivants sont présents :
    - ¤ Agitation ou sensation d'être survolté ou à bout
    - ¤ Fatigabilité
    - ¤ Difficulté de concentration ou trous de mémoire
    - ¤ Irritabilité
    - ¤ Tension musculaire
    - ¤ Perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant)

La prévalence du trouble anxieux généralisé dans la population mondiale sur un an varie de 1 à 3% et elle se situe environ à 6% sur la vie entière. Cette prévalence est également plus importante chez les femmes que chez les hommes, le sexe ratio étant de 2.

En terme d'âge, le début des troubles se situerait entre 15 et 30 ans avec un plateau de prévalence entre 25 et 55 ans.

Cette forte prévalence du trouble anxieux généralisé peut s'expliquer par la présence d'une comorbidité dépressive souvent rencontrée (être déprimé est un facteur anxiogène).

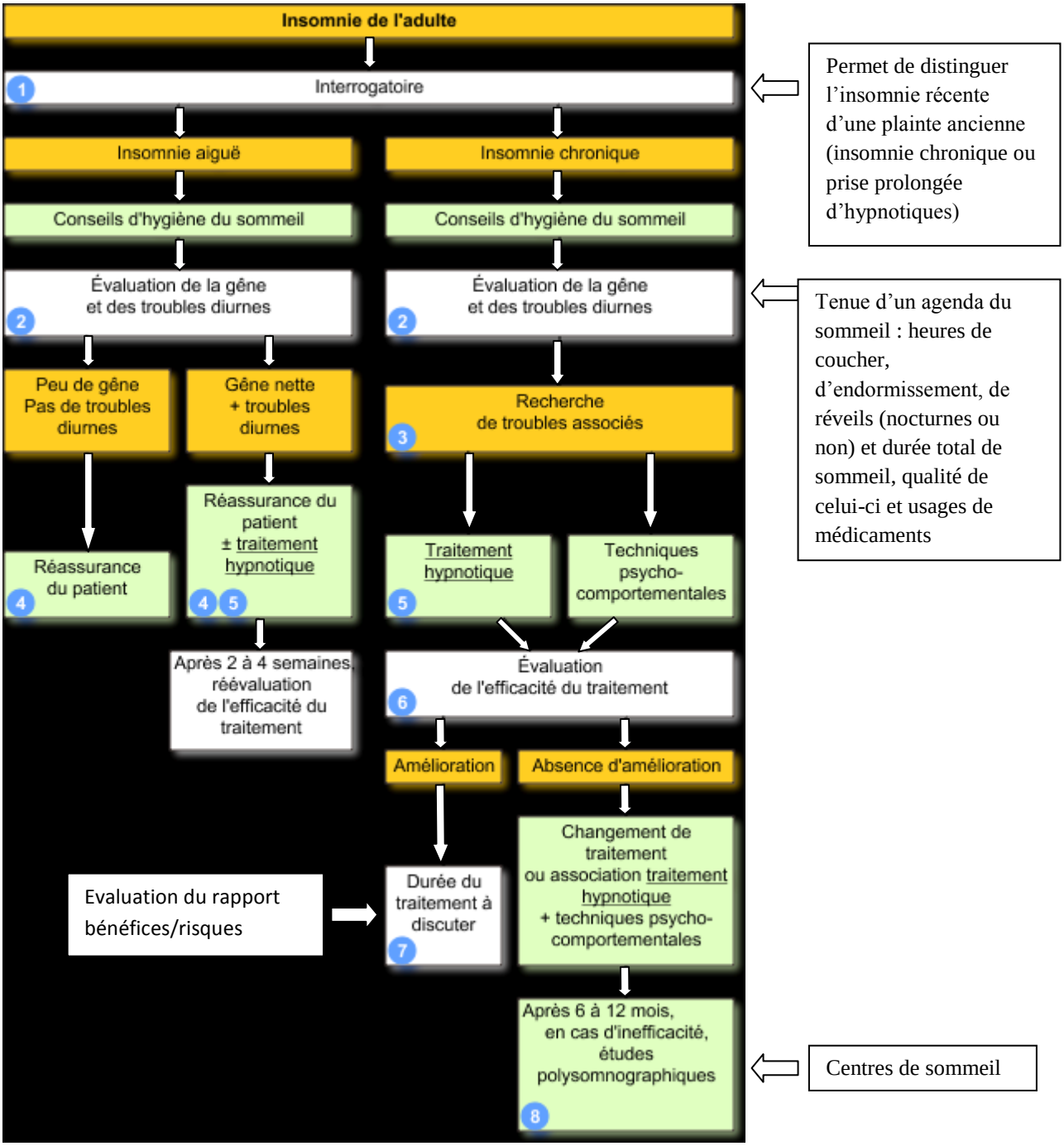
Arbre décisionnel dans la prise en charge du trouble anxieux généralisé (85)



Définition d'un nouveau plan de soin avec TCC (thérapie comportementale et cognitive) de plus de un an +/- traitement médicamenteux

Les benzodiazépines dont l'efficacité à été mise en évidence de manière probante dans le TAG sont l'alprazolam, le bromazépam, le lorazépam et le diazépam.

Annexe 5 : Arbre décisionnel dans la prise en charge de l'insomnie (85)



Annexe 6 : Substrats, inducteurs et inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4

Substrats, inhibiteurs et inducteurs de l'isoenzyme hépatique CYP3A4

Substrats de l'enzyme	Inhibiteurs du CYP3A4	Inducteurs du CYP3A4
Alprazolam	*ISRS*	*Antiépileptiques*
Bromazepam	Fluoxétine	Carbamazépine
Clonazepam	Fluvoxamine	Barbituriques
Diazepam	Paroxétine	Oxacarbazépine
Midazolam	Sertraline	Phénytoïne
Triazolam	*Antibiotiques*	*Glucocorticoïdes*
	Ciprofloxacine	Dexaméthasone
	Clarithromycine	*Autres*
	Érythromycine	Oméprazole
	Kétoconazole	Millepertuis
	Itraconazole	Pioglitazone
	Norfloxacine	Rifampine
	Bloqueurs calciques	
	Diltiazèm	
	Vérapamil	
	Inhibiteur de la protéase	
	Indinavir	
	Ritonavir	
	Autres	
	Cimétidine	
	Contraceptifs oraux	
	Corticostéroïdes	
	Jus de pamplemousse	
	Néfazodone	

Extrait du guide Prescrire édition 2009 « Eviter les effets indésirables par interactions médicamenteuses »

Annexe 7: Echelles d'évaluation de l'anxiété : (53)

- **Echelle HAD** (Zigmond et Snaith, 1983) : utilisée comme outil de dépistage de symptômes anxieux et/ou dépressifs.

- **MINI** (mini international neuropsychiatric interview) : évalue les principaux troubles psychiatriques selon le DSM –IV.

Encadré 2

Le Mini

Le Mini (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) a été développé afin de disposer d'un entretien diagnostique structuré qui soit court, fiable et validé [7, 10]. Cet instrument (120 questions) permet notamment d'interroger les individus sur 17 des pathologies de l'axe I du DSM IV et de la CIM10 (24 en tenant compte de la présence des troubles actuels ou au cours de la vie). Il est organisé en sections diagnostiques ; les questions filtres (2 à 4 par pathologies) correspondent aux principaux symptômes. Les réponses positives (réponse « oui/non » pour chaque question) fournissent un score qui, grâce à la fixation d'un seuil, permettent de diagnostiquer ou non la pathologie.
L'enquête nationale *Santé mentale en population générale (SMPG)* reprend, avec la classification CIM10, les modules concernant
– Les troubles de l'humeur : épisode dépressif dans les deux dernières semaines (F32), trouble dépressif récurrent sur la vie entière (F33), dysthymie sur les deux dernières années (F34.1), épisode maniaque actuel ou passé (F30). La définition DSM IV de l'épisode dépressif « majeur » est plus restrictive et fait donc mathématiquement diminuer la prévalence par rapport à l'épisode dépressif (F32) de la CIM. Parmi les neuf symptômes cités, au moins cinq doivent exister depuis deux semaines et l'un des deux premiers doit obligatoirement être présent pour porter le diagnostic : humeur dépressive continuelle, perte d'intérêt ou de plaisir pour toute activité, troubles de l'appétit ou changement de poids de 5 % au moins durant le dernier mois, troubles du sommeil (insomnie ou hypersomnie), agitation ou un ralentissement psychomoteur net, fatigue excessive, sensation de culpabilité inappropriée, difficultés de concentration, « idées noires » (voire des pensées de mort, de suicide). Ces symptômes doivent avoir un impact sur le fonctionnement social de la personne.
– Les troubles anxieux : agoraphobie actuelle (F40.0), trouble panique actuel (F41.0), agoraphobie avec troubles paniques actuelle (F40.01), phobie sociale actuelle (F40.1), anxiété généralisée dans les six derniers mois (F41.1), état de stress post-traumatique actuel (F43.1).
– Les syndromes d'allure psychotique : syndromes psychotiques isolés ou récurrents, passés ou actuels. L'enquête SMPG n'a utilisé que les questions filtres de cette section, c'est pourquoi les résultats sont présentés sous les termes de syndromes d'allure psychotique. Aux questions du Mini (réponse « oui/non » + questions ouvertes) a été ajoutée une procédure de validation clinique : fiche complémentaire (répercutions sur le fonctionnement social et la consommation de soins). Les réponses à ces questions ont été systématiquement analysées par des cliniciens après la passation du questionnaire, permettant de réaliser des repérages plus efficaces.
– Les problèmes de drogue et d'alcool.
– Le risque suicidaire.

Extrait de l'information psychiatrique vol.81, N°4- avril 2005 p 298 (9)

- **CGI** (Guy, 1976) : échelle d'impression clinique globale qui permet de mesurer du point de vue de l'investigateur l'intensité des troubles de la pathologie sur une échelle. Selon le degré d'intensité des troubles, la CGI permet de servir de critère d'inclusion et la variation de degré d'intensité permet d'affirmer ou non un succès thérapeutique.

- **SDS** : sheehan disability scale mesure l'intensité du gène et du handicap ressenti dans le domaine social, professionnel et familial (autoévaluation). C'est une échelle analogique visuelle sur laquelle le patient indique l'intensité des répercussions de son anxiété entre 2 extrêmes.

Annexe 8 : Autres échelles d'évaluation de l'anxiété : (15) (40)

- **HAM-A** : l'échelle d'anxiété de Hamilton, la plus ancienne (1959), la plus utilisée et la plus utile. Elle comprend 14 items dont seulement 3 directement reliés au TAG, les autres items étant non spécifiques des états anxieux. Cette échelle est souvent utilisée comme critère d'inclusion dans les études et comme critère d'efficacité des benzodiazépines. Le score global reflète la gravité globale du syndrome anxieux clinique.

A noter que cette échelle n'est pas appropriée pour mesurer l'anxiété dans un TAG si d'autres comorbidités (phobie, dépression) par exemple sont présentes.

- **Echelle de COVI** (Lipman et Covi, 1976) : échelle utilisée principalement comme critère d'inclusion pour voir si les patients sont plutôt anxieux ou plutôt déprimés.

- **Echelle de Tyrer (1984)** : souvent utilisée, elle n'est pas spécifique du TAG. Elle présente 10 items souvent retrouvés chez le patient anxieux (tension intérieure, hypochondrie, sentiments hostiles, inquiétude pour des riens, phobies, troubles neurovégétatifs exprimés, troubles neurovégétatifs observés, réduction du sommeil, douleurs et tension musculaire).

Toutes ces échelles permettent donc de poser des critères d'inclusion de patients pour les études. Mais l'homogénéité de jugement des différents indicateurs est également primordiale pour permettre une interprétation juste et significative des résultats obtenus

Annexe 9 : Etudes de cohorte prospectives étudiant l'association entre usage de benzodiazépines et déclin cognitif (15)

	Population	Suivi	Exposition aux benzodiazépines	Par rapport aux non-usagers :
Etude EPESE, USA, site New Haven[149]	1200 sujets ≥ 65 ans, non-institutionalisés, tirés au sort sur listes municipales stratifiées.	6 ans avec 2 évaluations à l'inclusion (T1, 1982) et à la fin du suivi (T2, 1988).	Traitements prescrits pris au cours des deux dernières semaines Types d'usage : 1. non usagers (90.4 %) 2. continu = T1 & T2 (2.2 %) 3. temporaire = T1 uniquement (3.9 %) 4. nouveau = T2 uniquement (3.5 %).	Risque moindre de déclin cognitif chez les usagers « temporaires ». Risque multiplié par 2 (mais non significatif) de déclin cognitif chez les nouveaux usagers.
Etude EPESE, USA, site Duke, North Carolina[147]	2765 sujets ≥ 65 ans, non-institutionalisés, tirés au sort sur listes municipales stratifiées.	2 ans avec 2 évaluations à l'inclusion (T1, 1986-1987)) et à la fin du suivi (T2, 1989-1990).	Traitements prescrits pris au cours des deux dernières semaines Types d'usage: 1. non usagers (85.8 %) 2. usagers actuels = T2 uniquement (9.5 %) 3. ex-usagers = T1 uniquement (4.7 %).	Pas d'association entre usage passé et actuel et déclin cognitif.
Etude Kungshomen, Suède[148]	242 sujets avec MMSE ≥ 23 & âge ≥ 75 ans à l'inclusion enregistrés dans un quartier de Stockholm.	3 ans avec 2 évaluations à l'inclusion (T1, 1987) et à la fin du suivi (T2, 1990).	Régulier et "à la demande'" au cours de deux dernières semaines. Usagers = T1 ou T2 (30%).	Incidence d'une démence (critères DSM-III-R) plus faible chez les usagers (9%) que chez les non usagers (23%).
Etude PAQUID, France[82]	Sujets ≥ 65 ans, non-institutionalisés, tirés au sort sur listes électorales. Etude cas-témoin in tra-cohorte : 150 cas de démence incidente au cours du suivi et 3159 témoins sans démence au moment du diagnostic chez les cas (date index).	8 ans avec 4 évaluations à l'inclusion (1989), 3, 5 et 8 ans (1997).	Traitements prescrits et non prescrits au cours des deux dernières semaines. Types d'usage: 1. non usagers (35.3 % cas; 51.3 % témoins) 2. usagers actuels (34.3 % cas; 33.2 % témoins) 3. ex-usagers : fin de l'usage 2-3 ans avant la date index (12.9 % cas; 6.3 % témoins).	Survenue d'une démence deux fois plus fréquente chez les ex-usagers. Pas d'association entre usage actuel et démence.
Etude EVA, France[150]	1176 volontaires âgés 60-70 ans, recrutés sur listes électorales, non-institutionalisés.	4 ans avec 3 évaluations à l'inclusion (1991-1993), 2 et 4 ans (1995-1997)	Médicaments prescrits utilisés régulièrement au cours du dernier mois Types d'usage: 1. non usagers (77.6 %) 2. usage chronique (T1, T2, T3) (7 %) 3. usage épisodique (une des trois évaluations) (10 %) 4. recurrent (2 évaluations) (6 %).	Déclin cognitif deux fois plus fréquent chez les usagers chroniques. Pas d'association entre usage épisodique et récurrent et déclin cognitif.
Etude Eugeria, France[146]	372 sujets (âge moyen 76 ans), incluant des sujets institutionnalisés (proportion non indiquée).	2 ans avec trois évaluations à l'inclusion (T1), un et deux ans (T3).	Inspection des médicaments et prescriptions, période de temps explorée non indiquée Types d'usage: 1. Non usagers (65.9 %) 2. usage chronique (T1 & T3, 7.5 %).	Pas d'association entre usage chronique et déclin cognitif (résultat statistique non indiqué, direction de l'association inconnue).

Annexe 10: Classement des psychotropes selon leur dangerosité pour la conduite (15)

Classe I	Médicament dont l'effet négatif sur les performances de conduite, démontré par des études scientifiques, est improbable.
Classe II.1	Médicaments susceptibles d'induire des effets négatifs mineurs sur les performances de conduite sur la base des données expérimentales.
Classe II.2	Médicaments susceptibles d'induire des effets négatifs modérés sur les performances de conduite sur la base des données expérimentales.
Classe II*	Médicaments pour lesquels un effet négatif sérieux est improbable. En l'absence de données expérimentales, il n'a pas été possible d'établir l'intensité d'un effet éventuel, ni même sa présence. A considérer comme une classe II.
Classe III	Médicaments dont les effets négatifs sévères sur les performances de conduite sont très probables et démontrées par des études scientifiques.
Classe III*	Médicament présumé potentiellement dangereux pour la conduite sur la base de son profil pharmacologique. L'absence de données expérimentales suffisantes ne permet pas de confirmer cette présomption. Devrait être considéré comme une classe III.

Annexe 11 : Définition de la dépendance à une substance psychoactive (DSM-IV) (3)

► **Dépendance à une substance**

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

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

Avec dépendance physique : présence d'une tolérance ou d'un sevrage (c'est-à-dire des items 1 ou 2).

Sans dépendance physique : absence de tolérance ou de sevrage (c'est-à-dire tant de l'item 1 que de l'item 2).

Annexe 12 : Critères diagnostics du syndrome de dépendance à une substance psychoactive (CIM-10) (51)

Au moins trois des manifestations suivantes ont persisté conjointement pendant au moins un mois, ou, quand elles ont persisté pendant moins d'un mois, sont survenues ensemble de façon répétée au cours d'une période de douze mois.

(1) désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psycho-active;

(2) altération de la capacité à contrôler l'utilisation de la substance, caractérisée par des difficultés à s'abstenir initialement d'une substance, à interrompre sa consommation ou à contrôler son utilisation, comme en témoigne le fait que la substance est souvent prise en qualité supérieure ou sur un laps de temps plus long que ce que le sujet avait envisagé, ou par un ou plusieurs efforts infructueux pour réduire ou contrôler son utilisation;

(3) survenue d'un syndrome de sevrage physiologique quand le sujet réduit ou arrête l'utilisation de la substance, comme en témoigne la présence de symptômes de sevrage, caractéristiques de la substance, ou l'utilisation de la substance (ou d'une substance similaire) dans le but de diminuer ou d'éviter les symptômes de sevrage;

(4) mise en évidence d'une tolérance aux effets de la substance, caractérisée par un besoin de quantités nettement majorées pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré ou un effet nettement diminué en cas d'usage continu de la même dose;

(5) préoccupation par l'utilisation de la substance, comme en témoigne le fait que d'autres plaisirs ou intérêts importants sont abandonnés ou réduits en raison de l'utilisation de la substance, ou qu'un temps considérable est passé à faire le nécessaire pour se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets;

(6) poursuite de la consommation de la substance psycho-active malgré la présence manifeste de conséquences nocives, comme en témoigne la poursuite de la consommation malgré le fait que le sujet est effectivement conscient de la nature et de la gravité des effets nocifs, ou qu'il devrait l'être.

Annexe 13 : Echelle ECAB (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines) (29)

Échelle Ecab

(Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines) d'aprés Pélissolo et Naja, 1996 (26),

Attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 (1 point en cas de réponse « faux »).

Les questions ci-dessous concernant certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments **tranquillisants** et/ou **somnifères** que vous prenez.

Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.

Il est indispensable de répondre à **toutes** les propositions avec **une seule** réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Médicaments concernés : .....

		Vrai	Faux
1.	Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	☐	☐
2.	Ce médicament est pour moi comme une drogue.....	☐	☐
3.	Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	☐	☐
4.	J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	☐	☐
5.	J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	☐	☐
6.	J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	☐	☐
7.	Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	☐	☐
8.	Je prends ce médicaments parce que je ne peux plus m'en passer.	☐	☐
9.	Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	☐	☐
10.	Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	☐	☐

Cette échelle est consitiué de 9 items et fixe la valeur seuil de dépendance à 6.

Annexe 14 : Définition du sevrage à une substance psychoactive (DSM-IV) (3)

► **Sevrage à une substance**

A. – Développement d'un **syndrome spécifique** d'une substance dû à **l'arrêt** (ou à la réduction) de l'utilisation prolongée et massive de cette substance.

B. – Le **syndrome spécifique** de la substance cause une **souffrance** cliniquement significative ou une **altération du fonctionnement social, professionnel,** ou dans d'autres domaines importants.

C. – Les symptômes ne sont pas dus à une affection médicale générale, et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

Annexe 15 : Tableau tiré de l'article de PELLISSOLO et al. (54) regroupant 34 items représentant la plupart des symptômes retrouvés lors du syndrome de sevrage

	sevrages	
	progressifs	**brutaux**
Anxiété, nervosité	56	68
Tremblements	52	51
Insomnies	52	53
Irritabilité	46	49
Asthénie	37	40
Dysphorie	32	23
Sueurs	32	43
Etourdissements	29	40
Impatiences	27	64
Agitation	27	53
Faiblesses	25	51
Diarrhées	25	19
Céphalées	24	23
Léthargies	22	38
Troubles de la concentration	21	30
Perte d'appétit	21	47
Vertiges	21	26
Perte d'énergie	21	47
Sensibilité accrue aux sons et aux odeurs	17	38
Nausées	14	38
Goût métallique dans la bouche	14	21
Fasciculations	14	15
Crampes	13	51
Cauchemars	13	17
Incoordinations	11	21
Dépersonnalisation	11	21
Distorsion perceptuelle	11	17
Constipation	6	9
Confusion	5	19
Difficultés d'expression	3	19
Hallucinations	2	2
Vomissements	0	6
Réactions psychotiques	0	2
Convulsions	0	0

Symptômes de la Physician Withdrawal Checklist(PWC) (34 items). Fréquences d'apparition(%) des symptômes de l'échelle PWC lors de sevrages progressifs ou brutaux, respectivement sur 63 et 47 sujets.

Les chiffres à droite nous indiquent les fréquences de survenue selon 2 études publiées par Rickels (68). La première porte sur 64 sujets prenant des BZD depuis au moins un an et ayant subi un sevrage progressif et la deuxième sur 47 sujets ayant subi un sevrage brutal.

Annexe 16 : Formation grenobloise AFIM :

Formation Pharmaceutique Continue
2008

Modalités pédagogiques

Les méthodes pédagogiques utilisées comprendront des présentations Power-Point, des illustrations par des cas cliniques, mini test QCM et un débat entre intervenants et auditeurs.

Intervenants

L'enseignement est dispensé par des professionnels de santé pharmaciens hospitaliers, psychiatres et universitaires:

-Marie-Christine Alberto-Gondouin : Pharmacien

-Patrice Baro : Psychiatre

-Akram Barrak : Interne en Pharmacie

-Jean-Paul Chabannes : Psychiatre

-Olivia Chal : médecin

-Pierre Cornier : Psychiatre

-Isabelle De Beauchamp : Pharmacien

-Nicole Janvier : Psychiatre

-Patrick Talmon : Pharmacien

A.F.I.M.
Association pour la Formation et l'Information sur le Médicament

Psychotropes & Pathologies Psychiatriques

Dispensation, prise en charge pluridisciplinaire

Stage destiné aux pharmaciens d'officine titulaires et adjoints

A.F.I.M.
Association pour la Formation et l'Information sur le Médicament

Association Loi 1901 créée le 28 mai 1990 - Activité déclarée sous le n°82380397538
Siège social :Pharmacie-Centre Hospitalier de Saint-Egrève. BP, 100
38521 Saint-Egrève Cedex- Tél. : 04 76 56 42 75

Annexe 17: Références médicales opposables : « Prescription des anxiolytiques et hypnotiques » (15)

La prescription des hypnotiques et des anxiolytiques doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique, en cherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique, de la pathologie psychiatrique confirmée. Elle doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications de l'AMM, de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 Octobre 1991. Un traitement datant de plusieurs semaines ne doit pas être arrêté brutalement. Dans le cadre de cette prescription :

1. Il n'y a pas lieu, dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépines ou autres).
2. Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques.
3. Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage) et de les reconduire sans réévaluation régulière. Les durées de prescription doivent être courtes et ne pas excéder 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques et 2 à 4 semaines pour les hypnotiques (2 semaines pour le triazolam).

4. Il n'y a pas lieu de prescrire un anxiolytique ou un hypnotique sans débuter par la posologie la plus faible, sans rechercher la posologie minimale efficace pour chaque patient, ni de dépasser les posologies maximales recommandées.

Annexe 18 : Plaquettes informatives **:**

Ce qu'il faut savoir …

Si vous prenez des anxiolytiques,

- Ne consommez pas d'alcool
- Soyez prudents dans vos activités

- Soyez très prudent.

Ne conduisez pas sans l'avis de votre médecin.

N'interrompez jamais votre traitement brusquement, même si vous vous sentez mieux
Parlez en à votre médecin qui vous guidera pour l'arrêter progressivement en toute sécurité

Vous êtes seul(e) à pouvoir expliquer ce que vous ressentez, et seul votre médecin sait comment manier les médicaments. Coopérer est essentiel

Vous pouvez noter ici, vos réflexions sur votre traitement et votre maladie, afin de les aborder avec votre médecin lors de votre prochaine consultation.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Votre anxiolytique est :

.....

Brochure destinée aux patients

L'INDISPENSABLE A CONNAITRE SUR LES ANXIOLYTIQUES

Vous souffrez d'anxiété

Vous ressentez des angoisses, une inquiétude exagérée, persistante et incontrôlable.
Cela peut s'accompagner de différentes sensations désagréables : gorge serrée, étouffement, palpitations, tensions musculaires, tremblements, transpiration…

CH -BP 100 - 38521 SAINT EGREVE Cedex - Anxiolytiques-Brochure Patient-19-01-2006-CMDMS-INFO-09A.doc

Les bénéfices des anxiolytiques

Les anxiolytiques permettent de diminuer ou d'éliminer vos manifestations d'anxiété ; ils ne guérissent pas l'anxiété ; ils ne font que soulager les manifestations de façon temporaire

Leur action se manifeste environ 30 minutes après la prise du médicament.

.

Les effets secondaires des anxiolytiques

Vous pouvez ressentir des effets indésirables gênants, mais sans gravité.
Vous devez apprendre à les connaître pour en informer votre médecin.

- ***des effets bénins mais assez fréquents***
  - somnolence en journée ou baisse de la vigilance
  - confusion, vertiges
  - sensation de faiblesse ou fatigue musculaire
  - difficultés de concentration
- ***des effets plus rares***
  - maux de tête
  - nausées, vomissements
  - irritabilité, agressivité
  - éruption cutanée …

L'utilisation prolongée des anxiolytiques peut favoriser la survenue de dépendance et de troubles de mémoire. Leur durée d'utilisation doit donc être limitée.

Leur arrêt se fait sous contrôle médical.
Un arrêt brutal risque d'entraîner un phénomène de rebond : réapparition de l'anxiété, agitation et tremblements.

Conseils pour diminuer votre anxiété

Veillez à une hygiène de vie adaptée

- Evitez la consommation d'excitants : café, thé, boissons au cola, drogues …
- Evitez les situations de stress

Pratiquez des activités relaxantes

- Activités sportives, marche à pied
- Sophrologie, relaxation, yoga …
- Activités artistiques : musique, peinture, écriture …

Une utilisation prolongée des somnifères peut vous en rendre **dépendant** et peut entraîner la survenue de **pertes de mémoire**. Leur utilisation doit par conséquent être limitée.

Mais n'interrompez jamais seul votre traitement.
Parlez en à votre médecin, qui vous guidera pour l'arrêter

Vous êtes seul(e) à pouvoir expliquer ce que vous ressentez, et seul votre médecin sait comment manier les médicaments. Coopérer est essentiel

Vous pouvez noter ici, vos réflexions sur votre traitement et votre maladie, afin de les aborder avec votre médecin lors de votre prochaine consultation.

.....
.....
.....
.....
.....
.....
.....

Votre somnifère est :

.....

Conseils pour un bon sommeil

- couchez-vous tous les jours à la même heure et réveillez-vous aussi à la même heure
- pratiquez une activité physique pendant la journée (1/2 heure à 1 heure de marche)
- dormez dans une chambre fraîche
- évitez la consommation d'excitants : café, thé, boissons au cola …
- évitez de faire plusieurs siestes dans la journée
- ne regardez pas la télévision trop tard, car elle stimule votre éveil

Les bénéfices des somnifères

Les **somnifères**, aussi appelés **hypnotiques**, induisent la venue du sommeil et permettent de régulariser sa durée.
Ces médicaments agissent vite, 15 à 30 minutes après la prise.
Ce n'est qu'au moment où vous vous couchez que vous devez prendre votre médicament.

Si le comprimé que vous avez avalé ne vous a pas paru efficace, vous ne devez pas en reprendre d'autres.
Contactez votre médecin : il saura adapter votre traitement.

Brochure destinée aux patients

L'INDISPENSABLE A CONNAITRE SUR LES SOMNIFERES

Vous souffrez de troubles du sommeil

Le sommeil est indispensable à notre équilibre.
Il n'existe pas de durée « normale » de sommeil. Chacun a son rythme, qu'il faut respecter, tout en sachant que la durée de sommeil diminue progressivement avec l'âge, de façon naturelle.

Vous avez des difficultés à vous endormir, la durée de votre sommeil s'est beaucoup raccourcie, la qualité de votre sommeil s'est détériorée : vous souffrez de troubles du sommeil.

CH -BP 100 - 38521 SAINT EGREVE Cedex - Somnifères-Brochure Patient-19-01-2006-CMDMS-INFO-15A.doc

Les effets secondaires des somnifères

Vous pouvez ressentir des effets indésirables gênants, mais sans gravité.
Vous devez apprendre à les connaître pour en informer votre médecin.

- ***des effets bénins mais assez fréquents***
  - somnolence en journée ou baisse de la vigilance
  - difficultés de concentration
  - sensation de faiblesse ou fatigue musculaire
  - confusion, vertiges
- ***des effets plus rares***
  - maux de tête
  - goût métallique
  - nausées, vomissements …

En cas d'éruption cutanée, de démangeaison, d'irritabilité ou d'agressivité
Contactez votre médecin

Si vous prenez des somnifères, **Attention !**

- Ne consommez pas d'alcool
- Soyez prudent dans vos activités

- La conduite de véhicules est fortement déconseillée. Pour la reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin.

Annexe 19 : Dépliant sur la conduite automobile

Quizz médicaments et conduite automobile...

« Après avoir pris un somnifère, il me faut une bonne nuit de sommeil avant de pouvoir conduire de nouveau. »

VRAI

Oui, mais attention ! Cela ne veut pas dire seulement deux ou trois heures de sommeil ! Comme avec tout autre médicament de niveau 3 (pictogramme rouge), il est indispensable d'envisager, avec le médecin qui vous l'a prescrit, à quel moment vous pouvez reprendre le volant.

« Je prends tous les jours un médicament qui peut avoir des effets sur la conduite et je le tolère bien ; je ne cours aucun risque »

FAUX

Lors d'un traitement au long cours, il peut arriver que vous soyez fatigué, que vous souffriez d'une affection passagère (rhume, angine, mal aux dents, infection urinaire...) ; faites attention à toute circonstance de ce type qui pourrait modifier les effets de votre traitement ou vous amener à prendre un nouveau médicament : ce dernier pourrait alors majorer les effets de votre premier traitement ou, à l'inverse, en diminuer l'efficacité.

« Depuis une semaine, je fais très attention avant de conduire, car mon médecin m'a prescrit un médicament avec un pictogramme jaune »

VRAI

Le début d'un traitement est une période pendant laquelle les effets du ou des médicaments et notamment les effets potentiellement dangereux pour la conduite, peuvent être particulièrement marqués : vous devez donc observer attentivement les effets sur votre organisme, votre vigilance et votre comportement.

« Si j'arrête ce traitement, je peux conduire à nouveau sans problème »

FAUX

Ce n'est pas parce que vous avez cessé de prendre un médicament qu'il ne peut plus y avoir d'effet sur la conduite. En effet :

- certains médicaments peuvent persister plusieurs jours dans votre organisme,
- votre organisme peut être accoutumé au médicament et, lorsque vous cessez de le prendre, des signes de sevrage (nervosité, anxiété, malaises...) apparaissent parfois,
- des troubles, dont vous ne souffriez plus lorsque vous suiviez votre traitement, peuvent réapparaître. Attention, vous ne devez jamais arrêter ou modifier le traitement que vous prenez tous les jours de votre propre initiative et sans en parler avec votre médecin !

« Les effets des médicaments sur la conduite ne sont pas les mêmes pour tout le monde »

VRAI

Ces effets varient selon les individus mais aussi en fonction de divers facteurs tels que l'état de santé, l'âge ou la prise simultanée d'autres traitements.

« Un ou deux petits cafés bien serrés et je ne suis plus du tout somnolent, même quand j'ai pris un médicament ! »

FAUX

Le café est un stimulant qui peut effectivement améliorer votre concentration et votre éveil. Mais prudence : cette amélioration n'est que de courte durée. Si la somnolence réapparaît, votre risque d'accident est élevé. Mieux vaut en parler à votre médecin que de prendre ce risque.

Le bon usage des produits de santé

Médicaments et conduite automobile

Octobre 2008

Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

afssaps

En savoir plus ?
Informations en ligne sur le site Internet de l'Afssaps : www.afssaps.sante.fr

143/147, bd Anatole France - F-93285 Saint-Denis Cedex
tél. +33 (0) 1 55 87 30 00 - fax +33 (0) 1 55 87 30 12

La prise d'un médicament n'est jamais un acte anodin, car elle peut avoir des conséquences sur votre sécurité et celle des autres.

Pourquoi les médicaments peuvent-ils être dangereux pour la conduite ?

Le plus souvent, c'est parce qu'ils peuvent entraîner une somnolence, rendre moins attentif ou ralentir les réflexes. Ces effets, dits sédatifs, multiplient par 2 à 5 le risque d'accident. Mais certains médicaments peuvent aussi altérer les capacités de jugement, rendre euphorique, gêner la vue, donner des vertiges etc.

Quels sont les médicaments les plus dangereux pour la conduite ?

Les études réalisées dans les pays occidentaux montrent qu'environ 10 % des conducteurs blessés ou tués prenaient des médicaments psychotropes, c'est-à-dire agissant sur le système nerveux, tels que les somnifères ou les tranquillisants (en particulier les médicaments de la famille des benzodiazépines). Beaucoup d'autres médicaments sont également susceptibles d'altérer les capacités de conduite, qu'il s'agisse de médicaments pour lutter contre un trouble passager (allergie, douleur, infection...) ou pour traiter une maladie chronique (diabète, maladie de Parkinson, épilepsie, rhumatismes...).

« Pour que les médicaments se conduisent bien »

les 7 règles d'or

RÈGLE N°1 — Observez la boîte du médicament avant de le prendre

Si vous devez conduire et si l'un de ces trois pictogrammes figure sur la boîte du médicament, cela signifie qu'il peut présenter des risques. Dans ce cas, vous devez adopter l'attitude pratique indiquée à côté de chaque pictogramme en fonction du niveau de risque du médicament qu'il concerne.

NIVEAU 1 — Soyez prudent
Ne pas conduire sans avoir lu la notice

NIVEAU 2 — Soyez très prudent
Ne pas conduire sans l'avis d'un professionnel de santé

NIVEAU 3 — Attention, danger : ne pas conduire
Pour le reprise de la conduite, demandez l'avis d'un médecin

RÈGLE N°2 — Consultez la notice

Si vous devez prendre le volant, la rubrique « Conducteurs et utilisateurs de machines » vous concerne tout particulièrement. Les paragraphes « Mises en garde et précautions d'emploi » et « Effets indésirables » peuvent également signaler des effets du médicament ayant un retentissement sur la conduite.

RÈGLE N°3 — Signalez que vous conduisez à votre médecin ou à votre pharmacien

Le médecin qui vous prescrit un médicament ou le pharmacien qui vous le délivre, avec ou sans ordonnance, peut ainsi rechercher celui qui altère le moins possible vos capacités de conduite. De plus, indiquez tous les autres médicaments que vous prenez, afin qu'il puisse tenir compte d'éventuelles interactions.

RÈGLE N°4 — Ne modifiez pas ou n'arrêtez pas, de vous-même, votre traitement

Si vous modifiez les doses du médicament qui vous a été prescrit, vous risquez d'augmenter les effets indésirables (et donc les risques pour la conduite), tout en perdant les effets bénéfiques du traitement. De la même façon, vous devez respecter les heures et les conditions de prises (à jeun, lors des repas, au coucher...).

RÈGLE N°5 — Ne consommez ni alcool ni drogue

Une consommation, même modérée, d'alcool présente des effets dangereux pour la conduite, qui peuvent être aggravés par la prise de médicament ; il en est de même pour les drogues, y compris le cannabis.

RÈGLE N°6 — Sachez vous arrêter de conduire

Ne prenez pas le volant ou arrêtez de conduire lorsque :

- vous ressentez une fatigue, une envie de dormir ;
- vos membres vous semblent lourds, engourdis ou tremblants ;
- vous vous sentez mal, avez la tête qui tourne ou envie de vomir ;
- vous éprouvez des difficultés à estimer les distances, à voir la route ou les autres voitures ;
- vous avez du mal à vous concentrer, vous êtes euphorique, nerveux ou agressif ;
- vous avez déjà éprouvé l'un de ces troubles avec le même type de médicament.

RÈGLE N°7 — Vous êtes tous concernés !

Vous devez respecter tous ces conseils de prudence :

- quel que soit le type de véhicule que vous êtes amené à conduire : voiture, poids lourd, deux roues... y compris les vélos !
- chaque fois que vous utilisez une machine qui nécessite le respect de consignes de sécurité, que ce soit pour votre activité professionnelle ou vos loisirs (bricolage, jardinage...).

http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/c2051c15fa68633dbbae033dd7ac2fe3.pdf

Annexe 20 : Souches utilisées dans l'anxiété vendues en France en 2005 (15)

Médicaments homéopathiques remboursables	**Quantités vendues**
IGNATIA AMARA (IAMARA)	7 008 382
GELSEMIUM SEMPERVIRENS	5 494 996
CHAMOMILLA VULGARIS	3 214 682
PULSATILLA	2 895 526
COFFEA CRUDA	706 057
PASSIFLORA COMPOSE	663 219
STRAMONIUM	548 774
ZINCUM METALLICUM	430 572
PASSIFLORA INCARNATA	275 045
HYOSCYAMUS NIGER	274 810
VALERIANA OFFICINALIS	274 129
ESCHSCHOLTZIA CALIFORNICA	158 262
TILIA TOMENTOSA BOURGEONS	99 995
TOTAL	22 044 449
Médicaments homéopathiques OTC (non remboursables)	**Quantités vendues**
SEDATIF PC	1 753 101
QUIETUDE/NERVITA SIROP	239 210
ZENALIA	184 192
HOMEOGENE 46	83 823
DOLIRELAX	34 338
DOLISEDAL	31 973
LENICALM	7 728
TOTAL	**2 334 365**

Annexe 21 : Différentes techniques psychothérapiques selon une étude INSERM (15)

Approche psychodynamique (analytique)	Définition
Psychanalyse	Méthode d'investigation consistant en la mise en évidence de la signification inconsciente des paroles, des actions, des productions imaginaires (rêves, fantasmes, délires) d'un sujet, méthode fondée sur les libres associations du sujet qui sont le garant de la validité de l'interprétation.
Thérapie psychanalytique	Méthode psychothérapique fondée sur l'investigation consistant à mettre en évidence la signification inconsciente des paroles, des actions, des productions imaginaires d'un sujet. Cette méthode est spécifiée par l'interprétation contrôlée des mécanismes de défense, de la résistance, du transfert et du désir ainsi que par une dynamique des processus identificatoires.
Thérapie brève psychodynamique (en moyenne, 12 séances au rythme d'une séance par semaine)	Interventions thérapeutiques spécifiques concernant un « état » ou un « problème » spécifique pour obtenir la modification de cet état ou la résolution du problème.
Thérapie interpersonnelle psychodynamique (10 à 12 séances)	L'accent est mis sur les expériences psychosociales et interpersonnelles du patient.
Thérapies cognitives et comportementales	
Thérapie cognitive	Thérapie fondée sur la modification des schémas cognitifs et du traitement de l'information.
Thérapie comportementale	Thérapie fondée sur les principes du conditionnement et de l'apprentissage social.
Thérapie cognitivo-comportementale	Thérapie fondée à la fois sur les théories de l'apprentissage et la modification des schémas cognitifs.
Thérapie EMDR (*Eye movement desensitization and reprocessing*)	Thérapie de désensibilisation par les mouvements oculaires et le retraitement de l'information.
Thérapie cognitivo-comportementale de groupe ou de couple	La plupart des TCC peuvent être pratiquées en individuel, en groupe ou en couple selon les indications et les cas particuliers.
Thérapie familiale cognitivo-comportementale	Surtout utilisée dans l'approche familiale psycho-éducationnelle des psychotiques dans une perspective de réhabilitation psychosociale et dans le traitement de certains troubles de l'enfant et de l'adolescent, notamment l'autisme et les troubles externalisés (hyperactivité, troubles des conduites).

Expertise-Collective-INSERM. Psychothérapie. Trois approches évaluées. In: Les éditions INSERM, 2004

Annexe 22: (15)

Tableau 7.3 Éléments courants de la TCC pour le TAG

Éducation	• Explication du TAG, y compris les inquiétudes courantes et les symptômes physiques • Explication des méthodes de TCC utilisées pour traiter le TAG • Bibliographie (par exemple, Hazlett-Stevens H. *Women who worry too much: how to stop worry & anxiety from ruining relationships, work, & fun*. Oakland (CA): New Harbinger Publications; 2005)
Interventions cognitives	• Réévaluation de convictions irréalistes sur la valeur de l'inquiétude (par exemple, que l'inquiétude déclenche la résolution de problèmes, aide à préparer aux événements malheureux ou témoigne d'un souci pour autrui) • Estimation réaliste de la probabilité d'un résultat négatif et évaluation du préjudice causé par ce type d'événement • Affrontement des problèmes reliés à l'intolérance, à l'incertitude et au perfectionnisme
Exposition	• Exposition par l'imagination à des images liées à l'inquiétude et à des catastrophes appréhendées (par exemple, maladie ou décès d'un proche parent, désastre financier, échec au travail ou à l'école) • Pratique de l'élimination des comportements sécurisants irréalistes (par exemple, insister pour qu'un membre de la famille téléphone pour dire qu'il ou elle est arrivé sans problème, recherche excessive de rassurance à propos des sujets d'inquiétude) • Apprentissage de la tolérance, plutôt que de l'évitement, des expériences anxiogènes
Régulation des émotions	• Enseignement de stratégies de relaxation • Acceptation de l'anxiété et méditation fondée sur la conscience
Résolution de problèmes	• Le TAG peut entraîner une réponse à une vaste gamme de difficultés par l'inquiétude, peu d'efforts étant axés sur la résolution de problèmes; développement de techniques de résolution de problèmes plus solides qui peuvent constituer une réaction plus appropriée aux difficultés • Résolution de problèmes liés aux habitudes de sommeil, à la gestion du temps, à la procrastination, à l'évitement des problèmes et des émotions • Résolution de problèmes interpersonnels et de relations difficiles • Insistance sur les buts et l'orientation de la vie, sur la planification d'activités agréables, d'activités visant à augmenter le sentiment de bien-être psychologique
Prévention de la rechute	• Préparation en vue de périodes d'anxiété accrue liées à l'exposition à des expériences menaçantes se rapportant au thème de l'inquiétude (par exemple, maladie grave d'un proche parent, menace financière)

http://www.assemblee-nationale.fr/12/pdf/rap-off/i3187.pdf.

Annexe 23 : Résultats obtenus selon l'étude de l'INSERM (15)

Interventions cognitivo-comportementales		
Pathologies	Études retenues	Principaux résultats
Troubles anxieux		
Agoraphobie	2 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC.
Trouble panique	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC ; diminution significative des attaques de paniques.
Trouble de l'anxiété généralisée	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC ; maintien de l'effet après la fin du traitement.
Phobie sociale	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC; maintien de l'effet au cours du suivi.
Stress post-traumatique	2 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC; maintien au suivi ; efficacité prouvée de l' EMDR (simple variante de la TCC).
Trouble obsessionnel compulsif	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC.
Phobie spécifique	6 études contrôlées	Présomption d'efficacité de la TCC.
Troubles de l'humeur		
Dépression d'intensité moyenne ou légère en ambulatoire	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC.
Dépression hospitalisée	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC.
Dépression du sujet âgé	1 méta-analyse	Efficacité prouvée de la TCC.
Trouble bipolaire sous médicaments psychotropes	1 méta-analyse	présomption d'efficacité de la TCC.
Schizophrénie		
Schizophrénie chronique sous neuroleptiques	3 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC.
Schizophrénie en période aiguë sous neuroleptiques	1 méta-analyse	Présomption d'efficacité de la TCC.
Troubles de la personnalité		
Personnalité borderline	2 méta-analyses 5 études contrôlées	Efficacité prouvée de la TCC.
Personnalité évitante	1 étude contrôlée	Présomption d'efficacité de la TCC.
Alcoolodépendance	2 méta-analyses, 1 revue	Efficacité prouvée de la TCC.
Troubles du comportement alimentaire		
Boulimie	4 méta-analyses	Efficacité prouvée de la TCC.
Hyperphagie boulimique	6 études contrôlées	Présomption d'efficacité de la TCC.
Anorexie	1 étude contrôlée post-hospitalisation	Présomption d'efficacité pour la prévention des rechutes après reprise de poids.
Troubles anxieux et dépressifs de l'enfant et l'adolescent		
Troubles dépressifs d'intensité modérée	2 méta-analyses	Présomption d'efficacité de la TCC.
Troubles anxieux	6 études contrôlées	Présomption d'efficacité de la TCC mais pas d'études spécifiques par type de trouble.

Expertise-Collective-INSERM. Psychothérapie. Trois approches évaluées. In: Les éditions INSERM, 2004.

Annexe 24 : (38)

Quelques conseils pour mieux dormir

On parle de mauvaise hygiène de sommeil lorsque les activités de la journée ou avant de s'endormir ne sont pas favorables pour préparer un sommeil de bonne qualité. L'hygiène de sommeil permet de remédier à ce problème.

Les grandes règles sont les suivantes :

- ***Maintenir un horaire de sommeil constant***
  Eviter des heures de coucher et de lever trop variables. Respecter surtout une heure de lever régulière. Elle semblerait avoir un bon effet synchroniseur sur le rythme veille sommeil.
- ***Faire de l'exercice en journée et non en soirée***
  La pratique d'un exercice physique régulier en fin d'après-midi (20 minutes de marche par exemple) augmente la quantité de sommeil profond
- ***Maintenir un environnement facilitant le sommeil***
  Température de la chambre, bruit, literie, confort...
- ***Respecter une bonne diététique***
  Horaire des repas constant. Eviter un gros repas avant le coucher. Ne pas manger le soir peut provoquer une insomnie.
- ***Faire une courte sieste en milieu de journée, si l'on en ressent le besoin***
  La sieste correspond à un besoin naturel de repos en milieu de journée. Elle permet de couper la journée pour rester en forme et vigilant. Elle est nécessaire à des degrés plus ou moins importants à tous les âges. Elle se traduit par un court moment de repos de 10 à 20 minutes. Elle est plus marquée si la nuit précédente a été courte ou mauvaise.
- ***Limiter le temps passé au lit***
  Raccourcir le temps au lit "renforce" le sommeil. De trop longs moments passés au lit sans dormir fragmentent et allègent le sommeil. On recommande de n'utiliser le lit que pour le sommeil et l'activité sexuelle et non pour regarder la télévision, manger, travailler ...
- ***Eviter de prendre des somnifères au long cours***
  Il ne faut les prendre que sur avis médical
- ***Eviter les drogues et stimulants***
  Alcool, café, thé, coca cola, jus d'orange, etc., notamment en soirée.
- ***Eviter un travail intellectuel juste avant le sommeil***
  Réserver une période de calme et de relaxation 30 minutes avant le coucher.

D'après : Les conseils pour mieux dormir Dr Eric Mullens. Ed.Ellébore

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/5_jp_legros_28mai2008_psychotropes.pdf

Annexe 25 :

Jacqueline Louis *
* Ingénieur de recherche, Inserm U480

Ce dossier sommeil a été élaboré par les Docteurs Francoise Delormas (Prosom) et Elisabeth Locard (Ades du Rhône), avec la contribution de plusieurs spécialistes que nous remercions chaleureusement. Une large diffusion des connaissances dans le public devrait inciter chacun à mieux connaître et donc mieux gérer son patrimoine sommeil en fonction de ses besoins etdes contraintes de la vie en société. De plus, à terme, elle devrait conduire à une réduction significative de la prescription et de la consommation de psychotropes à visée sédative et hypnotique.

Sous l'appellation "Stage de sommeil" se cache une idée bien réelle: il est possible de réapprendre à bien dormir, même à l'âge de la retraite. Cette expérience a débuté en 1991 au sein du Centre régional de prévention santé situé à Lyon et se poursuit à ce jour. Ce centre accueille des retraités des Caisses de cadres de la région Rhône-Alpes et met en place, depuis 1987, tout un programme d'information et de prévention de la santé en général et du sommeil en particulier. Dans ce domaine, de nombreuses actions ont déjà été et sont encore menées de façon ponctuelle, mais le Centre de prévention s'est donné les moyens d'une action à plus long terme en organisant ces stages animés conjointement par des spécialistes du sommeil et des professionnels des techniques de relaxation. Le but du stage est essentiellement une dédramatisation du trouble et un apprentissage de l'autogestion de son sommeil.

L'insomnie, qui regroupe diverses perturbations de la durée ou de la qualité du sommeil, est une plainte d'un sommeil insuffisant ou insatisfaisant. Les causes en sont souvent multiples. La classification internationale des troubles du sommeil distingue différentes formes d'insomnie en fonction de leurs causes et des affections neurologiques ou psychiatriques s'y rattachant. Aucun entretien préliminaire n'étant réalisé avant les stages toutes les personnes qui le souhaitent sont accueillies. Les groupes sont ainsi constitués d'un éventail de personnes présentant tous les aspects de l'insomnie. Cependant, ces stages visent plus particulièrement les personnes atteintes d'insomnie psychophysiologique, car ce sont elles qui vont en retirer le plus grand bénéfice. Mais le travail est celui d'un groupe les problèmes des uns permettant aux autres de reconsidérer leur "histoire".

DÉROULEMENT DES SÉANCES

Ces stages se déroulent sur cinq semaines, à raison de deux heures par semaine. Le nombre de participants est limité à huit personnes pour permettre un approfondissement des problèmes de chacun. Un neuropsychiatre, un spécialiste du sommeil et deux professionnels des techniques de relaxation animent conjointement ou à tour de rôle les séances.

La première séance est consacrée à l'exposé par chacun de ses difficultés de sommeil. Une première approche des causes possibles à l'origine du trouble est discutée. Tout particulièrement les événements, les circonstances et le climat psychologique présidant à la survenue des troubles sont notés. Les troubles remontent en général à plusieurs années (vingt ou trente ans) et l'origine n'est pas toujours clairement exprimée. L'accent est mis sur la nécessité de réfléchir sur cette origine pour que, connaissant la cause, on puisse agir de façon plus efficace.

Une présentation de l'agenda de sommeil est ensuite faite. C'est une grille sur laquelle les participants vont noter, pendant trois semaines leurs horaires de lever et de coucher, la durée de leur sommeil et de leurs éveils pendant la nuit, la durée des siestes. Sont aussi notés, pour évaluer leur vigilance diurne, les bâillements et les endormissements involontaires, ainsi que les traitements médicamenteux et les médicaments pour dormir. Une grande colonne "agenda" permet d'inscrire en regard de chaque jour, les événements susceptibles d'intervenir sur la qualité du sommeil (voyage, "soirée arrosée", bonnes et mauvaises nouvelles, activités diverses, etc...) Remplir cette grille permet une première prise de conscience de l'organisation de la journée dans son versant diurne et nocturne. Cette prise de conscience est renforcée par l'idée énoncée dès le début de séance "ce stage s'appelle stage de sommeil mais nous allons beaucoup parler de l'éveil». La réponse pour chacun à un questionnaire de 38 items clôt cette première séance.

La physiologie du sommeil est abordée en deuxième séance. Le déroulement d'une nuit normale de sommeil est étudié à travers une analyse particulière de tous ses temps faibles : l'endormissement, le réveil, la deuxième partie de la nuit. La physiologie permet de comprendre la fragilité des périodes de transition dans le sommeil et met en évidence la notion de non-stabilité et de non-continuité dans le déroulement du sommeil. Les temps de transition éveil sommeil sont ensuite vécus lors d'une séance de relaxation-réveil.

Lors de la troisième séance, l'agenda de sommeil de chacun des participants est analysé . C'est un moment important ou bien souvent de nouveaux aspects non évoqués jusqu'ici apparaissent. Les participants se connaissent mieux et la position des intervenants lors de cette séance est un peu en retrait à l'écoute des échanges multiples. Les divers problèmes de la vie quotidienne familiale, professionnelle maternelle et affective présente et passée sont souvent évoqués.

Un débat sur l'anxiété accompagné d'un travail sur le vécu de ce problème est organisé lors de la quatrième séance. Les mécanismes de l'anxiété sont abordés à travers des mots clefs comme la peur, l'anticipation, la notion de contrôle, les tensions, l'hypervigilance. Ce débat reste très ouvert et chacun s'exprime librement en rapportant ses expériences. Une nouvelle séance de relaxation, plus orientée vers l'endormissement, fait suite à la discussion.

La dernière séance est consacrée aux traitements au sens très large du terme. Ce stage n'a pas de but thérapeutique précis ; cependant, les désirs d'arrêt de prise de somnifères sont discutés. La nécessité pour certains de poursuivre leur traitement est aussi dédramatisée et déculpabilisée. Le débat est ensuite élargi en direction d'une vision plus globale de la santé. Des notions en apparence simples et évidentes comme l'équilibre corps-esprit sont mises en avant pour permettre une prise de conscience plus aiguë du rôle de chacun dans le maintien ou la redécouverte d'un équilibre de la santé et par la même du sommeil. Le rôle très important de la créativité au sens large du terme, c'est-à-dire qu'une action dans laquelle nous sommes complètement impliqués et procurant du plaisir est discuté. La prise de conscience pour chacun, de la mise en oeuvre de façon plus ou moins inconsciente de stratégies allant dans ce sens constitue un moment fort. Cela permet d'entrevoir la multitude des actions offertes pour agir et réagir dans le sens d'un meilleur équilibre de la santé et du sommeil.

BILAN

Les effets du stage sont "mesurés" à partir de questionnaires reprenant une partie des items concernant directement les durées et l'organisation du sommeil. Ces questionnaires sont remplis immédiatement après le stage et analysés; puis six à huit mois après, lors d'une séance de réactualisation. Avant cette séance, un nouvel agenda est rempli permettant une comparaison plus objective des effets à long terme. Les améliorations sont immédiates et portent essentiellement sur un meilleur vécu et une dédramatisation des troubles. Les difficultés d'endormissement sont assez facilement jugulées et les éveils nocturnes, s'ils persistent ont une durée réduite. La répercussion du stage est surtout évidente sur la qualité des journées et de l'éveil. La somnolence diurne chute beaucoup, de même que la fatigue au réveil. Presque tous les participants se disent prêts à changer quelque chose dans leur vie et à arrêter à plus ou moins long terme tout traitement pour dormir. Six à huit mois après, les améliorations lorsqu'elles ont été vraiment marquantes se poursuivent et pour certains l'insomnie a disparu, pour d'autres les choses se sont stabilisées : le sommeil s'est amélioré, mais il existe toujours une insomnie, vécue maintenant de façon positive. Peu d'aggravations ont été notées. Lorsqu'elles existaient elles étaient dues essentiellement à des perturbations personnelles. La relaxation a été très bien vécue et souvent reprise à un niveau personnel par un grand nombre de participants. Les améliorations, et surtout le meilleur vécu de leurs troubles sont essentiellement dus à une meilleure compréhension de la physiologie du sommeil, ce qui ne fait que confirmer le rôle de l'information dans toute action de prévention. L'effet "dynamique de groupe" est incontestable. Les expériences, le vécu, les émotions partagées, ont souvent servi de catalyseur permettant une verbalisation des traumatismes passés à l'origine du trouble. Cette action a ainsi permis de mettre au jour dans au moins 90 % des cas cette origine. Cela a été principalement efficace dans le cas de troubles anciens, mal gérés depuis longtemps et vécus comme une fatalité.

CONCLUSION

Ces stages de sommeil correspondent à l'attente des différents participants, qui tous regrettent de ne pas avoir été informés plus tôt. Ce regret est même parfois amer, car ils ont le sentiment d'avoir gâché une partie de leur vie alors que le remède leur paraît soudain très simple. Une telle formule devrait pouvoir être élargie en direction de groupes plus jeunes. Cependant la prise en charge d'une telle organisation demande un investissement parfois difficile de la part des différents organismes de prévention.

LISTE DES ABREVIATIONS

ABREVIATIONS

ADTC : Antidépresseur tricyclique

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BZD : Benzodiazépines

CCK: cholecystokinine

CEIP : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

Echelle CGI : Clinical Global Impression scale

CIM-10: Classification international des maladies, 10ème édition

CMDMS : Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles

DSM-IV: Manuel diagnostic et statistique des troubles mentaux, 4ème édition

ECAB : Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines

ESMed: European study of the epidemiology of mental disorders

FDA: Food and drug administration

FI: Formation initiale

FMC : Formation médicale continue

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

GAD : Acide glutamique décarboxylase

Echelle HAD: Hospital Anxiety and Depression scale

HAS : Haute autorité de santé

INSERM : Institut national de la santé et de la rechercher médicale

IRSNa : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

ISRS : Inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine

MGEN : Mutuelle générale de l'éducation nationale

MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

OFDT : Observatoire Français des Drogues et de la Toxicomanie

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPPIDUM : Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse

RCP : Résumé et caractéristique du produit

RMO : Références médicales opposables

Echelle SDS : Sheehan Disability ScaleTAG : trouble anxieux généralisé

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de resperter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.