



HAL
open science

**Problèmes posés par l'usage thérapeutique des
Benzodiazépines : dérives, mésusage et toxicité.
Existe-t-il des alternatives ?**

William Gamblin

► **To cite this version:**

William Gamblin. Problèmes posés par l'usage thérapeutique des Benzodiazépines : dérives, mésusage et toxicité. Existe-t-il des alternatives ?. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01258447

HAL Id: dumas-01258447

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01258447>

Submitted on 19 Jan 2016

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.

Université de Bordeaux
U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2015

Thèse n°146

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR EN PHARMACIE
Présentée et soutenue publiquement le 19 Décembre 2015

Par **William GAMBLIN**
Né le 31 août 1991 à Senlis (60)

PROBLEMES POSES PAR L'USAGE THERAPEUTIQUE DES
BENZODIAZEPINES : DERIVES, MESUSAGES ET TOXICITE.
EXISTE-T-IL UNE ALTERNATIVE ?

Directeur de thèse

Mr. Edmond CREPPY

Membres de jury

Mr. Edmond CREPPY	Professeur de Toxicologie	Président
Mme. Isabelle BAUDRIMONT	Maître de conférences	Juge
Mme. Magali LABADIE	Chef de service du centre anti poison CHU Bordeaux	Juge

REMERCIEMENTS

A mes juges,

Monsieur Edmond CREPPY

Professeur de toxicologie

Je vous remercie tout particulièrement d'avoir accepté de devenir mon maître de thèse, de m'aider dans la recherche d'un titre de thèse ainsi que dans la méthodologie pour me permettre de finaliser ce travail, je suis très honoré de votre présence. De plus, je tiens à vous remercier d'avoir fait en sorte que mes parents puissent assister à ma soutenance, encore un grand merci.

Madame Isabelle BAUDRIMONT

Maître de conférences en toxicologie

Je vous remercie d'avoir répondu présente à l'invitation pour participer au jury de cette thèse, merci de votre disponibilité, en espérant que vous apprécierez cette thèse.

Madame Magali LABADIE

Responsable du centre anti poison CHU Bordeaux

Je suis très honoré de votre présence dans mon jury de thèse, merci pour votre disponibilité et votre enthousiasme, j'espère sincèrement que ce travail vous plaira.

A mes proches,

A mes parents, merci d'être toujours présents, de nous guider tout en nous laissant faire nos propres choix, on ne peut pas rêver meilleurs parents, c'est une chance de vous avoir. C'est avec grand plaisir que je reviens vous voir durant les vacances. Je suis très heureux que vous avez pu faire le déplacement pour ma soutenance.

A mes frères et sœurs, toujours liés du début jusqu'à la fin, merci de toujours répondre présent quand il y a possibilité de se retrouver à Noël et en été, nos retrouvailles restent les meilleurs moments de l'année.

A mes grands-parents, qui sont toujours très heureux d'avoir de nos nouvelles et de nous voir, merci pour votre générosité et votre gentillesse, vous êtes toujours là quand on a besoin de vous, on peut toujours compter sur vous.

A ma famille, c'est avec joie que nous nous revoyons chaque Noël pour célébrer les fêtes en famille, je passe toujours de très bons moments avec vous.

A toi, Julie, avec qui nous pouvons dorénavant tout partager, les joies comme les peines. Merci d'être entré dans ma vie, ton amour me remplit de bonheur chaque jour de plus en plus.

A ma belle-famille, Michel et Luba, c'est toujours avec plaisir que je viens vous rendre visite, vous savez me faire rire et me mettre à l'aise, j'apprécie beaucoup votre compagnie.

A mes amis les plus proches, And-nan, Henri, Cécile, ..., merci pour votre soutien et encouragements quand le moral n'y est pas, vous seuls savez comment me redonner le sourire dans les bons et surtout dans les mauvais moments.

A mes autres amis, avec qui j'ai pu partager tous ces bons moments tant dans le sport que dans les sorties et soirées.

A mon ami Jean-Claude, qui m'a accompagné de la 4^{ème} année jusqu'à la fin, merci pour ces entraînements acharnés à la salle de sport et pour tes invitations à manger le weekend, ton amitié m'est précieuse.

A tous ces pharmaciens et leur équipe officinale, qui m'ont apporté énormément de connaissances de par leur savoir et leur pratique dans le domaine de la pharmacie.

Et à tous ceux que j'ai oublié de citer...

SOMMAIRE

Introduction.....	10
I. L'utilisation des Benzodiazépines	11
1. Définition	11
2. Historique	11
3. Pharmacologie	13
4. Pharmacocinétique.....	15
5. Toxicité.....	18
6. Indication	19
7. Principaux effets indésirables.....	19
8. Interactions médicamenteuses	20
9. Contre-indications	21
10. Précautions d'emploi	21
II. La prescription des BZD dans la population générale.....	22
1. Prescription.....	22
a. Réglementation.....	22
b. Bon usage	26
2. Consommation	32
a. Française	32
b. Européenne.....	36
III. Dépendance aux BZD et Sevrage.....	38
1. Dépendance.....	38
a. Définition.....	38
b. Epidémiologie	39
c. Clinique	40
d. Facteurs favorisants	42
2. Sevrage	42
a. Définition.....	42
b. Clinique	43
c. Conduite à adopter	44
3. Prévention	45
a. Prévention primaire	45

i.	Prescription	45
ii.	Prescripteurs	47
iii.	Pharmaciens	51
b.	Prévention secondaire	53
i.	Thérapie psychologique	53
ii.	Suivi épidémiologique	53
iii.	Publicités et campagnes	55
IV.	Toxicité et dérives d'usage	56
1.	Toxicité.....	56
a.	Intoxications.....	56
b.	Traitements.....	58
c.	Méthodes de dépistage	60
2.	Déviances d'usage	67
a.	Détournements et trafics illégaux	67
b.	Usage en toxicomanie.....	73
c.	Utilisation en association à d'autres molécules	76
V.	Discussion sur le devenir des BZD, existe-t-il des alternatives thérapeutiques?.....	84
1.	Alternatives médicamenteuses envisageables.....	84
a.	L'allopathie.....	85
b.	Phytothérapie	89
c.	Compléments alimentaires	90
d.	Huiles essentielles.....	91
e.	Homéopathie	92
2.	Alternatives non médicamenteuses envisageables	93
a.	Thérapie cognitive et comportementale	93
b.	Règles d'hygiène et de diététique	95
c.	Méditation et relaxation	97
d.	Cure thermale	98
	Conclusion	99

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Récepteur GABA (5)	13
Figure 2 : Mode d'action des BZD (7)	14
Figure 3 : Consommation totale de benzodiazépines et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j) (24).....	33
Figure 5 : Consommation de benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j) (24).....	34
Figure 6 : Consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j) - (N05CD : benzodiazépines hypnotiques, N05CF : zopiclone et zolpidem) (24)	35
Figure 7 : Prévalence d'utilisation d'un traitement par benzodiazépine en 2012 (24)	36
Figure 8 : Niveaux de consommation des anxiolytiques (N05B) dans certains pays européens, en DDJ/1 000 hab/J en 2009 (24).....	36
Figure 9 : Niveaux de consommation des hypnotiques (N05C) dans certains pays européens, en DDJ/1 000 hab/J en 2009 (24)	37
Figure 10 : Détection des principales BZD par EMIT dau (64)	63
Figure 11 : Usage en 2012 et 2011 des benzodiazépines et apparentés [BZD+APP] (76).....	68
Figure 12 : Indicateurs de détournements en 2012 des benzodiazépines et apparentés (76)69	
Figure 13 : Liste des 10 médicaments présentant la part d'obtention illégale la plus importante (77)	70
Figure 14 : Nombre de visites dans le service d'urgence impliquant les BZD seules ou en association aux opioïdes ou alcool, chez des patients de 12 ans ou plus, de 2005 à 2011 (86)	80
Figure 15 : Ratios de risque d'un cas sérieux dans le service des urgences impliquant les BZD seules ou en association aux opioïdes ou alcool de 2005 à 2011, par tranche d'âge pour chaque associations (86)	81
Figure 16 : Ratios de risque d'un cas sérieux dans le service des urgences impliquant les BZD seules ou en association aux opioïdes ou alcool de 2005 à 2011, par combinaisons de médicament différents pour chaque tranche d'âge (86).....	81

LISTE DES ABREVIATIONS

ALD = affection longue durée

AMM = autorisation de mise sur le marché

ANSM = agence nationale de sécurité du médicament

BZD = benzodiazépines

CAARUD = centre d'accueil et d'accompagnement à la réduction de risques pour usagers de drogues

CEDIA = cloned enzyme donor immunoassay

CHU = centre hospitalier universitaire

CIM-10 = 10ème révision de la classification internationale des maladies ou classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes

CH = centésimale Hahnemannienne

Cl = chlore

CLHP = chromatographie liquide haute performance

CLHP-SM = chromatographie liquide haute performance couplée avec la spectrométrie de masse

CPG = chromatographie en phase gazeuse

CPG-CE = CPG couplée à un détecteur à capture d'électron

CPG-NPD = CPG couplée à un détecteur azote-phosphore

CPG-SM = CPG couplée à un spectromètre de masse

CSAPA = centre de soins d'accompagnement et de prévention en addictologie

ECAB = échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines

ECR = essai contrôlé randomisé

EHPAD = établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes

EMA = agence européenne du médicament

EMIT = enzyme multiplied immune assay technic

ESCAPAD = enquête sur la santé et les consommations lors de l'appel de préparation à la défense

ESPAD = european school survey project on alcohol and other drugs

EVA = étude vieillissement artériel

FPIA = fluorescence polarisation immune-assay

GABA = acide gamma amino butyrique

GHB = acide gamma hydroxybutyrique

HAS = haute autorité de santé

HBSC = health behaviour in school-aged children

HE = huiles essentielles

IMAO = inhibiteurs de la monoamine oxydase

INPES = institut national de prévention et d'éducation pour la santé

INSERM = institut national de la santé et de la recherche médicale

MINI = Mini International Neuropsychiatric Interview

OFDT = observatoire français des drogues et des toxicomanies

OICS = organe international de contrôle des stupéfiants

OMS = organisme mondiale de la santé

OP = opinions pharmaceutiques

OPPIDUM = observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse

OSIAP = ordonnances suspectes indicateur d'abus possible

PACA = provence-alpes-côte d'azur

PAQUID = personnes âgées quid

RCP = résumé des caractéristiques du produit

RIA = radio immunoassay

SNC = système nerveux central

t_{1/2} = temps de demi-vie

TCC = thérapie cognitivo-comportementale

TAG = trouble anxiété généralisé

VHC = virus de l'hépatite C

VIH = virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

La France est le 2ème pays européen consommateur de benzodiazépines (BZD) utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques et hypnotiques. Une utilisation hospitalière s'appuie davantage sur les propriétés anti convulsivantes des BZD (6).

Les BZD sont des molécules de découverte ancienne. Cependant, elles ne sont pas dénuées d'effets indésirables et posent des problèmes de toxicodépendance. Les agences sanitaires tentent de résoudre ces problèmes depuis de nombreuses années. En effet, les recommandations officielles concernant cette famille thérapeutique sont fréquemment mises à jour, mettant l'accent sur des durées de prescription courtes et sans renouvellement (16).

Néanmoins, les BZD sont les molécules les plus prescrites par les médecins pour les indications "anxiété" et "insomnie", de manière chronique, pouvant dépasser plusieurs années chez certains patients (41).

De plus, ces molécules sont très présentes sur le marché illégal de rue, entraînant bon nombre de toxicodépendance chez ces usagers souvent toxicomanes (81,82).

Cette thèse a pour but de nous éclairer sur les raisons poussant les médecins à prescrire autant cette famille médicamenteuse (41) tout en connaissant ses nombreux effets indésirables. Pourquoi les utilisateurs s'attachent-ils (26,42) autant à cette famille thérapeutique et pourquoi les prescripteurs favorisent-ils la consommation chronique des BZD (46)? Pourquoi sont-elles de plus en plus représentées sur le marché de rue (26,76,77)? Existe-t-il des alternatives (87) à ce jour pour remplacer les BZD dans ses indications?

Après avoir brièvement abordé les propriétés des BZD, nous nous intéresserons aux recommandations actuelles des agences sanitaires concernant les prescriptions de durée courte. Les recommandations étant peu respectées par les prescripteurs, nous en verrons les conséquences impliquant la toxicodépendance que cela entraîne. Nous étudierons les raisons du succès de ces molécules sur le marché de rue. Enfin, nous analyserons les alternatives existant à ce jour pour pallier à la nécessité d'utilisation chronique des BZD.

I. L'utilisation des Benzodiazépines

1. Définition

Les BZD voient le jour au début des années 60, créant une véritable révolution dans le domaine des molécules anxiolytiques. Elles sont considérées dès lors comme des « médicaments miracles » du fait du soulagement rapide qu'elles procurent sur les états d'anxiété. De plus elles possèdent des effets hypnotiques, si elles sont utilisées à faible dose, tout en étant moins dangereuses que ses prédécesseurs les barbituriques et n'entraînant pas ses effets secondaires. Toutefois, elles perdent leur statut de « médicaments miracles » dès lors que l'on remarque un effet de dépendance et tolérance, de l'incidence d'effets secondaires sur certaines fonctions cognitives, et des phénomènes de mésusage, tant dans un contexte médical contrôlé que dans un contexte non médical (1).

2. Historique

Après plus de 50 ans de recherches et d'expériences sur les BZD, le chimiste du laboratoire Roche Léo Sternbach identifie la première BZD : la chlordiazépoxide (Librium®) en 1955. Le Librium® est commercialisé un peu avant les années 60 par le laboratoire mais celui-ci poursuit ses recherches afin d'en augmenter l'activité. Les concurrents du laboratoire Roche ont eux aussi commencé à chercher des analogues au Librium®.

Initialement, les BZD semblent être moins toxique et causer moins d'effets de dépendance que ses prédécesseurs. Une amélioration remarquable était la diminution du risque de dépression respiratoire, la grande problématique avec les barbituriques.

Les professionnels de santé ont salué avec enthousiasme l'arrivée des BZD qui sont devenues très prisées par leurs patients (2).

En 1963, le laboratoire Roche lance la BZD qui deviendra à la fin des années 60 l'une des plus célèbres molécules utilisées dans l'histoire de la pharmacie : le Valium® (Diazépam). Le

Diazépam fut commercialisé dans le monde entier sous environ 87 noms de marque différents.

Le Librium® et le Valium® représentent 280 millions de dollars pour le laboratoire Roche parmi les ventes seulement aux Etats-Unis.

Le magazine Fortune (Etats-Unis) a cité les deux médicaments Librium® et Valium® comme « les plus grands succès commerciaux dans le domaine des médicaments sur ordonnance »

Avant 1977, environ 8000 tonnes de BZD étaient consommées annuellement aux Etats-Unis.

Parmi les autres BZD les plus connues on peut citer :

- 1963 : Flurazépam (commercialisé par Roche sous le nom Dalmane® en 1970)
- 1963 : Lorazépam (commercialisé par Wyeth sous le nom Ativan® en 1977)
- 1963 : Flunitrazépam (commercialisé par Roche sous le nom Rohypnol® en Italie en 1976, non commercialisé aux Etats-Unis)
- 1964 : Clonazépam (commercialisé par Roche sous le nom Clonopin® en 1975)
- 1965 : Témazépam (commercialisé par Sandoz sous le nom Restoril® en 1981)
- 1965 : Oxazépam (commercialisé par Wyeth sous le nom Serax® en 1965)
- 1970 : Triazolam (commercialisé par Upjohn sous le nom Halcion® en 1982)
- 1970 : Alprazolam (commercialisé par Upjohn sous le nom Xanax® en 1981)

Ce n'est qu'en avril 1977, après les recherches de Richard F. Squires, aidé par Claus Braestrup qu'on a pu mettre en évidence un site de liaison (récepteur) sur la membrane du cerveau pour le Diazépam. Cette découverte initiale d'un récepteur aux BZD fut poursuivie plus tard, en novembre de la même année, par Hanns Möhler et Toshikazu Okada. La localisation d'un récepteur aux BZD a permis d'expliquer le mécanisme d'action des BZD.

Dans les années 90, plus d'une centaine de BZD sont commercialisées sur le marché mondial (3).

3. Pharmacologie

Les BZD agissent en se liant aux récepteurs GABA (acide gamma amino butyrique), inhibiteurs dans la transmission du message nerveux, et plus spécifiquement GABA-A (récepteur canal chlore). Le site de fixation sur ce récepteur est appelé sous unité α . Les récepteurs GABA-A sont localisés dans les régions cérébrales suivantes : système limbique, cortex, tronc cérébral, noyaux gris centraux. Un récepteur GABA-A comporte plusieurs sous unités permettant la fixation de GABA, des BZD, des barbituriques, et de certains stéroïdes. L'ouverture de ce récepteur-canal perméable aux ions Cl^- est commandée directement par l'action du GABA. La fixation de deux molécules de GABA permet l'ouverture de ce canal, l'entrée des ions Cl^- entraînant une hyperpolarisation cellulaire. Un excès de GABA désensibilise le récepteur (4).

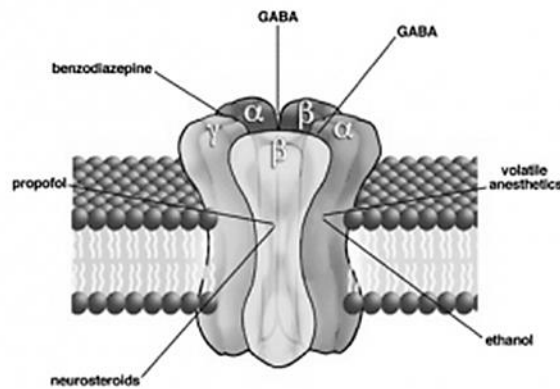


Figure 1 : Récepteur GABA (5)

La modulation du niveau de GABA permet d'obtenir une balance entre les signaux excitateurs ou inhibiteurs impliqués dans l'initiation de nombreuses pathologies psychiatriques.

Les BZD sont des agonistes qui favorisent l'ouverture du canal Cl^- par le GABA, on obtient un effet inhibiteur. Elles ont des propriétés pharmacologiques communes :

- Hypnotique
- Anxiolytique
- Myorelaxante
- Amnésiante
- Anti convulsivante

Pour résumer, les BDZ entraînent : augmentation de l'affinité du GABA pour son récepteur
→ augmentation de l'ouverture du canal Chlore → hyperpolarisation → diminution de l'excitabilité (6).

Ce schéma résume l'intégralité du mode d'action des BZD :

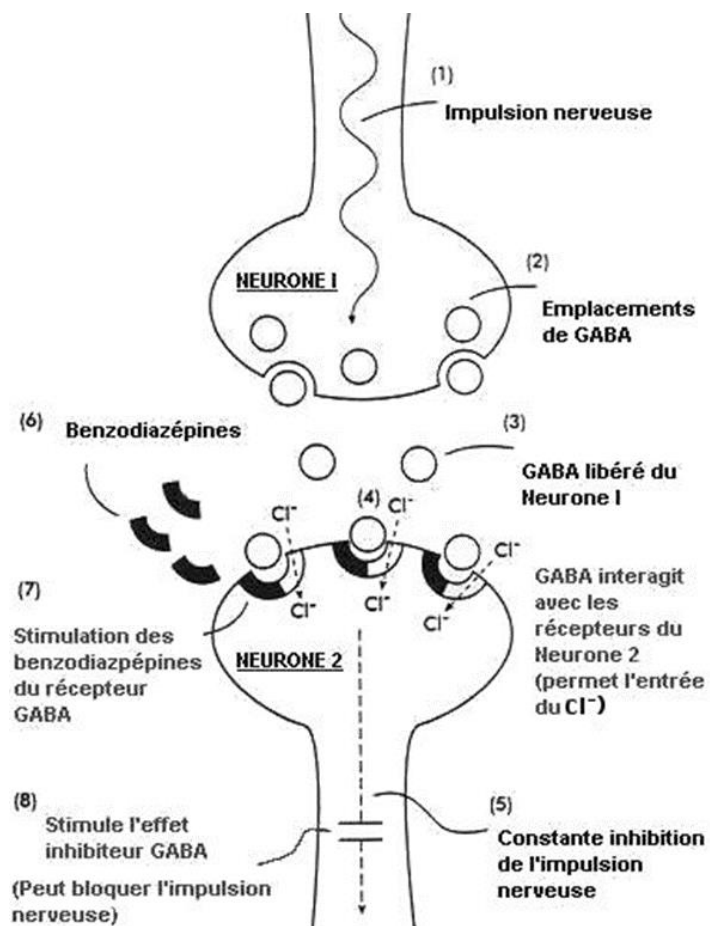


Figure 2 : Mode d'action des BZD (7)

(1,2) Impulsion nerveuse causant la libération du GABA des sites d'accumulation sur le neurone 1.

(3) GABA est libéré dans l'espace synaptique.

(4) GABA réagit avec les récepteurs sur le neurone 2; la réaction permet l'ouverture du canal et l'entrée des ions chlorures (Cl⁻) dans le neurone post-synaptique.

(5) Cet effet entraîne l'avancée de l'impulsion nerveuse.

(6,7) Les benzodiazépines réagissent avec le site déclencheur sur les récepteurs GABA.

(8) Cette action augmente les effets inhibiteurs du GABA; et permet le blocage de l'impulsion nerveuse.

Les effets de l'entrée des ions (Cl⁻) par les BZD sont résumés dans le tableau ci-dessous (6) :

Effets de l'ouverture du canal chlore :

	ouverture du canal Chlore ⇒ entrée de Cl ⁻	Fermeture du canal Chlore ⇒ inhibition d'entrée de Cl ⁻
EFFETS PHARMACOLOGIQUES	Anxiolytique	Anxiogène
	Sédatif hypnotique	Stimulant
	Anticonvulsivant	Proconvulsivant
	Amnésiant	Promnésiant
	Myorelaxant	

4. Pharmacocinétique

La cinétique des BZD est l'une des caractéristiques les plus importantes dans le choix de la molécule à utiliser. Elle s'intéresse au processus de transformation de la molécule depuis son absorption jusqu'à son élimination par l'organisme (annexe 1).

- Modalités d'administration

La majorité des BZD sont administrées par voie orale mais certaines sont également administrables par voie intramusculaire et/ou intraveineuse. Le choix de la voie dépendra de la situation clinique. Une urgence thérapeutique demandera une action rapide et brève, notamment lors d'une crise épileptique ou une incapacité par le patient d'utiliser la voie orale (nausée, vomissement...), ce qui nécessitera la voie parentérale.

- Absorption

Plus la vitesse d'absorption est élevée plus la concentration plasmatique en BZD est élevée. En clinique cela se traduit par des effets thérapeutiques rapides mais aussi des effets indésirables plus marqués. Une plus grande rapidité d'absorption risque d'accentuer le phénomène de dépendance du fait d'un soulagement plus rapide.

La quasi-totalité des BZD ne subissent aucune métabolisation avant d'être absorbées à travers la muqueuse intestinale. Seul le chlorazépate subit une modification métabolique dans l'estomac afin d'être absorbé et obtenir l'effet pharmacologique souhaité, il est appelé pro drogue inactif avant sa transformation. Cependant cette transformation chimique ne modifie pas son effet thérapeutique.

- Distribution

La grande affinité des BZD pour les graisses favorise leur distribution dans le SNC mais également leur redistribution vers les tissus adipeux périphériques. Plus une BZD est liposoluble, plus la phase de redistribution dans les tissus adipeux périphériques est rapide. Une plus grande liposolubilité favorise l'apparition d'un trouble mnésique (mémoire), mais toutes les BZD auraient un impact sur les capacités mnésiques, particulièrement sur la mémoire épisodique. La liposolubilité est la plus grande pour le diazépam, suivi du clorazépate, puis du triazolam.

- Métabolisation

Toutes les BZD sont fortement métabolisées par le système enzymatique hépatique. Le foie doit préalablement les rendre soluble dans l'eau afin d'être éliminées par les urines. Une partie des médicaments est également excrétée sous forme de bile et peut alors être éliminée avec les selles ou encore être réabsorbée dans la circulation pour subir un second passage hépatique afin de les solubiliser avant d'être excrétée dans l'urine.

Les BZD avec des métabolites actifs peuvent s'accumuler et causer plus d'effets secondaires, notamment au niveau mnésique à moyen et long terme, contrairement aux molécules sans métabolites actifs. Ces BZD ne devraient donc pas être utilisées chez les personnes âgées,

car le risque d'accumulation est d'autant plus grand qu'il y a diminution de l'activité métabolique hépatique avec l'âge.

Malgré ces propriétés pharmacocinétiques avantageuses, la courte demi-vie du triazolam est mise en cause pour expliquer une amnésie antérograde et d'autres troubles cognitifs liés à l'usage de ce médicament, donc une courte demi-vie n'est pas forcément signe d'une diminution des effets indésirables.

- **Élimination et demi-vie**

L'élimination des BZD et de leurs dérivés par métabolisme hépatique et excrétion rénale est différente d'une molécule à l'autre. Ce taux est représenté par le temps de demi-vie d'élimination ($t_{1/2}$). Les dérivés d'un même sous-groupe ont des demi-vies d'élimination comparables, puisqu'ils sont transformés par les mêmes voies métaboliques. Ces temps de demi-vies servent à classer les BZD en molécules avec une durée d'action courte ($t_{1/2}$ inférieur à cinq heures), intermédiaire ($t_{1/2}$ 5–24 heures) ou longue ($t_{1/2}$ supérieur à 24 heures).

L'accumulation est souhaitable lorsqu'on désire un effet soutenu, par exemple pour traiter une symptomatologie anxieuse chronique, des tics, une dystonie tardive ou une épilepsie, raison pour laquelle on utilise alors les BZD à demi-vie longue. L'accumulation empêche les fluctuations plasmatiques et la survenue de symptômes entre 2 prises. En revanche, l'accumulation est moins souhaitable lorsqu'on recherche un effet ponctuel, par exemple dans les phénomènes d'insomnie. À cet égard, le choix d'une BZD avec une demi-vie intermédiaire limitera l'effet de nausée au lendemain de la prise de médicament. Pour ce qui est des BZD ayant une courte demi-vie, elles ne sont habituellement pas recommandées de manière régulière en raison d'un risque plus élevé d'effets rebonds et de troubles mnésiques car agissant plus rapidement. Une BZD avec une longue demi-vie peut présenter certains avantages en réduisant l'intensité des symptômes de sevrage lorsqu'elle est cessée rapidement, mais les caractéristiques pharmacocinétiques ont peu d'importance lorsque la diminution se prolonge sur plusieurs semaines ou plusieurs mois (8).

5. Toxicité

En dépit du problème de surdosage fréquemment relevé avec les BZD, cette famille thérapeutique est supposée être relativement sûre car le corps humain est capable de s'adapter rapidement à une concentration trop importante en médicament dans la circulation sanguine. Cependant la sécurité quant à l'utilisation des BZD est controversée quand celles-ci sont co-administrées en association avec l'alcool, des neuroleptiques ou des analogues de la morphine (opiacées), due à un effet de synergie important. La prise de BZD avec l'alcool est particulièrement dangereuse car cette combinaison entraîne un phénomène de léthargie important, augmentant ainsi la probabilité de trafic ou de consommation personnelle. L'association BZD et alcool est fréquemment relevée à l'autopsie et l'association BZD-héroïne est aussi liée à des cas d'overdose (9). L'abus des BZD est basé sur ses effets amnésiants et sont donc utilisées à but de criminalité sexuels. Une victime sous l'influence de BZD n'a aucun souvenir des événements passés sous son emprise. Un autre problème lié à l'utilisation de BZD est celle de nombreux cas de conducteurs automobiles sous l'emprise de drogues (10). Le problème est évident de telle sorte qu'en Angleterre et au Pays de Galles de février 2010 à mars 2011 plus de 100 cas ont été rapportés (sur 376 personnes contrôlées) sous l'influence de BZD.

En Macédoine (11), une étude toxicologique post mortem afin d'analyser les décès dus aux consommations illicites de drogue a été réalisé durant une période de 2002 à 2013.

Le nombre de décès dû à la consommation illicite de drogue n'a cessé d'augmenter durant cette période. La majorité des décès par overdose étaient dus à l'ingestion d'héroïne seule (51,17%) suivie de la combinaison BZD-méthadone (11,72%). Parmi les 165 cas observés, 30,3% des décès étaient dus à l'utilisation simultanée de plusieurs drogues.

Il est difficile de tirer des conclusions quant à ces chiffres, du fait de multiples facteurs de confusion, mais cela permet de montrer l'importance de la toxicologie dans l'utilisation des BZD.

6. Indication

Les BZD sont indiquées pour traiter les troubles psychiatriques dont les addictions :

- Anxiété aiguë dans le cadre d'un stress aigu et transitoire, d'un trouble de l'adaptation, d'un trouble anxieux ou dépressif ou d'un trouble psychotique (en association avec un neuroleptique)
- Insomnie d'endormissement
- Sevrage alcoolique (prévention et traitement du delirium tremens) (clorazépate)
- Epilepsies (clobazam, clonazépam, diazépam), tremblement essentiel, symptômes extra-pyramidaux précoces de type akathisie et tasinésie dus aux neuroleptiques
- Formes injectables : crise d'angoisse aiguë avec impossibilité d'administration per os, états d'agitation et d'agressivité, délirium tremens, prémédication, tétanos (jusqu'à 100 mg de clorazépate toutes les 3 à 4 heures) (12).

7. Principaux effets indésirables

Les effets indésirables des BZD sont nombreux, nous citerons ici ceux le plus fréquemment rencontrés :

- somnolences, baisse de la capacité à la conduite de véhicules, troubles de la concentration et de la mémoire,
- confusions, ataxies et chutes, surtout chez les patients âgés,
- sensations vertigineuses, dysarthrie, tremblements, dépression,
- dépression respiratoire, faiblesse musculaire avec divers symptômes dont des troubles de la motilité oculaire, troubles urinaires,
- effets paradoxaux avec désinhibition, augmentation de l'hostilité et de l'agressivité, comportements délictueux, conduites automatiques et amnésies,
- diminution de l'efficacité thérapeutique (alias tolérance) qui s'installe en 2 à 4 semaines d'usage quotidien,
- dépendance et syndrome de sevrage : l'arrêt brutal entraîne des symptômes tels que insomnie, anxiété, tremblements, perceptions anormales, confusions, convulsions. Ces symptômes sont plus fréquents avec les BZD à demi-vie courte,

– usage toxicomaniaque par voie intraveineuse à la recherche d'effets euphorisants. Un surdosage entraîne coma, hypotension artérielle et dépression respiratoire. Les décès sont rares en l'absence de surdosage de substances associées (13).

8. Interactions médicamenteuses

On classera les interactions médicamenteuses en fonction des interactions déconseillées et celles à prendre en compte.

Déconseillées :

- Alcool : majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

A prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques dont la clozapine ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène : majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : il existe un risque majoré de dépression respiratoire, surtout présent chez le sujet âgé, pouvant être fatale en cas de surdosage.

- Clozapine : risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Buprénorphine : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatal.

Évaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites (14).

9. Contre-indications

Il existe deux types de contre-indications : les contre-indications absolues doivent être absolument respectées alors que les contre-indications relatives sont laissées au libre arbitre du prescripteur.

Les contre-indications absolues sont l'insuffisance respiratoire ou hépatique, la myasthénie, le syndrome d'apnée du sommeil et les antécédents d'intoxication ou d'intolérances aux BZD.

Les contre-indications relatives sont liées aux potentiels toxicomanogènes des BZD (alcoolisme, toxicomanie), aux troubles chroniques de longue durée du sommeil, la personne âgée.

Le risque d'interaction avec l'alcool (potentialisation des effets sédatifs des BZD) doit être clairement expliqué (15).

10. Précautions d'emploi

Les différentes précautions d'emploi sont liées à l'état du patient.

Il faut prescrire les BZD à posologie minimale efficace, et arrêter le traitement de façon progressive sur une période d'au moins 2 semaines en cas d'utilisation prolongée et/ou à forte posologie.

Les BZD sont à utiliser avec prudence chez les sujets âgés (réduire la dose de 50 à 70 %), en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (adapter la dose), d'antécédents de pharmacodépendance et chez les conducteurs et utilisations de machines.

En cas de grossesse il est recommandé d'éviter la prise des BZD au 1er trimestre, sauf nécessité absolue, à cause du risque tératogène. Il est également recommandé d'éviter de

prescrire de fortes doses au 3ème trimestre à cause du risque de détresse respiratoire du nouveau-né avec hypothermie et hypotonie.

Allaitement : utilisation à éviter sauf prise unique (passage dans le lait) (12).

II. La prescription des BZD dans la population générale

1. Prescription

a. Règlementation

Pour des motifs de santé publique, la durée de prescription des médicaments hypnotiques et anxiolytiques est limitée.

- Durée de prescription d'un médicament hypnotique (16)

Les médicaments contenant des substances à propriétés hypnotiques, inscrits sur la liste I des substances vénéneuses à des doses et concentrations non exonérées et dont l'indication thérapeutique figurant sur l'autorisation de mise sur le marché est « insomnie », ne peuvent être prescrits :

- pour une durée supérieure à 4 semaines :

Amobarbital*	Flurazéпам*	Oxyfénamate*
Brotizolam*	Hexapropymate*	Pentobarbital*
Butalbital*	Kétazolam*	Témazéпам

Butobarbital*	Loprazolam	Vinbarbital*
Clorzébate dipotassique	Lorzébam	Vinylbital*
Cyclobarbital*	Lormétazébam	Zopiclone
Diazébam	Médazébam*	Zolpidem
Estazolam	Méprobamate*	
Ethyl loflazébate	Nitrazébam	

* principes actifs non commercialisés à ce jour (en usage humain)

En d'autres termes, le médecin doit prescrire un hypnotique pour une durée maximale de 4 semaines, non renouvelable.

- Durée de prescription d'un médicament anxiolytique (16)

Les médicaments contenant des substances à propriétés anxiolytiques, inscrites sur la liste I des substances vénéneuses à des doses et concentrations non exonérées ne peuvent être prescrits pour une durée supérieure à 12 semaines :

Alpidem*	Diazébam	Méprobamate*
Alprazolam	Difébarbamate*	Nordazébam
Bromazébam	Ethyl loflazébate	Oxazébam
Buspirone	Etifoxine	Prazébam
Chlordiazépoxyde	Fébarbamate*	Proxibarbal*

Clobazam	Hydroxyzine	Tofisopam*
Clorazépate dipotassique	Kétazolam*	
Clotiazépam	Lorazépam	
Délorazépam*	Médazépam*	

* principes actifs non commercialisés à ce jour (en usage humain)

C'est-à-dire que le prescripteur peut prescrire un anxiolytique pour une durée de 4 semaines à renouveler 2 fois au maximum ou 12 semaines non renouvelables.

- Durée de prescription d'un médicament contenant un ou plusieurs hypnotiques et anxiolytiques

Lorsqu'un médicament contient un ou plusieurs hypnotiques et anxiolytique et qu'il comporte l'indication « insomnie » sur son AMM, il est soumis à la réglementation la plus stricte, c'est-à-dire 4 semaines.

- Quelques cas particuliers

Cas du Rivotril® (17) :

L'ANSM a décidé de mieux encadrer les conditions de prescription du Rivotril® afin de limiter le risque d'abus, de pharmacodépendance, d'usage détourné (trafic) ainsi que l'usage hors-AMM. Depuis le 7 septembre 2011, la prescription des formes orales de clonazépam doit être faite en toutes lettres sur ordonnance sécurisée. A partir du 15 mars 2012, la prescription initiale a été restreinte aux neurologues et aux pédiatres qui doivent la

renouveler chaque année. Les renouvellements intermédiaires pourront être effectués par tout médecin notamment chez le médecin généraliste en ville.

En plus de son classement sur liste I et de la règle de prescription des 12 semaines, toute prescription de Rivotril® doit se rédiger en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée. De plus, le chevauchement interdit toute nouvelle prescription de Rivotril® sauf mention expresse portée sur l'ordonnance.

Cas du Rohypnol® (18) :

Le Rohypnol® (flunitrazépan) commercialisé en France depuis le 19 janvier 1985 a subi de nombreuses modifications de son RCP au cours des vingt dernières années jusqu'à suppression de sa commercialisation le 30 septembre 2013 en ville.

Depuis 2001 sa prescription est limitée à 14 jours sur ordonnance sécurisée avec délivrance fractionnée de 7 jours.

Par ailleurs le Rohypnol® figure parmi les molécules les plus retrouvées sur les ordonnances suspectes de falsification présentées aux pharmaciens d'officine (enquête OSIAP 2010).

L'arrêté du 1er avril 2008 fait apparaître le flunitrazépan sur la liste des traitements susceptibles de mésusage, usage détourné ou abusif, rendant obligatoire le nom du pharmacien procédant à la délivrance sur l'ordonnance et la mise en place d'un protocole de soin. Cependant les problèmes d'abus persistent chez les toxicomanes.

Cas du Myolastan® (19) :

Le tétrazépan (Myolastan®) du laboratoire Sanofi et ses génériques, utilisé dans le traitement des contractures musculaires douloureuses en rhumatologie, a été retiré du marché le 8 juillet 2013 en France.

Sa suspension de mise sur le marché a été prononcée suite à des réactions cutanées rares mais très graves, et parfois mortelles, avec l'utilisation de cette molécule. Il est important de rappeler que l'agence sanitaire avait déjà demandé à l'Agence européenne du médicament (EMA) une réévaluation de cette substance de la famille des BZD et sa suspension d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Suite aux rapports concernant les effets indésirables cutanés du tétrazépam, une enquête a été menée au centre de pharmacovigilance de Bordeaux en novembre 2012 concluant à un tropisme cutané inhabituel de cette BZD. Deux points d'informations ont été publiés par l'ANSM au mois de janvier et avril, prévenant des effets indésirables cutanés à type de syndromes de Stevens-Johnson, de Lyell ou des syndromes d'hypersensibilité médicamenteuse (également nommé DRESS syndrome). Le Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'Agence européenne des médicaments a été saisi et le retrait de la molécule du marché européen a été effectif au mois de juillet 2013.

b. Bon usage

Règles de bon usage des benzodiazépines

- Une approche non médicamenteuse doit toujours être mise en place en premier lieu. Seulement après échec de cette dernière, le prescripteur pourra envisager un traitement par une BZD. Une première prescription de BZD chez tout patient doit toujours être vue comme une prescription à risque pouvant l'entraîner dans un processus de consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique sera épuisé.
- Cette prescription doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans le cadre de l'AMM.
- Cette prescription doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables.
- Le patient doit être informé des risques liés à cette prescription surtout des effets à long terme et accompagné dans toute tentative d'arrêt de sa consommation dont on sait qu'elle peut être difficile quand la dépendance est installée.

Malgré ces différentes règles de bon usage dans la prescription de BZD, l'ANSM rappelle que les BZD ont démontré leur utilité thérapeutique en particulier en tant qu'anxiolytique et hypnotique lorsqu'elles sont utilisées dans le cadre de l'AMM (20).

Principes généraux à une prescription de benzodiazépines

Respecter les indications et anticiper l'arrêt :

Il est recommandé de réserver la prescription de BZD ou apparentés aux indications validées et de respecter les durées de prescription prévues par l'AMM. Dès la première prescription, il est recommandé d'expliquer au patient les différentes modalités d'instauration de traitement par BZD telles que : durée du traitement, risques liés au traitement, notamment le risque de dépendance, et les stratégies d'arrêt que l'on connaît difficile. Il est recommandé de s'interroger sur la mise en place d'un arrêt lors de toute demande de renouvellement du traitement par le patient. Chez tout patient traité quotidiennement depuis plus de 30 jours, une proposition de stratégie d'arrêt de la consommation de BZD ou apparentés est à demander.

Evaluer la dépendance et préparer l'arrêt :

Les personnes sont considérées comme en capacité d'entreprendre un arrêt des BZD si elles le souhaitent, sont conciliantes et motivées, ont un support social adéquat (insertion sociale, présence d'un environnement aidant), n'ont pas d'antécédents de complications à l'arrêt de médicaments et peuvent être suivies régulièrement. Il est recommandé de faire comprendre au patient qu'il est acteur du processus d'arrêt, en particulier sur le choix du rythme qui lui convient. L'arrêt peut prendre de 3 mois à un an, ou plus si nécessaire. Au moment d'entreprendre un arrêt, il est nécessaire d'évaluer les attentes du patient, son degré « d'attachement » aux BZD, pour aboutir à une décision partagée et évaluer les chances de réussite. Le médecin peut s'appuyer sur les items du questionnaire ECAB (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines) (annexe 2) et distinguer les situations nécessitant une stratégie particulière (dépression, consommation chronique ou excessive, usagers de drogues, etc.). Si le patient ne se sent pas en mesure d'effectuer la stratégie d'arrêt donnée par le médecin le jour de la consultation, il est recommandé de renouveler l'information lors des consultations ultérieures. Quelle que soit la stratégie choisie, avec ou sans prise en charge spécialisée, l'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines (4 à 10 semaines le plus souvent) à plusieurs mois (consommations de

longue durée, posologies élevées). L'objectif final de cette démarche est l'arrêt de la consommation de BZD. Cependant, diminuer la posologie est déjà considéré comme un résultat favorable.

Concernant l'arrêt des BZD et médicaments apparentés :

L'objectif est de réduire les prescriptions de façon chronique des BZD et apparentés dans l'anxiété et l'insomnie, du fait d'un rapport bénéfice/risque défavorable. Malgré une durée de prescription limitée dans le temps (4 à 12 semaines suivant l'indication de la BZD), il est observé une consommation pouvant s'étendre sur plusieurs mois, voire plusieurs années. Or, au-delà de quelques semaines (suivant les recommandations), les risques d'effets indésirables apparaissent plus aisément : somnolence diurne, chutes, accidents, troubles de la mémoire, etc., ainsi que la dépendance.

Les BZD utilisées pour leurs propriétés antispasmodiques et myorelaxantes dans le traitement des maladies neurologiques ne sont pas concernées.

En résumé :

Toute prescription de BZD ou apparentés doit respecter les indications et les durées de traitement prévues par l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Les indications à la prescription de BZD et son maintien sont à évaluer au cas par cas et selon la situation médico-psycho-sociale du patient. Les effets secondaires et les modalités d'arrêt du traitement sont à expliquer au patient dès son instauration. C'est le patient qui choisit le moment adéquat pour commencer la stratégie d'arrêt de la ou des BZD concernées. L'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois (en cas de traitement chronique). Si l'objectif de la démarche est l'arrêt, l'obtention d'une diminution de posologie doit déjà être considérée comme un résultat favorable (21).

Objectif chez la personne âgée

La personne âgée est une personne plus encline à subir les effets indésirables des BZD du fait de leurs caractères physiologiques favorables.

Il faut proposer des stratégies pour faciliter l'arrêt des BZD et apparentés à l'ensemble des médecins amenés à renouveler une prescription de ces médicaments chez un patient âgé de plus de 65 ans du fait du risque accru d'effets indésirables marqués sur cette tranche d'âge de la population (annexe 3).

Mettre en place une stratégie d'arrêt de BZD :

- Dès l'instauration d'un traitement :
 - expliquer au patient la durée du traitement et ses modalités d'arrêt progressif du fait des risques.
- Devant toute demande de renouvellement :
 - s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt.
- Chez tout patient âgé traité quotidiennement depuis plus de 30 jours :
 - proposer une stratégie d'arrêt de la consommation si l'indication n'est plus valide.
- Au moment d'entreprendre un arrêt :
 - évaluer les attentes du patient, son degré « d'attachement » aux BZD pour aboutir à une décision partagée et évaluer les chances de réussite.
 - distinguer les situations nécessitant une stratégie particulière (22).

Schématisation de la prise en charge de l'arrêt par le médecin généraliste

Intervention brève :

Une première intervention réalisée par le médecin traitant peut être proposée, en particulier chez le patient dépendant à dose thérapeutique ou chez le sujet âgé. Cette intervention peut être proposée au patient selon deux modalités : soit information orale lors d'une consultation ou information écrite, argumentée, personnalisée, remise au patient par le médecin. Le patient sera ensuite revu au cabinet pour une consultation spécifique centrée sur les modalités d'arrêt de la BZD.

Consultation d'arrêt :

Au cours de cette consultation, plusieurs recommandations sont à évoquer au patient :

Informé le patient sur la BZD consommée : nom de la molécule concernée, ses propriétés anxiolytiques et sédatives ; présenter les risques de la consommation de BZD au long cours, en les hiérarchisant selon l'âge et l'activité du patient : troubles mnésiques, diminution des réflexes et de la concentration, risque de dépendance, risque de chutes, risque de démence,...

Ensuite il lui faudra présenter les bénéfices de l'arrêt, voire d'une simple réduction de posologie ; informer des signes pouvant apparaître pendant l'arrêt des BZD ; informer sur les alternatives non médicamenteuses existantes : relaxation, méditation... ; et enfin informer les autres médecins en charge d'une pathologie intercurrente de l'existence du sevrage.

La tenue d'un agenda de sommeil et/ou d'un calendrier de décroissance posologique (avec relevé des symptômes inhabituels) peut également être utile et proposée. Le médecin pourra impliquer dans la démarche d'arrêt l'entourage du patient ainsi que des professionnels de santé, avec le consentement du patient. Un protocole pluriprofessionnel de sevrage des BZD associant le médecin traitant prescripteur, le médecin spécialiste si présent dans le suivi de la maladie, le pharmacien, l'infirmière du patient et l'entourage peut être mis en place. Ce protocole définit le rôle de chacun des acteurs, l'utilisation des documents porteurs du message, le suivi du sevrage, le protocole de partage de l'information, le niveau des signes d'alerte et les modalités de circulation de l'information.

Suivi après l'arrêt :

Le rythme de la surveillance dépendra du patient et de la modalité de suivi choisie. Chez les patients qui ont plusieurs facteurs de risque d'échec ou syndrome de sevrage et chez lesquels l'arrêt s'avère difficile, il est recommandé de renforcer et d'adapter le protocole de suivi (appel quotidien, délivrance fractionnée en accord avec le pharmacien, suivi de l'observance à distance, etc.). Quel que soit le rythme de suivi mis en place, il est utile que le patient puisse contacter personnellement le praticien et/ou d'autres professionnels de santé.

Consultation de suivi :

Les consultations de suivi pendant la diminution de dose sont nécessaires car elles permettent d'analyser les symptômes liés à l'arrêt ou l'apparition de nouveaux symptômes, d'évaluer l'adhésion au protocole d'arrêt et d'encourager le patient à poser des questions, de rechercher une augmentation de la consommation d'alcool, tabac ou autres substances psychoactives, de moduler la réduction de posologie (récupération des comprimés non utilisés) et d'encourager le patient vis-à-vis de la diminution posologique. Si le patient trouve que la diminution est trop rapide ou s'il a des symptômes liés à l'arrêt, le prescripteur doit ralentir le rythme de réduction posologique ou allonger la durée des paliers posologiques. Si les signes sont trop importants, il faut revenir à la posologie précédente. Un accompagnement psychologique de soutien par le médecin traitant ou un autre professionnel (psychiatre, psychologue, addictologue,...) peut être nécessaire, en particulier dans certains cas : troubles anxieux, dépressifs, facteurs de stress importants, arrêt réalisé sur une longue période.

Surveillance après l'arrêt :

À court terme, pour les patients qui ont réussi à arrêter une BZD, une consultation de suivi au cours des 3 à 7 jours après la dernière prise est à proposer afin d'évaluer les symptômes liés à l'arrêt et d'informer sur les effets rebonds d'insomnie et/ou d'anxiété. Il est

recommandé de proposer au patient de ramener les autres boîtes de BZD qu'il possède à son pharmacien d'officine afin de le dissuader d'une quelconque reprise.

À moyen terme, un suivi est à proposer, surtout durant les 6 premiers mois qui suivent l'arrêt car c'est la période la plus à risque de rechute. Il est utile que le patient ait la possibilité d'avoir un contact téléphonique avec son médecin (23).

2. Consommation

a. Française

Selon les sources les plus récentes de l'ANSM liées à la consommation française des BZD :

En 2012, 11,5 millions de Français ont consommé au moins une fois une BZD parmi lesquels 7 millions une BZD anxiolytique, 4,2 millions une BZD hypnotique et 0,3 million du clonazépam.

22 % des consommateurs ont recours à deux BZD simultanément.

131 millions de boîtes de BZD ont été vendues en 2012 contre 134 millions en 2010.

64,2 % des consommateurs sont des femmes et l'âge médian des consommateurs est de 56 ans.

Environ un tiers des femmes de plus de 65 ans consomment une BZD anxiolytique et 18 % une BZD hypnotique.

Près de 90 % des prescriptions de BZD proviennent de prescripteurs libéraux dont la plupart sont des généralistes.

Entre 2007 et 2012, le nombre d'utilisateurs réguliers des BZD anxiolytiques est stable, celui des BZD hypnotiques a augmenté de 4,8 %.

Le nombre d'utilisateurs de clonazépam a diminué de 68 % entre 2011 et 2012.

Le temps d'utilisation annuel des BZD anxiolytiques est proche de 5 mois, celui des BZD hypnotiques est proche de 3,9 mois par an. Ce temps est plus élevé chez les plus de 65 ans.

Environ 16 % des consommateurs d'anxiolytiques et 17 % des consommateurs

d'hypnotiques consomment leur traitement sans l'interrompre (délai entre 2 délivrances inférieur à 64 jours).

Environ 20 % des effets indésirables graves rapportés avec les BZD sont des affections du SNC (sommolence, coma et perte de conscience) et environ 15 % des affections psychiatriques (état confusionnel, agitation, désorientation...).

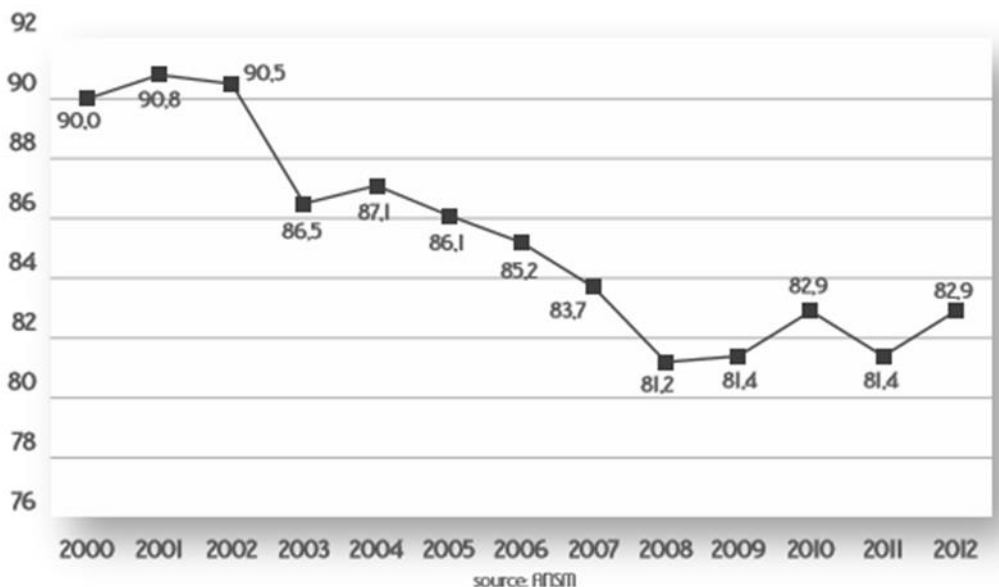


Figure 3 : Consommation totale de benzodiazépines et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j) (24)

La consommation de BZD a globalement diminué depuis 2000. Toutefois, depuis 2008, cette tendance à la baisse paraît interrompue et l'on observe, en 2010 comme en 2012, une reprise de la consommation. Ainsi en 2012, la consommation globale de BZD a augmenté en raison de la progression de la consommation d'anxiolytiques et d'hypnotiques. Ceci malgré la baisse importante de la consommation de clonazépam lié aux restrictions sur cette molécule et au retrait du marché du tétrazépam.

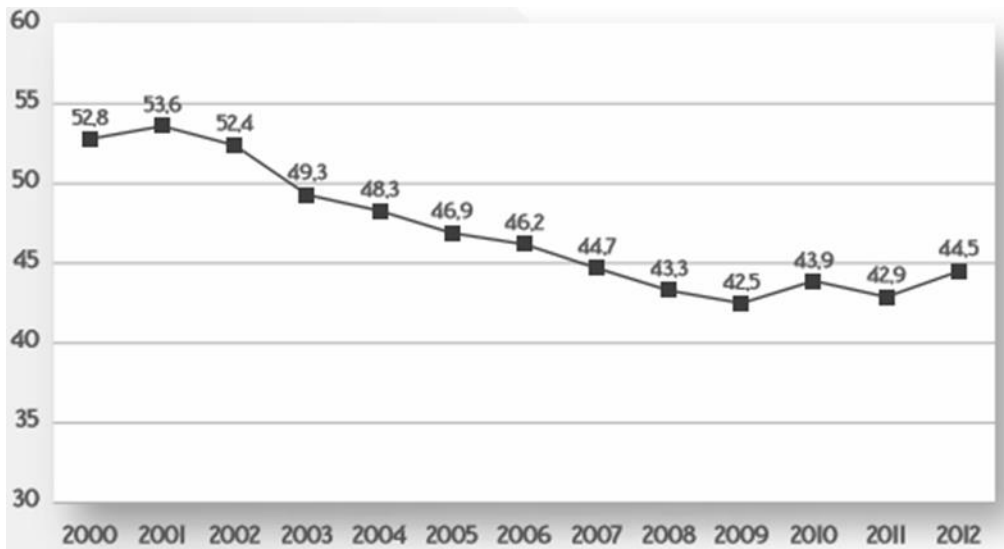


Figure 5 : Consommation de benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j) (24)

La consommation des BZD utilisées comme anxiolytiques a globalement diminué depuis 2000. Cependant, cette baisse semble interrompue en 2010 où l'on observe une reprise de la consommation. Les résultats de 2012 confirment cette évolution. Cette augmentation de la consommation ne peut pas être imputée à un report des prescriptions d'une autre classe d'anxiolytiques (carbammates par exemple) vers les BZD. En effet, la consommation d'anxiolytiques toutes familles confondues a augmenté en 2010 comme en 2012. Parmi les onze molécules anxiolytiques utilisées en France en 2012, trois d'entre elles (le lorazépam, le bromazépam et l'alprazolam) représentaient 58 % de la consommation des BZD anxiolytiques. L'usage hospitalier demeure limité et représentait 6,9 % de la consommation totale en 2012.

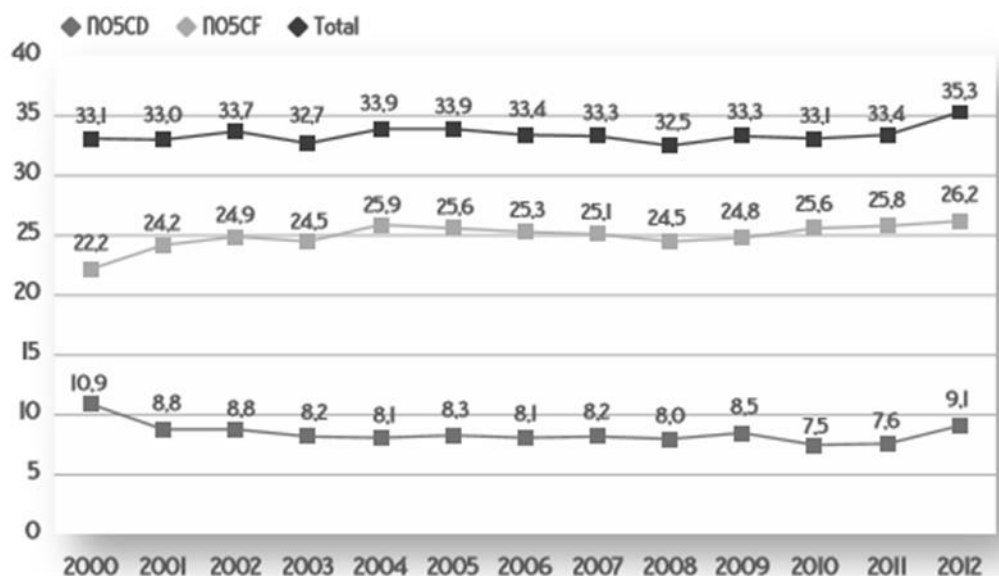
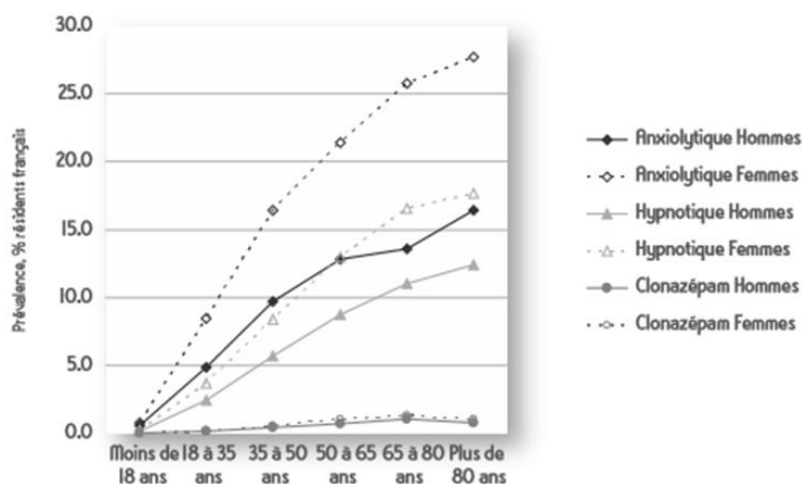


Figure 6 : Consommation de benzodiazépines hypnotiques et apparentées de 2000 à 2012 (DDJ/1 000 hab/j) - (N05CD : benzodiazépines hypnotiques, N05CF : zopiclone et zolpidem) (24)

La diminution progressive de la consommation des BZD hypnotiques (N05CD) dues aux différentes restrictions a eu pour impact un large report sur des substances apparentées aux BZD (N05CF), entraînant une stabilité globale, cependant orientée à la hausse depuis quelques années. Le niveau global de cette consommation peut apparaître d'autant plus élevé que la prescription de ces médicaments est limitée à quatre semaines, alors que celle des anxiolytiques est limitée à douze semaines. La part de la consommation hospitalière était, en 2012, de 7,2 %. Deux molécules, le zopiclone (IMOVANE®) et le zolpidem (STILNOX®), sont très largement utilisées et représentent les trois quarts de la consommation française.



Le nombre de sujets est extrapolé à la population française (hors Mayotte) 2012 (Données Insee)

Figure 7 : Prévalence d'utilisation d'un traitement par benzodiazépine en 2012 (24)

Dans la population française de plus de 65 ans, près d'un tiers des femmes consomme une BZD anxiolytique en 2012 et 18 % une BZD hypnotique. Chez les hommes, 16 % consomment une BZD anxiolytique et 11 % une BZD hypnotique. Pour le clonazépam, la consommation est identique chez les hommes et les femmes et représente environ 1 %.

Donc la consommation des BZD est majoritairement féminine avec pour indication le traitement d'un état anxieux (24).

b. Européenne

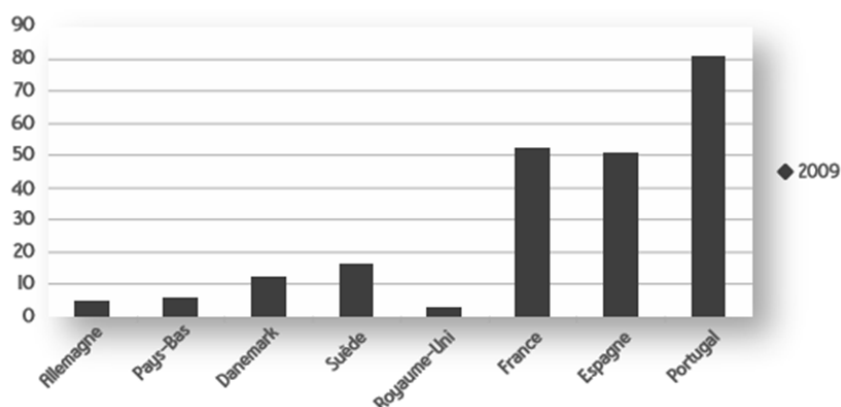


Figure 8 : Niveaux de consommation des anxiolytiques (N05B) dans certains pays européens, en DDJ/1 000 hab/J en 2009 (24)

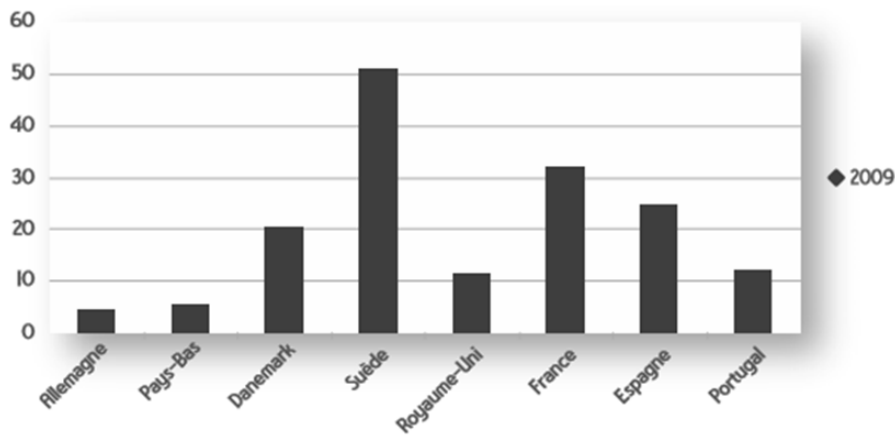


Figure 9 : Niveaux de consommation des hypnotiques (N05C) dans certains pays européens, en DDJ/1 000 hab/J en 2009 (24)

Quelle que soit la classe thérapeutique étudiée, peu de données internationales sont aisément accessibles et, lorsqu'elles sont disponibles, ces données peuvent différer d'une source à l'autre et sont hétérogènes. Il peut s'agir des données de vente, des données statistiques provenant des organismes payeurs (systèmes nationaux d'assurance maladie) ou bien de données de délivrance par les pharmacies. Les données de remboursement peuvent conduire à une sous-estimation de la consommation réelle. L'amplitude des erreurs liées à l'utilisation de sources de données différentes est difficile à estimer. Les résultats sont par conséquent à interpréter avec précaution. Deux pays voisins de la France sont absents des données présentées : la Belgique et l'Italie. La consommation des médicaments en Belgique est estimée à partir des données de remboursement ; or, les anxiolytiques et les hypnotiques ne sont pas remboursables dans ce pays. En Italie, les données ne sont pas publiées. Par ailleurs, les données disponibles concernent l'ensemble des hypnotiques et des anxiolytiques, qu'il s'agisse de BZD ou d'autres classes pharmacologiques (sédatifs pour les hypnotiques par exemple).

Parmi les pays étudiés, la France était le deuxième pays consommateur d'anxiolytiques (après le Portugal et suivi de près par l'Espagne) et d'hypnotiques (après la Suède) en 2009 (24).

III. Dépendance aux BZD et Sevrage

1. Dépendance

a. Définition

La 10^{ème} Révision de la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes (CIM-10) définit le syndrome de dépendance (25) comme un ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.

La description de la dépendance telle qu'elle est donnée par la CIM-10 est applicable à l'ensemble des catégories de substances psychoactives; néanmoins, les symptômes de dépendance varient selon les substances.

Le terme générique de «dépendance» se rapporte à des éléments aussi bien physiques que psychologiques. La notion de dépendance psychologique ou psychique fait référence à la consommation de substances psychoactives dont l'alcool, tandis que la dépendance physiologique ou physique concerne la tolérance et les symptômes de sevrage.

Description clinique CIM-10 :

La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit).

Au cours des rechutes, c'est-à-dire après une période d'abstinence, le syndrome de dépendance peut se réinstaller beaucoup plus rapidement qu'initialement.

Critères diagnostiques pour la recherche CIM-10 :

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 12 mois:

- désir puissant ou compulsif d'utiliser une substance psychoactive;

- 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 quantité 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;
- 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;
- 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;
- 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;
- poursuite de la consommation de la substance psychoactive 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.

b. Epidémiologie

En France la prévalence de la dépendance aux médicaments psychotropes est inconnue.

Il est important de rappeler que tous les médicaments psychotropes n'entraînent pas forcément une dépendance.

En France, aucune donnée n'existe sur la prévalence de la dépendance en population générale. Seule une approche indirecte via la durée des consommations chroniques permet de révéler différentes situations de dépendance aux médicaments psychotropes.

- En population générale selon les données disponibles aux Etats-Unis et au Canada, 1 à 2 % de la population nord-américaine est dépendante aux médicaments psychotropes.

- Dans la population de sujets atteints de troubles psychiatriques suivie en médecine générale, une étude en France montre qu'une personne sur 2 serait dépendante aux BZD.

- La dépendance à certains médicaments psychotropes (par exemple : BZD ou analgésiques opiacés, qui sont les plus concernés) impliquent les mêmes circuits neurologiques que ceux de la dépendance, activés par des substances susceptibles d'abus telles que alcool, la cocaïne ou l'héroïne.

Une exposition antérieure aux drogues licites ou illicites peut augmenter le risque de dépendance aux médicaments psychotropes (26).

Une étude dans une communauté du Québec (Canada) a tenté d'examiner les associations entre la dépendance aux BZD, les troubles anxieux et la dépression dans un échantillon représentatif de 707 personnes âgées de 65 ans et plus. Les aînés ont consommé une dose quotidienne moyenne de 6,1 à 7,6 mg équivalents de diazépam pour une période moyenne de 205 ± 130 jours par an. La prévalence de la dépendance aux BZD a été estimée à 9,5 %. Cette dépendance augmente le risque de dépression mineure pour le sexe féminin. Entre autres, la proportion d'aînés qui développent une dépendance est importante.

Cette étude ne s'applique malheureusement qu'à un petit échantillon d'un âge bien précis, incluant de ce fait un biais de sélection, mais aurait le mérite d'être renouvelée à une échelle beaucoup plus importante et sur une population non ciblée (27).

c. Clinique

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

- Psychologique : la personne a la conviction que le médicament lui est nécessaire pour se sentir bien.

- Physique : la personne a des symptômes physiques de sevrage lorsqu'il essaye d'arrêter le médicament.

Concernant les BZD il s'agit davantage de dépendance psychologique. Ce rapport médicament = bien être, non médicament = souffrance est la base de la prolongation

superflue de nombreux traitements. La prise médicamenteuse devient tel un rituel nécessaire au bien être de l'individu.

La dépendance physique est plus rare : en cas d'arrêt trop brusque du traitement, le patient peut présenter des réactions d'angoisse soudaines et intenses, crises convulsives, confusion, tremblements, hyperesthésie avec intolérance majeure au son voire même délire et hallucinations (28).

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

- Ils ont absorbé des BZD prescrites en doses "thérapeutiques" (généralement faibles) pendant des mois ou des années.
- Ils ont éprouvé graduellement "le besoin" d'absorber des BZD afin de poursuivre des activités quotidiennes normales.
- Ils ont continué d'absorber des BZD bien que le but à l'origine de la prescription ait disparu.
- Ils éprouvent de la difficulté à arrêter l'absorption de la drogue ou d'en réduire le dosage à cause des symptômes de sevrage.
- S'ils utilisent une BZD à courte demi-vie, ils développent des symptômes d'anxiété entre les doses ou éprouvent une envie pressante pour la dose suivante.
- Ils contactent leur médecin afin d'obtenir des ordonnances répétées.
- Ils deviennent anxieux si l'ordonnance renouvelée n'est pas préparée assez rapidement. Ils peuvent transporter leurs comprimés tout le temps et prendre une dose supplémentaire au besoin, avant un événement troublant anticipé ou une nuit passée hors de leur domicile.
- Ils peuvent avoir augmenté leur dose depuis leur première ordonnance médicale avec ou sans l'accord du prescripteur.

Ils peuvent présenter des symptômes d'anxiété, de panique, d'agoraphobie, d'insomnie et une augmentation des symptômes physiques malgré l'absorption continue de BZD (29).

d. Facteurs favorisants

Les facteurs favorisants (30) d'importance majeure de la pharmacodépendance aux BZD sont :

- La durée prolongée du traitement.
- Les doses supratherapeutiques journalières utilisées.

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

- La puissance de la molécule caractérisée par son affinité envers ses récepteurs : les molécules avec une trop forte affinité entraîneront plus aisément des problèmes de dépendance.
- La demi-vie d'élimination plasmatique (31) : plus la demi-vie sera élevée plus les effets de sevrage seront retardés (annexe 4).
- La vitesse d'apparition de l'effet thérapeutique après prise orale : les molécules absorbées rapidement procurent beaucoup plus souvent un effet « flash » inducteur de toxicomanie.

2. Sevrage

a. Définition

Le sevrage est défini comme un ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable. Ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome (32) peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. Le syndrome de sevrage est l'un des indicateurs d'un syndrome de dépendance. Il s'agit également de la caractéristique essentielle de la «dépendance», sous son acception psychopharmacologique plus limitée. En règle générale, les caractéristiques d'un syndrome de sevrage sont à l'opposé de celles d'une intoxication aiguë.

L'installation et l'évolution du syndrome de sevrage sont limitées dans le temps et dépendent de la nature et de la dose de la substance consommée immédiatement avant l'arrêt ou la réduction de la consommation. Le syndrome de sevrage peut se compliquer de convulsions.

Critères diagnostiques pour la recherche CIM-10 :

Le syndrome de sevrage peut faire partie du syndrome de dépendance, diagnostic qui doit également être évoqué.

On doit faire un diagnostic principal de syndrome de sevrage quand celui-ci est à l'origine de la consultation ou de l'hospitalisation et quand il est assez sévère pour nécessiter un traitement médical.

Les symptômes physiques varient d'une substance à l'autre. La présence de symptômes psychologiques est courante dans les syndromes de sevrage (il s'agit habituellement de symptômes anxieux ou dépressifs, ou de troubles du sommeil). Le sujet signale souvent un soulagement des symptômes de sevrage quand il reprend la substance.

On doit savoir que des symptômes de sevrage peuvent être induits par un conditionnement à certains stimuli, en l'absence d'une consommation récente de la substance.

b. Clinique

Il est important d'informer le patient des symptômes de sevrage (annexe 5) pendant la réduction progressive de la posologie de la BZD. Les symptômes les plus souvent relevés sont anxiété, nervosité, insomnie, tremblement, irritabilité, fatigue... c'est-à-dire les causes pour lesquels un traitement par BZD a été instauré antérieurement, c'est pourquoi le risque de rechute est très fréquent (36).

Souvent les patients ont déjà tenté d'arrêter leur médicament. Il est important d'identifier les divers facteurs qui expliquent l'échec de ces tentatives de sevrage (34). La mise en lumière de ces facteurs permet de rassurer les patients qui anticipent souvent la réapparition des effets indésirables pouvant conduire à un nouvel échec. Il n'est pas rare que l'échec antérieur soit lié à un sevrage trop rapide. Les effets indésirables les plus désagréables et parfois même dangereux sont ceux observés durant les jours qui suivent une diminution importante de la dose ou l'arrêt complet du médicament, notamment l'anxiété rebond, l'insomnie rebond et les convulsions liées principalement à l'arrêt brusque de la médication (35,37).

c. Conduite à adopter

L'arrêt doit toujours être progressif. Pendant la réduction des doses, le médecin programmera des consultations de suivi lui permettant :

- d'analyser les symptômes liés à l'arrêt ou d'autres symptômes nouveaux
- d'évaluer l'adhésion au protocole d'arrêt
- d'encourager le patient à poser des questions
- de rechercher une augmentation de la consommation d'alcool, de tabac ou d'autres substances psychoactives pendant la phase d'arrêt
- de vérifier la réduction de la posologie (en demandant par exemple au patient d'apporter les comprimés non utilisés)
- d'encourager le patient à poursuivre sa démarche de diminution posologique.

Si des signes cliniques sans gravité surviennent : revenir au palier posologique antérieur, puis réduire plus progressivement.

Si les signes cliniques sont plus sévères ou persistent : une réévaluation du diagnostic s'impose pour une prise en charge spécifique (dépression, troubles anxieux, insomnie avérée, ...).

Si le patient a des signes graves de syndrome de sevrage aux BZD (confusion, hallucinations, troubles de vigilance, convulsions, coma), il doit être hospitalisé pour traitement symptomatique.

Il convient de prévoir un accompagnement psychologique de soutien chez certains patients (troubles anxieux, dépressifs ou facteurs de stress importants), lorsque l'arrêt est réalisé sur une période prolongée.

Après l'arrêt des BZD, le médecin programmera une consultation de suivi dans les 3 à 7 jours après la dernière prise (annexe 6) afin de vérifier l'absence de symptômes liés à l'arrêt et informer son patient sur le risque de rebond de l'insomnie et/ou de l'anxiété (nature, explication de l'origine, durée potentielle).

Le médecin rappellera à son patient qu'en dehors des consultations, il peut se rapprocher de son pharmacien qui peut aussi l'aider dans son sevrage (38).

3. Prévention

a. Prévention primaire

i. Prescription

En premier lieu, il semble possible d'agir sur la prescription des BZD avec des règles bien précises encadrées par les agences sanitaires du médicament.

Règles de bon usage des BZD (39) :

- la prescription des BZD à visée anxiolytique et hypnotique ne doit être envisagée qu'après échec des approches non médicamenteuses. La première prescription chez un patient est une prescription à risque qui peut entraîner le patient dans un processus de consommation de longue durée alors que l'effet thérapeutique sera épuisé.
- cette prescription doit être la plus courte possible et ne doit pas dépasser les durées préconisées dans le cadre de l'AMM.
- cette prescription doit être régulièrement réévaluée quant à son efficacité et ses effets indésirables.
- le patient doit être informé des risques liés à cette consommation et accompagné dans l'arrêt de sa consommation dont on sait qu'il peut être difficile quand la dépendance est installée.

Il est bon de rappeler que les BZD ont démontré leur utilité thérapeutique en particulier en tant qu'anxiolytique et hypnotique lorsqu'elles sont correctement utilisées.

Encadrement et sécurisation de la prescription et de la délivrance :

Afin de limiter le mésusage, la durée maximale de prescription est limitée à 12 semaines pour les anxiolytiques et 4 semaines pour les hypnotiques. Depuis 2012, la prescription de clonazépam a été restreinte aux neurologues et/ou pédiatres afin de limiter le mésusage important de cette molécule. De même, la prescription sur ordonnances sécurisées a été rendue obligatoire pour certaines BZD (Rivotril®, Rohypnol®, Tranxène®).

Sécurisation de la prescription :

L'extension de la prescription sur ordonnances sécurisées pour l'ensemble des BZD est envisagée. Les résultats de l'enquête réalisée auprès des professionnels de santé concernant l'acceptabilité de la prescription sur ordonnance sécurisée des BZD qui seront communiqués à l'ANSM permettront d'évaluer la pertinence de cette mesure dans un futur à venir.

Concernant la prescription de BZD à l'hôpital, une analyse de 6511 ordonnances (40) a notamment mis en évidence que la prescription de zolpidem ou zopiclone seuls, sans association à une BZD, est majoritaire (77,5 % des ordonnances en moyenne) jusqu'en 2010. Puis elle diminue fortement (plus que 38 % en 2013) et elle est inférieure à celle de BZD seule pendant les 3 années suivantes. Parallèlement, le nombre total d'ordonnances dans cet hôpital est en constante augmentation. L'association de BZD et d'apparentés sur une même ordonnance reste peu courante, dans 2 % des prescriptions en moyenne, mais la prise des deux médicaments se situe le soir dans 91 % des cas.

L'étude montre une diminution de prescription d'hypnotiques apparentés aux BZD, allant de pair avec les mises en garde sur leurs effets indésirables et aux actions des agences sanitaires. Leur association en soirée à des BZD reste présente et une étude prospective auprès des prescripteurs pour connaître leur choix d'alternative thérapeutique est nécessaire.

Du point de vue de la sécurité sociale, en janvier 2009, 500 904 bénéficiaires âgés de 70 ans ou plus ont été identifiés dans la base de remboursement du régime général de l'Assurance maladie de la région PACA (41) dont 60,8 % de femmes et 52,1 % pris en charge au titre d'une ALD. Parmi les prescriptions potentiellement inadaptées étudiées, on a relevé les traitements au long cours par BZD à 21,5 %, et la prescription de BZD à demi-vie longue à 14,9 %, qui occupaient respectivement la 2ème et 3ème place de ce classement. Globalement, les prévalences augmentaient significativement avec l'âge, étaient plus élevées chez les femmes et chez les personnes en ALD.

Les résultats de l'étude confirment que les prescriptions potentiellement inadaptées touchent un nombre important de personnes âgées. Ils suggèrent que les données de remboursements de l'Assurance maladie pourraient être utilisées dans certains domaines de prescription pour construire des indicateurs de suivi dans le temps des prescriptions potentiellement inadaptées au niveau populationnel, sous réserve de la prise en compte de certaines limites.

ii. Prescripteurs

Il semble nécessaire d'analyser les stratégies mises en place auprès des prescripteurs, leur permettant de mener au mieux leurs patients contre les effets de tolérance et sevrage des BZD.

Il est donc primordial de respecter les indications et anticiper l'arrêt des BZD :

Il est recommandé de réserver la prescription de BZD ou de médicaments apparentés aux indications validées et de respecter les durées de prescription prévues par l'AMM.

Dès l'instauration d'un traitement, le médecin doit expliquer au patient la durée du traitement, les risques liés au traitement, notamment du risque de dépendance et ses modalités d'arrêt du fait de ces risques.

Il est recommandé de s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt lors de toute demande de renouvellement du traitement.

Chez tout patient traité quotidiennement depuis plus de 30 jours, le médecin doit proposer une stratégie d'arrêt de la consommation de BZD ou de médicaments apparentés afin d'anticiper les effets indésirables liés à leur consommation prolongée.

Ensuite le médecin doit évaluer la dépendance du patient et préparer l'arrêt :

Les personnes sont considérées comme en capacité d'entreprendre un arrêt des BZD si elles le souhaitent, sont conciliantes et motivées, ont un support social adéquat (insertion sociale,

présence d'un environnement aidant), n'ont pas d'antécédents de complications à l'arrêt de médicaments, et peuvent être régulièrement revues.

Il est nécessaire de faire comprendre au patient qu'il est l'acteur du processus d'arrêt, en particulier sur le choix du rythme qui lui convient, l'arrêt ne sera envisageable qu'après accord personnel du patient. L'arrêt peut prendre de 3 mois à un an, ou plus si nécessaire.

Au moment d'entreprendre un arrêt, il convient :

D'évaluer les attentes du patient, son degré « d'attachement » aux BZD, pour aboutir à une décision partagée et évaluer les facteurs pronostiques. Le médecin peut s'appuyer sur les items du questionnaire ECAB (échelle cognitive d'attachement aux BZD). De plus il semble important de distinguer les situations nécessitant une stratégie particulière (dépression, consommation chronique ou excessive, usagers de drogues, etc.).

Si la proposition d'arrêt des BZD n'est pas acceptée par le patient, il est recommandé de renouveler l'information lors d'une consultation ultérieure.

Quelle que soit la stratégie choisie, avec ou sans prise en charge spécialisée, l'arrêt doit toujours être progressif, sur une durée de quelques semaines (4 à 10 semaines le plus souvent) à plusieurs mois (consommations de longue durée, posologies élevées).

L'objectif final est l'arrêt de la consommation de BZD. Cependant, diminuer la posologie est déjà un résultat favorable (42).

Pour maximiser les avantages et minimiser les risques de l'utilisation de médicament psychotropes dans la population âgée, les médecins doivent être au courant de la fréquence, la dépendance et la preuve d'effets indésirables graves de l'utilisation de BZD et les symptômes de sevrage dus à l'arrêt ou diminution de la posologie de la molécule. On recommande que les médicaments psychotropes soient prescrits avec prudence, afin d'équilibrer le rapport bénéfice/risque. Ils doivent être utilisés à faible dose et pendant des périodes courtes, tout en évaluant soigneusement et continuellement les indications et le besoin pour le patient. Les indications pour les BZD à long terme doivent être soigneusement évaluées et les interventions de retrait devraient être envisagées aux utilisateurs à long terme éprouvant les effets indésirables de ces médicaments (43).

Aux Etats-Unis :

Le nombre de surdosage aux BZD continue de causer un taux de morbi-mortalité important. Les diverses sources de prescripteurs ainsi que le phénomène de « doctor shopping » (le fait d'obtenir des ordonnances de prescripteurs multiples) contribue à augmenter ce problème. 5659 patients et 1448 prescripteurs ont été inclus dans cette étude. Parmi ceux-ci, 1028 patients (18,2 %) ont reçu diverses prescriptions de BZD, impliquant 445 prescripteurs (30,7 %). Les patients qui allaient voir fréquemment les mêmes prescripteurs avaient un risque plus élevé de chevauchement de BZD; la densité de soin médiane était 8,1 pour les patients à chevauchement de BZD et 10,1 pour ceux qui ne le pratiquaient pas. Les prescripteurs possédant une plus large clientèle de patients et collaborateurs étaient moins enclins à co-prescrire le chevauchement de BZD. Ces découvertes démontrent l'importance de cohésion d'équipe de soin dans la prescription de substances contrôlées. En outre, cet article illustre le potentiel du réseau de fournisseur comme un outil de surveillance pour détecter et empêcher les événements défavorables qui pourraient surgir en raison de la fragmentation de soin (44).

Spécificité française :

Les médecins généralistes français ont été inscrits dans un nouveau système de paiement en janvier 2012. Dans le cadre d'un accord national avec le Ministère de la Santé national français, on a demandé aux médecins de diminuer le nombre de patients qui ont continué leur traitement de BZD 12 semaines après son initiation et de diminuer la proportion de patients âgée de plus de 65 ans à qui ont été prescrit des BZD à longue demi-vie. En retour, les médecins pourraient percevoir une prime supplémentaire de 490 euros par an. Cette étude rapporte l'évolution des pratiques de prescription de correspondance de médecins français pendant cette période quant aux patients à qui a été prescrits une BZD pour la première fois.

Au total, 41 436 et 42 042 patients ont commencé un traitement par BZD respectivement en 2011 et 2012. Un total de 18,97 % de patients a continué.

Malgré la stratégie de prime mis en place, le nombre de BZD à courte demi-vie prescrit a augmenté entre 2011 et 2012 et le nombre de BZD à longue demi-vie est resté inchangé. La réduction de la proportion de BZD à longue demi-vie des prescriptions pourrait être contre-productive parce que la prescription BZD à courte demi-vie a été associée à un taux plus élevé de poursuite de traitement au-delà de la durée recommandée (45).

L'un des problèmes majeure est l'utilisation des BZD à demi-vie longue ($t_{1/2} > 20h$) qui sont considérées comme inappropriées chez les sujets âgés, du fait d'un sur-risque iatrogénique. Elles sont pourtant très prescrites dans cette population. Sur les 2 millions de Français de plus de 65 ans consommant de façon chronique des BZD en 2007, la moitié se voit prescrire des BZD à demi-vie longue, y compris après 85 ans. Cela corrobore les estimations françaises et européennes de 10% de sujets âgés exposés. Une étude française a montré que 66% des patients arrivant en court séjour gériatrique avaient au moins un médicament inapproprié lors de l'admission : les BZD de longue demi-vie étaient au premier plan. En plus des effets secondaires « classiques » des BZD (troubles cognitifs, troubles psychomoteurs et du comportement, accidents de la route, perte d'autonomie), les BZD à demi vie longue seraient encore plus à risque de chutes traumatiques et majore le risque de fractures de hanches, notamment à forte dose et au long cours.

La révision des prescriptions des BZD à demi vie longue doit en premier lieu conduire à réinterroger les diagnostics à l'origine de la prescription et étudier l'ensemble des alternatives non médicamenteuses. Il est recommandé d'envisager un sevrage chez tout sujet âgé prenant une BZD de manière chronique. Des mesures simples de sensibilisation peuvent réduire le taux de prescription, et le sevrage est généralement réalisable avec un taux de réussite élevé, pouvant améliorer la qualité du sommeil et les performances cognitives. Les prescriptions de BZD considérées comme appropriées doivent être argumentées au regard d'une évaluation de la balance bénéfice/risque prenant en compte les connaissances récentes sur les effets délétères des psychotropes, en particulier chez le sujet âgé. En cas de confirmation de l'indication de BZD, la prescription d'une BZD à demi-vie courte est préférable (46).

iii. Pharmaciens

En pharmacie de ville :

Une étude portant sur 181 patients traités par BZD a été effectuée en pharmacie officinale afin d'examiner la convenance de prescription de BZD pour l'insomnie et explorer le rôle que les pharmaciens pourraient avoir dans le contrôle de prescriptions inadaptées.

Environ la moitié des personnes interrogées était traitée pour des problèmes d'insomnie et 62 % était âgée (moyenne d'âge 68 ans, sur une gamme de 27-93 ans). Cinquante-deux patients (64 %) étaient sur un traitement à long terme (> 3 ans) tandis que pour treize patients (16 %) la durée de traitement était comprise entre 1 et 3 ans. Trente-trois patients étaient en faveur de l'arrêt des BZD mais dans tous les cas cela a échoué. Cette enquête (de vue générale) dans les pharmacies communautaires permet d'obtenir des informations sur une mauvaise communication avec les personnes souffrant d'insomnie et une utilisation inadaptée des BZD. L'adhésion la plus stricte aux recommandations est essentielle pour une utilisation rationnelle de BZD hypnotique. Malheureusement cette enquête se limite à un faible nombre de cas avec une tranche d'âge bien précise (47).

En Irlande, une étude sur les pharmaciens quant à leur rôle dans la délivrance des BZD et les conseils adaptés a été faite.

Cette étude est limitée concernant le rôle des pharmaciens communautaires dans la délivrance de BZD du fait d'un nombre de participants trop faible. Les découvertes indiquent le besoin de revisiter les directives existantes sur les BZD pour améliorer le savoir des pharmaciens concernant la prescription à long terme. Le manque apparent de participation active des pharmaciens dans des rôles et des activités s'étend au-delà de la dispensation simple de médicaments et doit être mis en avant. Étant donné que la plupart des pharmaciens rencontrent des prescriptions de BZD au moins une fois par jour en pratique, ils sont bien placés pour promouvoir une utilisation appropriée de BZD. Dans cette étude, les pharmaciens ont exprimé le désir d'étendre leur rôle existant en accompagnant leurs patients qui tentent d'arrêter des BZD sur un long terme. Des recherches plus approfondies

sont nécessaires pour explorer les barrières limitant le rôle des pharmaciens afin de faciliter les pharmaciens voulant aider les patients dans le bon usage des BZD à long terme (48).

En pharmacie hospitalière :

En France, dans le milieu hospitalier, une étude a été menée sur l'analyse de prescriptions de BZD. Parmi les 40 prescriptions, 62,5 % contenaient au moins une BZD. Vingt prescriptions (50 %) ont entraîné 35 opinions pharmaceutiques (OP) : 17 (49 %) portaient sur la posologie de l'hypnotique à réduire de moitié, 9 (25 %) sur l'association de deux BZD, 8 (23 %) sur les BZD à demi-vie longue à éviter et enfin 1 (3 %) sur une posologie dépassée de BZD. Sur les 35 OP relevées, 12 ont été prises en compte par le prescripteur (34 %).

Cette cartographie met en évidence que la moitié des prescriptions de BZD et apparentées chez le sujet âgé sont inadaptées bien qu'il s'agisse d'un hôpital psychiatrique. Suite à cette étude, l'établissement a choisi de mettre en place une évaluation des pratiques professionnelles sur les prescriptions de BZD chez les personnes âgées et des indicateurs qui seront intégrés dans la certification prévue fin 2015 (49).

Dans un CHU de France, parmi les 70 849 prescriptions analysées, 7073 ont donné lieu à des interventions pharmaceutiques avec notamment : surdosages avec trois principes actifs (zopiclone, zolpidem et paracétamol) qui ont représenté plus de 10 % de l'ensemble des interventions réalisées.

Les problèmes médicamenteux potentiellement liés à l'informatisation de la prescription (5,1 %) sont apparus comme un phénomène émergent.

Ces résultats doivent servir à l'évolution des politiques de prescription à l'hôpital. Ils incitent à être attentif lors du déploiement de l'informatisation de la prescription. Ils peuvent aussi inviter à revoir le contenu des programmes de formation initiale et continue des professionnels de santé (50).

b. Prévention secondaire

i. Thérapie psychologique

Des difficultés observées lors du sevrage des BZD font en sorte que la majorité des patients n'arrive pas à cesser leur traitement lorsqu'un arrêt est indiqué, ou sinon elle reprend leur traitement dans les semaines suivant la cessation. Barter et Cormack (1996) soulignent notamment que plus de 50 % des patients utilisant une BZD pendant plusieurs années aimeraient arrêter leur prise de psychotropes, mais se sentent incapables de le faire. Plusieurs chercheurs ont tenté de vérifier si l'ajout d'une intervention psychologique cognitivo-comportementale aux procédures de sevrage usuelles faciliterait l'arrêt des BZD. L'objectif consiste à faire une recension et une analyse approfondie de ces études afin d'avoir une idée plus juste de l'apport de la thérapie cognitivo-comportementale dans la diminution du dosage et dans le but d'un arrêt complet de la prise médicamenteuse. Les éléments observés approuvent l'utilité de la thérapie dans le sevrage des BZD. En plus de favoriser l'arrêt complet de la prise médicamenteuse et l'abstinence à long terme, les composantes spécifiques de la thérapie cognitivo-comportementale permettent d'améliorer la condition psychologique des patients (51).

ii. Suivi épidémiologique

Le système épidémiologique développé actuellement permet d'étudier l'utilisation des psychotropes dans leur globalité et les phénomènes minoritaires d'abus. Cette démarche facilite la mise en place de la classification de déviance, à différencier suivant des groupes sociaux bien définis par rapport aux produits choisis et aux modes d'usages. Pour la toxicomanie, en l'absence de registre des sujets traités, il importe de développer un ensemble d'indicateurs qui autorisent un suivi épidémiologique des sujets concernés : connaissance psychosociale des populations, diagnostic des infections et repérage des nouveaux besoins au niveau des prises en charge et des accompagnements. Une recherche en épidémiologie clinique et la méthode d'analyse typologique servent de base à

l'évaluation des actions entreprises : groupes différenciés dont l'évolution peut être appréciée en fonction des différentes interventions sociales et médicales effectuées (52).

Depuis quelques années, suites aux problèmes inquiétants concernant la famille des BZD, de nombreuses études épidémiologiques visant à étudier leurs différents modes d'usage existent et sont réactualisées d'années en années :

OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) est une étude pharmacoépidémiologique transversale, annuelle (mois d'octobre) et nationale depuis 1995. Elle permet de recueillir, grâce à un réseau de structures spécialisées dans la prise en charge des addictions, des informations sur les modalités de consommation des substances psychoactives prises durant la semaine précédant l'enquête (ou l'incarcération pour les centres en milieu carcéral) par les patients présentant un abus, une dépendance, ou sous traitement de substitution aux opiacés. L'enquête OPPIDUM permet de mettre en évidence des spécificités par type de structure spécialisée (CSAPA, CAARUD et structure en milieu carcéral).

En 2014, 175 centres d'enquête répartis dans 62 départements ou collectivités territoriales d'outre-mer, ont inclus 4969 sujets (53).

Depuis 1992, l'INPES enquête tous les 5 ans sur un échantillonnage représentatif de la population de 15 à 85 ans sur les attitudes et comportement en santé (Beck, 2011). Sont explorées de près les comportements à risque, principalement la consommation de psychotropes licites et illicites. D'autres enquêtes sont notamment effectuées dans des populations ciblées comme les élèves en milieu scolaire (enquête ESPAD, HBSC, ESCAPAD). Après une 1ère enquête réalisée en 1993 en milieu scolaire sur les consommations de tabac, alcool, et drogues illicites (Choquet et Ledoux, 1994), la France intègre le projet ESPAD en 1999 (Choquet et coll., 2000). Il s'agit d'une enquête quadriennale qui porte entre autres sur les habitudes de consommation de substances psychoactives comme les psychotropes. Cette étude réalisée dans 35 pays européens concerne les adolescents de 16 ans. En France l'étude s'étend aux élèves de 12 à 18 ans. L'enquête HBSC (1983) sous la responsabilité de l'OMS est reconduite tous les 4 ans (depuis 1993 en France). Elle permet de mieux anticiper

les comportements de santé des élèves de 11, 13 et 15 ans. L'enquête ESCAPAD mise en œuvre par l'OFDT depuis 2000 permet d'interroger les adolescents lors de leur « journée d'appel de préparation à la défense » donc 17 ans. Elle permet de mesurer la consommation d'une douzaine de substances psychoactives dont les psychotropes et de croiser ces résultats avec des indicateurs sociodémographiques, géographiques, scolaires et comportementaux. Il existe d'autres études ciblées chez les personnes âgées (à partir de cohorte : PAQUID, EVA), ainsi qu'en milieu de travail. De plus, des données plus récentes recensées par l'assurance maladie sur la consommation de BZD sont apparues dans un rapport de l'ANSM de 2012 (54).

iii. Publicités et campagnes

Il existe que très peu de campagnes ou de publicité permettant de faire entendre à la population les risques et dangers des BZD. Certaines recommandations écrites par des groupes d'experts sont appliquées.

Principales recommandations du groupe d'experts :

Prévention en population générale :

Sensibiliser et informer la population générale sur les risques liés à l'usage inapproprié de médicaments psychotropes par :

- des campagnes nationales d'information,
- des actions en milieu scolaire et universitaire,
- une information renforcée dans les cabinets médicaux et les pharmacies (plaquettes, affiches etc.),
- informer les patients dès la première prescription sur les risques de pharmacodépendance et les modalités d'arrêt du traitement.

Prise en charge des patients dépendants aux médicaments psychotropes :

Il semble nécessaire de favoriser le travail en réseau des différents professionnels, consultations ou structures de soins spécialisés, et l'orientation du patient selon un parcours de soins coordonné et adapté à ses besoins et à la sévérité de la dépendance (voire de la polydépendance), en particulier lorsqu'il est alcool-dépendant ou usager de drogues sous traitement de substitution (26).

Peut-être est-il possible de faire peser plus d'impact concernant les problèmes d'usages des BZD auprès de la population par des messages phares via la presse public, les réseaux sociaux, forums et internet.

IV. Toxicité et dérives d'usage

1. Toxicité

a. Intoxications

En France, les BZD constituent la première cause d'intoxication volontaire chez l'adulte avec une prévalence de l'ordre de 60 à 80 %. Une étude réalisée entre 1987 et 1995 portant sur 6 427 patients hospitalisés dans un service de réanimation montre que 81 % des patients avaient pris au moins un médicament de cette classe : le bromazépam (Lexomil®), le flunitrazépam (Rohypnol®) et le clorazépate dipotassique (Tranxene®) étant le plus souvent incriminés (55).

En l'absence d'association avec d'autres toxiques, la phase initiale de l'intoxication aiguë (56) par les BZD se traduit par des troubles du comportement avec agitation, désinhibition, agressivité et ébriété. Dans presque tous les cas, on constate une amnésie antérograde. La survenue de ces troubles est d'autant plus précoce que la molécule est dotée d'effet hypnotique (triazolam, flunitrazepam...). Dans les heures qui suivent l'intoxication, une

dépression du SNC peut apparaître avec hypotonie musculaire, obnubilation et somnolence pouvant aboutir à un état de coma calme. La dépression respiratoire est le plus souvent modérée et s'observe principalement chez l'enfant et le sujet âgé. La tachycardie et l'hypotension sont beaucoup plus rares et doivent faire penser à une association avec d'autres substances toxiques. Le pronostic d'une intoxication aiguë exclusive par les BZD est généralement favorable et rarement mortel. Cependant, la symptomatologie (57) peut être beaucoup plus sévère liée à la quantité ingérée ou en cas d'antécédents médicaux (insuffisance rénale chronique, insuffisance hépatique et surtout insuffisance respiratoire). L'association avec d'autres psychotropes (antidépresseurs, neuroleptiques, barbituriques...) ou de l'alcool, dont les effets se potentialisent entre eux, conduit généralement à l'apparition de signes d'une gravité plus marquée et engage le plus souvent le pronostic vital du patient. Chez le toxicomane, la consommation de substances opiacées naturelles (morphine, codéine), semi-synthétiques (héroïne) ou synthétiques (buprénorphine) s'accompagne souvent de la prise concomitante de BZD et en particulier de celle de Rohypnol®. Le toxicomane l'utilise en association avec l'alcool pour obtenir un état euphorique avec levée des inhibitions. Une étude récente sur six cas d'intoxications mortelles par surdosage à la buprénorphine (Subutex®) montre que le nordiazépam et/ou le flunitrazépam étaient systématiquement retrouvés à des doses thérapeutiques ou supra-thérapeutiques. La mort des patients serait liée à un effet potentialisateur de la dépression respiratoire d'origine centrale imputable aux BZD (58).

Intoxication mortelle avec l'association buprénorphine-BZD :

L'intoxication combinée de buprénorphine/BZD est très souvent retrouvée lors d'analyses toxicologiques quand la suspicion d'intoxication par buprénorphine est recherchée.

La buprénorphine (Subutex®) est utilisée depuis 1996 en France comme traitement de substitution des opiacés, à des posologies jusqu'à 40 fois supérieures à celles préconisées dans un but antalgique. Il a été rapporté un nouveau cas de décès imputable à ce traitement. Cette association est retrouvée 18 fois sur les 20 cas mortels français attribués au cocktail BZD-buprénorphine, d'après les rapports de l'institut médico-légal de Strasbourg. Dans cette observation, l'absence de point d'injection ou de seringue trouvée permet de

retenir une intoxication par voie orale. La dépression respiratoire induite par la buprénorphine est connue quelle que soit la voie d'administration. Elle n'est pas réversible par son antidote : la naloxone. Les formes actuellement commercialisées, à dosage élevé en buprénorphine et à marge thérapeutique étroite, exposent particulièrement au risque de décès par arrêt respiratoire, surtout lorsqu'il y a prise concomitante de BZD (59).

b. Traitements

Prise en charge :

A dose infratoxique et en l'absence de signes de gravité, une surveillance à domicile est suffisante. Une hospitalisation est indispensable en cas d'ingestion d'une dose toxique ou en présence de signes de gravité qui dépendent de l'état clinique et du temps écoulé entre l'ingestion du toxique et la découverte du patient. La prise en charge initiale est symptomatique et consiste en priorité à la protection des voies aériennes impliquant une assistance ventilatoire appropriée.

Traitement symptomatique (56,57):

Dans la plupart des cas, le traitement symptomatique est suffisant. En raison de la toxicité modérée des BZD, le lavage gastrique n'est pas systématique et ne sera effectué qu'en cas de prise récente d'une quantité élevée de médicament et/ou d'une symptomatologie sévère. Il est habituellement suivi de l'administration orale d'une dose de charbon active (40 à 50 g) limitant ou évitant la résorption digestive de la BZD. En raison de la rapidité de la résorption des BZD, ce traitement n'est réellement efficace que s'il est mis en œuvre dans un délai très court suivant l'ingestion du toxique. Une surveillance neurologique et cardiorespiratoire est généralement suffisante. Les patients inconscients reçoivent habituellement des perfusions de glucose et d'électrolytes dans les 24 heures suivant l'intoxication. Tout apport liquidien supplémentaire dans le but de faciliter l'élimination du

produit ne repose actuellement sur aucun fondement toxicocinétique. Un état comateux contraint à l'intubation orotrachéale et à la ventilation assistée.

Traitement spécifique :

Le flumazénil (Anexate®), commercialisé depuis 1987, antagoniste compétitif des BZD, est l'antidote des intoxications isolées aux BZD et molécules apparentées (zolpidem, zopiclone) lorsqu'il y a présence d'un coma nécessitant une assistance ventilatoire. Il va se lier sur le même récepteur que les BZD et empêcher leur fixation. L'administration de flumazénil doit être titrée et effectuée sous surveillance médicale. Le flumazénil a une durée d'action courte (20 à 30 minutes). Un schéma possible est l'administration d'une dose initiale de 0,3mg en une minute, suivie de doses additionnelles de 0,1mg par minutes jusqu'à une dose cumulative de 1-2mg. Il n'existe aucune étude validant l'administration de flumazénil en perfusion continue. Cette pratique très précise implique une surveillance prolongée dans une unité de surveillance continue. L'absence de réponse clinique au-delà de 2mg remet en cause le diagnostic d'intoxication pure aux BZD.

Son intérêt dans l'intoxication polymédicamenteuse est discutable, en particulier lors de la prise de BZD associée à celle de produits convulsivants (antidépresseurs tricycliques à doses toxiques), en raison du risque majoré de survenue de convulsions lié à la levée de l'effet anticonvulsivant des BZD par le flumazénil.

L'évolution d'une intoxication aiguë par les BZD chez le sujet adulte et jeune est le plus souvent spontanément favorable en moins de 48 heures. Chez le sujet âgé et l'insuffisant respiratoire, l'évolution peut être prolongée avec un faible risque de complication (60).

Le flumazénil ne doit pas être administré en routine chez les patients en coma d'étiologie indéterminée (coma non toxique ou toxique non connu) ou chez les patients pour lesquels une intoxication par plusieurs substances ne peut être exclue.

Les contre-indications relatives à l'administration de flumazénil se rapportent aux patients qui présentant des antécédents épileptiques du fait de l'effet opposé aux BZD ou qui ont co-ingéré des agents proconvulsivants.

c. Méthodes de dépistage

Méthode de recherche et dosage des BZD :

En cas d'intoxication aiguë par les BZD, l'analyse toxicologique est souvent d'une grande utilité pour confirmer ou infirmer l'intoxication. Celle-ci peut se diviser en trois étapes :

- dépistage au moyen de méthodes immunoenzymologiques,
- identification par des techniques chromatographiques,
- quantification de la (ou des) BZD.

Dépistage :

Il existe actuellement de nombreuses méthodes immunoenzymatiques adaptées au dépistage des BZD et de leurs métabolites dans les liquides biologiques. Le principe réside sur une compétition entre un antigène marqué et un antigène non marqué (composé recherché dans l'échantillon biologique) vis-à-vis d'un anticorps spécifique. On distingue principalement :

- les méthodes RIA (radio immunoassay) avec un marquage isotopique,
- les méthodes EMIT (enzyme multiplied immune assay technic) et CEDIA (cloned enzyme donor immunoassay) avec un marquage enzymatique,
- les méthodes FPIA (fluorescence polarisation immune-assay) avec un marquage par un fluorophore (61).

Ces techniques peuvent aussi être classées en fonction de la séparation ou non (hétérogène ou homogène) du complexe anticorps-antigène avant la mesure :

- les techniques en phase hétérogène : méthodes RIA,
- les techniques en phase homogène : méthodes EMIT et FPIA.

Avantages et limites des principales méthodes de dépistage des BZD :

La plupart des laboratoires de recherche toxicologiques dispose au moins d'une technique immunoenzymologique adaptée au dépistage des intoxications par les BZD. Ces méthodes sont rapides, relativement fiables mais peu spécifiques comparativement aux méthodes séparatives (61). La technique RIA est réputée pour un bas niveau de détection jusqu'à de très faibles concentrations, et une bonne spécificité. Bien que très adaptée aux grandes séries, elle reste peu utilisée en situation d'urgence, principalement en raison des inconvénients inhérents à la manipulation des radio-isotopes. Les systèmes utilisant les technologies EMIT et FPIA sont aujourd'hui parfaitement intégrés à l'ensemble des moyens analytiques dont disposent les laboratoires de toxicologie d'urgence. Leur utilisation est simple, automatisable et ne nécessite aucun traitement préalable de l'échantillon, ces techniques permettent un dépistage rapide des BZD. Cependant, ces méthodes peuvent conduire à l'obtention de résultats faux négatifs. Le niveau de détection très variable d'une molécule à l'autre dépend, en effet, non seulement du taux de croisement de l'anticorps vis-à-vis de chaque BZD, mais aussi de la concentration des molécules en cause. Pour le dépistage sanguin, la limite de détection de la méthode EMIT peut être améliorée en utilisant les réactifs développés pour la recherche urinaire (62). C'est pourquoi, le test EMIT[®] dau se substitue aujourd'hui progressivement au kit EMIT[®] tox pour la détection des BZD au niveau sanguin.

Les méthodes EMIT et FPIA ont pour inconvénient principal un seuil de détection inadapté à l'égard des BZD les plus faiblement dosées (triazolam et flunitrazépam), qui sont généralement les plus toxiques. Les résultats d'une étude récente visant à établir, suivant la molécule, la quantité de comprimés à ingérer pour obtenir une réponse positive avec le test EMIT[®] dau, à partir d'un prélèvement sanguin, illustre bien ce problème. Ainsi, chez l'adulte, l'ingestion d'un seul comprimé de diazépam à 5 mg (Valium[®]) rend le test positif, alors que la prise de près de 50 comprimés de triazolam à 0,125 mg (Halcion[®]) est nécessaire pour obtenir le même résultat. Cette étude démontre bien les discordances pouvant exister entre positivité d'un test et toxicité. Concernant le flunitrazépam (Rohypnol[®]) et les réactifs EMIT, on obtient un résultat positif que pour une concentration supérieure à 100 ng/mL, alors que les concentrations toxiques de cette molécule sont de l'ordre de 50 à 100 ng/mL. Les résultats ne sont donc positifs qu'avec des concentrations toxiques de cette molécule. Les

méthodes FPIA présentent le même inconvénient. Dans ce contexte, trois groupes de BZD ont pu être ainsi caractérisés : les BZD détectées à des concentrations thérapeutiques, celles détectées à des concentrations toxiques et celles difficilement détectables (voir tableau ci-dessous). Ce problème est encore plus complexe en cas d'intoxication chez l'enfant puisque des quantités ingérées et massives de trois BZD (flunitrazépam, lorazépam et triazolam) se traduisent de manière quasi systématique par une réponse négative (63). Le seuil de détection des tests utilisés pour une recherche dans les urines peut être amélioré par diverses modifications techniques. Ainsi, une étape préalable d'hydrolyse enzymatique pour des échantillons urinaires est nécessaire dans le but de libérer les molécules mères des dérivés glucuroconjugués, permettant d'améliorer l'efficacité de la détection des techniques EMIT et FPIA (64). Enfin, il faut rappeler que les métabolites actifs des BZD croisent généralement bien avec l'anticorps, parfois davantage que la molécule mère, contribuant ainsi à améliorer la réponse des différents tests. En dépit de l'utilisation d'anticorps monoclonaux très spécifiques, ces techniques ne permettent pas de s'affranchir totalement de la survenue de résultats faussement positifs. Ainsi, plusieurs études font état de faux positifs suite à l'emploi de divers tests immunologiques pratiqués sur les urines de patients traités par l'oxaprozine (Daypro®) à doses thérapeutiques (65). Outre cette interférence généralement mentionnée par le fabricant, les autres sont plus rares et liées à la présence d'acide lactique, de lactate déshydrogénase ou lors de modifications du pH. Les tests unitaires sur support solide montrent de bonnes performances, notamment en terme de niveau de détection et leur spécificité est proche des autres tests immunologiques (61). Comme ces derniers, leur usage en toxicologie d'urgence est réservé au dépistage préliminaire. Si toutes ces techniques immunoenzymologiques sont aisément mises en œuvre et bien adaptées à l'urgence, leur utilisation exige un strict respect des indications fournies par le fabricant de réactifs et, en cas d'automatisation, celui des procédures de validation et de contrôle propres à l'automate utilisé. Les résultats doivent être interprétés avec précaution, car ces techniques ne réalisent qu'un dépistage de classe par reconnaissance croisée des BZD et de leurs métabolites. Dès lors, ces méthodes ne fournissent qu'un résultat qualitatif et ne permettent que de distinguer les échantillons « positifs » des échantillons « négatifs », avec une limite de concentration connue et définie par le fabricant. Ce seuil de positivité varie en fonction des structures chimiques des BZD et donc de l'affinité plus ou moins importante de la molécule vis-à-vis de l'anticorps. A cela

s'ajoute le risque de faux négatifs rencontré avec certaines molécules. Etant donné la grande diversité des BZD, il est donc compliqué d'associer un degré de toxicité au résultat obtenu. Ainsi, pour une bonne interprétation, le biologiste doit impérativement connaître les performances et les limites techniques des méthodes immunoenzymologiques de dépistage qu'il utilise pour ses dépistages.

DéTECTABLE à des concentrations thérapeutiques	DéTECTABLE à des concentrations toxiques	Difficilement détectable
Clobazam	Bromazépam	Clonazépam
Clorazépate	Alprazolam	Lorazépam
Diazépam		Triazolam
Nordiazépam		Flunitrazépam
Prazépam		Lormétazépam
Témazépam		

Figure 10 : Détection des principales BZD par EMIT dau (64)

Identification :

En dépit des améliorations successives apportées à la limite de détection et à la spécificité des différents tests immunologiques, ceux-ci ne fournissent qu'un résultat préliminaire, le plus souvent fiable, permettant de gagner un temps précieux. Ces résultats peuvent être confirmés par une méthode complémentaire plus spécifique permettant l'identification de la (ou des) BZD en cause. Les méthodes séparatives les plus courantes sont celles impliquant la chromatographie liquide haute performance (CLHP), couplée à la détection ultraviolette à barrettes de diodes ou réseau tournant. Cette technologie constitue en une approche analytique rapide (prétraitement simple et plus ou moins automatisable des échantillons) et complète, puisqu'un grand nombre de molécules et de leurs métabolites sont détectables. L'identification des substances se fait par comparaison des caractéristiques chromatographiques, temps de rétention et spectres UV des molécules présentes dans l'échantillon avec celles de la base de données évolutive intégrée au système. A ce jour, il existe sur le marché deux systèmes de chromatographie liquide dédiés au dépistage toxicologique et utilisant cette technologie : l'automate Remedi® (détection par un spectrophotomètre à réseau tournant) commercialisé par la Société Biorad, et le système Alliance® (détection à barrettes de diodes) de la société Waters. Ces deux systèmes se

différencient principalement par l'étape d'extraction qui est manuelle sur Alliance® et entièrement automatisée sur Remedi® (66). En raison de leur utilisation relativement facile, ces appareils ont désormais leur place dans les laboratoires de toxicologie d'urgence (67). Toutefois, certaines études font état de discordances parfois importantes et principalement liées à des problèmes de détection des techniques chromatographiques, notamment entre le système Remedi® et les méthodes EMIT (68) et FPIA (69). De plus, l'identification formelle des BZD par ces appareils reste toujours délicate en raison d'un pouvoir de résolution insuffisant (notamment en début d'élution) et d'un manque de spécificité à l'égard de certaines molécules. Ainsi, avec l'automate Remedi®, les BZD ont des temps de rétention très courts (< 2 minutes) et proches d'une molécule à l'autre, ce qui ne permet pas toujours une parfaite résolution (70). Les interférences dues à la présence de substances endogènes (en particulier dans les urines) éluées en début de chromatogramme sont également susceptibles de nuire à l'identification des molécules recherchées. Concernant le système Alliance®, des confusions entre BZD sont possibles lors de la coélution de composés aux caractéristiques spectrales analogues (66). Dans ce contexte, l'identification des BZD au moyen d'un de ces systèmes chromatographiques ne peut être systématique.

Quantification :

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

La chromatographie en phase gazeuse (CPG) :

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

SM, utilisée en mode impact électronique ou ionisation chimique, offre le double avantage de la quantification et de l'identification formelle des BZD avec une limite de détection souvent basse. De plus, l'emploi de la CPG pose un certain nombre de problèmes liés principalement à la thermolabilité de la plupart des BZD qui se dégradent rapidement en l'absence d'une dérivation préalable. Or, cette étape, souvent longue et délicate, n'est que peu adaptée à l'analyse toxicologique d'urgence. En dépit de ces difficultés, la CPG-SM reste une méthode intéressante lorsqu'il s'agit de confirmer un diagnostic ambigu (71).

La chromatographie liquide haute performance (CLHP) :

La CLHP est certainement la technique de choix pour la détermination des concentrations sanguines et urinaires des BZD (72). D'après une revue récente de la littérature, plus de 40 méthodes dédiées à l'analyse des BZD par CLHP ont été publiées depuis 1992 (73). Comparativement aux méthodes par CPG, les techniques CLHP n'exposent pas les molécules à une dégradation thermique. La préparation des échantillons (extraction liquide-liquide ou en phase solide) se fait généralement en une seule étape. Si la détection par spectrométrie UV est la plus courante, le couplage avec la spectrométrie de masse constitue la méthode de choix pour l'identification et la quantification des BZD. Cette méthode offre, outre sa grande spécificité, un niveau de détection particulièrement intéressant pour la caractérisation et le dosage de BZD dont les concentrations circulantes sont faibles (flunitrazepam et triazolam). De plus, l'automatisation des procédures d'extraction, notamment en phase solide, permet généralement l'analyse dans un temps très court (5 à 10 minutes), compatible avec l'urgence.

L'électrophorèse capillaire :

L'utilisation de l'électrophorèse capillaire est également possible en raison notamment de la simplicité de leur mise en œuvre, du degré d'automatisation offert et de la possibilité d'injecter directement l'échantillon biologique. Cependant, les difficultés inhérentes à la définition des conditions optimales de séparation des molécules rendent actuellement difficile l'exploitation en routine de cette technique (74).

En pratique, l'intérêt du dosage des BZD en cas d'intoxication aiguë est discutable et dépend du contexte clinique. Les méthodes quantitatives peuvent aider le clinicien pour le suivi d'intoxications sévères. Les techniques chromatographiques couplées à la spectrométrie de masse présentent, en raison de leur niveau de détection et de spécificité, un intérêt pour les BZD faiblement dosées qui échappent au dépistage par les méthodes immunoenzymologiques.

Les méthodes immunoenzymologiques simples et rapides sont les plus utilisées en analyse de routine. Elles sont, toutefois, limitées par leur niveau de détection et leur spécificité. Les systèmes chromatographiques automatisés n'offrent actuellement que peu d'intérêt pour le dépistage et l'identification des BZD. Le couplage CLHP-SM est, comme pour d'autres toxiques, la technique de référence. Le biologiste se doit de connaître parfaitement les limites de chaque méthode employée et, selon le contexte de l'intoxication, de s'assurer de la pertinence des moyens de recherche mis en œuvre.

Plus récemment des études pour analyser les BZD dans les urines des patients ont été effectuées :

La méthode CLHP-SM vu précédemment rapide et simple a été développée pour détecter les BZD, zolpidem et leurs métabolites.

La séparation et la détection de 18 composés ont été réalisées en 10 minutes avec une bonne précision et des limites de détection basses. L'applicabilité de cette méthode a été vérifiée avec succès aux échantillons d'urine humaine d'utilisateurs de médicament.

Dans l'étude, une méthode CLHP-SM (chromatographie liquide couplée à spectrométrie de masse) rapide et simple pour la détermination de 18 médicaments largement utilisés comme des drogues a été développé et validé. L'analyse d'injection directe a été aussi appliquée avec succès à la CLHP-SM avec la simplicité et la sensibilité la plus haute pour tous les composés. Cette méthode semble être utile pour des chimistes médico-légaux, qui sont fréquemment confrontés à des échantillons de volume limités et devant détecter l'utilisation de multiples drogues (75).

2. Déviations d'usage

a. Détournements et trafics illégaux

En France comme dans le monde, un marché parallèle en dehors du contexte de parcours de soin existe depuis quelques années, principalement axé sur des molécules BZD très particulières et suivant des modes d'administrations bien précis.

Le phénomène du détournement de médicaments psychotropes en France :

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

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

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

La consommation de médicaments psychotropes prescrits s'accompagne souvent de mésusage et la consommation de médicaments psychotropes non prescrits est élevée. Les prévalences de mésusage de médicaments psychotropes varient selon les populations d'usagers de drogues enquêtés et le type de médicaments. Par exemple, environ 30% des usagers suivis en centre de soin déclarent avoir obtenu illégalement du clonazépam. Le mésusage de médicaments psychotropes s'intensifie dans un contexte de polyconsommation ou de mode d'administration par injection (26).

Détournement des BZD en France (76,77):

En France, en 2012 comme en 2011, les deux molécules les plus signalées sont oxazépam (24%) et diazépam (19%). On remarque que le nombre de signalements concernant ces 2 molécules a beaucoup augmenté en une année, et que le clonazépam a énormément chuté suite aux stratégies mises en place par les agences sanitaires.

		2011		2012		
		Nb médicaments	7106	Nb médicaments	6480	
		Nb BZD + APP	1373	Nb BZD + APP	1295	
Rang	Molécules	N	Part/Bzd (%)	Molécules	N	Part/Bzd (%)
1	Oxazépam	251	18,3%	Oxazépam	313	24%
2	Diazépam	232	16,9%	Diazépam	243	19%
3	Zopiclone	141	10,3%	Bromazépam	147	11%
4	Bromazépam	134	9,8%	Zopiclone	134	10%
5	Clonazépam	117	8,5%	Alprazolam	102	8%
6	Alprazolam	113	8,2%	Zolpidem	90	7%
7	Zolpidem	111	8,1%	Lormétazépam	53	4%
8	Clorazépate dipotassique	63	4,6%	Prazépam	45	3%
9	Prazépam	52	3,8%	Clonazépam	40	3%
10	Flunitrazépam	49	3,6%	Clorazépate dipotassique	38	3%

Figure 11 : Usage en 2012 et 2011 des benzodiazépines et apparentés [BZD+APP] (76)

Indicateurs de détournement pour les principales BZD et apparentés :

Les indicateurs de pharmacodépendance et de détournement retenus pour les BZD sont une dose supérieure à 2 fois celle recommandée dans l'AMM, la souffrance à l'arrêt, les cas d'abus et de dépendance, l'obtention illégale, et la prise concomitante d'alcool.

On voit que les 2 molécules les plus détournées restent le clonazépam et le flunitrazepam malgré les différentes manœuvres réalisées par les agences pour limiter ce phénomène.

En 2012, les BZD les plus signalées restent l'oxazépam et le diazépam. La place du clonazépam parmi l'ensemble des BZD continue de chuter : passée de la 3ème position à la 5ème position des consommations de BZD en 2011, elle est à la 9ème position en 2012. Toutefois, le clonazépam pourtant peu signalé (3% des BZD consommées en 2012) est à la première place pour 4 des indicateurs de détournement.

	N fiches	dose > 2 AMM	souff. à l'arrêt	abus/ dépendance	obtent° illégal	prise conc alcool
Oxazépam	351	4%	47%	57%	26%	36%
Diazépam	243	3%	49%	56%	18%	35%
Zopiclone	134	5%	30%	30%	7%	14%
Bromazépam	147	0%	52%	58%	23%	25%
Clonazépam	40	8%	69%	76%	64%	49%
Alprazolam	102	3%	43%	36%	13%	24%
Zolpidem	90	11%	29%	26%	13%	10%
Clorazépate dipotassique	38	4%	55%	53%	29%	24%
Prazépam	45	0%	54%	35%	5%	24%
Flunitrazépam	29	38%	67%	64%	48%	25%

Pour chaque indicateur :

 les 3 BZD ayant le % le plus élevé (1er, 2ème, 3ème)

 la BZD ayant le % le plus faible (dernier)

Figure 12 : Indicateurs de détournements en 2012 des benzodiazépines et apparentés (76)

Mode d'obtention illégal des médicaments :

Le pourcentage de sujets inclus ayant obtenu un médicament illégalement est de 15% (13,2% en 2011). L'obtention illégale se fait par deal dans la majorité des cas (66%), puis par don (28%), par prescripteurs multiples (17%), par fausses ordonnance (3%), par vol (2%) et par Internet dans 1 cas.

Parmi les BZD, le clonazépam reste la BZD la plus détournée, suivie du flunitrazépam puis du chlorazépate. On remarque que cette famille thérapeutique est très représentée parmi les molécules obtenues de manière illégale, bien que moins connue du grand public comparativement à la morphine, kétamine...

	Nb fiches totales	% obtention illégal (n)
Kétamine	34	100% (34)
Morphine	110	76% (83)
Clonazepam	36	64% (23)
Méthylphénidate	18	56% (10)
Flunitrazepam	29	48% (14)
Tramadol	13	46% (6)
Clorazepate	31	29% (9)
Oxazepam	293	26% (75)
Codeine en assos	13	23% (3)
Bromazepam	139	23% (32)

Figure 13 : Liste des 10 médicaments présentant la part d'obtention illégale la plus importante (77)

Détournements de BZD dans le monde :

Le rapport de l'OICS (Organe international de contrôle des stupéfiants) permet de mettre en avant toutes les substances sources de trafic ayant fait l'objet de saisie dans les différents pays du monde. Les gouvernements sont encouragés à signaler à l'OICS les saisies de substances placées sous contrôle international qui ont été commandées sur Internet et livrées par courrier, pour permettre d'évaluer l'étendue du phénomène et les tendances en la matière. En 2013, six pays ont signalé des saisies de cette nature (Fédération de Russie, Finlande, Norvège, Singapour, Tchad et Thaïlande). Le Tchad a signalé la saisie en 2012 de 5 436 gélules de diazépam en provenance du Cameroun. La Finlande a signalé des saisies de buprénorphine, de méthylphénidate, de zolpidem et de certaines BZD, en quantités allant de 299 à 10 745 doses, de provenance inconnue. La Norvège a signalé des saisies de 18 substances psychotropes différentes, dont des saisies d'importantes quantités d'alprazolam et de diazépam, entrées sur le territoire par courrier en provenance de divers pays. La Fédération de Russie a signalé des saisies de 17 substances psychotropes différentes, et tout particulièrement de près de 2 kg d'amphétamine. Singapour a signalé des saisies de petites quantités de clonazépam, de diazépam et de midazolam envoyées par courrier de la Chine

vers le Pakistan. La Thaïlande a signalé des saisies d'alprazolam et de diazépam, envoyés principalement par courrier depuis la Thaïlande vers le Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord.

L'abus croissant de produits pharmaceutiques contenant des substances psychotropes, en particulier des BZD, demeure très préoccupant. Une saisie de quelque 65 kg de clonazépam a été effectuée à l'aéroport d'Istanbul, la substance était transportée clandestinement par un passager arrivant du Pakistan via Doubaï.

Dans un même temps, les quantités d'autres préparations qui ont été saisies (principalement des BZD et d'autres opiacés) ont doublé ces dernières années.

Au Royaume-Uni, beaucoup de décès par surdose sont imputables à l'abus d'alcool et de BZD (78).

Cas particulier du Rohypnol® (flunitrazépam) :

Depuis les années 90, un abus et un usage détourné très importants du flunitrazépam ont été mis en évidence.

De 1995 à 2000, le Rohypnol arrive en tête des spécialités détournées, c'est le médicament le plus détourné par les toxicomanes (20% dans OPPIDUM) (79).

Avec ce médicament on note :

- Une souffrance à l'arrêt dans 2/3 des cas
- Une pharmacodépendance dans 80% des cas
- 1/3 augmente les doses depuis 6 mois
- Un mode de consommation par injection et sniff
- Des doses supérieures à l'AMM dans 60% des cas (jusqu'à 200mg/j)
- Médicament obtenu à 30% par «deal»
- + de 20% des ordonnances suspectes
- 20% de notifications d'abus ou dépendance
- Une utilisation dans la soumission chimique

- Des réactions paradoxales (troubles du comportement violents par désinhibition "effet rambo")

De ce fait, diverses mesures ont été prises par l'agence française du médicament pour limiter le mésusage de cette spécialité :

En 1996, une restriction d'indication thérapeutique aux « troubles sévères du sommeil » et suppression du dosage à 2 mg est mise en place.

En 1998, l'adjonction d'un colorant bleu dans le but de limiter les risques de soumission chimique est introduit.

En 1999, le retrait des boîtes de 20 comprimés est appliqué.

En 2001, la prescription sur ordonnance sécurisée et limitée à 2 semaines avec délivrance fractionnée de 7 jours est obligatoire.

En 2008, on applique l'obligation d'inscription du nom du pharmacien sur les ordonnances et mise en place d'un protocole de soins en cas de mésusage (76).

Impact des mesures :

- Diminution des prescriptions (diminution de 20% des consommateurs d'hypnotiques)
- Diminution des ordonnances falsifiées (18% en 1999, 10% en 2003 à 3% en 2007)
- Diminution de l'utilisation par les toxicomanes
- Chute des ventes (75% entre 2000 et 2001, 35% entre 2001 et 2002)

Puis, le laboratoire Roche a décidé de l'arrêt de la commercialisation de la spécialité Rohypnol 1 mg à compter du 30 avril 2013 pour le modèle hospitalier et du 30 septembre 2013 pour le modèle ville. Cet arrêt n'est pas lié à de nouveaux problèmes de sécurité sanitaire (18).

La consommation de flunitrazepam ainsi que son mésusage ont considérablement diminué depuis 2001. Cependant, l'actualisation des données d'addictovigilance en 2011 a montré que l'usage détourné chez les toxicomanes demeure et que des prescriptions hors-AMM ainsi que des signalements d'abus et de dépendance subsistent toujours

Soumission chimique, résultats des enquêtes 2004-2007 (79):

La soumission chimique se définit comme l'administration à des fins criminelles ou délictuelles d'un produit psychoactif à l'insu de la victime ou sous la menace.

890 cas ont été notifiés. Parmi ces cas, 307 cas de soumission chimique et 226 cas de vulnérabilité chimique.

Les victimes sont des femmes majoritairement (60 %) avec un âge moyen d'environ 31,5 ans dont 10% étant mineurs.

Les agressions ont lieu au domicile de la victime ou dans des milieux festifs propices à ce phénomène.

Dans 46% des cas, ces agressions sont d'ordre sexuel, 30% pour des vols, et 19% des tentatives d'agression.

Les symptômes relevés lors de la soumission chimique sont l'amnésie principalement, ainsi que des troubles de la vigilance et lésions traumatiques.

Les substances identifiées sont majoritairement les BZD à 63 %, les antihistaminiques H1 et sédatifs à 14 %, le GHB : 7 mentions, l'alcool à 42 % et le cannabis à 20%.

On remarque donc que les BZD arrivent en tête des produits utilisés à des fins de soumission chimique surtout dans des cas d'agression ou viols en jouant sur les effets amnésiant et euphorisants de ces derniers sur leurs victimes.

b. Usage en toxicomanie

Les BZD sont source potentiel d'abus et peuvent causer de la dépendance ou tolérance. Les personnes familières aux BZD sont souvent des toxicomanes. Les BZD sont souvent un médicament secondaire dans le but d'augmenter l'effet d'autres drogues ou compenser les effets indésirables d'autres médicaments. Peu de cas de dépendance résultent de l'utilisation rationnelle de BZD. La dépendance pharmacologique, une adaptation prévisible de l'organisme longtemps habitué à la présence d'un médicament, peut arriver chez des patients prenant des BZD à doses thérapeutiques. Cependant, cette dépendance, qui se manifeste généralement par des symptômes de manque après l'arrêt brutal de la prise, peut

être contrôlée par le changement de classe médicamenteuse, ou augmentation des doses. En raison de la nature chronique de l'anxiété, le traitement par BZD à faible dose à long terme peut être nécessaire pour quelques patients, mais le traitement chronique ne devrait pas être source d'abus ou dépendance (81).

Le détournement de l'usage des BZD peut prendre la forme classique d'une toxicomanie parfois isolée, mais le plus souvent en association avec d'autres substances psychoactives (héroïne, alcool) cette dernière situation correspondant à une polytoxicomanie. La toxicomanie vraie aux BZD est volontiers féminine, liée aux personnalités névrotiques. Dans la polytoxicomanie classique, l'usage de cocktails médicamenteux tend à pallier le manque d'effet résultant d'un phénomène de tolérance ou dans certaines situations les difficultés en approvisionnements.

L'utilisation des BZD dans une visée toxicomaniaque est un fait largement constatée au niveau de la France. Le faible coût, la possibilité et la facilité de se procurer une substance psychoactive sous la couverture quasi-constante de la légalité font de cette classe médicamenteuse le numéro un des médicaments détournés d'usage. On constate de plus en plus la présence grandissante des mélanges entre les BZD et les autres drogues, mais aussi des mélanges aussi dangereux entre les BZD et les produits de substitution opiacés (Subutex®). La nécessité de travail en réseau entre les différents partenaires du secteur médico-psychologique, social et justice est une évidence. La politique de réduction des risques doit tenir compte de cette consommation et offrir des moyens de prévention plus adaptés, à travers des campagnes d'information et sensibilisation auprès des prescripteurs, des usagers et des professionnels des centres de soins.

Il n'est pas rare de constater qu'une prescription initiale médicale d'une BZD échappe souvent au contrôle pour prendre l'allure d'une automédication. Dans le cas des toxicomanies isolées aux BZD, le sujet est déjà consommateur du produit. Pour les polytoxicomanies la rencontre entre le produit et les facteurs de personnalité (fragilité, immaturité, appétence) fait en sorte que les BZD deviennent facilement substances d'abus.

L'usage toxicomaniaque de BZD repose sur les propriétés pharmacologiques du produit d'une part et sur les facteurs de personnalité. Dans le cas des substances psychoactives, leur prise provoque des effets de dépendance psychologique et/ou physique induisant un besoin

irrésistible de consommation avec souvent la nécessité d'augmenter régulièrement les doses pour que soit maintenu l'effet recherché. Les médicaments sont utilisés par les toxicomanes pour diverses raisons dont:

- Bon substitutif en cas de manque
- Facilité relative d'acquisition sur les marchés noirs
- Utilisation licite
- Prix relativement faible comparativement à une drogue classique

Selon l'analyse du Dr Marc Jamouille, spécialiste belge, la situation au niveau de l'Europe est inquiétante, avec une consommation en forte hausse. L'enquête menée parmi des consommateurs d'héroïne a permis de souligner que presque 60% des dépendants aux opiacés sont des polytoxicomanes, avec comme BZD le Rohypnol®, étant incriminé dans plus de la moitié des cas. Il est utilisé de façon intentionnelle comme amnésiant antérograde (notamment par les prostituées et les prisonniers). Le Rohypnol® fait partie actuellement des drogues de rue les plus répandues.

Le tableau peut être d'intensité variable selon la quantité de comprimés ingérée, la potentialisation alcoolique souvent recherchée, le degré de déficience mentale de l'individu, la durée et l'intensité de la toxicomanie. Le Rohypnol® est rapidement toléré. Les doses peuvent atteindre 60 à 80mg/jour. On a rapporté des décès lors de surdoses, particulièrement avec l'ingestion combinée d'alcool.

Les autres BZD consommées par les toxicomanes peuvent être :

Le Tranxène® 50 (chlorazépate), qui est une BZD souvent rencontrée dans le parcours des toxicomanes. La prise orale de Tranxène® se fait souvent en mélange avec l'alcool et des drogues dures comme l'héroïne. Les effets se font ressentir au bout de 30 à 45 minutes et persistent pendant 6 à 8 heures (effet dose-dépendant). Les réactions adverses sont représentées par une baisse de la tension artérielle, sécheresse des muqueuses, troubles de la vision, états confusionnels. Paradoxalement, l'effet anxiolytique attendu peut être

remplacé par une levée de l'inhibition : agressivité ou excitabilité. Comme les autres BZD, l'usage abusif de Tranxène® induit une pharmacodépendance (le sevrage se manifeste alors par des céphalées, tension nerveuse, engourdissements des extrémités, et dans les cas extrêmes des crises convulsives). Parmi les effets psychiques redoutables on peut citer des hallucinations, attaques de panique, états confusionnels, des signes d'irritabilité, et désorientation temporo-spatiale. Comme pour les autres BZD, l'arrêt du Tranxène® doit se faire progressivement, par paliers.

L'Halcion® (triazolam) est une des BZD qui a soulevé plusieurs points d'interrogation, surtout sur ses propriétés amnésiantes mais aussi sur les manifestations violentes qui résultaient. On a vu des pays qui ont interdit sa commercialisation (Grande-Bretagne en 1991) ou des pays qui ont réduit la posologie autorisée et limiter la durée de prescription (maximum deux semaines en France). La soumission des consommateurs a attiré l'attention des spécialistes sur le potentiel de mésusage de son utilisation (82).

c. Utilisation en association à d'autres molécules

Comme vu précédemment chez les toxicomanes entre autres, les BZD sont rarement ingérées seules mais plutôt avec d'autres substances plus ou moins licites permettant d'accroître les effets euphorisants de ces derniers mais provoquant des effets indésirables parfois irrémédiables.

Cas de l'association méthadone et benzodiazépines :

Les patients sous méthadone étant les principaux consommateurs de BZD sur une durée prolongée, ceci constitue un problème dans de nombreux pays. En consommant des BZD à forte dose, sur ordonnance ou de manière illicite, les usagers de drogues deviennent extrêmement tolérants aux effets sédatifs de celles-ci. Ils les consomment pour leurs propres effets, afin d'accroître les effets d'une drogue primaire ou de soulager les premiers symptômes du manque des autres drogues. Plusieurs études ont permis de souligner le fait

que les patients, en grande majorité, avaient signalé que le diazépam augmentait ou renforçait les effets de la méthadone. Mais, des études ont montré qu'il n'y avait aucune preuve d'interaction pharmacocinétique entre la méthadone et le diazépam.

Cependant, l'une d'entre elles a permis de relever une augmentation sensible des effets physiologiques et subjectifs des opiacées lorsque les deux drogues étaient administrées simultanément à des patients sous méthadone.

Il a été relevé que les patients sous méthadone consommant des BZD hors ordonnance avaient besoin de doses de méthadone plus importantes, et présentaient davantage des comportements à risques en matière de VIH/VHC, davantage de poly-consommations, et davantage de dysfonctionnements psychopathologiques et sociaux (83).

Il est à rappeler que les BZD sont rarement le médicament préféré ou unique dans les affaires d'abus. 80 % d'abus concernant les BZD font partie de l'abus de polyconsommations, le plus généralement avec les opioïdes. Une étude de résultat sur deux ans par le National Institute on Drug Abuse a constaté que 15 % d'utilisateurs d'héroïne ont aussi utilisé des BZD quotidiennement pendant plus d'un an et 73 % ont utilisé des BZD plus d'une fois par semaine. Les études indiquent que jusqu'à 90 % d'utilisateurs de méthadone sont aussi des utilisateurs réguliers de BZD. Des doses élevées de BZD sont particulièrement répandues chez des patients qui prennent de la méthadone.

Les études indiquent que jusqu'à 41 % des personnes diagnostiquées alcooliques rapportent qu'ils ont abusé de BZD pendant quelque temps, souvent pour moduler l'intoxication ou les effets de sevrage de l'alcool. De nos jours, l'alcoolique est souvent un utilisateur de drogue multiple. Bien 80 % d'alcooliques âgés de 30 ans ou moins ont été rendus dépendants à une drogue.

Les prescriptions médicales constituent l'une des sources primaire d'approvisionnement des personnes abusant de BZD. Les prescriptions peuvent aussi avoir une valeur à la revente, qui encourage à dévier aux sources illicites. Les BZD ont des utilisations multiples pour des toxicomanes, accros de médicaments de sources diverses : ils sont utilisés pour augmenter les effets euphorisants des opiacés (comme « booster » des effets de la méthadone), soulager le sevrage ou des syndromes d'abstinence (comme dans le sevrage à l'héroïne), moduler les effets de la cocaïne, augmenter l'effet de l'alcool par synergie et moduler des états de sevrage.

Comme des médicaments potentiels d'abus, les BZD à effet rapide semblent être préférés parmi les toxicomanes à cause de la rapidité de leur début d'action. En général, ils sont plus susceptibles d'addiction si l'agent incriminé a un début d'action rapide, une haute puissance, une durée d'action brève, une pureté élevée et une forte solubilité dans l'eau (pour l'utilisation intraveineuse) ou la haute volatilité (la capacité de se vaporiser si fumé). Les données suggèrent que les BZD fortement lipophiles (par exemple, ceux qui traversent la barrière hématoencéphalique plus rapidement), comme diazépam et des agents avec une demi-vie courte et une haute puissance, comme lorazépam ou alprazolam, soient ceux le plus probable d'être associé à de l'abus.

Concernant le clonazépam, c'est une BZD à fort effet avec une longue demi-vie. Il est largement prescrit pour une diversité d'indications psychiatriques et neurologiques. Les spécialistes dans la médecine des addictions ont constaté qu'il est aussi fréquemment utilisé comme un produit illicite.

Comparé avec leurs équivalents génériques, les médicaments princeps délivrés sur ordonnance peuvent valoir deux fois plus cher la tablette quand ils sont vendus dans la rue parce qu'ils sont aisément reconnaissables comme "la vraie tablette" lorsqu'ils sont comparés avec des photographies de tablettes actualisées. Les comprimés génériques sont souvent méconnaissables et par conséquent valent moins cher quand ils sont détournés dans la rue (84).

Cas général de l'association opioïdes et benzodiazépines :

Les analgésiques opioïdes et les BZD sont les médicaments délivrés sur ordonnance le plus généralement associés aux morts par surdosage. Une étude a été conduite pour évaluer des tendances dans le service des urgences concernant l'utilisation non médicale des BZD et opioïdes par le Drug Abuse Warning Network (DAWN) et les morts par surdosage de médicament par le National Vital Statistics System, impliquant tant les opiacés que les BZD, aux États-Unis de 2004 à 2011.

De 2004 à 2011, le nombre de visites dans le service d'urgence concernant l'utilisation non médicale impliquant tant les opiacés que les BZD a augmenté de 11,0 à 34,2 pour 100 000

personnes. Pendant la même période, les morts par surdosage de médicament impliquant les deux médicaments ont augmenté de 0,6 à 1,7 pour 100 000 personnes. Des augmentations statistiquement significatives de visites dans le service sont arrivées parmi les hommes et les femmes, des blancs non-hispaniques, des noirs non-hispaniques et des hispaniques, de tout âge excepté chez les jeunes de 12 à 17 ans. L'imputabilité des BZD parmi les morts par surdosage d'analgésiques opioïdes a augmenté chaque année, augmentant de 18 % en 2004 jusqu'à 31 % en 2011.

Dans plans d'action pour améliorer la prescription appropriée des BZD et l'utilisation de ces médicaments sont nécessaires (85).

Aux Etats-Unis, de 2005 à 2011, presque un million d'entrées dans le service des urgences a impliqué les BZD seules ou en association avec des analgésiques opioïdes ou l'alcool et aucune autre substance. Le risque relatif d'un cas jugé sérieux (hospitalisation ou, rarement la mort), était supérieur à 20 % pour toutes les catégories d'âge pour les BZD seules. Ce résultat montre que des entrées dans le service des urgences impliquant les BZD seules posent un risque significatif d'un état critique.

Les combinaisons de BZD avec des analgésiques opioïdes ou l'alcool ont été associées à une augmentation de 24 à 55 % du risque relatif d'un cas sérieux comparé avec des BZD seules. L'âge a été associé à une augmentation du risque d'un cas sérieux pour des entrées impliquant les BZD seules ou en association avec des analgésiques opioïdes ou l'alcool et aucune autre substance.

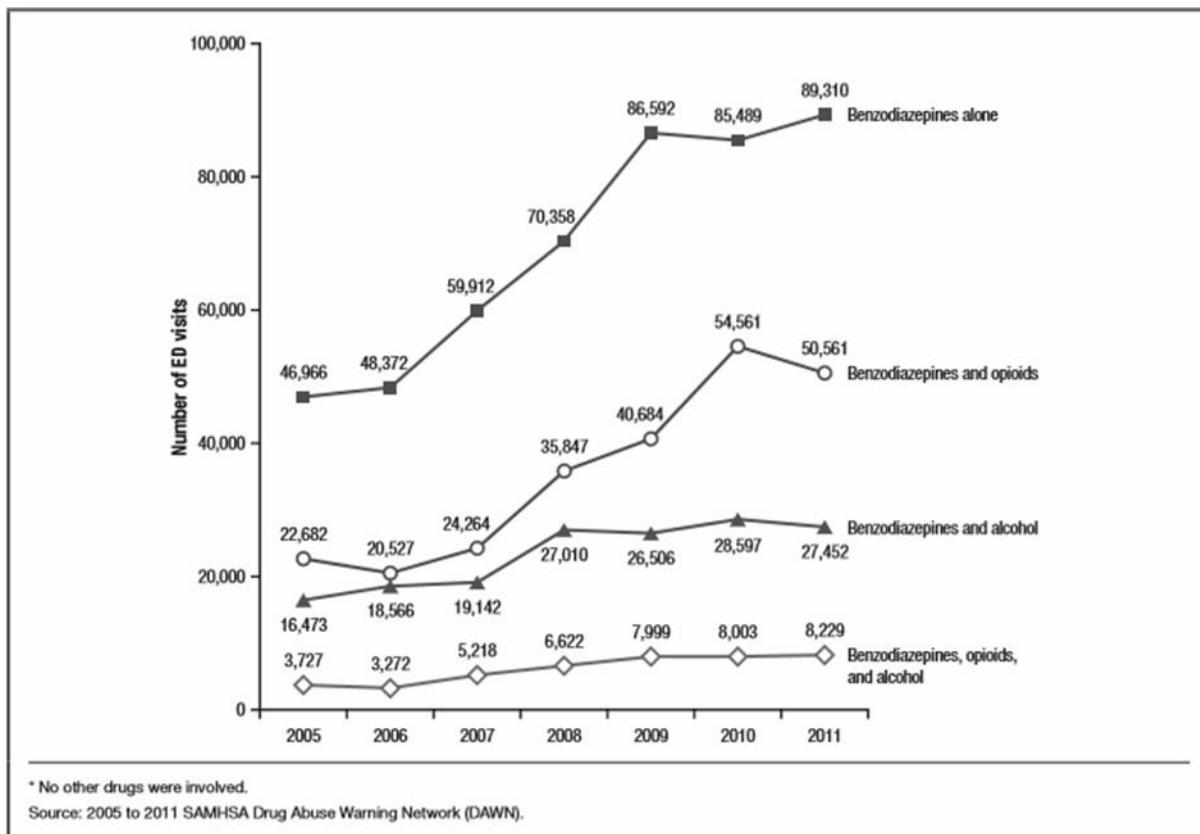


Figure 14 : Nombre de visites dans le service d'urgence impliquant les BZD seules ou en association aux opioïdes ou alcool, chez des patients de 12 ans ou plus, de 2005 à 2011 (86)

Comparant l'association de combinaisons de médicament et l'âge du patient avec le nombre d'entrées dans le service des urgences dans un premier temps et pour comparer les associations entre le nombre de visite en urgence et des mélanges de médicament différent ou des tranches d'âge différents, on peut calculer ce qu'on appelle un ratio des risques. Les 2 tableaux ci-dessous illustrent ces ratios de risques, l'un par tranche d'âge pour chaque combinaison de médicament et l'autre par combinaisons de médicaments différents pour chaque tranche d'âge. Par exemple, pour des visites impliquant seulement les BZD, le ratio de risque relatif d'un cas plus sérieux parmi des patients âgés de 65 ans et plus, et ceux âgés de 12 à 34 ans est 1,36. Cela signifie que les patients de 65 ans et plus ont plus de chance d'avoir des complications que les patients âgés de 12 à 34 ans bien que les deux groupes aient pris une BZD seule. Dans un autre exemple, pour des patients âgés de 12 à 34 ans, le ratio de risque relatif d'un cas plus sérieux pour une visite impliquant une BZD avec l'alcool face à une visite impliquant une BZD seule est 1,24. Donc le fait de consommer de l'alcool et des BZD augmente le risque d'hospitalisation.

Cependant, ces résultats sont à prendre avec un esprit critique. Cela peut simplement dire qu'il y avait un nombre de visites insuffisant avec les différentes associations de médicament et les tranches d'âge pour donner un taux de confiance nécessaire pour publier un résultat. C'est pourquoi, le lecteur est averti sur l'utilisation du tableau précédent pour calculer des ratios de risque décrits dans le tableau suivant (86).

Age group	Benzodiazepines only	Benzodiazepines and opioids	Benzodiazepines and alcohol	Benzodiazepines, opioids, and alcohol	Drug combination	Aged 12 to 34	Aged 35 to 44	Aged 45 to 64	Aged 65 or older
65 or older vs. 12 to 34	1.36	1.59	1.57	**	Benzodiazepines, opioids, and alcohol vs. benzodiazepines only	1.38	1.55	1.55	**
65 or older vs. 35 to 44	1.28	1.37	**	**	Benzodiazepines, opioids, and alcohol vs. benzodiazepines and opioids	**	**	**	**
65 or older vs. 45 to 64	**	1.27	**	**	Benzodiazepines, opioids, and alcohol vs. benzodiazepines and alcohol	**	**	**	**
35 to 44 vs. 12 to 34	**	**	**	**	Benzodiazepines and opioids vs. benzodiazepines only	**	1.43	1.27	1.54
45 to 64 vs. 12 to 34	1.29	1.25	1.47	**	Benzodiazepines and alcohol vs. benzodiazepines only	1.24	1.43	1.41	1.42
45 to 64 vs. 35 to 44	1.21	**	1.20	**	Benzodiazepines and alcohol vs. benzodiazepines and opioids	**	**	1.10	**

* No other drugs were involved.
 ** The predicted risk ratio was not significantly greater than 1 at the .05 level.
 Source: 2005 to 2011 SAMHSA Drug Abuse Warning Network (DAWN).

Figure 15 : Ratios de risque d'un cas sérieux dans le service des urgences impliquant les BZD seules ou en association aux opioïdes ou alcool de 2005 à 2011, par tranche d'âge pour chaque associations (86)

Figure 16 : Ratios de risque d'un cas sérieux dans le service des urgences impliquant les BZD seules ou en association aux opioïdes ou alcool de 2005 à 2011, par combinaisons de médicament différents pour chaque tranche d'âge (86)

Quelle attitude adopter face à la dépendance aux BZD chez les usagers polyconsommateurs de drogues :

Certains généralistes préfèrent prescrire des BZD aux usagers de drogues à problèmes, plutôt que de la méthadone, alors que le contraire est davantage recommandé. Si l'intérêt des traitements par la méthadone pour les dépendances aux opiacés est manifeste, il n'existe toujours pas de traitement de choix pour soigner la dépendance aux BZD, ni de mode d'évaluation de la prescription de produit de substitution à celles-ci. Une brève prescription de BZD peut s'avérer bénéfique, en ce sens qu'elle permet aux usagers de drogues de contrôler leur consommation et d'atteindre une certaine stabilité.

Fréquemment, les usagers de drogues sous traitement continuent à se procurer des BZD, en plus de leur prescription habituelle, et à en consommer de manière anarchique, sans tenir compte des quantités recommandées.

Il existe des centres spécialisés pour ces usagers de drogues, afin qu'ils parviennent à contrôler et à réduire leur consommation, sans nécessairement opter en faveur d'une prescription de BZD de substitution.

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

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

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

- les médecins se sont aperçus que certains patients sont plus facilement sédatés par l'absorption d'une combinaison de méthadone et de diazépam, notamment grâce à l'augmentation de l'effet opiacé. Ceci reste cependant à démontrer,
- cette prescription peut permettre de réduire la rechute alcoolique chez un petit nombre de patients

Pour ou contre une prescription prolongée de benzodiazépines à de usagers de drogues polyconsommateurs :

Pour :

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

- Elle permet de contrôler la consommation de BZD, un médicament de substitution à demi-vie longue est préférable.
- Elle peut limiter l'approvisionnement au marché noir et inciter l'utilisateur à un suivi médical.
- Elle est susceptible d'avoir un effet en tant que traitement symptomatique chez les patients ayant des difficultés à gérer leur propre situation.
- Le phénomène de tolérance protège des effets néfastes dans le cas d'une consommation prolongée (à l'exception des troubles mnésiques).

Contre :

Peu de preuves en faveur de sa prescription.

- Elle incite à la dépendance, la majorité des problèmes de manque peuvent être surmontés d'une autre manière.
- Il y a un risque de consommation irrégulière ou dangereuse.
- Elle est associée à de mauvais résultats dans certaines études.
- Troubles mnésiques dans la période correspondant au pic plasmatique.
- La consommation de BZD à effet rapide procure une euphorie qui incite à la dépendance.

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

Les principales raisons rationnelles sont pour traiter les phénomènes d'anxiété et d'insomnie, un réel problème lorsqu'on souhaite stabiliser ou réduire sa consommation de drogues.

Les autres raisons beaucoup moins rationnelles sont de « potentialiser » l'effet de la méthadone et d'autres opiacées. Dans ce cas, les BZD doivent être prises en même temps.

Elles sont utilisées afin de contrecarrer l'effet non-euphorique de la méthadone ou bien pour accompagner la descente après une prise d'amphétamines, d'ecstasy, de crack ou de cocaïne.

En cas de dépression, de nombreux usagers de drogues ont l'impression d'agir sur leur humeur

Enfin elles permettent de réduire les tendances schizo-phrènes d'après les utilisateurs (83).

V. Discussion sur le devenir des BZD, existe-t-il des alternatives thérapeutiques?

En termes de santé publique, le problème posé par les BZD est surtout celui des consommations, prolongées, peu efficaces et sources de divers incidents ou accidents potentiels, plus que celui du nombre total de patients traités. Grâce à un panel très large de médecins investigateurs, et donc à un très grand échantillon de patients, une étude sur 4425 patients consommateurs de BZD au long cours contribue à cette réflexion par des informations précises sur la nature et la sévérité des troubles présentés par des patients traités pourtant depuis plus d'un an en moyenne. Les résultats confirment la nécessité de réévaluer très périodiquement, à chaque renouvellement de prescription en tout cas, la symptomatologie en cours et de rechercher des alternatives aux BZD, qu'elles soient médicamenteuses ou psychothérapeutiques (87).

1. Alternatives médicamenteuses envisageables

Les BZD ont de multiples indications cependant presque la majorité des personnes consommant ces molécules les utilisent principalement dans deux cas de figure.

Les deux indications les plus concernées par les BZD sont l'anxiété et l'insomnie.

Nous allons donc voir quelles peuvent être les alternatives médicamenteuses dans la cadre de l'anxiété et d'insomnie.

a. L'allopathie

Concernant l'anxiété :

Elle peut être traitée pharmacologiquement, sans utilisation de BZD en première intention. Choisir un agent qui peut produire une réduction assez rapide de symptômes d'anxiété est crucial. Des antidépresseurs, des neuroleptiques, des antihistaminiques, des bêta-bloquants et des antispasmodiques, tous ont démontré leur efficacité dans le traitement de l'anxiété. Pratiquement toutes les classes d'antidépresseurs peuvent être prescrites pour traiter l'anxiété, mais ces agents exigent au moins 2 à 4 semaines de traitement avant de ressentir ses effets, donc on peut vouloir utiliser des agents agissant plus rapidement pendant cette période pour stabiliser le patient ou prescrire des BZD à court terme pour des épisodes d'anxiété aigus passagers.

Les antidépresseurs sont divisés en plusieurs classes selon leur mécanisme d'action :

Fluoxétine (Prozac[®], Eli Lilly et co., Indianapolis) est un inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine qui augmente le taux de sérotonine dans le SNC en réduisant sa dégradation.

Une autre classe utilisée est les inhibiteurs non sélectifs de la recapture de sérotonine et noradrénaline, comme venlafaxine (Effexor[®], Pfizer), qui permet de maintenir des taux accrus tant de sérotonine que de noradrénaline.

L'une des classes les plus anciennes d'antidépresseurs utilisée est les antidépresseurs tricycliques, qui augmentent principalement les niveaux de noradrénaline dans la fente synaptique du tissu cérébral. Ces antidépresseurs incluent amitriptyline, doxépine et imipramine.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) sont la classe la plus ancienne d'antidépresseurs; ces médicaments élèvent le taux de sérotonine, noradrénaline et

dopamine par inhibition de leur dégradation. Cependant ils ont de nombreuses interactions avec l'alimentation qui peuvent mener à une crise hypertensive fatale et devraient ainsi être prescrites avec une prudence extrême.

Neuroleptiques atypiques

L'aripiprazole (Abilify®, Bristol-Myers Squibb, New York) ne produit pas les effets secondaires extrapyramidaux inquiétants vus avec des neuroleptiques typiques, comme l'haloperidol (Haldol®, Ortho-McNeil, Raritan, le New Jersey). Des neuroleptiques atypiques peuvent avoir des avantages supplémentaires si la crainte et l'agitation sont présents secondairement aux états psychotiques comme le délire.

Antihistaminiques

Les antihistaminiques peuvent aussi être utilisés pour contrôler l'anxiété. Leur efficacité est supposée être une conséquence de leurs propriétés sédative. Par exemple, hydroxyzine (Vistaril®, Pfizer) procure un soulagement rapide sur l'anxiété, particulièrement si le patient fait associer des symptômes avec le trouble obsessionnel compulsif.

Bêta-bloquants

Des bêta-bloquants à faible dose, comme propranolol (Inderal®, AstraZeneca, Wilmington), peuvent aider si l'on a des symptômes dus au système sympathique, comme la transpiration, des tremblements et la tachycardie. Les effets indésirables potentiels des bêta-bloquants incluent de l'hypotension orthostatique. Ces médicaments sont contre indiqués chez des patients atteints de broncho-pneumopathie chronique obstructive, des troubles de conduction cardiaques, ou d'insuffisance cardiaque.

Les antispasmodiques, comme gabapentine (Neurontin®, Pfizer), sont supposés fonctionner en réduisant l'activation neuronale du cerveau. La réduction de potentialisation de certains neurotransmetteurs, comme le GABA, permet d'atténuer l'anxiété. Cependant, le mécanisme d'action d'antispasmodiques n'est pas entièrement compris et on estime qu'ils peuvent produire de nombreuses interactions. Il apparaît aussi une émergence d'abus avec la gabapentine par les toxicomanes. Le sentiment produit en inhalant ou "snifant" la gabapentine a été décrit comme un sentiment de "libération" et ce médicament est devenu

populaire de détournement dans les centres correctionnels où l'accès aux médicaments illicites est limité.

De nombreuses options médicamenteuses autres que les BZD pour la gestion de l'anxiété sont disponibles. Les cliniciens devraient se familiariser avec ces médicaments et s'assurer que les BZD soient utilisées convenablement (88).

L'insomnie peut être traitée autrement que par les BZD :

Antihistaminiques

L'hydroxyzine (Atarax®) doit être utilisée à posologie entre 25 à 100 mg. Cette molécule induit un sommeil peu perturbé, mais son efficacité est variable d'un sujet à l'autre. Les antihistaminiques présentent des effets indésirables à type de sédation diurne, des troubles cognitifs, et des effets anticholinergiques (rétention d'urine, constipation, glaucome, hypertrophie bénigne de la prostate) à prendre en compte chez les sujets âgés.

Hypnotiques dérivés des phénothiazines non neuroleptiques

L'alimémazine à 0,05 % (Théralène®), la prométhazine (Phénergan®), et la doxylamine (Donormyl®) sont indiquées pour les insomnies transitoires

Neuroleptiques utilisés comme hypnotiques

Dans le cadre d'insomnies résistantes, certains neuroleptiques peuvent être prescrits à des doses inférieures à celles utilisées pour le traitement des psychoses (cyamémazine 10 à 50 mg ; chlorpromazine 10 à 50 mg ; pipampérone 20 à 40 mg). Ces molécules peuvent entraîner à long terme des effets extrapyramidaux avec notamment le risque iatrogène de dyskinésies tardives.

Antidépresseurs

Les effets secondaires imputables aux BZD ont conduit à prescrire des antidépresseurs, surtout les antidépresseurs sédatifs antihistaminiques, dans le traitement de l'insomnie chronique. Malgré leur intérêt réel chez des patients ne présentant pas de diagnostic d'épisode dépressif majeur ou de trouble anxieux, ces molécules n'ont pas d'AMM pour l'indication « troubles du sommeil ».

α 2-bloqueurs

Des molécules comme la miansérine 10 mg-30 mg ou la mirtazapine 15 mg ont des propriétés sédatives en dehors de leurs propriétés antidépressives. Elles représentent de bonnes alternatives à l'utilisation du groupe des BZD.

L'amitriptyline, en raison de ses propriétés sédatives, est fréquemment prescrite comme un hypnotique en clinique. À 50 mg, l'amitriptyline augmente le temps total de sommeil en augmentant les phases 3 et 4 (phases de sommeil lent profond), diminue le temps de latence d'apparition du sommeil et du sommeil paradoxal. Ses propriétés anticholinergiques à l'origine de déficits mnésiques expliquent que son utilisation ne soit pas recommandée en première intention (89).

La mélatonine

Plusieurs études ont comparé la mélatonine à l'efficacité de médicament BZD et apparentés. Une étude a eu pour but d'évaluer le pouvoir hypnotique et la performance cognitive après l'administration de mélatonine 5 mg, 10 mg de témazépam ou un placebo. Des modifications plus importantes de la performance cognitive étaient retrouvées lors de l'administration de témazépam qu'après administration de mélatonine, comparé au placebo. L'administration de mélatonine ou témazépam a significativement élevé le phénomène de somnolence. Les auteurs ont conclu que l'administration de mélatonine a procuré un déficit plus faible dans la performance cognitive que le témazépam, indiquant que la mélatonine est préférable aux BZD dans la gestion du cycle circadien et des troubles du sommeil.

D'autre part, deux études ont été exécutées sur des volontaires sains pour comparer l'effet de la mélatonine de contrôle avec celui de zolpidem. Dans une de ces études, 16

volontaires sains ont été randomisés dans un essai en double aveugle. Les sujets ont été testés à 1 h, 4 h et le lendemain matin après l'administration. Des fonctions psychomotrices, la mémoire et les compétences automobiles ont été évalués. Aucune baisse de ces fonctions n'a été décelée après l'administration de mélatonine tandis que le zolpidem a détérioré la performance psychomotrice et de conduite à 1 h et 4 post-administration ainsi que la mémoire. La co-administration de mélatonine et zolpidem a renforcé l'effet de zolpidem. L'approbation par l'EMA de mélatonine comme un médicament délivré sur ordonnance en 2007 a permis d'obtenir des informations pharmacoépidémiologiques sur ce sujet. Plusieurs études ont vérifié que plus de 50 % de patients insomniaque traités par BZD arrêtent son usage pour l'utilisation d'un traitement par mélatonine. La mélatonine peut ainsi devenir la thérapie de choix pour réduire la dépendance aux médicaments BZD et apparentés dans le traitement d'insomnie chez les personnes âgées. De nouvelles études sur cette demande de mélatonine sont justifiées (90).

D'autres formes thérapeutiques semblent en mesure de palier aux problèmes d'anxiété et d'insomnie chez des patient traités sous BZD, telles que la phytothérapie, les compléments alimentaires ou encore l'homéopathie et les huiles essentielles.

b. Phytothérapie

Les phytothérapies sont populairement utilisées dans le monde entier et pourraient être une option pour traiter l'anxiété si elles démontrent être efficaces et sûres. Passiflora est un de ces composés.

Deux études, avec un total de 198 participants, ont été incluses dans cette analyse. En se basant sur la 1ère étude, celle-ci révèle un manque de différence dans l'efficacité de BZD et passiflora. Les taux de participants stoppant le projet en cours d'étude étaient semblables entre les deux études. Bien que les découvertes d'une étude aient suggéré une amélioration de la capacité de travail en faveur de passiflora et l'autre étude a montré un taux inférieur de somnolence comme un effet secondaire avec passiflora en comparaison avec le mexazolam, aucune de ces découvertes n'a fourni de preuves significatives.

Les essais de contrôle randomisés concernant l'efficacité de passiflora pour l'anxiété sont trop peu nombreux pour permettre de tirer des conclusions. Des essais avec de plus grands échantillons qui comparent l'efficacité de passiflora avec un placebo et d'autres types de médications, y compris des antidépresseurs, sont nécessaires (91)

L'extrait de kava :

Le but fut d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'extrait de kava, telles que rapportées dans des essais cliniques rigoureux, par rapport à un placebo dans le traitement de l'anxiété.

Des recherches bibliographiques systématiques ont été effectuées afin d'évaluer les preuves étayant ou réfutant l'efficacité de l'extrait de kava dans le traitement de l'anxiété. Vingt-deux ECR en double aveugle contrôlés par placebo, potentiellement pertinents, ont été rapportés. Seulement douze essais remplissaient les critères d'inclusion. La méta-analyse de sept de ces essais suggère un effet thérapeutique significatif favorable à l'extrait de kava en termes de score total sur l'échelle d'anxiété de Hamilton. Peu d'événements indésirables étaient rapportés dans les essais examinés, et tous étaient légers, passagers et peu fréquents. Ces données indiquent que l'extrait de kava pourrait être plus efficace que le placebo en traitement symptomatique de l'anxiété mais, à l'heure actuelle, la quantité d'effet semble trop limitée. Des essais rigoureux portant sur des effectifs plus importants sont nécessaires afin de dissiper les doutes existants. En particulier, des études de l'innocuité à long terme du kava sont nécessaires (92).

c. Compléments alimentaires

Face à des patients venant demander conseil dans le cadre d'une anxiété, il convient bien évidemment d'éliminer une tendance dépressive forte. En effet, réduire l'anxiété sans prendre en compte la dépression peut conduire à des situations désastreuses, dangereuses où la personne peut se livrer à des actes auto- ou hétéro-agressifs.

Sous réserve de cette restriction et en l'état des connaissances actuelles, le pharmacien peut conseiller les produits qui contiennent : (annexe 7)

- des minéraux, tels que le magnésium et le sélénium, et les vitamines B6, B12 et C,
- des acides aminés tels que tryptophane, arginine, lysine et tyrosine qui agiront sur la production de sérotonine,
- de la camomille, de la mélisse, de la passiflore et de la valériane qui influenceront sur le système GABA,
- des polyphénols extraits de thé vert ou de Ginkgo biloba qui agiront sur la sérotonine, mais aussi sur la dopamine et la noradrénaline (93).

d. Huiles essentielles

Les principales huiles essentielles (HE) présentant un intérêt dans la prévention de l'anxiété et du stress sont riches en linalol et en esters. Les HE de Lavande officinale et de Petit grain bigaradier, riches en linalol, sont utilisées dans l'anxiété accompagnée de spasmes musculaires, soit appliquée sur la peau (Lavande officinale), soit sur un sucre (Petit grain bigaradier). L'HE de Camomille romaine, riche en esters, est indiquée dans les bouffées d'angoisse avec insomnies, le plus souvent suite à un choc traumatique. Elle doit être appliquée sur la peau au moment des crises et/ou 30 minutes avant le coucher (94).

L'HE de lavande officinale aurait fait ses preuves pour les indications dans l'anxiété et l'insomnie, une étude clinique en double aveugle versus placebo a été menée chez 223 patients âgés de 12 à 65 ans démontrant une baisse significative de l'anxiété après prise orale de 80 mg d'HE de lavande officinale. Cette étude s'étend sur une période de 10 semaines. Concernant l'insomnie, l'HE de lavande officinale a été comparé aux BZD. Il a été observé une efficacité supérieure de l'HE de lavande officinale dans la qualité du sommeil et le temps d'endormissement. Les patients indiquent un sommeil plus stable et de meilleure qualité sans effets indésirables durant la journée suivante, comme cela peut être le cas avec la prise d'anxiolytiques (95).

e. Homéopathie

Gelsemium sempervirens est indiquée dans les cas de stress associant une fatigue musculaire généralisée, des tremblements, des céphalées, des vertiges, une tendance diarrhéique ou encore une polyurie. Une situation d'anxiété aiguë (examen ou entretien d'embauche) peut ainsi être soulagée au moyen d'une dose de 15 ou 30 CH la veille, puis de trois à cinq granules ou d'une dose 9 ou 15 CH le matin même. En cas d'anxiété chronique, la posologie conseillée est de trois à cinq granules 9 ou 15 CH tous les matins.

Ignatia amara est indiquée lorsque le stress entraîne une hypersensibilité et/ou une hyperactivité. Cette souche est adaptée à différentes situations : chagrin, déception sentimentale, deuil, peur, mais aussi trac par anticipation. Il s'agit d'une souche ayant un tropisme à la fois cardiaque (palpitations, spasmes musculaires) et digestif (nœud à l'estomac, spasmes). La posologie recommandée est de trois à cinq granules 15 CH de 3 à 5 fois/jour, progressivement diminuée par la suite. Une dose de 30 CH peut être associée au réveil.

Staphysagria, indiquée spécifiquement dans les suites de colères intériorisées ou les situations de vexation, l'est également dans les formes d'anxiété associant des troubles du sommeil. Elle s'utilise à raison d'une dose quatre matins de suite (9, 12, 15 et enfin 30 CH le quatrième matin), puis d'une dose 30 CH par semaine à une fois par mois selon l'amélioration des symptômes.

Nux vomica possède plusieurs indications thérapeutiques. Cette souche est indiquée lors de pour les insomnies, qu'il s'agisse de difficultés d'endormissement ou d'un réveil aux environs de 3 heures du matin. La posologie est de trois à cinq granules 15 ou 30 CH une à plusieurs fois dans la journée, avant que les doses ne soient espacées progressivement selon l'amélioration de l'état général. À l'occasion d'un surmenage associé à des troubles du sommeil, il est conseillé de prendre trois à cinq granules au coucher. La prise de trois granules peut être renouvelée en cas de réveil nocturne.

Kalium phosphoricum est indiqué en cas de troubles du comportement et stress en relation avec un surmenage intellectuel. Cette souche est particulièrement indiquée chez les étudiants surmenés afin d'améliorer la capacité intellectuelle. Dans ce cas, la posologie à conseiller est de cinq granules de *Kalium phosphoricum* matin et soir tout au long de la période de surmenage (94).

2. Alternatives non médicamenteuses envisageables

a. Thérapie cognitive et comportementale

Les principes généraux des TCC :

Cet axe fondamental de psychothérapie est né au début du XXe siècle par des recherches de psychanalystes qui souhaitaient travailler spécifiquement sur le « symptôme » et de chercheurs en psychologie expérimentale. Leur but était d'appliquer la méthodologie expérimentale dans le traitement des troubles psychiques. Les recherches sur les axes comportementalistes, puis cognitivistes et plus récemment émotionnels ont enrichi ces thérapies dites « brèves » puisque d'une durée de quelques mois en règle générale. Ainsi, le diagnostic fonctionnel est une démarche spécifique aux TCC, nécessitant une exploration double : synchronique (situations, émotions, cognitions...) et diachronique (éléments constitutifs du trouble dans l'histoire du patient).

Le diagnostic fonctionnel est la phase initiale incontournable de toute TCC qu'il convient de mener soigneusement sur plusieurs séances afin d'y voir clair sur le cas du patient. Il s'ensuit une élaboration d'hypothèses sur les facteurs d'apparition et/ou de maintien des troubles dont le but est de mettre en œuvre une stratégie de changement. Ce type d'approche nécessite d'emblée de considérer le patient comme un acteur en soi dans le soin, faisant des TCC des thérapies interactives et collaboratives.

Il est ensuite possible de construire un contrat thérapeutique avec le patient qui suit les objectifs individualisés, c'est en effet le patient lui-même qui va dresser la liste des comportements altérés par le trouble et hiérarchiser ses objectifs en lien avec le thérapeute. Ce contrat thérapeutique doit répondre à certains critères selon l'acronyme « SMART ». Ainsi le contrat est « Spécifique » (individualisé pour un patient donné), « Mesurable » (des échelles d'évaluation psychométrique standardisées sont utilisées avant, pendant et après la thérapie), « Atteignable » (les tâches assignées sont de niveau progressif évitant l'échec), « Reproductible » (les exercices réalisés durant les séances sont destinés à être appliqués entre les séances in vivo) et « Temporellement » défini (la thérapie se fait sur une durée allant de 6 à 12 mois le plus souvent).

L'alliance thérapeutique se construit dès les premières séances au moyen d'une relation collaborative et interactive. Le patient bénéficie d'une psychoéducation systématique, redirigée en un contrat thérapeutique personnalisé. Les techniques utilisées pourront être d'orientations comportementale (expositions graduées, conditionnement opérant, techniques de résolution de problèmes...), cognitive (auto-observation, travail sur les pensées dysfonctionnelles, repérage et assouplissement des schémas cognitifs...) et/ou émotionnelle (techniques de relaxation, gestion émotionnelle, thérapie de la pleine conscience...), avec le plus souvent une utilisation des trois axes, de façon souple et adaptée au patient (annexe 8).

L'apport de la TCC dans les troubles anxieux :

Les troubles anxieux apparaissant au cours du vieillissement sont associés à une diminution de l'autonomie, à une moindre qualité de vie, ainsi qu'à une plus grande utilisation des systèmes de soins (psychotropes, hospitalisations). La prévalence après 55 ans serait de 1,2 à 15 % selon les études épidémiologiques, et atteindrait le double en population clinique (hospitalisation, EHPAD).

En population adulte jeune, l'efficacité du traitement par TCC concernant les troubles anxieux est démontrée à court et long termes.

En population âgée, la TCC semble efficace lorsque l'anxiété est en relation avec l'existence d'une pathologie somatique individualisée. Il n'y a pas d'études suffisantes pour démontrer l'efficacité des TCC en tant qu'adjuvant des psychotropes dans le traitement des troubles anxieux à ce jour. Les résultats d'une méta-analyse récente vont dans le sens d'une efficacité des TCC utilisées en remplacement des psychotropes chez le sujet âgé.

Les bienfaits de la TCC dans les troubles du sommeil :

Les insomnies, qu'elles soient d'endormissement, par réveils multiples ou par réveil précoce, sont fréquentes avec l'avancée en âge. Il s'agit principalement d'éliminer les plaintes fonctionnelles liées aux modifications physiologiques qualitative et quantitative du

vieillesse, pour se concentrer exclusivement sur les insomnies vraies. Il semble que les TCC, notamment réalisées en groupe pour plus d'efficacité, soient les plus indiquées dans le traitement des insomnies, permettant également la diminution voire l'arrêt des psychotropes sédatifs et hypnotiques. Une étude, incluant 118 patients d'âge moyen de 64 ans, a évalué une thérapie de quatre semaines comprenant des séances de psychoéducation, une restriction du temps passé au lit et des séances de restructuration cognitives. Les résultats sont notamment une amélioration significative de la qualité du sommeil, une réduction de la latence d'endormissement et un meilleur fonctionnement diurne.

Enfin, les perspectives actuelles en TCC offrent des développements prometteurs en termes d'accessibilité aux soins, par le biais des nouvelles technologies et de flexibilité du cadre de soins, mais également en termes de recherche fondamentale avec les thérapies dites de « troisième vague » dont devraient également bénéficier nos aînés dans un avenir proche (thérapie d'acceptation et d'engagement, la thérapie comportementale dialectique, la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience, les approches métacognitives et plusieurs autres) (96).

b. Règles d'hygiène et de diététique

Certaines règles simples à mettre en place, et pourtant très souvent bâclées ou non mentionnées par les acteurs de soins, tels que les médecins et les pharmaciens, peuvent être utiles dans le cadre de l'anxiété ou d'insomnies. Ces règles doivent être explicitement décrites au patient durant les consultations chez le médecin et lors de la délivrance de médicaments en pharmacie.

Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre les insomnies :

Les conseils hygiéno-diététiques sont fondamentaux. Ils sont, en effet, susceptibles de faciliter l'endormissement et d'améliorer la qualité du sommeil. Le patient doit créer toutes les conditions propices à un endormissement rapide et à un sommeil de bonne qualité :

absence de nuisances sonores ou lumineuses, matériel de couchage de bonne qualité... Il faut, par ailleurs, respecter un rythme de vie ainsi que des horaires de coucher et de lever réguliers.

- Ce qu'il faut éviter : la suralimentation au dîner (digestion prolongée), la sous-alimentation (sensation de faim), certaines boissons à effets diurétiques et certaines substances excitantes (thé, café, alcool...).

- Ce qu'il faut privilégier : l'exercice physique durant la journée, une exposition suffisante à la lumière du jour, la consommation des produits laitiers le soir, une tisane sédative, l'écoute de musique douce ou la lecture d'un livre apaisant (en dehors de la chambre) avant le coucher. En complément, l'insomniaque peut faire appel à différentes techniques comme la relaxation ou la thérapie comportementale. Il peut être nécessaire de renforcer le conditionnement associant chambre à coucher et sommeil. Pour cela, quelques règles simples doivent être rappelées :

- se coucher seulement lorsque l'envie de dormir se fait sentir

- n'utiliser le lit et la chambre que pour le sommeil et l'activité sexuelle

- se lever et aller dans une autre pièce si l'on ne s'endort ou ne se rendort pas en 15 à 20 minutes

- ne revenir dans le lit qu'en ayant à nouveau envie de dormir

- se lever à heure régulière tous les jours quelle que soit la durée du sommeil les nuits précédentes

- éviter de faire des siestes la journée (97).

Règles hygiéno-diététiques pour lutter contre l'anxiété :

La psychoéducation est centrale dans la prise en charge du TAG. Elle doit associer des explications sur les symptômes, réassurance et information sur la pathologie.

D'autres règles simples et à installer sur la durée doivent également être expliquées au patient :

- arrêt des excitants : café, tabac, alcool et autres toxiques,
- bon équilibre alimentaire,
- règles hygiéno-diététiques de sommeil,
- pratiquer une activité physique régulière,
- techniques de relaxation,
- information sur les risques liés à l'usage des médicaments anxiolytiques.

Une information sur les risques de dépendance liée à l'usage prolongée des BZD doit être donnée, en raison de l'usage fréquent de ces médicaments en automédication (98).

c. Méditation et relaxation

Les données de la littérature montrent que la pratique de la relaxation est efficace pour réduire les symptômes d'anxiété. Différentes techniques comme la relaxation musculaire progressive, le training autogène, la relaxation appliquée et la méditation ont été évaluées indépendamment dans les troubles anxieux. La question qui se pose est de savoir si l'association de différentes techniques peut être intéressante pour une prise en charge globale des troubles anxieux. Une étude évaluant l'efficacité à court terme d'un programme de relaxation intégrative et transdiagnostique pour troubles anxieux a été appliquée. Les diagnostics étaient recherchés par l'utilisation du test du MINI complété d'une évaluation des symptômes anxieux et dépressifs au moyen de l'inventaire d'anxiété-trait-état de Spielberger (STAI-Y, -S et -T), du questionnaire sur les inquiétudes du Penn State (QIPS) et de l'inventaire de dépression de Beck (BDI-II). Quatre techniques sont intégrées dans le protocole structuré : le contrôle respiratoire, la relaxation musculaire, la pleine conscience et la visualisation mentale. Vingt-huit patients répondant au diagnostic selon le DSM-IV de trouble anxieux généralisé ou de trouble panique ont été inclus et évalués avant et après le traitement. Les résultats de cette étude ouverte montrent une diminution significative du niveau d'anxiété, de dépression et des soucis après l'intervention. Le programme de relaxation intégrative et transdiagnostique pourrait représenter un traitement accessible et efficace pour réduire les symptômes anxieux et dépressifs dans différents troubles anxieux (99).

d. Cure thermale

Dans des études récentes, l'apport de la balnéothérapie a montré son efficacité dans le traitement du trouble anxieux généralisé. Par ailleurs, des programmes de psychoéducation se sont montrés efficaces en addictologie dans la prévention de la rechute. Ainsi, est apparu crédible le projet d'associer une cure thermale de trois semaines, un programme psycho-éducatif de type thérapie cognitive et comportementale validé par un groupe d'experts. Ce programme a été constitué et mis en place dans quatre des cinq stations thermales psychiatriques françaises. Le programme consistait en l'association de techniques à base de thérapie cognitive et comportementale, d'entretien motivationnel et de séances de relaxation. Chaque équipe a été formée par un psychologue clinicien, spécialiste en thérapie cognitive et comportementale. Soixante-dix patients, d'un âge moyen de 54 ans et 9 mois, ont intégré ce protocole. Ils ont été répartis en 9 groupes de 6 à 12 patients sur les quatre centres. L'objectif de l'étude consistait à assurer le sevrage durable des BZD.

À l'issue de la cure, un suivi longitudinal sur six mois était assuré à J5, J30, J60, J100 et J180. L'évaluation méthodologique de l'étude a été réalisée par l'ISPED de Bordeaux II. Les résultats sont en cours d'analyse, mais il est permis dès à présent de conclure en la faisabilité de la mise en place d'un tel programme en station thermale et en l'obtention de résultats très encourageants dans l'objectif d'un sevrage à six mois des BZD.

La médecine thermale, couplée à une prise en charge en thérapie cognitive et comportementale, pourrait se révéler être une solution thérapeutique adaptée pour la prise en charge de la consommation chronique et stable des BZD. Cette étude est le premier essai clinique évaluant l'efficacité de la balnéothérapie associée à un modèle psycho-éducatif spécifique du sevrage des BZD (100).

Conclusion

Les BZD sont largement utilisées pour leurs propriétés anxiolytiques, hypnotiques en ville et anti convulsivantes, myorelaxantes à l'hôpital.

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

De plus, elles font l'objet de détournements et usages illicites dans les marchés de rue. Elles sont utilisées comme "booster" des effets d'autres drogues par les toxicomanes. Utilisées en association, elles sont responsables d'un bon nombre de décès par surdosage.

Une utilisation raisonnée des BZD s'avère donc très compromise pour le moment. Les agences sanitaires sont amenées à trouver des solutions afin d'en limiter le mésusage, avec une participation active du corps médical, incluant aussi bien médecins et pharmaciens.

Les alternatives médicamenteuses existantes à ce jour semblent nombreuses pour les états anxieux et l'insomnie, notamment les antidépresseurs, les antihistaminiques et la mélatonine. Cependant un manque de preuve évident concerne ces molécules et ne permet pas aux prescripteurs de changer aussi aisément le traitement de leurs patients sombrés dans la spirale infernale des BZD. D'autres alternatives (TCC, relaxation, cure thermale) apparaissent envisageables chez ces patients, mais la mise en œuvre de ces approches semble plus difficile malgré des résultats encourageants d'après certaines études.

Récemment, la question concernant le déremboursement des BZD à visée hypnotique a été posée aux professionnels de santé. La majorité s'est montrée défavorable à ce projet. En effet, peu d'études montrent une efficacité comparable aux BZD dans l'insomnie. Seule, la mélatonine, molécule actuellement non remboursée, pourrait les substituer. D'autres études seraient nécessaires afin de confirmer ces résultats prometteurs et permettre le remboursement de cette molécule.

Des projets de modification d'ordonnance simple à ordonnance sécurisée et une diminution de conditionnement sont à l'étude. Ces mesures semblent peu utiles car conduiront à une

complexité de prescription et délivrance, mais ne limitera pas la dépendance et n'apporteront pas de solution au sevrage.

Il me semble plus important de comparer plus attentivement l'efficacité des BZD à d'autres molécules, comme par exemple la mélatonine, les antihistaminiques et anti-sérotoninergiques du récepteur 5-HT₂, et permettre une facilitation d'accès aux thérapeutiques non médicamenteuses afin de réduire la dépendance et faciliter le sevrage.

BIBLIOGRAPHIE

1. O'CONNOR KP, BELANGER L, LECOMTE Y, Santé mentale au Québec, Volume 28, Issue 2, 2003, p. 15-21
2. WICK J, The Consultant Pharmacist®, American Society Of Consultant Pharmacists, Volume 11, Issue 9, pp. 538-548
3. SHORTER E, A Historical Dictionary of Psychiatry, « Benzodiazepines », Oxford University Press, 2005, p. 41-42
4. JEMBREK MJ, VLAINIC J, GABA receptors : pharmacological potential and pitfalls, Current Pharmaceutical Design, 14 Septembre 2015
5. LOVINGER DM, Communication network in the brain : Neurons, Receptors, Neurotransmitters and alcohol, Alcohol Research & Health, Volume 31, Issue 3, 2008, pp. 196-214
6. Benzodiazépines et apparentés – Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques. Disponible sur : <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/12-benzodiazepines-et-apparentes.pdf>
7. ASHTON H, Les Benzodiazépines : comment agissent-elles et comment s'en sevrer. Disponible sur : <http://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm#8>
8. LANDRY P, GERVAIS M, O'Connor KP, Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, Volume 166, Issue 7, Août 2008, pp. 585–594
9. DARKE S, HALL W, Heroin overdose: research and evidence-based intervention, Journal of Urban Health, Volume 80, Issue 2, Juin 2003, pp. 189–200
10. PERSONA K, MADEJ K, KNIHNICKI P, PIEKOSZE W, Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis, Volume 113, 10 Septembre 2015, pp. 239–264
11. PETRUSHEVSKAA T, JAKOVSKIB Z, POPOSKAB V, STEFANOVSKA VV, Journal of Forensic and Legal Medicine, Volume 31, Avril 2015, pp. 12–18
12. VITAL DURAND D, LE JEUNNE C, DOROSZ 2015 Guide pratique des MEDICAMENTS, psychiatrie et addictologie, 34^{ème} édition MALOINE, p. 1451

13. ALEXANDRE C, AMERICH A, et al., Petit manuel de pharmacovigilance et pharmacologie clinique, La revue prescrire hors-série 2011, p. 8
14. Univadis - Interactions médicamenteuse des BZD.
Disponible sur : http://vidal-app.univadis.fr/Medicament/valium_roche-17216-interactions.htm
15. VELEA D, CICCOTTI L, Module 3 de psychiatrie, soins infirmiers en troubles de la conduite alimentaire, conduites alcooliques et toxicomaniaques, éditions heures de France, 2005, p. 175
16. Meddispar – Conditions de prescriptions des BZD hypnotique et anxiolytiques.
Disponible sur : <http://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-hypnotiques-ou-anxiolytiques/Conditions-de-prescription>
17. ANSM - RIVOTRIL® (clonazépam) – Modifications de prescription et délivrance.
Disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/a38456359600eb18ea9409b96da86f5f.pdf
18. ANSM - Point d'information sur arrêt de commercialisation du Rohypnol® (flunitrazepam). Disponible sur :
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information>
19. Le Monde – Médicaments contenant du Tetrazépam retirés du marché. Disponible sur : http://www.lemonde.fr/sante/article/2013/07/08/les-medicaments-contenant-du-tetrazepam-retires-du-marche_3443974_1651302.html?xtmc=benzodiazepine&xtr=5
20. ANSM point d'information : Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence, Décembre 2012
21. HAS - Fiche Mémo – Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire, Juin 2015. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire
22. HAS - Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, octobre 2007. Disponible sur :

- http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age
23. GUILLOU-LANDREAT M, GRALL-BRONNEC MB, VICTORRI-VIGNEAU C, VENISSE JL, NPG Neurologie - Psychiatrie - Gériatrie, Volume 8, Issue 46, Août 2008, pp. 9–16
24. ANSM - Etat des lieux en 2013 de la consommation des benzodiazépines en France - Point d'Information. Disponible sur :
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-en-2013-de-la-consommation-des-benzodiazepines-en-France-Point-d-Information>
25. ANSM – Rapport – Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France, décembre 2013. Disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3e06749ae5a50cb7ae80fb655dee103a.pdf
26. OMS - Prise en charge de l'abus de substances psychoactives - Syndrome de dépendance – Définition. Disponible sur :
http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/
27. CADET-TAÏROU A, et al., Dossier de presse, Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances, Une expertise collective de l'Inserm, Paris, les 24 et 25 Octobre 2012. Disponible sur :
http://www.chu-rouen.fr/page/DOC_67712
28. NKOUGH MENGUE PG, ABDOUS B, BERBICHE D, PREVIL M, VOYER P, L'Encéphale, Volume 40, Issue 3, Juin 2014, pp. 216–222
29. DIERICK M, ANSSEAU M, D'HAENEN H, PEUSKENS J, LINKOWSKI P, Manuel de psychopharmacothérapie, Academia Press, 2003, pp. 262-263
30. Les Benzodiazépines : Comment agissent-elles et comment s'en sevrer ? Ashton, 2002. Disponible sur :
<http://www.benzo.org.uk/freman/bzcha01.htm#17>
31. BOULENGER JP, LEPINE JP, Les troubles anxieux, Médecine Sciences Publications, édition Lavoisier, 2014, p. 186
32. OMS - Prise en charge de l'abus de substances psychoactives - Syndrome de sevrage – Définition. Disponible sur :
http://www.who.int/substance_abuse/terminology/withdrawal/fr/

33. SCHWEIZER E, RICKELS K, CASE G, GREENBLATT DJ, Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II Effects of gradual taper, Archives of General Psychiatry, Volume 47, 1990, pp. 908-915
34. GILLIN JC, SPINWEBER CL, JOHNSON LC, Rebound insomnia : A critical review, Journal of Clinical Psychopharmacology, Volume 9, 1989, pp. 161-172
35. GUAY B, MORIN CM, Le Médecin du Québec, Volume 33, Issue 4, Avril 1998, p.96-97
36. FIALIP J, AUMAITRE O, ESCHALIER A, Benzodiazepine withdrawal seizures : analysis of 48 cases reports, Clinical Neuropharmacology, Volume 10, Issue 6, 1987, pp. 538-544
37. GATZONIS SD, ANGELOPOULOS EK, DASKALOPOULOU EG, MANTOUVALOS V, CHIONI A, ZOURNAS C, SIAFAKAS A, Convulsive status epilepticus following abrupt high-dose benzodiazepine discontinuation, Drug and Alcohol Dependence, Volume 59, Issue 1, 2000, pp. 95-97
38. Médicaments.gouv.fr - Benzodiazépines : rappel sur le syndrome de sevrage, l'effet rebond et la rechute, 9 Juin 2015. Disponible sur :
<http://www.sante.gouv.fr/benzodiazepines-rappel-sur-le-syndrome-de-sevrage-l-effet-rebond-et-la-rechute.html>
39. ANSM. Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence - Point d'information. Disponible sur :
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Consommation-des-benzodiazepines-Bien-respecter-les-regles-de-bon-usage-pour-limiter-les-risques-dont-celui-de-demence-Point-d-information>
40. DEJEAN C, CHABAUD F, PIGEOT E, BOUET R, RICHARD D, LEVY-CHAVAGNAT D, European Psychiatry, Hors-série 1 – 6ème Congrès Français de Psychiatrie – Nice, Volume 29, Issue 8, Supplement, Novembre 2014, p. 655
41. JARDINA M, BOCQUIERA A, CORTAREDONAA S, NAULEAUD S, MILLOND C, SAVARD-CHAMBARDD S, ALLARIA-LAPIERREE V, SCIORTINOE V, BOUVENOTB G, VERGER P, Revue d'Épidémiologie et de Santé Publique, Volume 60, Issue 2, Avril 2012, pp. 121–130
42. HAS. Principes généraux à une prescription de benzodiazépines. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2038990/fr/principes-generaux-a-une-prescription-de-benzodiazepines

43. VAAPIO S, PUUSTINEN J, SALMINEN MJ, VAHLBERG T, SALONOJA M, LYLES A, KIVELA SL, International Journal of Gerontology, Volume 9, Issue 1, Mars 2015, pp. 34–39
44. ONG MS, OLSON KL, CAMI A, LIU C, TIAN F, SELVAM N, MANDL KD, Journal of General Internal Medicine, Provider Patient-Sharing Networks and Multiple-Provider Prescribing of Benzodiazepines, 2015, pp. 1-8
45. RAT C, PENHOUE G, GAULTIER A, CHASLERIE A, PIVETTE J, NGUYEN JM, VICTORRI-VIGNEAU C, Did the new French pay-for-performance system modify benzodiazepine prescribing practices?, BMC Health Services Research, Volume 14, Issue 1, 11 Juillet 2014, p. 301
46. HAS. PMSA - Programme Pilote 2006-2013, Indicateurs de Pratique Clinique (IPC PMSA), IPC AMI n°3 : Benzodiazépine à demi-vie longue chez le sujet âgé - Janvier 2012. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1250626/fr/indicateurs-de-pratique-clinique-ipc-pmsa
47. URRU SAM, PASINA L, MINGHETTI P, GIUA C, International Journal of Clinical Pharmacy, Role of community pharmacists in the detection of potentially inappropriate benzodiazepines prescriptions for insomnia, 2015, pp. 1-5
48. CADOGAN CA, RYDER SA, The International journal of pharmacy practice, Community pharmacists' role in benzodiazepine supply in Ireland: a questionnaire of pharmacists' views and experiences, 2015
49. LE PAPE P, KIEFFER C, KIRKOS M, BERTOCCHIO M, BERLAUD V, Le Pharmacien Hospitalier et Clinicien, Évaluation de la prescription de benzodiazépines chez le sujet âgé au centre hospitalier Montperrin, Volume 50, Issue 3, Septembre 2015, p. 338
50. ARQUES-ARMOIRYA E, CABELGUENNEB D, STAMMB C, JANOLY-DUMENILC A, GROSSET-GRANGED I, VANTARDE N, MAIREF P, CHARPIAT B, La Revue de Médecine Interne, Problèmes médicamenteux les plus fréquemment détectés par l'analyse pharmacothérapeutique des prescriptions dans un centre hospitalier universitaire, Volume 31, Issue 12, Décembre 2010, pp. 804–811
51. GOSSELIN P, Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive, Contribution of cognitive behavioral therapy for benzodiazepine withdrawal: Analysis of studies devoted to the efficacy of therapy combined with gradual tapering, Volume 16, Issue 4, Décembre 2006, pp. 131-145

52. FACY F, ROSCH D, Drug and Alcohol Dependence, Usage de psychotropes et toxicomanie: voies de recherche épidémiologique, Volume 25, Issue 2, Avril 1990, pp. 159–167
53. Addictovigilance. OPPIDUM - Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse. Disponible sur : <http://www.addictovigilance.fr/OPPIDUM>
54. INSERM. ipubli.inserm.fr - Médicaments psychotropes – Consommations et pharmacodépendances - Consommation en population générale en France. Disponible sur : <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/2072/?sequence=9>
55. FLESCH F, JAEGER A, TOURNOUD C, RUSTERHOLTZ T, DERRIDJ N, Intoxications par benzodiazépines. Epidémiologie, diagnostic et traitement. Bilan de 9 ans d'activité, Toxicorama, Volume 8, Issue 3, 1996, pp. 11-15
56. DANIEL V, intoxication aigüe par les psychotropes, Arnette, Paris, 1993, pp. 421-435
57. GAUDREAU P, GUAY J, THIVIERGE RL, VERDY I, Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment, Drug Saf., Volume 6, Issue 4, 1991, pp. 247-265
58. TRACQUI A, LUDES B, Toxicologie et pharmacologie médico-légale, in : Kintz P., Elsevier, Paris, 1998, pp. 233-274
59. BRENET O, HARRY P, LE BOUIL A, CAILLEUX A, GEFFROY S, JOUAN PL, ALQUIER P, Lettre à la rédaction, Intoxication mortelle liée à l'association buprénorphine-benzodiazépines, Réanimation Urgence, Elsevier, Volume 7, Issue 6, Paris, 1998, p. 673
60. MEGARBANE B, DONETTI L, BLANC T, CHERON G, JACOBS F, Groupes d'experts de la SRLF, Société de Réanimation de Langue Française, Intoxications graves par médicaments et substances illicites en réanimation, 2006
61. MOULSMA M, LARDET G, PASCAL P, GAGNIEU MC, GAULIER JM, VALLON JJ, Dépistage immunologique des benzodiazépines dans le sang et les urines, Toxicorama, Volume 8, Issue 3, 1996, pp. 23-28
62. ZORZA G, BRUN-NEY D, DELHOTA C, LANDES B, FLOUVAT B, Evaluation d'une nouvelle trousse immunologique utilisée dans le dépistage toxicologique des

- benzodiazépines en médecine d'urgence hospitalière, *Ann. Biol. Clin.*, Volume 52, Issue 5, 1994, pp. 347-354
63. ERNOUF D, BOUSSA N, Recherche sérique des benzodiazépines par méthode immunoenzymatique en toxicologie d'urgence : aide à l'interprétation, *Ann. Biol. Clin.*, Volume 56, Issue 1, 1998, pp. 65-71
64. MEATHERALL R, Benzodiazepine screening using EMIT II and TDx: urine hydrolysis pretreatment required, *J. Anal. Toxicol.*, Volume 18, Issue 7, 1994, pp. 385-390
65. NISHIKAWA T, KAMIJO Y, OHTANI H, FRASER AD, Oxaprozin interference with urinary benzodiazepine immunoassays and noninterference with receptor assay, *J. Anal. Toxicol.*, Volume 23, Issue 2, 1999, pp. 125-126
66. HOUDRET N, VINNER E, COURTOIS P, MATHIEU D, LHERMITTE M, Les méthodes physiques en toxicologie hospitalière, Apports et limites de la chromatographie liquide dans le dépistage des intoxications aiguës : comparaison de la CLHPRemedi et de la CLHP-BD Alliance, *Toxicorama*, Volume 10, Issue 3, 1998, pp. 147-152
67. MUSSHOF F, MADEA B, First Experience with the Remedi HS urine benzodiazepine assay, *Clin. Chem. Lab. Med.*, Volume 36, Issue 10, 1998, pp. 803-808
68. MANCHON M, MIALON A, BERNY C, BALTASSAT P, Intérêt de l'automate de chromatographie Remedi pour le diagnostic analytique des intoxications médicamenteuses, *Ann. Biol. Clin.*, Volume 55, Issue 3, Paris, 1997, pp. 223-228
69. FRANCOIS G, PETIT B, et al., Automated liquid-chromatographic analyser used for toxicology screening in a general hospital: 12 month's experience, *Clin. Chem.*, Volume 43, Issue 3, 1997, pp. 498-504
70. ALBERT J, WAHLBERG J, LEITNER T, ESCANILLA D, Remedi et CLHP-BD, *Toxicorama*, Volume 10, Issue 3, 1998, pp. 141-146
71. GIROUD C, AUGSBURGER M, Dosage des benzodiazépines par chromatographie gazeuse dans les échantillons biologiques, *Toxicorama*, Volume 8, Issue 3, 1996, pp. 29-34
72. LACROIX C, Détermination des benzodiazépines par chromatographie liquide haute performance, *Toxicorama*, Volume 8, Issue 3, 1996, pp. 35-41
73. DRUMMER OH, Methods for the measurement of benzodiazepines in biological samples, *J. Chromatogr. B. Biomed. Sci. Appl.*, Volume 713, 1998, pp. 201-225

74. PLAUT C, STAUB C, Analyse de benzodiazépines par électrophorèse capillaire, Toxicorama, Volume 8, Issue 3, 1996, pp. 59-66
75. JEONGA YD, KIMB MK, SUHB S, INB MK, KIMB JY, PAENG KJ, Forensic Science International, Rapid determination of benzodiazepines, zolpidem and their metabolites in urine using direct injection liquid chromatography–tandem mass spectrometry, Volume 257, Décembre 2015, pp. 84–92
76. ANSM Centres d’Evaluation et d’Information sur la Pharmacodépendance (CEIP) OPPIDUM (Observation des Produits Psychotropes Illicites ou Détournés de leur Utilisation Médicamenteuse) RESULTATS DE L’ENQUETE 24 - Octobre 2012
77. ANSM – Pharmacodépendance (Addictovigilance) - Outils de surveillance et d'évaluation - Résultats d'enquêtes. Disponible sur :
[http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/\(offset\)/3](http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacodependance-Addictovigilance/Outils-de-surveillance-et-d-evaluation-Resultats-d-enquetes/(offset)/3)
78. Rapport de l’OICS 2013, Publication des Nations Unies, Organe international de contrôle des stupéfiants, Janvier 2014 pp. 2-96
79. ANSM - Du médicament aux drogues.... Les risques liés aux stupéfiants et psychotropes Exemples sur 10 ans. Disponible sur :
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/caba10c6dbfcc3bf577458bb0f763faf.pdf
80. HAS - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE Avis 25 Juin 2014 -ROHYPNOL 1 mg, comprimé pelliculé sécable. Disponible sur :
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13222_ROHYPNOL_REEVAL_Avis1_CT13222.pdf
81. O'BRIEN CP, Benzodiazepine Use, Abuse, and Dependence, Journal Clinical Psychiatry, Volume 66, Suppl 2, 2005, pp. 28-33
82. HOMETOX – Dépendance Toxicomanie Conduites addictives - Fédération Française de Psychiatrie, Psydoc-France. Disponible sur :
<http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/toxicomanies/toxicomanie/produits/medics/medics.htm>

83. FORD C, ROBERTS K, BARJOLIN JC, Recommandations relatives à la prescription de benzodiazépines aux usagers de drogues en médecine de ville (G-B), Le Flyer N° 28, Mai 2007, Manchester
84. LONGO LP, JOHNSON B, Addiction: Part I. Benzodiazepines—Side Effects, Abuse Risk and Alternatives, Am Fam Physician., Volume 61, Issue 7, 1 Avril 2000, pp. 2121-2128
85. JONES CM, MCANINCH JK, Emergency Department Visits and Overdose Deaths From Combined Use of Opioids and Benzodiazepines, American Journal of Preventive Medicine, Volume 49, Issue 4, Octobre 2015, pp. 493-501
86. The Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA), Benzodiazepines in Combination with Opioid Pain Relievers or Alcohol: Greater Risk of More Serious ED Visit Outcomes, The DAWN Report, 18 Décembre 2014
87. PELISSOLO A, MANIERE F, BOUTGES B, ALLOUCHE M, RICHARD-BERTHE C, CORRUBLE E, L'Encéphale, Troubles anxieux et dépressifs chez 4 425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale, Volume 33, Issue 1, Février 2007, pp. 32–38
88. FERRI RS, How Can I Treat a Patient's Anxiety Without Benzodiazepines ?, 25 avril 2012
89. MILLET B, VANELLE JM, BENYAYA J, Prescrire les psychotropes (2ème édition), 2014, pp. 140–151
90. CARDINALI DP, GOLOMBEKB DA, ROSENSTEINB RE, BRUSCOD LI, VIGO DE, Pharmacological Research, Assessing the Efficacy of Melatonin to Curtail Benzodiazepine/ Z Drug Abuse, In Press, Corrected Proof, 9 Octobre 2015
91. MIYASAKA LS, ATALLAH ÁN, SOARES B, Passiflora for anxiety disorder. Cochrane Database of Systematic Reviews 2007, Issue 1
92. PITTLER MH, ERNST E, Kava extract versus placebo for treating anxiety. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1
93. PILLON F, ALLAERT FA, Actualités Pharmaceutiques, Traitement des troubles anxieux par compléments alimentaires, Volume 52, Issue 529, Octobre 2013, pp. 49–51
94. CLERE N, ROBERT T, Actualités Pharmaceutiques, Anxiété mineure : du symptôme au trouble, Volume 53, Issue 540, Novembre 2014, pp. 37–39

95. COUIC-MARINIER F, HARNIST F, LOBSTEIN A, Actualités pharmaceutiques, En savoir plus sur l'huile essentielle de lavande officinale, Volume 53, Issue 535, Avril 2014, pp. 37-40
96. BRIKI M, NPG Neurologie - Psychiatrie – Gériatrie, Quelle place pour les thérapies cognitives et comportementales chez le sujet âgé ?, Volume 15, Issue 90, Décembre 2015, pp. 359-364
97. BEYLOT G, Actualités Pharmaceutiques, Les traitements adjuvants à la chimiothérapie anticancéreuse, Anxiété et troubles du sommeil, Volume 47, Issue 470, Janvier 2008, pp. 43–47
98. SIDES. Trouble anxieux généralisé. Disponible sur :
http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref:psy:item_64:trouble_anxieux_generalise
99. SERVANT D, GERMEA A, AUTUORIA M, DE ALMEIDAA F, HAYA M, DOUILLIEZB C, VAIVA G, L'Encéphale, Protocole de relaxation intégrative et transdiagnostique pour patients anxieux. Résultats d'une étude pilote, Volume 40, Issue 6, Décembre 2014, pp. 501–506
100. DUBOIS O, HERGUETA T, DIALLO A, SALAMON R, VAUGEOIS C, DE MARICOURT P, GALINOWSKI A, Protocole psychoéducatif en cure thermale pour sevrage de benzodiazépines : mise en place, faisabilité, Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique, Volume 173, Issue 6, Juillet 2015, pp. 525–530

ANNEXES

Annexe 1 : Caractéristiques pharmacocinétiques des BZD (8)

Nom générique	Début d'action	Liposolubilité [39] ^a	Demi-vie (heure)	Métabolites actifs
Alprazolam	1–2 heures	0,54	9–20	Oui
Bromazépam	0,5–4 heures	0,24	8–30	Non
Chlordiazépoxide	1–4 heures	–	4–29	Oui
Clonazépam	1–4 heures	0,28	19–60	Non
Clorazépate	0,5–2 heures	0,79	1,3–120	Oui
Diazépam	1–2 heures	1,00	30–200	Oui
Flurazépam	0,5–1 heures	–	40–250	Oui
Lorazépam	1–6 per os 45–75 minutes intramusculaire	0,48	8–24	Non
Midazolam	0,5–1 minutes intraveineuse	–	1–4	Oui
Nitrazépam	0,5–7 heures	0,29	15–48	Oui
Oxazépam	1–4 heures	0,45	3–25	Non
Témazépam	2,5 heures	0,50	3–25	Non
Triazolam	1–2 heures	0,64	1,5–5	Non

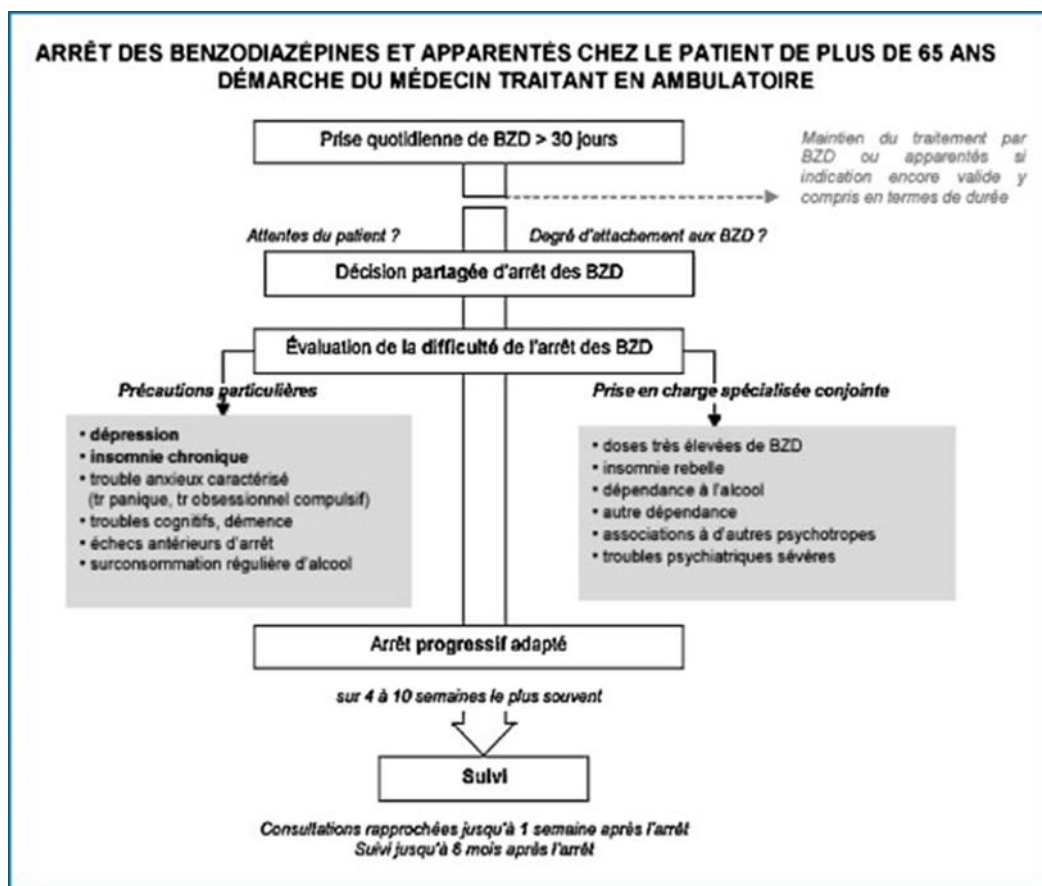
^a Un chiffre élevé indique une plus grande liposolubilité.

Annexe 2 : Questionnaire ECAB (22)

Échelle ECAB		
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent 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.		
Nom du médicament concerné :		
	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score ≥ 6 permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 %.

Annexe 3 : Recommandations HAS pour l'arrêt des BZD (23)



Ce schéma s'étend maintenant à tout âge selon les recommandations de la HAS de juin 2015

Annexe 4 : Pharmacologie des BZD anxiolytiques (31)

TABLEAU 17-III. – Paramètres pharmacologiques des benzodiazépines anxiolytiques en relation avec la pharmacodépendance.

Noms chimiques	Noms commerciaux	Affinité pour récepteurs cérébraux ⁽¹⁾	Latence du pic plasmatique (h)	Demi-vie d'élimination plasmatique (h)
Alprazolam	Xanax [®]	10	1,40	11
Bromazépam	Lexomil [®]	17	1-2	20
Clobazam	Urbanyl [®]	222	1-4	10-38
Clorzépate	Tranxène [®]	59	1,18	2,4 ⁽²⁾
Clotiazépam	Vératran [®]	17,1	1	7,2
Diazépam	Valium [®]	8,9	0,88	35 ⁽²⁾
Loflazépate	Victan [®]	57	1,5-2	75
Lorazépam	Témesta [®]	3,5	1,88	15
Nordazépam	Nordaz [®]	8,8	1-2	40-50
Oxazépam	Séresta [®]	18	2,31	8,10
Prazépam	Lysanxia [®]		7,8	⁽²⁾

(1) Exprimé par la concentration (nmol/l) inhibant 50 p. 100 de la liaison du diazépam et du flunitrazépam tritié ; une forte affinité correspond donc à une valeur faible.

(2) Métabolisme en nordazépam (demi-vie : 40-50 heures).

Annexe 5 : Symptômes de sevrage le plus souvent rapportés lors de l'arrêt graduel des BZD chez des gens qui prenaient une BZD depuis plus d'un an (Modifié de Schweizer et al., 1990) (33)

Symptômes apparus lors du sevrage	Fréquence en % (n = 63)
Anxiété, nervosité	56
Insomnie	52
Tremblement	52
Irritabilité	46
Fatigue	37
Dysphorie	32
Diaphorèse	32
Étourdissement	29
Agitation	27
Impatience	27
Faiblesse	25
Diarrhée	25
Céphalées	24
Léthargie	22
Trouble de concentration	21
Perte d'appétit	21
Manque de motivation	19
Sensibilité accrue aux bruits et odeurs	17
Nausée	14
Fasciculations	14
Cauchemars	13
Dépersonnalisation	11
Distorsion perceptuelle	11
Pauvre coordination motrice	11
Confusion	5

Annexe 6 : Fiche de consultation de suivi durant le sevrage et exemple de sevrage (35)

Suivi hebdomadaire pour le sevrage d'une benzodiazépine (à remettre au patient)

Date : _____ Date du prochain rendez-vous : _____

Programme de sevrage d'une benzodiazépine

Date									
Dose proposée									
Dose utilisée									

Le médecin indique la date et les doses de benzodiazépine proposées pour le sevrage. Le patient note chez lui les doses utilisées.

Évaluation des symptômes de sevrage des benzodiazépines¹²

	0	1	2	3	4	5
	Pas du tout					Extrêmement
Symptômes notés par le patient						
1. Vous sentez-vous irritable ?						_____
2. Vous sentez-vous fatigué ?						_____
3. Vous sentez-vous physiquement tendu ?						_____
4. Avez-vous de la difficulté à vous concentrer ?						_____
5. Avez-vous constaté une perte d'appétit ?						_____
6. Avez-vous des sensations d'engourdissement ou de brûlure au visage, aux mains ou aux pieds ?						_____
7. Sentez-vous votre cœur battre plus vite ou irrégulièrement (palpitations) ?						_____
8. Avez-vous mal à la tête ?						_____
9. Avez-vous des douleurs ou des raideurs musculaires ?						_____
10. Vous sentez-vous anxieux ou nerveux ?						_____
11. Vous sentez-vous bouleversé ?						_____
12. Votre sommeil a-t-il été réparateur la semaine dernière (qualité) ?						_____
13. Vous sentez-vous faible ?						_____
14. Pensez-vous avoir suffisamment dormi la semaine dernière (durée) ?						_____
15. Avez-vous observé des changements dans votre vision (vision embrouillée, malaise à la lumière) ?						_____
16. Vous sentez-vous craintif ?						_____
17. Vous sentez-vous inquiet à propos de malheurs qui pourraient survenir ?						_____
18. Vous êtes-vous senti étourdi ?						_____
19. Avez-vous noté une altération de vos perceptions (sentir, goûter, toucher, entendre) ?						_____

Signes observés par le médecin

1. Agitation
2. Tremblement
3. Transpiration

Exemple de sevrage

Semaine	Lundi	Mardi	Mercredi	Jeudi	Vendredi	Samedi	Dimanche
0	Ox : 30 mg	Dormex	Ox : 30 mg	Al : 0,5 mg	Ox : 30 mg	Al 0,5 mg	Dormex
1	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg	30 mg
2	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
3	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
4	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg	15 mg
5	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
6	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
7	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg	5 mg
8	5 mg	5 mg	0 mg	5 mg	5 mg	5 mg	0 mg
9	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg
10	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg	0 mg

Cet exemple illustre le sevrage d'une dame de 63 ans sans antécédent médico-chirurgical pertinent qui prend des benzodiazépines pour 80 % de ses nuits depuis 31 ans. Elle prend en alternance ou en combinaison deux ou trois produits, soit l'oxazépam (Ox), l'alprazolam (Al), le nitrazépam, le chlorhydrate de diphenhydramine (Dormex, Benadryl®), des médicaments à base de plantes ou des produits homéopathiques. La première semaine, elle a cessé de prendre le chlorhydrate de diphenhydramine, l'alprazolam, les produits à base de plante et les produits homéopathiques. Par la suite, elle a fait un sevrage progressif. Elle a toujours suivi les recommandations. Un an plus tard, elle ne prenait toujours pas de benzodiazépine. Remarquez la grande souplesse posologique de l'oxazépam.

Annexe 7 : Quelques minéraux, acides aminés, plantes et épices connus et étudiés dans les troubles anxieux (93)

Substances	Principales actions
Les minéraux	
Calcium	Augmentation des niveaux de dopamine et noradrénaline
Magnésium	Maintenance des niveaux de cortisol, augmentation des niveaux de dopamine et noradrénaline
Sélénium	Augmentation des niveaux de sérotonine
Vitamine B ₁	Potentialisation des effets de l'acétylcholine
Vitamine B ₅	Diminution des niveaux de cortisol
Vitamine B ₆	Augmentation des niveaux de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) et sérotonine, aide à l'absorption du magnésium
Vitamines B ₉ et B ₁₂	Action sur l'ADN, maintien de la production des neurotransmetteurs
Vitamine C	Diminution du stress oxydatif et des niveaux de cortisol
Vitamine D	Augmentation des niveaux de sérotonine et dopamine
Vitamine E	Augmentation de dopamine
Zinc	Augmentation des niveaux de dopamine et noradrénaline
Les acides aminés	

Substances	Principales actions
5-hydroxytryptophane	Augmentation des niveaux de sérotonine
L-arginine et L-lysine	Augmentation des niveaux de sérotonine, diminution des niveaux de cortisol
L-ornithine	Activation des voies GABA, sérotoninergique et dopaminergique
L-phénylalanine, L-tryptophane, L-tyrosine	Augmentation des niveaux de sérotonine, dopamine et noradrénaline
Les plantes et les épices	
Apocine asiatique	Augmentation des niveaux de GABA
Ashwagandha	Activation de la voie GABA
Camomille	Augmentation des niveaux de GABA
Cannelle	Augmentation des niveaux de GABA
Cerise rouge de la vallée du Jerte	Diminution des niveaux de cortisol
<i>Gingko biloba</i>	Activation de la voie GABA, augmentation des niveaux de sérotonine, dopamine et noradrénaline
Houblon	Augmentation des niveaux de GABA
Kawa kawa	Activation de la voie GABA et de la voie dopaminergique
Mélicite officinale	Augmentation des niveaux de GABA, diminution des niveaux de cortisol
Millepertuis	Activation de la voie GABA, augmentation des niveaux de sérotonine
Passiflore	Augmentation des niveaux de GABA
Thé vert	Augmentation des niveaux de sérotonine, dopamine et noradrénaline
Valériane	Activation de la voie GABA et augmentation de synthèse du GABA

Annexe 8 : Indications et modes d'action des TCC chez le sujet âgé (96)

Tableau 2.

Principales indications et exemples de modes d'action des TCC chez le sujet âgé.

	Thérapies de type TCC	Mode d'action	Indication chez le sujet âgé
Dépression	Travail cognitif et émotionnel surtout	Modifier les pensées et croyances, gestion des émotions, <i>mindfulness</i> ...	+++
Troubles anxieux	Travail comportemental, cognitif et émotionnel	Relaxation, exposition, affirmation de soi, <i>mindfulness</i> , ACT...	+++
Troubles psychotiques	Travail comportemental et cognitif surtout	Améliorer les symptômes positifs et la conscience du trouble...	++
Troubles psychosomatiques	Travail comportemental, cognitif et émotionnel	Action sur le stress et les capacités de <i>coping</i> ...	+
Insomnies	Travail comportemental surtout	Conseils hygiéno-diététiques, réduction du temps passé au lit...	++
Démences	Travail comportemental et cognitif surtout	Patients : remédiation cognitive, réappropriation narrative... Familles : attitudes face à la démence...	+

Classées selon leur niveau de preuve élevé (+++) à faible (+). ACT : Acceptance and Commitment Therapy ou thérapie d'acceptation et d'engagement.

SERMENT DE GALIEN



Je jure, en présence des maîtres de La faculté 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 respecter 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 mœurs 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.