



HAL
open science

Les benzodiazépines indiquées dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété : risques liés à leurs utilisations excessives et alternatives possibles à leur prescription

Aurélien Ferrand

► To cite this version:

Aurélien Ferrand. Les benzodiazépines indiquées dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété : risques liés à leurs utilisations excessives et alternatives possibles à leur prescription. Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01638579

HAL Id: dumas-01638579

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01638579>

Submitted on 20 Nov 2017

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

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

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016-2017

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 03 Mars 2017

par

Ferrand Aurelien

Né le 25 Juillet 1989 à Rouen

**Les benzodiazépines indiquées dans le traitement de l'insomnie
et de l'anxiété : risques liés à leurs utilisations excessives et
alternatives possibles à leur prescription**

Président du jury : **Gilles Gargala**, Maitre de conférence PU-PH

Membres du jury : **Cécile Guérard-Detuncq**, Professeur associé universitaire

Odile Morin, Docteur en pharmacie

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2016-2017

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 03 Mars 2017

par

Ferrand Aurelien

Né le 25 Juillet 1989 à Rouen

**Les benzodiazépines indiquées dans le traitement de l'insomnie
et de l'anxiété : risques liés à leurs utilisations excessives et
alternatives possibles à leur prescription**

Président du jury : **Gilles Gargala**, Maitre de conférence PU-PH

Membres du jury : **Cécile Guérard-Detuncq**, Professeur associé universitaire

Odile Morin, Docteur en pharmacie

Remerciements

A travers cette thèse, mes remerciements vont à :

En premier lieu, je tiens à remercier mon directeur de thèse, **Madame Cécile GUERARD-DETUNCQ**. Un grand merci d'avoir accepté de me diriger pour cette thèse. Merci pour toutes les heures que vous avez pu y consacrer, pour vos multiples conseils, votre grande disponibilité.

Monsieur Gilles GARGALA. Merci de me faire l'honneur d'être président de ce jury. J'ai énormément apprécié les cours que vous avez pu m'enseigner durant ces années.

Madame Odile MORIN. Merci d'avoir accepté d'être membre de ce jury. Et merci également à vous et à votre mari de me permettre de parfaire mon apprentissage du métier de pharmacien au sein de votre officine.

Ensuite je remercie :

Tous les professeurs de l'Université de Rouen, les pharmaciens d'officine, les praticiens hospitaliers que j'ai pu côtoyer durant ces années passées dans cette faculté, qui m'ont enseigné leur savoir et qui ont fait de moi le pharmacien que je suis aujourd'hui.

Et enfin plus personnellement, je remercie :

Mes parents et ma petite sœur Charlène qui me soutiennent depuis toujours.

Ma petite amie Mathilde pour tout ce qu'elle m'apporte au quotidien.

Le reste de ma famille : oncles, tantes, cousins, cousines...

Une pensée à ma grand-mère qui serait certainement très fière de moi aujourd'hui.

Mes amis, qu'ils soient près ou loin aujourd'hui, pour tous les moments à vos côtés

Mise en garde

« L'Université de Rouen et l'UFR de Médecine et de Pharmacie de Rouen n'entendent donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces opinions sont propres à leurs auteurs. »

Mr Jean DOUCET	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Philippe DUCROTTE	HCN	Hépatogastro-entérologie
Mr Frank DUJARDIN	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologie
Mr Fabrice DUPARC	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
Mr Michel GODIN (<i>surnombre</i>)	HB	Néphrologie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GULLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoit MISSET	HCN	Réanimation Médicale
Mr Jean-François MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophthalmologie
Mr Philippe MUSETTE	HCN	Dermatologie - Vénérologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mr Jacques WEBER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ	HCN	Virologie
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie

PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
-------------------------	-----	---------------

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacologie
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémie BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique
Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER	Statistiques
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie

Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Najla GHARBI	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie - Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Biologie Cellulaire
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile GUERARD-DETUNCO	Pharmacie officinale
Mr Jean-François HOUIVET	Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Sandrine DAHYOT	Bactériologie
---------------------	---------------

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Hanane GASMI	Galénique
Mme Benedetta CORNELIO	Chimie organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mr Jean-Jacques BONNET	Pharmacodynamie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mme Elisabeth SEGUIN	Pharmacognosie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (phar)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie
Mme Isabelle TOURNIER (med)	Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

CB - Centre Henri Becquerel

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray

CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation

SJ - Saint Julien Rouen

Table des matières

Introduction	1
Partie 1 : Présentation des benzodiazépines	3
1. Définition	3
2. Historique.....	5
3. Structure chimique	7
4. Mécanisme d'action	9
4.1 Le site de fixation des benzodiazépines : le récepteur GABA-A	9
4.2 Conséquences dues à la fixation d'une benzodiazépine sur un récepteur GABA-A	11
4.3 Lien entre GABA et l'action des benzodiazépines	12
4.3.1 Action anxiolytique des benzodiazépines et récepteur GABA	13
4.3.2 Action hypnotique des benzodiazépines et récepteur GABA	14
5. Les benzodiazépines commercialisées en France	15
5.1 Classement des benzodiazépines selon leur visée thérapeutique	15
5.2 Le flumazénil, un antagoniste aux benzodiazépines	18
6. Pharmacologie des benzodiazépines	19
6.1 Propriétés physico-chimiques	19
6.2 Propriétés pharmacocinétiques et métaboliques.....	19
6.2.1 Au niveau de l'absorption	19
6.2.2 Au niveau de la distribution	21
6.2.3 Au niveau du métabolisme.....	22
6.2.4 Au niveau de l'élimination.....	23
7. Effets pharmacologiques	25
8. Indications thérapeutiques.....	28
9. Contre-indications	28
10. Interactions médicamenteuses.....	30
10.1 Associations déconseillées	30
10.2 Associations à utiliser avec précaution	30
10.3 Associations à prendre en compte	32
11. Conduite de traitement sous benzodiazépines.....	32
11.1 A propos de la prescription	32
11.2 Surveillance médicale sous benzodiazépines.....	33
11.3 Populations particulières	34
11.3.1 Personnes âgées.....	34
11.3.2 Femme enceinte	34
11.3.3 Insuffisant rénal et hépatique	35

Partie 2 : Risques liés à l'utilisation abusive des benzodiazépines	36
1. Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France	36
1.1 Rapport de l'OICS : place de la France au niveau européen et mondial.....	36
1.1.1 Consommation calculée en benzodiazépines hypnotiques en 2013	37
1.1.2 Consommation calculée en benzodiazépines anxiolytiques en 2013	38
1.2 Rapport de l'ANSM : état des lieux de la consommation en France	39
1.3 Bilan de consommation.....	40
2. La dépendance aux benzodiazépines.....	42
2.1 Généralités.....	42
2.2 Définition/Analyse de la dépendance.....	43
2.3 Diagnostic de dépendance aux psychotropes	44
2.4 Les 2 principaux symptômes physiques de la dépendance	46
2.4.1 La tolérance médicamenteuse	46
2.4.2 Le syndrome de sevrage.....	48
2.5 Moyens de lutte contre cette dépendance.....	51
2.5.1 Au niveau de la prescription médicamenteuse	51
2.5.2 Au moment de l'arrêt	52
2.5.3 Améliorer le sevrage	53
3. Démence et benzodiazépines : un lien existe-t-il ?	55
3.1 Introduction / Définitions	55
3.2 Bilans des études menées	57
3.2.1 Etudes rapportant un lien benzodiazépine-démence	57
3.2.2 Etudes ne trouvant aucun lien	59
3.3 Discussion	60
4. Autres effets délétères des benzodiazépines sur la cognition.....	62
4.1 Amnésie.....	62
4.2 Troubles de l'attention	64
4.3 Sédation / Somnolence.....	64
5. Effets néfastes des benzodiazépines au niveau moteur.....	66
Partie 3 : Alternatives possibles aux benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété et l'insomnie	68
1. Alternatives médicamenteuses	68
1.1 Dans le traitement de l'insomnie.....	68
1.1.1 Antihistaminiques	68
1.1.2 Mélatonine	69
1.2 Dans le traitement de l'anxiété.....	73

1.2.1 Antihistaminiques	73
1.2.2 Buspirone	75
1.2.3 Etifoxine.....	77
1.2.4 Captodiamine	79
1.3 Phytothérapie.....	80
1.3.1 Introduction	80
1.3.2 La valériane, <i>Valeriana officinalis</i> , VALERIANACEAE	81
1.3.3 La passiflore, <i>Passiflora incarnata</i> , PASSIFLORACEAE.....	83
1.3.4 L'aubépine, <i>Crataegus oxycantha</i> , ROSACEAE	86
1.3.5 La mélisse, <i>Melissa officinalis</i> , LAMIACEAE.....	87
1.3.6 Le Pavot de Californie, <i>Eschscholtzia californica</i> , PAPAVERACEAE.....	88
1.3.7 Exemples de médicaments à base de plantes utilisés dans le traitement de l'anxiété et l'insomnie	89
2. Alternatives non médicamenteuses	90
2.1 Mesures hygiéno-diététiques.....	90
2.2 Thérapie cognitivo-comportementale	91
2.3 Aromathérapie.....	94
2.3.1 Introduction	94
2.3.2 Huiles essentielles utilisées dans le traitement de l'anxiété et l'insomnie	95
2.4 Homéopathie	98
2.4.1 Présentation	98
2.4.2 Souches homéopathiques utilisables dans l'anxiété et l'insomnie	100
2.4.3 Exemples de spécialités homéopathiques utilisables dans l'anxiété et l'insomnie	100
2.5 Acupuncture	102
Conclusion.....	104

Liste des figures

Figure 1 : Le noyau benzodiazépine	7
Figure 2 : Numérotation du noyau benzodiazépine et du cycle diazépine	8
Figure 3 : Les 3 classes de benzodiazépines	8
Figure 4 : Le récepteur GABA-A	10
Figure 5 : Les 5 sous-unités du récepteur GABA-A et le site de liaison des benzodiazépines	10
Figure 6 : Le cerveau et ses différentes parties	13
Figure 7 : Le flumazénil, antidote aux benzodiazépines	18
Figure 8 : Niveau de vigilance du zolpidem et du bromazépam	30
Figure 9 : Consommation en benzodiazépines hypnotiques des principaux pays consommateurs en 2013	37
Figure 10 : Consommation en benzodiazépines anxiolytiques des principaux pays consommateurs en 2013	38
Figure 11 : La mélatonine	70
Figure 12 : L'hydroxyzine.....	73
Figure 13 : La buspirone	75
Figure 14 : L'étifoxine	77
Figure 15 : La captodiamine.....	79

Liste des tableaux

Tableau 1 : Benzodiazépines à visée anxiolytique.....	16
Tableau 2 : Benzodiazépines à visée hypnotique.....	17
Tableau 3 : Benzodiazépines à autres visées thérapeutiques.....	17
Tableau 4 : Benzodiazépines d'action courte ou intermédiaire.....	23
Tableau 5 : Benzodiazépines d'action prolongée.....	24
Tableau 6 : Effets pharmacologiques de l'ouverture ou de la fermeture du canal chlore du récepteur GABA	25
Tableau 7 : Antihistaminiques à action sédatrice	68
Tableau 8 : Exemples de spécialités à base de mélatonine	72
Tableau 9 : Exemples de spécialités à base de plantes utilisables dans l'insomnie et l'anxiété	89
Tableau 10 : Principales huiles essentielles utilisables dans l'insomnie et l'anxiété.....	96
Tableau 11 : Souches homéopathiques utilisables dans l'insomnie et l'anxiété.....	100
Tableau 12 : Exemples de spécialités homéopathiques utilisables dans l'insomnie et l'anxiété	102

Liste des annexes

Annexe 1 : Les benzodiazépines actuellement commercialisées	106
Annexe 2 : Les différents types de récepteurs GABA-A et leurs sensibilités aux benzodiazépines	107
Annexe 3 : Transformations métaboliques hépatiques des principales benzodiazépines	107
Annexe 4 : Choix d'une benzodiazépine chez le sujet âgé	108
Annexe 5 : Critères de dépendance à une substance	109
Annexe 6 : Benzodiazépines : rappel sur le syndrome de sevrage, l'effet rebond et la rechute	109
Annexe 7 : La mémoire à long terme	110
Annexe 8 : Les règles d'hygiène du sommeil	110

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé

APA : American Psychiatric Association

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BZD : Benzodiazépines

CIM-10 : Classification Internationale des Maladies, 10e révision

CMP : Centres Médico-Psychologiques (CMP)

CRAT : Centre de Référence sur les Agents Tératogènes

CSTC : circuit Cortico-Striato-Thalamo-Cortical

DCI : Dénomination Commune Internationale

DDJ : Doses Définies Journalières

DSM : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

GABA : Acide Gamma-Amino-Butyrique (ou gamma aminobutyric acid en anglais)

GAD : Acide Glutamique Décarboxylase (ou glutaminic acid decarboxylase en anglais)

HAS : Haute Autorité de Santé

HE : Huile Essentielle

LSD : Acide Lysergique Diéthylamide

NSCH : Noyau Suprachiasmatique de l'Hypothalamus

NTM : Noyau Tubéro-Mamillaire (de l'hypothalamus)

OICS : Organe International de Contrôle des Stupéfiants

S-DDD : Doses Quotidiennes Déterminées à des fins Statistiques (Statistical Defined Daily Doses en anglais)

SNC : Système Nerveux Central

TAA : Troubles de l'adaptation avec anxiété

TCC : Thérapie Cognitive Comportementale

VLPO : noyau VentroLatéral Pré-Optique (de l'hypothalamus)

INTRODUCTION

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

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

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

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

La principale problématique à leur utilisation chronique est le risque d'apparition d'une tolérance, d'une dépendance tant physique que psychique (pouvant être égale voire même

supérieure à la dépendance aux drogues) et d'un syndrome de sevrage à l'arrêt de la consommation avec risque d'apparition d'un phénomène de rebond. Les personnes âgées peuvent également être confrontées à l'apparition de troubles cognitifs et de troubles musculaires. De plus, depuis quelques années, une hypothèse évoquant un lien entre l'utilisation chronique de benzodiazépines et l'apparition de démence (notamment de la maladie d'Alzheimer) chez les personnes âgées prend de plus en plus d'importance. De ce fait, les études se multiplient sur ce sujet afin de prouver un lien de causalité.

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

Ce danger que représente l'utilisation chronique de benzodiazépines doit inciter les professionnels de santé à proposer d'autres alternatives dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété. Il en existe de plusieurs natures. Certaines seront médicamenteuses et auront leurs propres effets indésirables à prendre en compte au moment de la prescription médicale ; d'autres ne seront pas médicamenteuses et représenteront des alternatives intéressantes dans certains cas.

Cette thèse va se décomposer en 3 parties :

- une première qui présentera la famille des benzodiazépines et les molécules présentes sur le marché français.
- une deuxième qui traitera des risques d'une utilisation à long terme de benzodiazépines.
- une troisième et dernière partie qui évoquera les alternatives possibles aux benzodiazépines dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété.

Partie I : Présentation des benzodiazépines

1. Définition

Les benzodiazépines sont des médicaments appartenant à la classe des psychotropes. En France ce terme, psychotrope, est défini par un psychiatre français, Jean Delay, comme « des substances chimiques d'origine naturelle ou artificielle, qui ont un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui sont susceptibles de modifier l'activité mentale sans préjuger le type de cette modification ».

La définition anglo-américaine, plus précise, définit les psychotropes comme « des substances qui modifient les sensations, l'humeur, la conscience et d'autres fonctions psychologiques et comportementales » (Richard *et al.*, 2004)

Ainsi, toute molécule agissant sur la vigilance, l'humeur, le comportement ou les émotions d'une personne répond à la définition d'une substance psychotrope. Dans cette catégorie de substances, on retrouve donc l'alcool, les drogues, les toxiques, et bien sûr, certains médicaments.

Classification des psychotropes

En 1957, une classification de ces substances psychotropes a été élaborée par Jean Delay. Cette classification sera validée par le congrès mondial de psychiatrie en 1961. Une révision de cette classification sera effectuée par Pierre Deniker en 1977, notamment à cause de l'apparition sur le marché des benzodiazépines, et de l'introduction de la classe des thymorégulateurs.

Cette classification distingue les substances psychotropes en fonction de leur activité sur le système nerveux central (SNC). On retrouve 3 catégories distinctes (Delay et Deniker, 1957) :

- les **psycholeptiques**, à action sédatrice sur le SNC, comprenant :
 - les *hypnotiques*, inducteur de sommeil et réducteur de la vigilance : barbituriques, benzodiazépines...
 - les *tranquillisants* ou *anxiolytiques*, réducteur d'anxiété : les benzodiazépines en sont la famille majeure
 - les *neuroleptiques*, caractérisés par de puissantes activités thérapeutiques dans les psychoses et par une aptitude à produire des symptômes neurologiques (dus aux neuroleptiques) : phénothiazines, benzamides et butyrophénones.
 - Il convient d'y ajouter le sous-groupe des *thymorégulateurs*, « régulateurs de l'humeur », dont le chef de file est le lithium, qui se situe entre les neuroleptiques et les antidépresseurs. Il partage une action sédatrice dans les états d'excitation (phase maniaque), mais aussi une action préventive pour les dépressions (phase dépressive).
- les **psychoanaleptiques**, ou stimulants du SNC, comprenant :
 - les *thymoanaleptiques* ou *antidépresseurs*, stimulants de l'humeur
 - les *nooanaleptiques*, stimulants de la vigilance tels que les amphétamines
 - d'autres *psychostimulants divers* tels que la caféine ou des vitamines
- les **psychodysleptiques**, ou perturbateurs psychiques, comprenant :
 - les *hallucinogènes* : LSD, mescaline, kétamine, psilocybine...
 - les *stupéfiants* : morphiniques, cannabinoïdes, cocaïne...
 - les *enivrants*, agents producteurs d'ivresse : alcool, éther, solvants...

Les benzodiazépines sont ainsi classées comme psycholeptiques. Les psychodysleptiques n'ont, pour la grande majorité, aucune indication thérapeutique et, surtout, ils posent des problèmes d'addiction et de dépendance.

2. Historique

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

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

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

L'un des disciples de Sternbach dans l'industrie Hoffmann-La Roche, Earl Reeder, chimiste, décida de continuer l'étude de ces molécules et effectua de nombreux tests. L'un des produits obtenus, nommé RO-5-0690, intrigua Reeder et il décida d'envoyer ce produit

à Lowell Randall, chef de pharmacologie de l'entreprise. C'est ainsi que ce dernier mit en évidence, en Avril 1957, les propriétés anxiolytiques, sédatives, myorelaxantes, anticonvulsivantes d'une molécule nommée par la suite chlordiazépoxyde. Randall souligne d'emblée son efficacité et sa bonne tolérance in vivo. Finalement, Sternbach avait bien, réussi à synthétiser la première benzodiazépine (Dousset, 2010).

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

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

Les benzodiazépines vont aussi prendre la place des barbituriques dans le traitement de l'insomnie et en partie dans le traitement de l'épilepsie. Les BZD commercialisés en France comme hypnotiques à ce jour sont les suivantes : estazolam, loprazolam, lormétazépam, nitrazépam, témazépam (ainsi que le zolpidem et le zopiclone, molécules hypnotiques apparentées aux benzodiazépines). Le clonazépam est lui indiqué comme une BZD antiépileptique (Vital Durand et Le Jeune, 2016).

Aujourd'hui dans le monde, plus de 50 molécules différentes appartenant à la classe des benzodiazépines sont sur le marché du médicament. En France, on dénombre 20 spécialités commercialisées, y compris les molécules apparentées aux BZD (zolpidem et zopiclone). Une liste de ces spécialités est présentée en annexe (*annexe 1*). Parmi les

molécules trouvées sur l'annexe, seuls le flunitrazépam et le tétrazépam ne sont plus commercialisés au jour d'aujourd'hui (ANSM, 2013), elles ont été retirées du marché en 2013.

3. Structure chimique

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

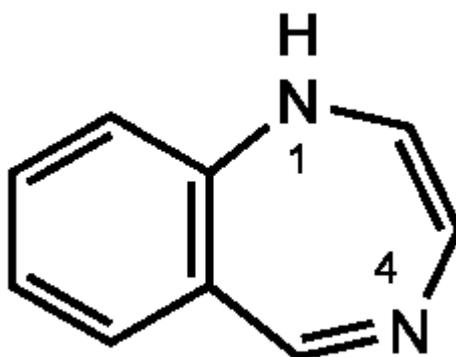


Figure 1 : Le noyau benzodiazépine « d'après Académie nationale de Pharmacie

[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Fichier:Groupe_7-Benzodiaz%C3%A9pine_\(bzd\).png&filetimestamp=20140617105802&](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Fichier:Groupe_7-Benzodiaz%C3%A9pine_(bzd).png&filetimestamp=20140617105802&) »

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

Le cycle diazépine est lui noté par des lettres « a, b, c,...g » selon le même procédé, toujours en se référant au premier atome d'azote du cycle (Rang *et al.*, 2012).

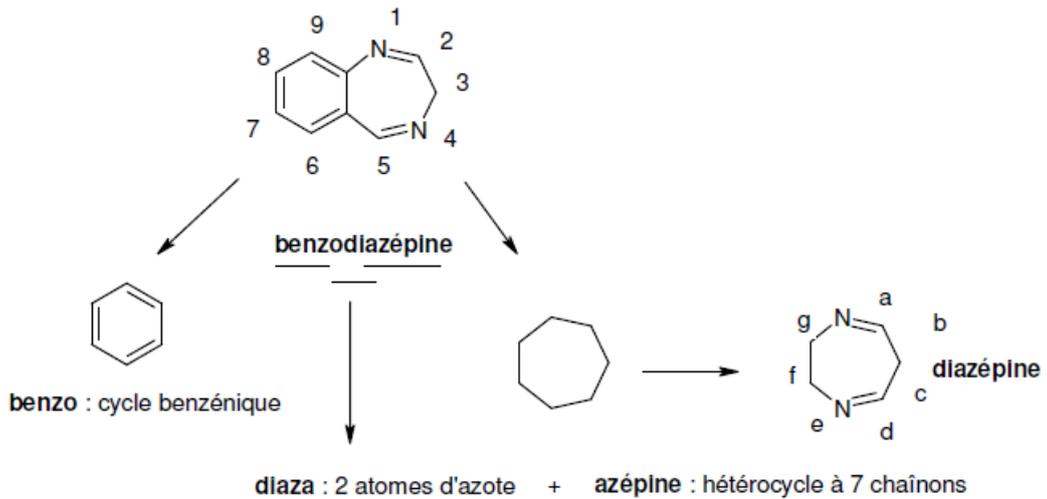


Figure 2 : Numérotation du noyau benzodiazépine et du cycle diazépine « d'après Thierry Besson, professeur de chimie thérapeutique à l'Université de Rouen »

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

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

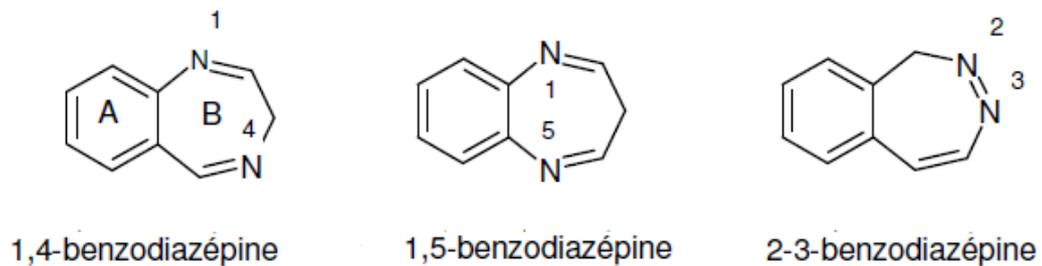


Figure 3 : Les 3 classes de benzodiazépines « d'après Thierry Besson, professeur de Chimie Thérapeutique à l'Université de Rouen »

4. Mécanisme d'action

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

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

Les benzodiazépines se fixent au niveau des récepteurs du GABA (acide gamma-aminobutyrique ou gamma aminobutyric acid en anglais), principal neurotransmetteur inhibiteur du SNC. On distingue 3 sous types à ce récepteur : GABA-A, GABA-B et GABA-C. Les benzodiazépines ont une action seulement sur le sous-type GABA-A.

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

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

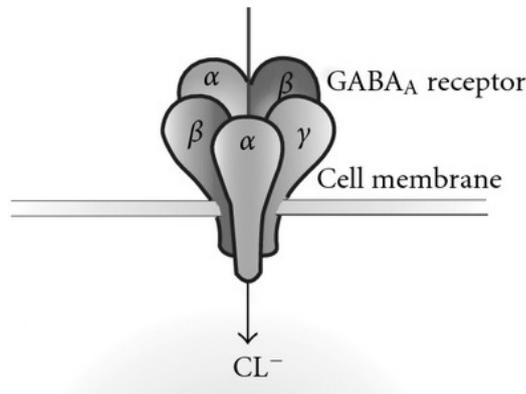


Figure 4 : Le récepteur GABA-A « d'après Hindawi Publish Corporation

<https://www.hindawi.com/journals/aps/2011/926361/> »

Les sous-unités des récepteurs GABA-A comprennent différents types : les types α (avec 6 isoformes α_1 à α_6), β (avec 3 isoformes β_1 à β_3), γ (avec 3 isoformes γ_1 à γ_3), δ , ϵ , π , θ , ρ (avec 3 isoformes ρ_1 à ρ_3).

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

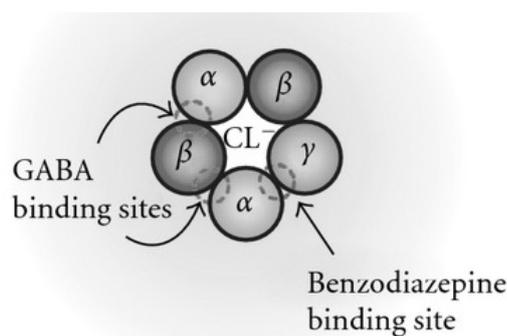


Figure 5 : Les 5 sous-unités du récepteur GABA-A et le site de liaison des benzodiazépines

« d'après Hindawi Publish Corporation

<https://www.hindawi.com/journals/aps/2011/926361/> »

Le plus fréquemment, un récepteur GABA-A se compose de 2 sous-unités α , de 2 sous-unités β , et de la sous-unité γ . Néanmoins on trouve parfois ce type de récepteur avec une sous-unité γ remplacée par une sous-unité δ . Ce récepteur devient alors insensible aux benzodiazépines. De même, certains types de sous-unités comme $\alpha 4$ ou $\alpha 6$ sont insensibles à la fixation des benzodiazépines. Les différents types de récepteurs GABA-A selon les sous-unités qui les composent sont répertoriés en annexe (*annexe 2*).

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

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

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

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

La fixation d'une benzodiazépine sur ce récepteur GABA-A n'a pas action propre à elle seule. Son action nécessite qu'il y ait conjointement une fixation de GABA sur le récepteur.

La fixation à la fois de GABA et de benzodiazépine va accroître l'action du GABA. En effet, le ligand, une fois fixé, va modifier la conformation du récepteur, le rendant ainsi plus sensible à l'action du GABA (Stahl, 2015).

Les benzodiazépines augmentent seulement la probabilité de l'ouverture du canal chlore. Elles n'agissent donc pas directement mais sensibilisent l'activité du GABA sur son récepteur. L'augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore va augmenter le passage d'ion chlorure, conduisant à une hyperpolarisation cellulaire encore plus importante et donc à une inhibition neuronale encore plus marquée. Toutefois, l'action indirecte des benzodiazépines implique que l'inhibition induite par ces molécules ne peut être supérieure au maximum de l'inhibition physiologique, ce qui implique une bonne tolérance de cette famille médicamenteuse. (Calop *et al.*, 2012)

4.3 Lien entre le GABA et l'action des benzodiazépines

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

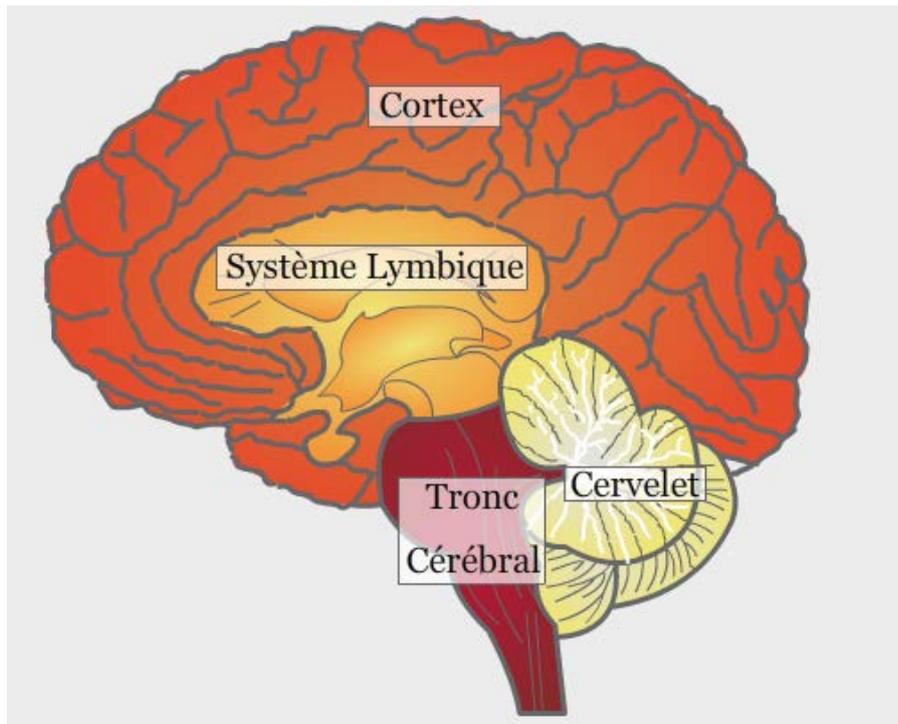


Figure 6 : Le cerveau et ses différentes parties « d'après Wikimedia

<https://fr.wikibooks.org/wiki/M%C3%A9moire/Cerveau> »

4.3.1 Action anxiolytique des benzodiazépines et récepteur GABA

L'anxiété peut être décomposée en 2 syndromes clés :

- *la peur* : panique, phobie
- *l'inquiétude* : détresse anxieuse, anxiété d'anticipation, obsessions, catastrophismes...

Chacun de ces 2 syndromes est régulé par un circuit particulier du système nerveux : la peur est régulée par un circuit au centre de l'amygdale, l'inquiétude par un circuit cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) (Petit, 2011).

L'amygdale est la structure clé du cerveau dans la régulation de la peur. C'est un centre localisé près de l'hippocampe, qui comporte de nombreuses connexions lui

permettant de recueillir des informations sensorielles et cognitives afin de déterminer si une réponse de peur est nécessaire.

Le circuit cortico-striato-thalamo-cortical, aussi appelé « boucle de l'inquiétude », est la principale boucle régulatrice dans la neurobiologie de l'inquiétude. Différentes zones du cortex interviennent dans cette boucle, ainsi que le thalamus et le striatum.

Ces 2 circuits sont régulés par plusieurs neurotransmetteurs : sérotonine, noradrénaline, glutamate, GABA. De ces 4 neurotransmetteurs, le GABA est le seul qui soit inhibiteur ; il joue donc un rôle important dans la régulation de l'anxiété (Stahl, 2015).

L'apparition d'une anxiété va se traduire biologiquement par une hyperactivation du circuit de l'amygdale et du circuit CSTC. L'inhibition du circuit par le GABA n'est alors plus suffisante. L'administration d'une benzodiazépine va ainsi permettre de renforcer l'effet inhibiteur du GABA et donc de permettre un retour à la normale de ces circuits (Stahl, 2015).

4.3.2 Action hypnotique des benzodiazépines et récepteur GABA

Au niveau cérébral, le centre de contrôle des cycles veille/sommeil se trouve dans l'hypothalamus. Les circuits spécifiques qui régulent la veille et le sommeil sont appelés interrupteur veille/sommeil. La position « on » de cet interrupteur, aussi appelée promoteur de la veille, est localisée dans le noyau tubéromammillaire (NTM) de l'hypothalamus. La position « off », ou promoteur du sommeil, se trouve dans le noyau ventrolatéral pré-optique (VLPO) de l'hypothalamus (Petit, 2011).

Plusieurs neurotransmetteurs jouent un rôle dans ce cycle (adénosine, glutamate, sérotonine...) mais 2 neurotransmetteurs sont vraiment la clé de la régulation de l'interrupteur veille/sommeil : l'histamine et le GABA.

Lorsque que le NTM est actif, l'histamine est libérée dans le cortex ainsi que dans le VLPO, le promoteur de la veille est en position « on » et le promoteur du sommeil est inhibé. La personne est alors en état d'éveil.

Au contraire, lorsque le VLPO est actif, du GABA est libéré dans le NTM, le promoteur du sommeil est en position « on », et le promoteur de la veille est inhibé. La personne est ainsi en état de sommeil (Stahl, 2015).

L'insomnie peut donc être interprétée par une position « on » prolongée de l'interrupteur veille/sommeil. Pour remédier à cela, il faut donc administrer des substances renforçant l'action du GABA sur cet interrupteur, et inhibant ainsi le promoteur de la veille. Les benzodiazépines, parmi d'autres substances, pourront jouer ce rôle de stimulateur de l'action du GABA sur la transmission gabaergique (Stahl, 2015).

5. Les benzodiazépines commercialisées en France

5.1 Classement des benzodiazépines selon leur visée thérapeutique

Les molécules présentées ici sont celles qui sont actuellement commercialisées en France ou qui ont été retirées récemment. (Talbert *et al.*, 2015)

Tableau 1 : Benzodiazépines à visée anxiolytique

DCI	Spécialités	Présentations
Alprazolam	XANAX®	Comprimés sécables 5mg ; 10 mg
Bromazépam	LEXOMIL®	Comprimés quadri sécables 6mg
Clobazam	URBANYL®	Comprimés sécables 10mg ; 20mg Gélules 5mg
Clorazébate	TRANXENE®	Gélules 5mg ; 10mg ; 20mg Ampoules injectables 20mg ; 50mg
Clotiazépam	VERATRAN®	Comprimés sécables 5mg ; 10mg
Diazépam	VALIUM®	Comprimés sécables 2mg ; 5mg ; 10mg Gouttes buvables 1% (1mg/3gouttes) Ampoules injectables 10mg
Loflazébate	VICTAN®	Comprimés sécables 2mg
Lorazépam	TEMESTA®	Comprimés sécables 1mg ; 2,5mg
Nordazépam	NORDAZ®	Comprimés sécables 7,5mg ; 15mg
Oxazépam	SERESTA®	Comprimés sécables 10mg ; 50mg
Prazépam	LYSANXIA®	Comprimés sécables 10mg ; 40mg Gouttes buvables (15mg/mL)

Tableau 2 : Benzodiazépines à visée hypnotique

DCI	Spécialités	Présentations
Estazolam	NUCTALON®	Comprimés sécables 2mg
Loprazolam	HAVLANE®	Comprimés sécables 1mg
Lormétazépam	NOCTAMIDE®	Comprimés sécables 1mg ; 2mg
Nitrazépam	MOGADON®	Comprimés sécables 5mg
Témazépam	NORMISON®	Comprimés sécables 10mg ; 20mg
<i>Analogues des benzodiazépines</i>		
Zolpidem	STILNOX®	Comprimés sécables 10mg
Zopiclone	IMOVANE®	Comprimés sécables 3,75mg ; 7,5mg

Tableau 3 : Benzodiazépines à autres visées thérapeutiques

DCI	Spécialités	Présentations
<i>Antiépileptiques</i>		
Clobazam	URBANYL®	Comprimés sécables 10mg ; 20mg
Clonazépam	RIVOTRIL®	Comprimés quadri sécables 2mg Gouttes buvables 0,1mg/goutte Ampoules injectables 1mg
Diazépam	VALIUM®	Comprimés sécables 2mg ; 5mg ; 10mg Gouttes buvables 1% (1mg/3gouttes) Ampoules injectables 10mg
<i>Myorelaxants (retiré du marché en 2013)</i>		
Tétrazépam	MYOLASTAN®	Comprimés sécables 50mg

5.2 Le flumazénil : un antagoniste aux benzodiazépines

Le flumazénil, commercialisé en Janvier 1987 par les laboratoires Hoffmann-La Roche sous le nom d'Anexate®, est un antagoniste des benzodiazépines et des molécules apparentées. Sa structure est très proche de celles des BZD, c'est une imidazo-benzodiazépine.

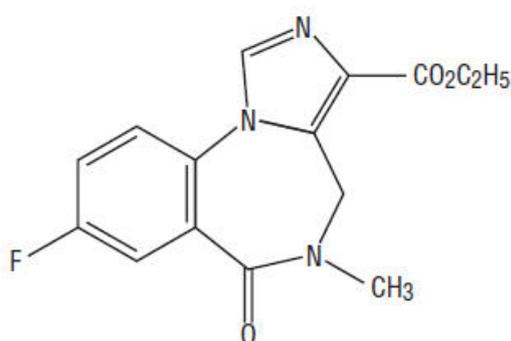


Figure 7 : Le flumazénil, antidote aux benzodiazépines « d'après Pfizer

Laboratories Div Pfizer Inc

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=100965> »

Cette molécule est l'antidote contre les intoxications aux benzodiazépines. Son utilisation est réservée au milieu hospitalier.

Son usage se fait par voie intraveineuse et son action s'effectue en moins d'une minute avec une demi-vie d'environ 30 minutes. Il est utilisable chez l'enfant, mais il n'est pas recommandé pendant la grossesse (Vital Durand D. et Le Jeune C, 2015).

6. Pharmacocinétique des benzodiazépines

6.1 Propriétés physico-chimiques

Les benzodiazépines sont des molécules de faible poids moléculaire, de type acide faible et avec un pKa variable. Leur coefficient de partage huile/eau montre une lipophilie très élevée de ces molécules. Ce caractère lipophile permet un passage aisé et rapide à travers les membranes, notamment la barrière hémato-encéphalique (BHE) et également un passage à travers la barrière placentaire et un passage dans le lait maternel.

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

6.2 Propriétés pharmacocinétiques et métaboliques

6.2.1 Au niveau de l'absorption

Par voie orale

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

La vitesse de résorption des BZD va néanmoins dépendre de plusieurs facteurs :

- *de la molécule choisie.* Certaines benzodiazépines vont avoir une résorption rapide (moins de 2 heures) comme l'alprazolam, le bromazépam ou le diazépam. Et d'autres, comme l'oxazépam, auront une résorption lente (plus de 2 heures).
- *de la forme galénique.* La vitesse d'absorption augmente généralement dans l'ordre suivant : comprimés, gélules, gouttes.
- *de la prise conjointe d'autres médicaments.* La présence notamment de modificateurs du pH gastro-intestinale (antiacides) ou d'anticholinergiques (atropine, scopolamine, oxybutynine) au moment de la prise va diminuer la vitesse et la quantité de benzodiazépine absorbée.
- *du terrain du patient.* Les personnes âgées en particulier vont avoir un retard au niveau de la résorption et du délai d'action.
- *des modalités de prise.* La prise au moment du repas et / ou une prise en position couchée ralentirait l'absorption (Massol *et al.*, 2005).

Par voie intramusculaire

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

Par voie rectale

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

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

Par voie intraveineuse

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

6.2.2 Au niveau de la distribution

Liaisons aux protéines plasmatiques

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

Volume de distribution

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

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

- *le degré de lipophilie de la benzodiazépine.* Cette variabilité de lipophilie entre les différentes BZD explique leur différence de demi-vie et la durée de leur action. Plus une molécule va être lipophile, plus elle va être rapidement absorbée par les tissus lipidiques périphériques (ou tissus adipeux). Une fois absorbée dans ces tissus, son

action au niveau des récepteurs GABA n'est plus possible. Donc plus une BZD est lipophile, plus son action sera brève.

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

6.2.3 Au niveau du métabolisme

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

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

Le métabolisme primaire des benzodiazépines s'effectue dans le foie et conduit le plus souvent à des composés pharmacologiquement actifs. Les molécules métabolisées subiront principalement des réactions de déméthylation ou d'hydroxylation. Le métabolisme secondaire, hépatique ou extra-hépatique, correspond à la formation de dérivés conjugués inactifs, à partir de métabolites hydroxylés, en vue de leur élimination. Certaines molécules (oxazépam par exemple) ne seront pas métabolisées et seront seulement glucuroconjuguées. (Bernades-Genisson *et al.*, 2011).

Les principales transformations hépatiques des benzodiazépines sont résumées en annexe (*annexe 3*).

6.2.4 Au niveau de l'élimination

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

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

Tableau 4 : Benzodiazépines d'action courte ou intermédiaire

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

Tableau 5 : Benzodiazépines d'action prolongée

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

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

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

Lorsqu'un effet hypnotique est recherché, une benzodiazépine à demi-vie courte semble la mieux adaptée afin d'éviter un phénomène d'accumulation au cours de prises

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

7. Effets pharmacologiques

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

Tableau 6 : Effets pharmacologiques de l'ouverture ou de la fermeture du canal chlore du récepteur GABA (Rang *et al.*, 2012)

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

Les benzodiazépines ont ainsi 5 effets pharmacologiques :

- **Effet anxiolytique**

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

Cette action est obtenue rapidement, contrairement à d'autres anxiolytiques ou aux antidépresseurs. L'anxiolyse est obtenue généralement à des doses faibles qui n'entraînent

pas ou peu d'effets sédatifs. Les benzodiazépines anxiolytiques présenteraient une affinité supérieure pour les récepteurs possédant une sous-unité $\alpha 2$ (Selloum et Faure, 2015).

- **Effet sédatif-hypnotique**

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

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

Les benzodiazépines utilisées comme hypnotiques semblent posséder une affinité supérieure sur les récepteurs GABA-A type $\alpha 1\beta 2$ (Selloum et Faure, 2015).

- **Effet myorelaxant**

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

Une réduction de ce tonus est possible sans perte de coordination. Néanmoins, un relâchement musculaire trop important peut entraîner des chutes.

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

- **Effet anticonvulsivant**

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

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

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

- **Effet amnésiant**

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

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

Le flunitrazépan, molécule commercialisée en France jusqu'en 2013 sous le nom de Rohypnol®, était surnommée la «drogue du viol». Elle possédait une propriété hypnotique à courte demi-vie doublée d'un effet amnésiant très important. Son usage détourné a conduit l'ANSM à et le laboratoire Roche qui commercialisait le Rohypnol® à le retirer du marché. (ANSM, 2013).

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

8. Indications thérapeutiques

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

- Anxiété aiguë dans le cadre d'un stress aigu et transitoire, d'un trouble de l'adaptation, d'un trouble anxieux ou dépressif ou d'un trouble psychotique (en association avec un neuroleptique)

- Insomnie d'endormissement, troubles sévères du sommeil

- Sevrage alcoolique : prévention et traitement du délirium tremens

- Clobazam, clonazépam, diazépam : épilepsies

- Tremblement essentiel, symptômes extrapyramidaux précoces de type akathisie et tasinésie dus aux neuroleptiques

- Formes injectables : crise d'angoisse aiguë avec impossibilité d'administration per os, états d'agitation et d'agressivité, tétanos

- Midazolam: prémédication avant induction de l'anesthésie, sédation anesthésique en association avec d'autres agents anesthésiques et analgésiques, sédation en unité de soins intensifs

9. Contre-indications

Les **contre-indications absolues** à la prescription de BZD chez un patient sont (Vital Durand et Le Jeune, 2016) :

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

- insuffisance hépatique sévère
- myasthénie
- porphyries
- enfant de moins de 6 ans

On trouve également certaines **contre-indications relatives** à l'utilisation des BZD, telles que :

- enfant de moins de 18 ans
- les femmes enceintes et allaitantes

Utilisées jusqu'à l'accouchement, les benzodiazépines peuvent être responsables chez le nouveau-né de différents types d'évènements transitoires (CRAT, 2016) :

- o Des signes d'imprégnation tels qu'une hypotonie axiale (bébé dit en « poupée de son ») et des troubles de la succion entraînant une mauvaise prise de poids, peuvent survenir, même à faibles doses. Dans les cas où des doses très élevées utilisées juste avant l'accouchement, une dépression respiratoire ou des apnées ainsi qu'une hypothermie peuvent également apparaître chez le nouveau-né.
- o Un syndrome de sevrage néonatal est possible, caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations néonatales, survenant à distance de l'accouchement. Son délai d'apparition dépend de la demi-vie d'élimination du médicament. Plus celle-ci est longue, plus le délai est important.

10. Interactions médicamenteuses

10.1 Associations déconseillées

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



Figure 8 : Niveau de vigilance du zolpidem et du bromazéпам « d'après une photographie personnelle »

10.2 Associations à utiliser avec précaution

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

On retrouve ainsi comme interactions répertoriées :

- **cimétidine**

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

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

- **inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, esoméprazole, lansoprazole...)**

Même principe que pour la cimétidine

- **phénytoïne (Di-Hydan®)**

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

- **stiripentol (Diacomit®)**

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

10.3 Associations à prendre en compte

- **autres médicaments dépresseurs du SNC** (neuroleptiques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; barbituriques ; antihypertenseurs centraux ; dérivés morphiniques ; baclofène (Lioresal®) ; thalidomide ; pizotifène (Sanmigran®)...)

Ils vont majorer l'effet sédatif des benzodiazépines. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

- **dérivés morphiniques** (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) et **barbituriques**

On a un risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

11. Conduite de traitement sous benzodiazépines

11.1 Prescription d'une benzodiazépine

L'un des principes généraux dans la prescription d'un psychotrope est la nécessité d'utiliser une posologie efficace pendant une période adaptée. En ce qui concerne les anxiolytiques et les hypnotiques, cette période est de courte durée. La dose utilisée sera la dose minimale efficace. Dès l'atténuation de la symptomatologie, la posologie sera réduite pour arriver progressivement à l'arrêt du traitement.

La durée de la prescription doit être la plus courte possible, notamment en raison des phénomènes d'accoutumance avec cette famille médicamenteuse. Elle est limitée, y

compris période de sevrage, à 12 semaines pour les benzodiazépines à visée anxiolytique, et à 4 semaines pour celles à visée hypnotique (ANSM, 2013).

Le clonazépam (Rivotril®) suit la réglementation des stupéfiants (enregistrement à l'ordonnancier, durée de prescription limitée à 28 jours), à l'exception des prescriptions lors d'une hospitalisation. La prescription initiale est réservée aux neurologues et aux pédiatres (Perlemuter L. et Perlemuter G, 2014)

Le zolpidem, à partir du 10 avril 2017, devra être prescrit sur ordonnance sécurisée, en toutes lettres. Cette mesure est prise pour limiter le risque d'abus et de détournement, très important avec ce médicament et pour favoriser son bon usage. Le zolpidem restera inscrit sur la liste I des substances vénéneuses et sa prescription sera toujours limitée à 28 jours (ANSM, 2017).

La prescription de 2 benzodiazépines à même visée n'est pas recommandée. S'il est nécessaire d'associer 2 anxiolytiques ou 2 hypnotiques, il faudra associer une benzodiazépine à une autre famille médicamenteuse. L'association d'une benzodiazépine anxiolytique et d'une benzodiazépine hypnotique doit rester exceptionnelle (Massol *et al.*, 2005).

11.2 Surveillance médicale

Elle consistera à :

- évaluer en début de traitement l'éventuelle apparition de signes d'allergie, et si le traitement est à visée anxiolytique, de l'apparition de signes d'asthénie et de sédation. Si tel est le cas, un ajustement de la posologie permettra de diminuer l'anxiété sans affecter la vigilance.

- surveiller l'apparition d'une dépendance psychologique (cf. partie II.2).
- ajuster au mieux les doses prescrites pour les populations particulières afin d'obtenir la dose active la plus faible possible (Talbert *et al.*, 2015).

11.3 Populations particulières

11.3.1 Personnes âgées

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

La Haute Autorité de Santé (HAS) a d'ailleurs réalisé un mémo de bonne pratique concernant la prescription d'une BZD chez les personnes âgées de plus de 75 ans ou chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique (*annexe 4*)

11.3.2 Femme enceinte

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

11.3.3 Insuffisant rénal et hépatique

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

Partie II : Risques liés à l'utilisation abusive des benzodiazépines

1. Etat des lieux de la consommation de benzodiazépines en France

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

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

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

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

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

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

1.1.1 Consommation calculée en benzodiazépines hypnotiques en 2013

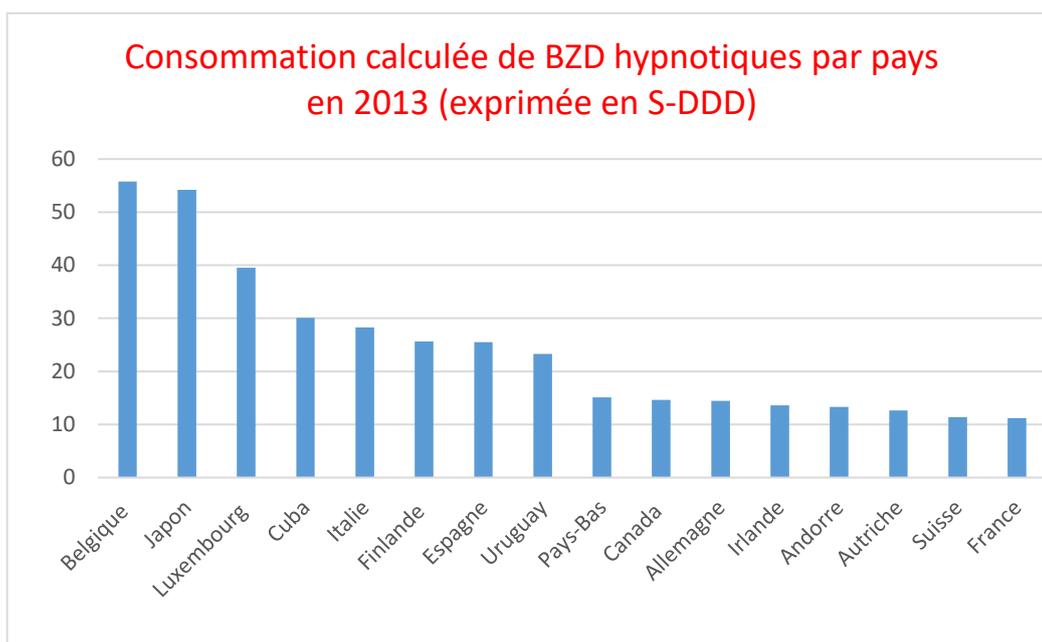


Figure 9 : Consommation en benzodiazépines hypnotiques des principaux pays consommateurs en 2013 « d'après OICS

https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/French/AR_2014_F.pdf »

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

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

1.1.2 Consommation calculée en benzodiazépines anxiolytiques en 2013

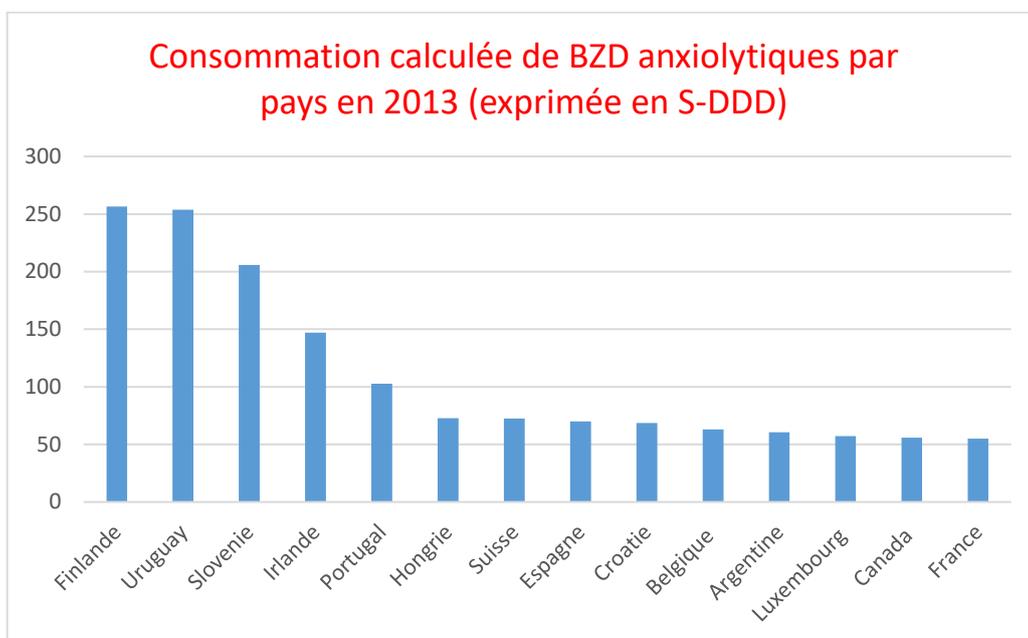


Figure 10 : Consommation en benzodiazépines anxiolytiques des principaux pays consommateurs en 2013 « d'après OICS

https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/French/AR_2014_F.pdf »

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

Au niveau mondial, cette consommation est élevée puisqu'elle situe la France dans le top 15 mondial et dans le top 10 européen des pays les plus consommateurs. La France reste néanmoins loin derrière les principaux pays consommateurs mondiaux de BZD

anxiolytiques, à savoir la Finlande, l'Uruguay et la Slovénie, qui émergent à près de 250 SDD.

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

1.2 Rapport de l'ANSM : état des lieux de la consommation en France

L'agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a publié en Décembre 2013 un rapport traitant de la consommation de benzodiazépines en France (ANSM. 2013). Ce rapport, le plus récent à ce jour, reprenait et actualisait les données du précédent rapport fait en janvier 2012 par l'ancêtre de l'ANSM : l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé, dit AFSSAPS.

De nombreux chiffres-clés sont donnés dans ce rapport, explicitant clairement le niveau de consommation de benzodiazépines en France en 2012 et les conséquences liées à un tel niveau de consommation.

Ici sont repris les chiffres-clés de ce rapport :

- Environ **1 Français sur 5** (11,5 millions) a consommé une benzodiazépine au cours de cette année 2012. 61% ont eu recours à une BZD anxiolytique, 38% à une BZD hypnotique, et moins de 1% à du clonazépam.
- Plus d'**1 consommateur de benzodiazépine sur 5 (20%)** a utilisé **au moins 2 benzodiazépines**, simultanément ou non, sur cette même année ; et 0,7% des utilisateurs ont eu recours à au moins 3 BZD !

- La **moyenne d'âge** des consommateurs de benzodiazépines est de **56 ans**.
- Environ **deux tiers** (64,3%) des consommateurs de benzodiazépines sont des **femmes**.
- Les benzodiazépines à visée anxiolytique représentent 85,9 % de la consommation totale d'anxiolytiques en France. Celles à visée hypnotiques, y compris, les dérivés ou apparentés aux benzodiazépines, représentent 73,8 % de la consommation nationale totale d'hypnotiques et de sédatifs.
- Les benzodiazépines anxiolytiques les plus utilisées en France sont l'alprazolam et le bromazépan. Les BZD hypnotiques arrivant largement en tête des consommations sont les 2 molécules apparentées aux benzodiazépines disponibles en France : le zolpidem et le zopiclone.
- Les benzodiazépines ont représenté près de **4 % de la consommation totale de médicaments en France en 2012**.
- Le temps d'utilisation annuelle des benzodiazépines anxiolytiques est proche de 5 mois, tandis que celui des benzodiazépines hypnotiques est proche de 3,9 mois par an. Ce temps est même plus élevé chez les plus de 65 ans.

1.3 Bilan de consommation

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

Cette consommation de BZD est considérée comme « excessive » en France par l'ANSM. Sachant que d'autres pays ont des consommations encore plus importantes...

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

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

Ce quasi-monopole des benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété et insomnie implique un taux de prescription et donc de consommation importante. Leur utilisation sur le long terme est loin d'être bénéfique. Cela comporte de nombreux risques qui vont être abordés maintenant.

2. La dépendance aux benzodiazépines

2.1 Généralités

Depuis leur introduction dans les années 1950, les benzodiazépines restent aujourd'hui, en France et dans de nombreux pays du monde, la famille médicamenteuse de référence dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie. Néanmoins, leur sommet de popularité, vis-à-vis du nombre de prescriptions médicales et du nombre de délivrances aux patients, semble être dépassé.

Allant même jusqu'à devenir la famille médicamenteuse la plus prescrite aux Etats-Unis dans les années 1970, les benzodiazépines étaient considérées à l'époque comme efficaces, disposant d'une large palette d'actions thérapeutiques (anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant et myorelaxant), et avec l'avantage d'être sans réel danger (Shorter, 2005). Avec de tels arguments, les médecins n'hésitèrent pas à les prescrire sur le long terme dès qu'ils le jugeaient nécessaire.

Cependant durant les années 1980, de nombreux utilisateurs à long terme de benzodiazépines réalisèrent que ces médicaments ont tendance à être moins efficaces au fil du temps. De plus, des effets secondaires non négligeables apparaissaient également. Ce traitement, supposé être sans réel danger, devenait alors défavorable.

Ces personnes tentèrent alors d'arrêter de prendre ces benzodiazépines, mais en vain. Elles se décrivaient comme contraintes de continuer à prendre ces benzodiazépines. En effet, des effets dit « de sevrage » apparaissaient à l'arrêt de leur traitement. Ces consommateurs étaient devenus « accros » aux benzodiazépines.

Peu à peu, l'apparition de cette dépendance va faire tomber en disgrâce les benzodiazépines, jusqu'à être considérées de nos jours comme une réelle menace pour la

société. Selon les médias, jamais une telle accoutumance pour une substance chimique n'avait un jour existé, pas même pour l'héroïne. La presse décrivait les usagers de BZD comme « dupés à l'insu, subissant des forces irrépessibles leur faisant perdre tout contrôle sur leur destinée ». (Healy, 2009)

Malgré cette disgrâce, ces benzodiazépines restent aujourd'hui encore trop souvent prescrites, et trop souvent de manière inappropriée. Pour les troubles psychiques, le médecin généraliste semble « partagé entre la demande du patient « souffrant », la réponse médicamenteuse « facile » à un trouble pénible, et les risques iatrogènes de ces produits » (Boukris, 2009).

2.2 Définition/Analyse de la dépendance

La dépendance aux médicaments psychotropes est un sujet récurrent dans le monde de la psychiatrie. Sa définition au fil des années a souvent été remise en question par les spécialistes et a été redéfinie à plusieurs reprises.

Considéré comme le « standard nosographique », le Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), ouvrage dirigé par l'American Psychiatric Association (APA), a vu son opinion sur la dépendance évoluer au fur et à mesure de ses publications.

Dans sa première édition du DSM, l'APA « réduisait » la dépendance à des symptômes essentiellement physiques ou physiologiques de la dépendance. Puis dans ses plus récentes éditions (DSM-III, IV et V), une composante physiologique ou psychique a été incluse dans la définition de dépendance aux médicaments psychotropes.

Dans sa 5^{ème} version, le DSM donne la définition suivante :

« La caractéristique essentielle de la dépendance à une substance est un ensemble de symptômes cognitifs, comportementaux et physiologiques, indiquant que le sujet continue à utiliser la substance malgré des problèmes significatifs liés à cela. Il existe un mode (l'utilisation répétée) qui conduit, en général, à la tolérance, au sevrage et à un comportement de prise compulsive. » (APA, 2015).

La classification internationale des maladies, 10e révision (CIM-10) est une liste de classifications médicales codant notamment les maladies, signes, symptômes, circonstances sociales et causes externes de maladies ou de blessures, publiée par l'organisation mondiale de la santé (OMS).

Les éditions IV et V du DSM ont été écrites selon les codes du CIM-10. Cette dernière donne sa propre définition de la dépendance, très similaire à celle retrouvée dans le DSM, à savoir *« 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 »*. (OMS, 2016).

L'apparition d'une dépendance peut être favorisée dans certaines conditions (APA, 2015) :

- des doses élevées
- une durée prolongée de traitement (d'au moins 4 mois)
- des antécédents personnels d'addiction
- un âge avancé
- l'utilisation d'une benzodiazépine à demi-vie courte

Ces conditions expliquent l'instauration en France d'une durée maximale de traitement très brève sous benzodiazépines. Ainsi, l'ANSM limite la prescription des benzodiazépines anxiolytiques à 12 semaines maximum, et à 4 semaines maximum pour les benzodiazépines hypnotiques.

2.3 Diagnostic de dépendance aux psychotropes

Auparavant, le diagnostic de dépendance à une substance psychotrope était établi chez une personne dès lors qu'il y avait développement d'une tolérance et d'un syndrome de sevrage. Aujourd'hui, la définition actuelle a changé. La présence d'une tolérance et d'un syndrome de sevrage ne suffit plus.

Le diagnostic de dépendance à une substance est défini comme l'apparition d'au moins 3 manifestations parmi les manifestations recensées, à un moment quelconque au cours d'une période continue de 12 mois (*annexe 5*).

On peut résumer ces 7 critères de la façon suivante :

- une tolérance à la substance
- un sevrage
- une prise à une dose plus importante ou pendant plus longtemps que prévu
- un désir persistant ou des efforts infructueux pour réduire ou contrôler l'utilisation de la substance
- un temps considérable passé pour se procurer la substance, la consommer ou récupérer de ses effets
- des activités sociales, professionnelles ou de loisirs sont abandonnées ou réduites en raison de l'utilisation de la substance

- une poursuite de l'utilisation de la substance malgré la connaissance de l'existence d'un problème physique ou psychologique, persistant ou récurrent, déterminé ou exacerbé par la substance

La dépendance aux benzodiazépines répond à l'ensemble de ces 7 critères répertoriés, démontrant à quel point cette dépendance peut être importante et invalidante au quotidien (APA, 2015).

II.2.4 Les 2 principaux symptômes physiques de la dépendance

II.2.4.1 La tolérance médicamenteuse

Elle se manifeste, lorsque la dose prescrite à l'origine, produit progressivement de moins en moins d'effet et qu'une plus forte dose est alors nécessaire pour obtenir de nouveau l'effet original. Cette tolérance incite alors les patients à demander aux médecins d'augmenter la dose de leur médicament, ou bien d'ajouter un médicament supplémentaire à leur traitement (une deuxième benzodiazépine ou bien un autre médicament) (Page *et al.*, 1999).

La tolérance aux effets des benzodiazépines ne se développe pas au même rythme selon l'action pharmacologique en question :

- **La tolérance aux effets hypnotiques**

C'est la plus précoce à apparaître. Elle se développe rapidement, en quelques jours ou quelques semaines d'utilisation régulière.

Des enregistrements du sommeil ont prouvé que les phases du sommeil redeviennent, au bout de quelques semaines d'absorption régulière de la benzodiazépine, au même niveau que le sommeil avant traitement. Un rebond d'insomnie peut même être observé.

Cette tolérance peut également être observée chez les personnes en crise anxieuse qui prennent une benzodiazépine pour la première fois. Elles vont généralement se plaindre, dans les premiers jours d'utilisation, d'un état de fatigue durant la journée. Mais une fois ces premiers jours passés, ils ne ressentent plus l'effet de somnolence, par apparition d'une tolérance aux effets hypnotiques du produit (Vinkers *et al.*, 2012).

- **La tolérance aux effets anxiolytiques**

Elle se développe plus lentement, apparaissant en quelques mois. L'efficacité de la benzodiazépine diminuerait alors progressivement avec le temps, jusqu'à pouvant même aggraver les troubles de l'anxiété (rebond d'anxiété).

Une étude sur le sevrage aux benzodiazépines a été menée par Heather Ashton, psychopharmacologue britannique reconnue pour ses recherches sur les benzodiazépines. Elle y explique que chez certains de ses patients, après des années d'absorption chronique d'une ou plusieurs benzodiazépines, l'aggravation de l'anxiété pouvait aller jusqu'à l'apparition de crises de panique et d'agoraphobie.

Une telle aggravation des symptômes, lors de l'absorption sur une longue période d'une benzodiazépine, serait due à la tolérance aux effets anxiolytiques, associée à l'apparition de symptômes de sevrage apparaissant même en cas de présence continue du médicament (Heather, 1987).

- **La tolérance aux effets anticonvulsivants**

Son délai d'apparition se situe entre le délai d'apparition de tolérance aux hypnotiques et le délai d'apparition de tolérance aux anxiolytiques. Elle apparaît le plus fréquemment au bout de quelques semaines chez les patients épileptiques.

Cette tolérance aux effets anticonvulsifs rend impossible l'utilisation des benzodiazépines en vue d'un contrôle permanent de l'épilepsie. Leur utilisation est donc réservée aux situations d'urgence, lors de crises épileptiques, avec le diazépam comme référence dans cette indication (Rang *et al.*, 2012).

- **La tolérance aux effets sur la mémoire**

Il semblerait qu'elle ne produise qu'en partie. En effet, même après un sevrage réussi, certains anciens consommateurs chroniques, en particuliers les plus âgés d'entre eux, semblent toujours présenter des troubles au niveau de la mémoire. Ces troubles s'améliorent au fur et à mesure du temps mais cette résolution peut parfois rester incomplète (cf. II 4.1 Amnésie).

2.4.2 Le syndrome de sevrage

Le syndrome de sevrage (ou de retrait) aux benzodiazépines apparaît couramment chez de nombreux utilisateurs chroniques. Généralement, ces personnes ont déjà effectué plusieurs tentatives d'arrêt de leur consommation en BZD, qui sont restées malheureusement infructueuses, à cause de l'apparition de ce syndrome.

Un cercle vicieux s'installe alors chez ces consommateurs : la crainte de l'apparition de ce syndrome de sevrage les incite à continuer à prendre ces benzodiazépines. Cette crainte est devenue tellement importante que cela pousse même de nombreuses personnes à continuer

à prendre chroniquement ces benzodiazépines, et cela malgré le fait que leurs problèmes de base sont résolus depuis longtemps (Lader, 2014).

La gravité du syndrome va être favorisée par :

- l'utilisation de benzodiazépine à demi-vie courte,
- une utilisation prolongée ou à forte dose d'une benzodiazépine
- une prise simultanée d'autres drogues.

Ce syndrome peut se présenter aussi bien sous une forme légère et de courte durée avec un « rebond » d'anxiété et/ou d'insomnie, qui se manifeste en général dans les 4 jours suivant l'arrêt, ou bien sous une forme sévère et de durée prolongée (Pétursson, 1994).

Les manifestations de sevrage surviennent dans la journée ou jusqu'à quelques jours après l'arrêt du traitement. Même une simple diminution de posologie peut entraîner l'apparition de certains symptômes de sevrage, avec en général un délai d'apparition plus tardif que pour un arrêt (Lader, 2014).

Dans sa forme sévère, les symptômes ressentis par les patients dans ce syndrome sont souvent communs à ceux retrouvés dans les états d'anxiété en général, ou encore communs à d'autres symptômes de retrait tels ceux concernant les barbituriques ou l'alcool. Néanmoins certains symptômes décrits vont être spécifiques à ce syndrome de retrait (Richard *et al.*, 2004). Cette symptomatologie se traduit par :

- *des troubles psychiques* : anxiété, insomnie, irritabilité, nervosité, cauchemars...
- *des troubles neurologiques* : crises d'épilepsie, incoordination motrice, perte d'équilibre, céphalées, vertiges, cauchemars...
- *des troubles digestifs* : nausées, anorexie, vomissements, douleurs abdominales

- *des troubles sensoriels* : spasmes musculaires, hypersensitivité dont photophobie et hyperacousie, troubles kinesthésiques...
- *des troubles somatiques* : agitation, tremblements, sueurs...
- *des troubles psychologiques* : irritabilité, changements d'humeur, dépression, dépersonnalisation, désorientation, hallucinations...

Le syndrome de sevrage est à distinguer du phénomène de rebond transitoire, phénomène commun à de nombreuses classes médicamenteuses. Il est caractérisé par une exacerbation du symptôme ayant motivé le traitement par une benzodiazépine ou apparentée (rebond d'anxiété ou d'insomnie).

Lorsque le traitement est bien suivi, c'est l'effet secondaire qui survient le plus fréquemment. Il est très courant avec les benzodiazépines à visée hypnotique. Après l'arrêt du somnifère, l'insomnie peut alors revenir sous une forme exagérée par rapport à l'insomnie présente avant la prescription du traitement. Le temps d'endormissement est prolongé, le sommeil est très perturbé et plus court qu'habituellement (Pétursson, 1994). Ce rebond est généralement de courte durée, durant une nuit ou deux, mais peut suffire à faire paniquer le patient qui peut alors penser à une rechute et ainsi reprendre son médicament.

La différenciation entre syndrome de sevrage, rebond et rechute est reprise en annexe (*annexe 6*).

2.5 Moyens de lutte contre cette dépendance

2.5.1 Au niveau de la prescription médicamenteuse

Comme décrit précédemment (cf. I.2 rapport de l'ANSM sur la consommation de benzodiazépines en France), la moyenne d'âge des consommateurs de BZD est de 56 ans en France. L'apparition de dépendance aux benzodiazépines concerne donc en grande partie une population âgée.

Les troubles anxieux chez les personnes âgées sont relativement fréquents, ils concerneraient 5 à 10 % des personnes de plus de 70 ans. Ces troubles se manifestent le plus souvent par des signes physiques, de type : palpitations, douleurs musculaires, nausées, vertiges, maux de ventre...

Avant d'envisager un traitement médicamenteux, le pharmacien ou le médecin prescripteur peut proposer une alternative non médicamenteuse (cf. Partie 3 : Alternatives aux benzodiazépines).

Si malgré cela, l'anxiété persiste, la prescription d'une benzodiazépine sera l'option choisie le plus fréquemment par le médecin. Cette prescription doit s'accompagner de conseils aux patients, notamment en ce qui concerne les effets secondaires, des modalités d'arrêt du traitement, et également d'un suivi régulier (Talbert *et al.*, 2015).

Les troubles du sommeil chez la personne âgée peuvent être relativement vastes. Au fil de la vie, le sommeil se modifie. Vieillir s'accompagne d'une évolution physiologique qui change la quantité et la qualité du sommeil. La personne âgée dort moins la nuit, son sommeil est plus fractionné, parfois avec une ou plusieurs siestes dans la

journée. Ces personnes ont le sentiment de « mal dormir », ils se plaignent alors d'insomnie sans que cela en soit réellement une (HAS, 2015).

Derrière cette plainte liée au sommeil peut se cacher une cause sous-jacente (infection, cancers...) qui cacherait une fatigue organique. Ou encore cette plainte peut s'accompagner d'une anxiété, d'une dépression, ou encore des problèmes urinaires. Lorsque des troubles du sommeil apparaissent avec l'âge, la priorité du médecin généraliste est de s'assurer qu'il n'y a pas une cause derrière cette insomnie avant d'envisager toute prescription d'un traitement médicamenteux tel une benzodiazépine (Talbert *et al.*, 2015).

2.5.2 Au moment de l'arrêt

Cet arrêt ne doit jamais être brutal, car la probabilité d'apparition d'un syndrome de sevrage est très importante dans ce cas. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), cet arrêt doit se faire progressivement dès lors que le traitement a duré au moins 30 jours consécutifs.

De nombreux protocoles d'arrêt existant prennent en compte plusieurs critères : la durée du traitement sous benzodiazépines, la dose à laquelle se trouve actuellement le patient (diminution plus lente pour une dose importante), et la consommation conjointe d'autres drogues ou d'alcool. Les principes de base de ces protocoles sont généralement les mêmes : une diminution de dose se fait généralement de 5 à 20% par palier avec une durée moyenne de palier de quelques semaines (Heather, 2012).

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

2.5.3 Améliorer le sevrage

Une fois cette dépendance aux benzodiazépines installée, il est difficile de réussir totalement son sevrage. En effet, de nombreuses personnes qui réussissent dans un premier temps à arrêter leur traitement rechutent à cause de l'apparition et la persistance des symptômes de sevrage. Ces personnes ont souvent en commun d'avoir eu un protocole d'arrêt trop rapide, sur quelques semaines, ou encore d'avoir été mal encadrées durant ce sevrage.

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

- *obtenir un maximum d'information*

Le sevrage est une étape cruciale à ne pas prendre à la légère. Des renseignements auprès de son médecin traitant, de son pharmacien, ou même auprès de groupe de soutien peuvent aider à la rassurer.

Le patient doit comprendre que c'est à lui de contrôler le rythme de son sevrage, et qu'il peut et doit l'adapter de manière à en souffrir le moins possible.

Mené avec prudence et avec une personne rassurée, le sevrage a de grandes chances de bien se dérouler.

- *passer à une benzodiazépine à demi-vie intermédiaire ou longue.*

Surtout valable pour le sevrage de benzodiazépines à visée anxiolytique, le passage à une molécule à demi-vie longue pour le sevrage permet de diminuer l'apparition des symptômes de retrait. En effet, il y a moins de fluctuations de concentrations plasmatiques avec les benzodiazépines à demi-vie longue, donc moins de moments où le corps est en « état de manque ».

L'utilisation de benzodiazépines à demi-vie longue ne doit se faire que durant le sevrage. En effet, utilisées à long-terme, elles augmentent le risque d'apparition d'effets indésirables par rapport à celles à demi-vie courte ou intermédiaire.

- *se faire hospitaliser pour son sevrage.*

L'hospitalisation est fortement recommandée lorsque la dose de benzodiazépine journalière est supérieure ou équivalente à 20 mg de diazépam. Un tableau d'équivalence entre benzodiazépines a été réalisé par Heather Ashton, professeur britannique de psychopharmacologie, dont les travaux sur les psychotropes (notamment benzodiazépines et antidépresseurs) sont reconnus. L'équivalence se fait en prenant comme référence 10 mg de diazépam (Heather, 2007).

- *faire intervenir d'autres médicaments durant le sevrage.*

Des études ont montré que l'ajout d'anticonvulsivants (le lévétiracétam ou la prégabaline par exemple) chez des personnes consommatrices de hautes doses de benzodiazépines, permet d'éviter l'apparition de convulsions et d'autres symptômes lors du sevrage (Janhsen *et al.*, 2015). Dans certains cas de sevrage, des injections de flumazénil (Anexate®), selon un protocole bien défini, amélioreraient considérablement la réussite du sevrage en empêchant l'apparition des symptômes de retrait (Hood *et al.*, 2014).

3. Démence et benzodiazépines : un lien existe-t-il ?

3.1 Introduction / Définition

C'est le sujet récurrent de ces dernières années concernant les benzodiazépines : l'utilisation à long terme de cette famille médicamenteuse favorise-t-elle l'apparition de démence ? Plusieurs équipes de pharmacologues, médecins ou encore chercheurs des quatre coins du globe se sont ainsi penchés sur la question.

Qu'est-ce que la démence ?

Elle se définit comme un syndrome, généralement chronique ou évolutif, caractérisé par l'apparition de déficits multiples (parmi lesquels une altération de la mémoire) qui sont dus aux effets physiologiques directs d'une affection médicale générale, aux effets persistants d'une substance, ou à des étiologies multiples.

La démence affecte la mémoire, le raisonnement, l'orientation, la compréhension, le calcul, la capacité d'apprentissage, le langage et le jugement. La conscience n'est pas touchée. Une détérioration du contrôle émotionnel, du comportement social ou de la motivation accompagne souvent, et parfois même précède, les troubles de la fonction cognitive (APA, 2015).

Les chiffres de prévalence de démence vont de 1,4 à 1,6 % entre 65 et 69 ans, et atteignent 16 à 25 % après 85 ans. La forme de démence la plus courante est la maladie d'Alzheimer, elle représente environ 60 à 80% des cas. La seconde forme la plus commune de démence est la démence vasculaire, qui survient suite à un accident vasculaire cérébral (Alzheimer's Disease International, 2015).

Le diagnostic repose sur les critères de démence du DSM-V (APA, 2015). La caractéristique essentielle de la démence est l'apparition de déficits cognitifs multiples qui comportent une altération de la mémoire (critère A1) et au moins l'une des perturbations cognitives suivantes (critère A2) : aphasie, apraxie, agnosie ou perturbation des fonctions exécutives. Les déficits cognitifs doivent être suffisamment sévères pour entraîner une altération significative du fonctionnement professionnel ou social (aller à l'école, travailler, faire des courses, s'habiller, se laver, gérer l'argent, et autres activités de la vie quotidienne) et doivent représenter un déclin par rapport au niveau du fonctionnement antérieur (critère B).

La démence est l'une des causes principales de handicap et de dépendance parmi les personnes âgées dans le monde. On estime que 46,8 millions de personnes dans le monde vivent avec une démence en 2015. Avec une croissance mondiale et le vieillissement de la population, ce nombre va presque doubler tous les 20 ans, atteignant 74,7 millions en 2030 et 131,5 millions en 2050 (Alzheimer's Disease International, 2015). Connaissant cela et étant donné qu'il n'existe pas de traitements efficaces sur les démences (seulement des traitements ralentissant son évolution), la recherche de facteurs favorisant son apparition devient une nécessité. C'est pour cela que, ces dernières années, plusieurs études scientifiques tentent de démontrer l'éventuelle existence d'un lien entre l'apparition de démence chez les personnes âgées et la prise de benzodiazépine.

3.2 Bilan des études menées

3.2.1 Etudes rapportant un lien benzodiazépine-démence

7 études menées sur le sujet ont trouvé un risque augmenté d'apparition de démence chez les utilisateurs de benzodiazépines.

La plus récente de ces 7 études est une étude de cohorte (Shash *et al.*, 2015) menée dans 3 villes de France (Bordeaux, Dijon, Montpellier). 8240 sujets âgés de plus de 65 ans ont été suivis pendant 8 ans. 830 nouveaux cas de démence ont été observés sur cette période. Il a été constaté que le risque d'apparition d'une démence est accru de 60% chez les personnes consommant des benzodiazépines à longue demi-vie. Le risque n'était significativement pas plus important chez les consommateurs de benzodiazépines à courte demi-vie.

3 de ces études ont été menées, totalement ou en partie par une équipe de chercheurs de l'Inserm de Bordeaux. Une étude franco-québécoise (De Gage *et al.*, 2014), de type cas-témoin menée sur la population québécoise a rapporté un risque de développer une maladie d'Alzheimer augmenté de 43 à 51%. Ce risque était plus important en cas d'utilisation à long terme (plus de 6 mois) et en cas d'utilisation de benzodiazépines à longue demi-vie.

Deux années auparavant, ce même groupe de chercheurs avait publié une étude de cohorte menée en France (De Gage *et al.*, 2012). Là aussi les résultats étaient semblables : les personnes consommant des benzodiazépines présentaient un risque majoré de 50 % de développer une démence par rapport à ceux qui n'en ont jamais consommé. Une étude cas-témoins, ajoutée à cette étude de cohorte, apportait une précision : le risque de démence

était augmenté significativement que pour les consommateurs dits « chroniques » de benzodiazépines.

Enfin, en 2002, ce même groupe avait mené une étude type cas-témoins (Lagnaoui *et al.*, 2002) sur 3777 sujets âgés de plus de 65 ans et suivis pendant 8 ans. Là aussi, un risque augmenté de 70% de développement de démence était trouvé pour les consommateurs de benzodiazépines, mais ce risque n'était significatif que pour les « anciens » consommateurs de BZD.

Une autre étude de cohorte prospective, menée par une équipe britannique de l'université de Cardiff et publiée en 2011 (Gallagher *et al.*, 2011), a suivi durant 22 ans 1 134 hommes. Parmi eux, 9,1% prenaient des benzodiazépines régulièrement pendant une ou plusieurs périodes de suivi. Ce groupe présentait une incidence de démence 3,5 fois plus élevée que le reste de la cohorte. Les patients exposés aux benzodiazépines dès les premières phases de l'évaluation présentaient le plus grand risque.

2 études taiwanaises type cas-témoins ont également trouvé un risque augmenté de démence sous benzodiazépines. La plus récente d'entre elles (Wu *et al.*, 2011), a étudié une population de 8434 sujets de plus de 45 ans présentant une démence durant la période d'études. De plus, ils ont démontré que ce risque semblait inversement proportionnel à la durée de l'arrêt de la benzodiazépine chez les utilisateurs chroniques. Plus cet arrêt se faisait lentement, plus le risque diminuait.

L'autre étude taiwanaise (Wu *et al.*, 2009), menée sur 779 personnes de plus de 45 ans et atteintes de démence, avait fourni des résultats semblables. Les personnes consommant des benzodiazépines à hautes doses ou sur une longue période, avaient un risque accru de démence.

3.2.2 Etudes ne trouvant aucun lien

3 études récentes ont trouvé des résultats discordants par rapport aux études citées au-dessus.

L'une d'elles a été menée aux Etats-Unis (Gray *et al.*, 2016), c'est une étude de cohorte prospective effectuée sur un échantillon de 3434 sujets de plus de 65 ans qui ont été suivis d'environ 7 ans. Le risque de démence était légèrement plus haut pour les sujets traités à faible dose de benzodiazépines, mais ce risque n'était pas augmenté pour ceux traités à haute dose.

Une autre étude récente est également en contradiction avec les précédentes (Imfeld *et al.*, 2015). C'est une étude type cas-témoins, menée sur un échantillon de 26459 sujets de plus de 65 ans avec un suivi moyen de 8 ans. Dans cette étude, le risque de développer une démence type maladie d'Alzheimer ou type vasculaire n'était pas aggravé par la prise de benzodiazépines.

Une étude menée au Québec sur les femmes québécoises de plus de 65 ans (Lagnaoui *et al.*, 2009) avait trouvé une possible augmentation de risque de détérioration cognitive de 50%, incluant un risque de démence, pour les femmes sous traitement chronique de benzodiazépines, mais sans que ce risque se révèle significatif.

On peut également évoquer une ancienne étude menée sur ce sujet, qui trouvait même des résultats opposés. Elle avait conclu que les utilisateurs de benzodiazépines pourraient être protégés de l'apparition de la maladie d'Alzheimer grâce à ces substances (Fastbom *et al.*, 1998).

3.3 Discussion

7 études concluent à un lien entre utilisation des benzodiazépines et apparition de démence, 3 études ne retrouvent pas d'association ou ne permettent pas de la mettre en évidence significativement, et une ancienne étude retrouve un effet protecteur des benzodiazépines sur l'apparition d'une démence.

Où en est-on actuellement ?

Il n'y a toujours pas de lien de cause à effet établi entre l'utilisation de benzodiazépines et le risque d'apparition de démence. Malgré plusieurs études trouvant un risque augmenté sous benzodiazépines, aucune d'entre elles n'a pu proposer un mécanisme pouvant expliquer cela. Une de ces études (Shash *et al.*, 2015), qui a étudié à la fois le risque sous benzodiazépines mais aussi sous d'autres psychotropes, il est évoqué l'hypothèse que cette augmentation du risque serait non spécifique aux benzodiazépines, mais étendue à d'autres psychotropes.

On peut aussi mentionner plusieurs critères utilisés dans certaines de ces études qui pourraient limiter l'interprétation de leurs résultats :

- *un faible nombre de sujets malades*

2 études ayant trouvé un risque augmenté de démence ont basé leurs résultats respectivement sur 14 (Lagnaoui *et al.*, 2002) et sur 12 sujets (Gallacher *et al.*, 2011), ce qui donne lieu à un indice de confiance très large : 2,3 (1,2-4,5) pour le premier, 2,64 (0,71-9,78) pour le second.

- *une dose cumulée trop faible pour conduire à un résultat*

Dans une des études ne trouvant pas de lien entre démence et benzodiazépines (Gray *et al.*, 2016), le plus haut palier contenant les plus gros consommateurs de benzodiazépines était situé à partir de 121 doses quotidiennes standardisées, soit l'équivalent d'un traitement continu sous doses traditionnelles de benzodiazépines de plus de 4 mois.

L'hypothèse principale de l'ensemble de ces études étant : en traitement chronique sous hautes doses de benzodiazépines, le risque de développer une démence est augmenté. Dans cette étude, le palier représentant « les hauts consommateurs de benzodiazépines » peut être considéré comme trop faible en termes de doses cumulées pour que le résultat de l'hypothèse puisse être significatif.

- *le problème du biais de causalité inverse*

Les plus anciennes études sur ce sujet (Lagnaoui *et al.*, 2002) (Wu *et al.*, 2009) (Wu *et al.*, 2011) (Gallagher *et al.*, 2011) ont inclus des sujets sous benzodiazépines et indemnes de démence à T0 (année d'inclusion des participants dans l'étude) pour lesquels ont été diagnostiqués une démence à la première visite de suivi à T2 ou T3. De plus, ces études ont été menées sans période préalable d'observation.

Or, la démence est une maladie d'apparition lente. Elle se précède fréquemment de signes tels que de l'anxiété et/ou une dépression. Cette anxiété va être fréquemment traitée par des benzodiazépines. On peut ainsi supposer que ces participants présentaient déjà à T0 des prodromes d'une démence et que l'utilisation de benzodiazépines était nécessaire. L'hypothèse incriminant les benzodiazépines dans l'apparition de démence ne peut pas donc être envisagée pour ces sujets-ci. D'où des problèmes de classification dans ces études, et donc des résultats possiblement faussés, du moins en partie.

D'autres critères peuvent être aussi cités : une inclusion des anciens utilisateurs dans le groupe référent (Fastbom *et al.*, 1999), ou un manque de précision au niveau de l'utilisation des benzodiazépines, de la dose, de la durée et de la chronicité ou non du traitement... (De Gage *et al.*, 2012).

Ces études, aux résultats discordants, tombent néanmoins d'accord sur un point : que la prescription de benzodiazépines chez la personne âgée (de plus de 65 ans) doit être évitée le plus possible. Si cela ne peut être évité, le médecin doit bien rendre en compte le rapport bénéfice/risque. Il doit privilégier une benzodiazépine à demi-vie courte pour éviter les phénomènes d'accumulation, fréquents avec celles à demi-vie longue, et ne pas dépasser quelques semaines de traitement, comme le recommande l'ANSM.

4. Autres effets délétères des benzodiazépines sur la cognition

4.1 Amnésie

L'amnésie pouvant être provoquée par les benzodiazépines est également un sujet de recherche qui revient fréquemment depuis longtemps. Ces recherches ont notamment pour but de pouvoir préciser quel type de mémoire pouvait être atteint en cas de consommation de benzodiazépines.

Tout d'abord on sait que les benzodiazépines ne vont avoir de conséquences ni sur la mémoire sensorielle, ni sur la mémoire à court terme. Seule la mémoire à long-terme est concernée. L'amnésie causée est dite antérograde, c'est-à-dire que la mémorisation de nouvelles informations après l'administration du médicament est perturbée. Par contre, elle est non rétrograde, c'est à dire que les benzodiazépines laissent intactes les données déjà mémorisées par le cerveau.

Il a été également démontré que cette perturbation antérograde de la mémoire persistait même si la substance n'était plus présente dans la circulation sanguine. Elle ne cessait qu'une fois le médicament éliminé par le corps (Ghoneim, 1990).

Certaines précisions supplémentaires, concernant le type de mémoire à long-terme atteinte, ont été apportées par les recherches scientifiques. Une description de la mémoire à long-terme est disponible en annexe (*annexe 7*).

La mémoire à long-terme se décompose en mémoire explicite et implicite. Pour la mémoire explicite, il a été découvert que ces médicaments altèrent seulement la mémoire épisodique, mais pas la mémoire sémantique. De plus, les processus cognitifs automatiques ne sont pas altérés par la prise de benzodiazépines, contrairement aux processus cognitifs contrôlés.

Pour la mémoire implicite, les résultats semblent différés selon la molécule utilisée. Une étude a rapporté que cette mémoire serait perturbée par le lorazépam, mais pas par l'oxazépam ni le diazépam (Stewart, 2005).

L'intensité et la durée de cette amnésie antérograde due aux benzodiazépines dépend de plusieurs facteurs (Curran, 1986) :

- la molécule utilisée
- le dosage
- la voie d'administration : le diazépam par voie IV cause une amnésie antérograde en 2-3 minutes, alors que par voie per os, il faut 30 à 60 minutes pour qu'elle fasse son apparition
- le type de mémoire en jeu
- et bien sur les caractéristiques de l'individu : sexe, âge, poids entre autres...

4.2 Troubles de l'attention

Plusieurs travaux sur le sujet ont rapporté que les capacités d'attention d'une personne ayant pris une benzodiazépine sont diminuées par rapport à une personne ayant pris un placebo (Buffett-Jerrott *et al.*, 2002). Ces médicaments vont impacter et ralentir plusieurs aspects différents de l'attention :

- la concentration sur une tâche attentionnelle et son exécution : par exemple, la capacité à trouver un chiffre particulier dans une liste aléatoire de chiffres, lettres ou symboles
- l'attention soutenue sur une tâche particulière ou vigilance : par exemple, écouter une longue liste de mots et être capable de dire par la suite lesquels ont été répétés deux fois
- l'encodage/réponse à une tâche attentionnelle programmée : par exemple, écouter un certain nombre de sons et à la fin pouvoir dire sans faire d'erreurs combien de sons ont été entendus
- la flexibilité attentionnelle : c'est-à-dire la capacité à passer d'une première tâche attentionnelle à une deuxième, et pouvoir revenir à la première

Toutes ces capacités attentionnelles sont ainsi réduites sous benzodiazépines.

4.3 Sédation / Somnolence

La sédation est définie comme un état d'apaisement obtenu au moyen d'un sédatif. Ce dernier se définit comme une substance qui a une action dépressive sur le système nerveux central et qui entraîne un apaisement, une relaxation, une réduction de l'anxiété, une somnolence, un ralentissement de la respiration et une diminution des réflexes. Un sédatif

peut aussi être désigné comme tranquillisant, déprimeur, anxiolytique, soporifique, somnifère ou sédatif-hypnotique (Rang *et al.*, 2012).

Les benzodiazépines répondent à la définition d'un sédatif et elles peuvent donc induire cette sédation. Cependant, l'apparition de cette sédation n'est pas toujours considérée comme un effet indésirable, cela dépend de l'indication pour laquelle le médicament a été prescrit. Pour un trouble du sommeil, cette sédation ne sera pas considérée comme un effet indésirable mais comme un effet thérapeutique. En revanche, pour le traitement d'un trouble anxieux, cette sédation sera un effet non recherché donc indésirable.

Cet effet sédatif reste donc un paramètre à prendre en compte et à ne pas négliger lors de l'introduction d'un traitement sous BZD, notamment chez la personne âgée. Après administration d'une benzodiazépine, les patients expliquent en général « ressentir une sédation excessive, avec sensation de pesanteur et de dysphorie ». Visuellement, cette sédation va se décrire par un ralentissement des processus cognitifs et de l'exécution de tâches psychomotrices (Buffett-Jerrott, 2002).

Néanmoins, en raison de l'apparition rapide d'une tolérance aux effets hypnotiques des benzodiazépines, cet effet de sédation disparaît rapidement.

Cependant, à haute dose, cette sédation excessive persiste le plus souvent, et elle peut être accompagnée d'une désorientation et de troubles de l'élocution. Ces effets sont d'autant plus présents si on utilise une benzodiazépine hypnotique à demi-vie longue, ou une benzodiazépine anxiolytique à demi-vie courte plusieurs fois dans la journée. Bien entendu l'utilisation conjointe d'alcool renforce l'apparition de ces effets (Lader, 2014).

5. Effets néfastes des benzodiazépines au niveau moteur

Le risque pouvant être considéré comme le plus avéré dans l'utilisation des benzodiazépines chez les personnes âgées est le risque de chute et de fractures, avec notamment le risque de fractures de la hanche. Ce problème est causé probablement par l'action coordonnée de plusieurs effets.

Tout d'abord, la propriété myorelaxante des benzodiazépines diminue la tonicité musculaire et le maintien de la posture. Ajouter à cela leur effet sédatif qui va impacter la vigilance. Enfin, il convient d'évoquer en plus la dégradation des capacités cognitives par les benzodiazépines qui augmente encore le risque de chutes.

Ce risque est encore plus accru chez les sujets âgés puisque leur métabolisme est ralenti et moins efficace par rapport à un adulte, ce qui peut entraîner une accumulation progressive de ces substances.

De plus, certains facteurs de risque présents dans cette population tendent à favoriser les chutes, à savoir : comorbidités (arthrose, diabète, maladies cardiovasculaires, démence), modifications physiologiques liées à l'âge (diminution des capacités auditives et de la vue, contrôle postural réduit, ralentissement de la vitesse de marche), polymédication... (ANSM, 2013)

De nombreuses études se sont ainsi penchées sur le lien benzodiazépines / risque de chutes et également sur les facteurs pouvant favoriser cela.

Une étude norvégienne a démontré que le risque de fracture de la hanche était augmenté chez le sujet âgé consommateur de benzodiazépines, et cela peu importe la demi-vie de la molécule (Bakken *et al.*, 2014).

Certaines études ont trouvé une différence significative de risque selon la demi-vie de la molécule utilisée. Une étude britannique a constaté que le risque de fracture de la hanche était augmenté de près de 50% seulement chez les utilisateurs chroniques de benzodiazépines à longue demi-vie, et également lors d'utilisations chroniques d'autres psychotropes tels que les antipsychotiques et les antidépresseurs (Ray *et al.*, 1987)

Une autre étude a également trouvé un risque majoré de fracture uniquement lors de la consommation de benzodiazépines à longue demi-vie. L'association de plusieurs psychotropes pouvait augmenter d'un facteur 2 à 4 ce risque, en fonction du nombre de médicaments utilisées (Berdot *et al.*, 2009).

Partie III : Alternatives aux benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété et de l'insomnie

1. Alternatives médicamenteuses

1.1 Dans le traitement de l'insomnie

1.1.1 Antihistaminiques

De nombreux antihistaminiques existent actuellement sur le marché français ; on dénombre actuellement plus d'une dizaine de molécules différentes. Ces médicaments ont une action antagoniste au niveau des récepteurs de l'histamine, soit de type H1 (pour la grande majorité d'entre eux), soit une action sur ceux ou de type H2 (Rang *et al.*, 2012).

La plupart des antihistaminiques de type H1 sont utilisés majoritairement pour le traitement des manifestations allergiques telles que les rhinites saisonnières et certaines dermatoses (urticaire, piqûre d'insecte, prurit allergique). Dans cette classe thérapeutique, une minorité de ces molécules présentent également des effets sédatifs, ; elles sont regroupées dans le tableau suivant :

Tableau 7 : antihistaminiques à action sédativ

DCI	Spécialités	Présentations
Alimémazine	THERALENE®	Comprimé sécable 5mg Solution buvable à 40mg/mL (1 mg par goutte) Sirop à 2,5mg/5mL
Doxylamine	DONORMYL®	Comprimé sécable 15mg
Prométhazine	PHENERGAN®	Comprimé 25mg

Ces antihistaminiques H1 vont jouer un rôle dans le centre de contrôle des cycles veille/sommeil, situé dans l'hypothalamus (cf. partie I-4.3 Lien entre le GABA et l'action des benzodiazépines). L'histamine libérée lorsque le NTM est actif va favoriser l'état d'éveil. En bloquant l'action de l'histamine par ces antihistaminiques, le promoteur du sommeil est levé de son inhibition et ainsi l'état de sommeil est rétabli (Stahl, 2015).

Ces antihistaminiques possèdent une AMM dans le traitement des insomnies occasionnelles et transitoires de l'adulte, en traitement de courte durée (Vital Durand et Le Jeune, 2016). Ils sont donc une alternative intéressante aux benzodiazépines dans cette indication. L'hydroxyzine (Atarax®) possède une AMM uniquement dans l'insomnie chez l'enfant à partir de 6 ans, en deuxième intention, en cas d'échec de mesures comportementales (Thériaque, 2015)

Néanmoins au moment de la prescription, le médecin doit tenir compte des propriétés anticholinergiques de certaines de ces molécules, à savoir alimémazine, hydroxyzine et prométhazine. Ces médicaments seront ainsi contre-indiqués chez les personnes présentant un glaucome par fermeture de l'angle ou des troubles uréthro-prostatiques avec rétention urinaire (Calop *et al.*, 2012).

1.1.2 Mélatonine

Egalement dénommée hormone du sommeil, la mélatonine ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine est une neurohormone synthétisée à partir d'un neurotransmetteur : la sérotonine. La sécrétion de cette hormone se fait au niveau de l'épiphyse (ou glande pinéale), et elle est régulée selon la luminosité ambiante perçue par les cellules de la rétine.

Cette information est alors traitée par le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus qui va ainsi réguler le rythme circadien en imposant ou non la sécrétion de la mélatonine par la glande pinéale (Williams *et al.*, 2016).

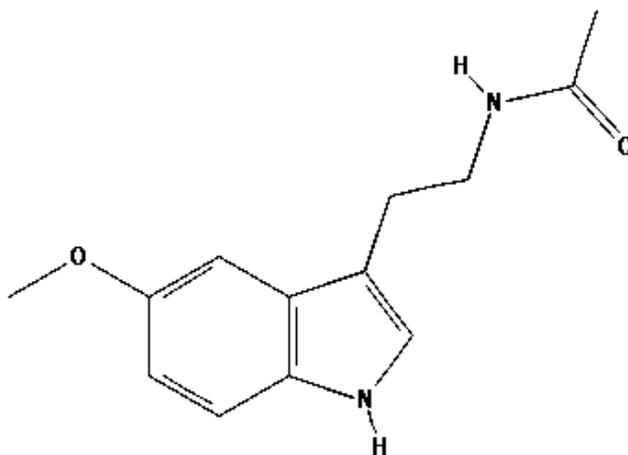


Figure 11 : la mélatonine « d'après Pubchem

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melatonin#section=2D-Structure> »

Sur le plan physiologique, la sécrétion de mélatonine augmente peu après la tombée de la nuit, puis atteint son maximum entre 2 et 4 heures du matin. Elle diminue ensuite durant la seconde moitié de la nuit.

La mélatonine est agoniste des récepteurs mélatoninergiques type MT1, MT2 et MT3. Ces récepteurs sont présents dans le noyau suprachiasmatique de l'hypothalamus. Le mécanisme d'action de ces récepteurs est toujours en cours de recherche. On sait que MT1 et MT2 semblent jouer le rôle majeur dans le mécanisme. L'activation des récepteurs MT1 semble inactiver le NSCH, tandis que l'activation des récepteurs MT2 favorise le passage de la phase éveil à la phase sommeil (Williams *et al.*, 2016)

Pharmacocinétique

L'absorption de la mélatonine ingérée est complète chez l'adulte et peut être réduite jusqu'à 50 % chez les personnes âgées. Il se produit un important effet de premier passage avec un métabolisme de premier passage estimé à 85 %, expliquant que la biodisponibilité soit de l'ordre de 15 %. Le pic plasmatique est obtenu 3 heures après la prise, mais peut être retardé par la prise d'aliments concomitants.

La liaison de la mélatonine aux protéines plasmatiques (surtout l'albumine, α 1-glycoprotéine et HDL) est de l'ordre de 60 %. Le métabolisme hépatique est effectué par les isoenzymes CYP1A1, CYP1A2, voire CYP2C19, du cytochrome P450. Le principal métabolite est la 6-sulfatoxy-mélatonine (6-S-MT), qui est inactif.

La demi-vie d'élimination est de 3,5 à 4 heures, majoritairement par voie rénale, sous forme de métabolites conjugués (90%). Une faible proportion (2%) est excrétée sous forme de mélatonine inchangée (Calop *et al.*, 2012).

La mélatonine est commercialisée en France sous le nom de Circadin®[®], sous forme de gélules à libération prolongée de 2 mg. Ce médicament est indiqué, en monothérapie, pour le traitement à court terme de l'insomnie primaire caractérisée par un sommeil de mauvaise qualité chez des patients de 55 ans ou plus (Thériaque. 2015). Elle représente donc une alternative aux benzodiazépines potentiellement intéressante chez les personnes âgées souffrant de troubles passagers du sommeil. L'HAS en 2013 a d'ailleurs publié un rapport sur la place de la mélatonine dans le traitement de l'insomnie (HAS, 2013). L'HAS espère que la mélatonine pourra avant tout réduire partiellement la surconsommation de benzodiazépines en France.

La mélatonine est également prescrite par les médecins sous forme de gélules de 1 à 5 mg comme préparation magistrale chez les jeunes enfants souffrant de troubles du rythme circadien. Des gélules de 0,5 à 10 mg peuvent également être prescrites chez l'adulte (AMELI, 2008).

On retrouve la mélatonine disponible également en vente libre, seule ou associée dans des compléments alimentaires à d'autres composants tels que des plantes ou des oligoéléments (dans Novanuit® ou SomnipleX® par exemple). En vente libre, son dosage est limité à 1 mg maximum par prise unitaire. Le tableau qui suit présente une liste non exhaustive de spécialités contenant de la mélatonine :

Tableau 8 : Exemples de spécialités à base de mélatonine

Spécialités	Composition	Présentation
Circadin®	Mélatonine 2mg	Gélule LP 2mg
Novanuit®	Mélatonine 0,5mg – Passiflore – Pavot de Californie – Mélisse	Gélule
SomnipleX®	Mélatonine 0,98mg – Pavot de Californie – Mélisse - <i>Griffonia simplicifolia</i> – Vitamines B3 B6	Comprimé
Mag2 sommeil®	Magnesium marin 300mg – Vitamine B6 2 mg – Mélatonine 1 mg	Comprimé

Etant d'origine endogène, la mélatonine ne présente pas de contre-indications particulières. Elle est toutefois déconseillée chez la femme enceinte ou allaitante, ainsi que chez l'insuffisant hépatique ou rénal (Vital Durand et Le Jeune, 2016).

1.2 Dans le traitement de l'anxiété

1.2.1 Antihistaminiques

Parmi les molécules antihistaminiques H1 possédant une AMM dans le traitement d'insomnie, seule l'hydroxyzine possède une AMM dans l'anxiété. Elle est commercialisée sous le nom d'Atarax® sous forme de comprimé sécable à 25mg.

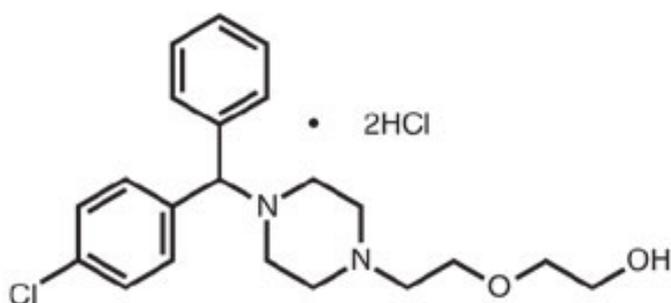


Figure 12 : l'hydroxyzine « d'après Qualitest Pharmaceuticals

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=10446> »

L'hydroxyzine possède une activité antihistaminique H1. Mais ce qui semble expliquer son action anxiolytique, c'est qu'elle possède aussi (à moindre mesure que son activité anti-H1), une activité antagoniste des récepteurs muscariniques et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₂. (Guaiana *et al.*, 2010).

Pharmacologie

L'hydroxyzine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Le pic plasmatique est obtenu environ 2 heures après la prise. Les concentrations sont augmentées d'environ 30 % après administration répétée. L'hydroxyzine diffuse au niveau cutané et traverse la barrière hémato-encéphalique. Elle subit un important effet de premier passage hépatique et est métabolisée, par oxydation, en différents métabolites dont la cétirizine, métabolite

actif. La demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est d'environ 13 à 20 heures chez l'adulte, et de 29 heures chez le sujet âgé, expliquant la nécessité d'une adaptation posologique chez ce dernier (Thériaque, 2015).

La posologie recommandée est de 25 mg à 100 mg par jour. Ce médicament doit être pris à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte possible (12 semaines maximum).

Ses effets indésirables les plus communs sont liés à ses propriétés anticholinergiques : constipation, bouche sèche, somnolence, mydriase, rétention urinaire en cas de troubles uréthro-prostatiques, risque de poussée de glaucome à angle fermé, ...

Ses contre-indications particulières sont donc liées à ses effets indésirables, elle est contre-indiquée en cas de glaucome à angle fermé, de troubles uréthro-prostatiques, de rétention urinaire, d'hypertrophie prostatique, de porphyries, de torsades de pointes...

Les principales interactions médicamenteuses de l'hydroxyzine se font avec les médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/ou induisant des torsades de pointes tels que :

- les anti-arythmiques de classe IA (quinidine, disopyramide) et de classe III (amiodarone, sotalol)
- certains antihistaminiques, antipsychotiques (halopéridol), antidépresseurs (citalopram et escitalopram)
- certains antipaludéens (méfloquine)
- certains antibiotiques (érythromycine, lévofloxacine, moxifloxacine)
- la méthadone...(Vital Durand et Le Jeune, 2016)

L'hydroxyzine est une alternative intéressante aux benzodiazépines. Ses principaux points forts sont que son effet anxiolytique est reconnu depuis plusieurs décennies et qu'elle n'induit pas de dépendance. Néanmoins ses effets anticholinergiques nécessitent de nombreuses précautions quant à son utilisation.

1.2.2 Buspirone

La buspirone est un anxiolytique appartenant à la classe chimique des azapirones. Dans cette classe, plusieurs molécules possèdent des propriétés anxiolytiques, et d'autres possèdent des propriétés antipsychotiques (WHO, 2003).

Elle était commercialisée sous le nom de Buspar® jusqu'au 03/06/2010. La buspirone subsiste aujourd'hui seulement sous sa DCI, sous forme de comprimé sécable de 10mg.

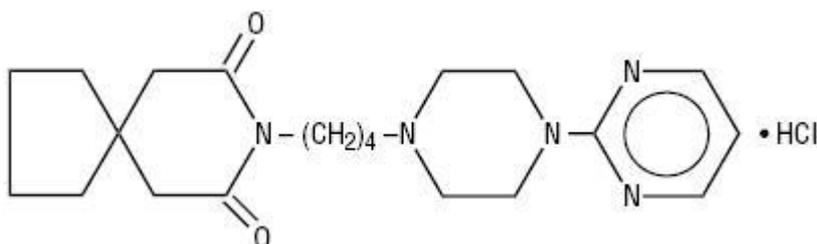


Figure 13 : la buspirone « d'après Watson Laboratorie

<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=a3fe0ccd-565f-4d0a-a7ba-2fad7a819358&type=display> »

Son mécanisme d'action reste mal connu. On sait que la buspirone possède une action agoniste sur les récepteurs sérotoninergiques de type 5HT1-A.

Elle est indiquée, seulement chez l'adulte, dans le traitement de l'anxiété réactionnelle, dans le traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, dans l'anxiété associée à

une affection somatique sévère ou douloureuse, ainsi que dans l'anxiété généralisée. Elle peut aussi être utilisée au cours d'un sevrage aux benzodiazépines (Thériaque, 2006).

Pharmacologie

La buspirone est rapidement absorbée, elle est ensuite métabolisée, majoritairement par le cytochrome 3A4, sous forme de 2 métabolites libres et glycoconjugués :

la 1-(2 pyrimidinyl) pipérazine et la 5 hydroxy-buspirone. L'élimination se fait par voie urinaire principalement et par voie biliaire avec un cycle entéro-hépatique probable.

La demi-vie d'élimination est de 2 à 11 heures pour la buspirone et légèrement plus longue pour ses métabolites glycoconjugués.

Le délai d'action est en général de 3 à 4 semaines. La posologie recommandée en début de traitement est de ½ comprimé 3 fois par jour. Elle pourra être augmentée si nécessaire, de 5 mg tous les 2-3 jours.

Les effets indésirables les plus communs avec la buspirone sont : vertiges, étourdissements, céphalées, somnolence. Ces effets s'estompent généralement après quelques jours de prise. (Vital Durand et Le Jeune, 2016)

Elle est contre-indiquée en cas de grossesse, d'hypersensibilité à la buspirone, d'insuffisance hépatique ou rénale sévère, de porphyries.

Les principales interactions médicamenteuses de la buspirone se font avec les inhibiteurs du cytochrome 3A4, notamment itraconazole, érythromycine, et également avec l'alcool.

III.1.2.3 Etifoxine

L'étifoxine est un anxiolytique appartenant à la classe chimique des benzoaxines. Elle est sur le marché depuis 1979 dans le traitement des manifestations somatiques de l'anxiété. Elle est commercialisée sous le nom de Stresam® sous forme de gélules à 50 mg.

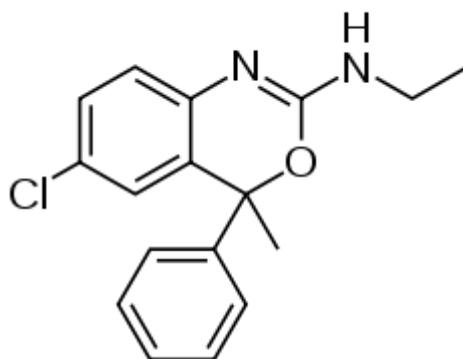


Figure 14 : l'étifoxine « d'après Académie Nationale de Pharmacie

[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/%C3%89tifoxine_\(chlorhydrate_d'\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/%C3%89tifoxine_(chlorhydrate_d')) »

Son action se produit, comme pour les benzodiazépines, au niveau du récepteur GABA-A. En effet l'étifoxine se lie aux sous-unités β de ce récepteur, surtout celles de type β_2 et β_3 . Sa fixation favorise alors la fixation du neurotransmetteur GABA sur le récepteur GABA-A. En plus de cette action directe, l'étifoxine stimule la production de neurotransmetteurs qui potentialisent l'activité du récepteur GABA-A.

Il est intéressant de noter que le flumazénil, antagoniste à l'action des benzodiazépines sur le récepteur GABA-A, n'a pas d'action sur l'étifoxine, bien que leur site d'action soit le même que celui des BZD (Hamon *et al.*, 2003).

Pharmacologie

L'étifoxine est rapidement absorbé par voie orale et il ne se fixe pas aux protéines plasmatiques. Sa concentration plasmatique maximale est atteinte en 2-3 heures, puis elle décroît lentement en 3 phases. Il est rapidement métabolisé en plusieurs métabolites, dont un actif : le diéthyl-étifoxine. Son élimination est principalement urinaire, sous forme de métabolites. Sa demi-vie d'élimination est de 6 heures, 20 heures pour le diéthyl-étifoxine. Le chlorhydrate d'étifoxine passe dans le placenta (Thériaque, 2014).

L'étifoxine présente peu d'effets indésirables fréquents. Le plus courant est une somnolence qui s'atténue généralement en quelques jours.

Cependant d'autres effets indésirables plus rares mais bien plus graves sont à prendre en compte pour ce médicament. D'importantes réactions d'hypersensibilité peuvent survenir. Il s'agit essentiellement d'éruptions cutanées, mais pouvant aussi prendre une forme de toxidermie sévère (DRESS, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell).

Des troubles hépatiques, pouvant aller jusqu'à la survenue d'une hépatite aiguë, ont été également rapportée dans une étude menée en collaboration avec l'ANSM (Cottin *et al.*, 2016).

L'étifoxine est ainsi contre-indiquée en cas d'hypersensibilité, d'état de choc, d'insuffisance hépatique, rénale ou respiratoire sévère, de porphyries, de myasthénie.

La posologie recommandée est de 150 à 200 mg par jour, sans dépasser 12 semaines de traitement.

L'étifoxine possède une efficacité comparable dans les troubles psychosomatiques de l'anxiété. Une étude, effectuée en Afrique du Sud, comparait l'efficacité de l'étifoxine à celle de l'alprazolam dans le traitement de troubles de l'adaptation avec anxiété (TAA). Les 2 molécules avaient alors démontré une efficacité similaire (Stein, 2015).

Sur le même principe, une étude menée en France avait comparé l'efficacité de l'étifoxine par rapport au lorazépam, toujours dans le traitement du TAA. Là aussi les résultats montraient une efficacité d'action similaire entre les 2 molécules, avec même un léger plus pour l'étifoxine (Nguyen *et al.*, 2006).

1.2.4 Captodiamine

Le captodiamine, ou captodiamine, est un médicament dont la structure est dérivée de la diphenhydramine, un antihistaminique H1 de première génération. Il possède des propriétés anxiolytiques et spasmolytiques. Il est commercialisé en France depuis 1989 dans le traitement des manifestations psychosomatiques de l'anxiété sous le nom de Covatine® sous forme de comprimé sécable à 50 mg.

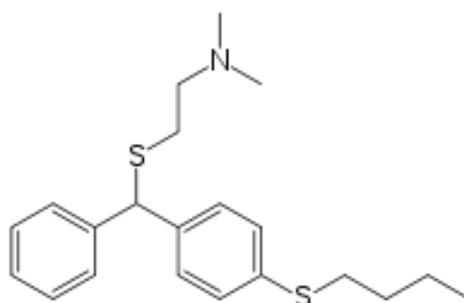


Figure 15 : la captodiamine « d'après Chemexpress »

<http://www.chemexpress.cn/486-17-9.htm> »

L'action du captodiamine, selon des études réalisées sur l'animal, se situe au niveau du système limbique, dont le rôle essentiel est la régulation du comportement et de l'émotion.

La posologie recommandée est de 150 mg/jour, en 3 prises.

Les effets indésirables sont rares. Une somnolence et/ou des insomnies en début de traitement sont répertoriées. De même, la captodiamine semble présenter peu d'interactions, mis à part une interaction avec l'alcool (Vital Durand et Le Jeune, 2016).

L'HAS a jugé, en 2006, que le captodiamine n'avait pas sa place dans la stratégie thérapeutique de l'anxiété (HAS, 2006).

1.3 Phytothérapie

1.3.1 Présentation

Les produits thérapeutiques à base de plantes ont vu depuis quelques années leur popularité s'accroître de plus en plus. Les adeptes de la phytothérapie ont des attentes importantes vis-à-vis des médicaments à base de plantes. Il est attendu qu'ils aient la même efficacité que celle des médicaments synthétiques, mais sans les effets indésirables de ces derniers. Idéalement, les sédatifs et anxiolytiques végétaux ne devraient ni influencer négativement l'évolution du sommeil à long terme, ni entraîner une dépendance.

Ces plantes sont utilisées par l'Homme depuis des siècles pour soigner toutes sortes de maux en se basant sur les « traditions ancestrales ». Néanmoins, elles possèdent des substances actives, donc elles entraînent possiblement des effets indésirables et des interactions. De plus les études scientifiques sur l'efficacité des plantes sont souvent bien moins standardisées que celles menées sur les médicaments allopathiques, d'où l'obtention

de résultats pouvant être très hétérogènes dans ces études. Ce manque de recul et de données sur les propriétés des plantes nécessite une utilisation prudente de la phytothérapie (Bruneton, 2002).

1.3.2 La valériane, *Valeriana officinalis*, VALERIANACEAE

La valériane est une plante de choix dans le traitement aussi bien de l'anxiété que de l'insomnie. On utilise la partie souterraine de la plante, à savoir le rhizome (tige souterraine) et les racines, qui sont séchés, puis broyés en poudre.

Certaines études ont démontré son efficacité dans le traitement de l'insomnie (Fernández-San-Martín *et al.*, 2010) (Bent *et al.*, 2006). Elles ont rapporté une amélioration significative de la qualité du sommeil chez des patients traités par valériane par rapport au placebo. En ce qui concerne son efficacité dans l'anxiété, peu de résultats significatifs ont été constaté (Miyasaka *et al.*, 2006)

L'action de cette plante semble surtout due à un composant particulier : **l'acide valérénique**, un monoterpène, qui semble agir au niveau du système gabaergique, et cela de 2 manières possibles :

- *en intervenant au niveau enzymatique* : cette molécule va inhiber la GABA-transaminase, enzyme dégradant le GABA, et elle va également stimuler l'acide glutaminique décarboxylase (GAD) qui transforme l'acide glutaminique (glutamate) en GABA (gamma-aminobutyrate) (Awad *et al.*, 2007).

- *en se fixant sur le récepteur GABA-A* : comme peuvent le faire les benzodiazépines et les barbituriques entre autres, l'acide valérienique possède un site de liaison sur le récepteur GABA de type A. Ce site semble situé sur les sous-unités $\beta 2$ et $\beta 3$ de ce récepteur. Il n'y a donc pas de compétition entre l'acide valérienique et les autres ligands du récepteur GABA-A (BZD, barbituriques...). Sa fixation permet de faciliter l'ouverture du canal chlorure du récepteur qui conduira ainsi à une inhibition neurale (Khom *et al.*, 2007).

On trouve également d'autres composants dans cette valériane :

- D'autres **acides organiques et terpéniques** : l'acide valérienique n'est pas le seul terpène retrouvé dans la Valériane. On trouve également d'autres monoterpènes et sesquiterpènes tels que : acide valérique, valéranone, **valérénal**, acide isovalérienique...

Le valérénal semble aussi jouer un rôle important au niveau du GABA (Raynaud, 2005).

- Des **valépotriates**, qui sont des monoterpènes de type iridoïde. Les plus connus sont *valtrate* et *isovaltrate*.
- Des **alcaloïdes**, présents en faible quantité. On peut citer : actinidine, chatinine, valerianine, valérine... L'actinidine intervient également au niveau du système gabaergique. Elle est agoniste des récepteurs aux benzodiazépines et est capable de moduler allostériquement l'activité du récepteur GABA-B (Patočka *et al.*, 2010).

La valériane ayant des similarités d'action à celle des benzodiazépines, elle va donc posséder certaines propriétés communes à ces dernières, à savoir des propriétés sédatives, tranquillisantes, myorelaxantes. Néanmoins son mécanisme d'action, notamment sur la

régulation du sommeil, reste peu connu pour l'instant. Il convient de penser que plusieurs de ces molécules agissent en synergie pour obtenir ces propriétés (Raynaud, 2005).

La valériane est utilisée en tisane, en gélule ou en extrait liquide. Une dose unique de valériane reste sans effet, son activité est progressivement croissante. Ce n'est qu'après 2 à 4 semaines d'utilisation que les effets bénéfiques se font sentir (Ollier, 2011).

En raison de son effet sédatif, la valériane peut être responsable d'une baisse de la vigilance et se révéler dangereuse pour les personnes conductrices de véhicules.

Les effets indésirables de la valériane sont rares à doses thérapeutiques. Les plus fréquemment rencontrés sont : maux de tête, agitation, nausées, crampes, douleurs abdominales. Elle est contre-indiquée chez les insuffisants hépatiques.

Il a été rapporté que l'arrêt brutal d'un traitement mené sur quelques semaines pouvait provoquer un syndrome de manque avec apparition de palpitations, agitation, délire (Dennehy *et al.*, 2005).

1.3.3 La passiflore, *Passiflora incarnata*, PASSIFLORACEAE

La partie médicinale de la passiflore est composée des parties aériennes, surtout des tiges et des feuilles. Les fleurs et les fruits ne semblent pas indispensables à la bonne action de la plante (Dhawan *et al.*, 2001). Ces parties aériennes sont séchées avant utilisation.

Peu d'études ont démontré chez l'homme l'efficacité de la passiflore dans le traitement de l'anxiété ou de l'insomnie. Néanmoins, il existe 2 études qui ont démontré une efficacité de cette plante dans le traitement de l'anxiété.

La première (Akhondzadeh *et al.*, 2001) est une étude randomisée en double aveugle menée sur 36 patients souffrant de troubles anxieux généralisés répartis en 2 groupes : un premier traité par 45 gouttes par jour d'extrait de *Passiflora incarnata* + 1 comprimé placebo, et un second groupe traité par 30 mg d'oxazépam par jour + 45 gouttes de placebo. Au bout de 28 jours de traitement, les 2 traitements avaient été efficaces sans différences significatives entre eux. 45 gouttes de *Passiflora incarnata* par jour étaient aussi efficaces que 30 mg d'oxazépam par jour pour réduire les niveaux d'anxiété.

La deuxième étude (Movafegh *et al.*, 2008) a évalué le niveau d'anxiété préopératoire de 60 patients, au cours de 90 minutes, période entre la prémédication et l'opération chirurgicale. Ces personnes ont été séparées aléatoirement en 2 groupes de 30 : l'un recevant 500 mg de Passiflore, l'autre recevant un placebo. Il a été constaté que le groupe recevant la Passiflore avait un niveau d'anxiété significativement inférieur à celui trouvé dans le groupe placebo après prémédication.

Dans cette passiflore est retrouvée de nombreux phyto-constituants (Dhawan *et al.*, 2004) :

- **Flavonoïdes** : ce sont les constituants majeurs, pouvant représenter 2 à 3 % de la concentration totale. Ils incluent, entre autres : *apigénine*, *lutéoline*, *quercétine*, *chrysin*, *vitexine*, *isovitexine*... Leur concentration est la plus importante dans les feuilles.
- **Alcaloïdes indoliques** : ils sont constitués d'un cycle β -carboline. On peut citer : *harmal*, *harmol*, *harmine*, *harmalol*, *harmaline*. Ils sont présents en très faible concentration, de l'ordre de 0,01%.
- **Autres constituants** : maltol, isomaltol, nombreux glucosides (saccharose, D-glucose, D-fructose...), un hétéroside cyanogénique (cyanosine), et une huile

essentielle composée de nombreux constituants (hexanol, alcool benzylique, linalol, 2-phényléthanol, carvone, trans-anéthol, eugénol, β -ionone...)

Le mécanisme d'action de la Passiflore sur la régulation de l'anxiété et de l'insomnie n'est pas totalement élucidé. Elle agirait au niveau du système gabaergique. Son action est vraisemblablement due à une synergie de plusieurs de ces composants (Raynaud, 2005).

Une étude menée chez le rat (Zanoli *et al.*, 2000) a démontré qu'une injection aiguë de 25 mg / kg d'apigénine ou de chryisine était capable de réduire l'activité locomotrice. De plus, la chryisine, injectée à la dose de 1 mg / kg a montré un effet anxiolytique clair, tandis que l'apigénine n'a pas démontré cette action. De plus, l'effet anxiolytique de la chryisine a été bloqué par l'injection de flumazénil, ce qui induirait que la chryisine pourrait activer le récepteur GABA.

Cependant, il a aussi été démontré que l'effet sédatif de ces flavonoïdes ne peut être attribuée à une interaction avec les récepteurs GABA, car il n'a pas été contrecarré par l'injection de flumazénil.

Une autre étude (Grundmann *et al.*, 2008) a confirmé que la Passiflore se fixait au niveau du site de liaison aux benzodiazépines sur le récepteur GABA-A. Cependant, son activité n'étant pas régulée par la présence du GABA, il paraît peu probable que le mode d'action de *Passiflora incarnata* sur l'anxiété soit dû à cette liaison au site des benzodiazépines.

Sans savoir les molécules en cause dans l'action anxiolytique et sédatrice de la Passiflore, il est établi que les composants utilisés séparément ne donnent pas la même action que la plante utilisée entièrement.

La passiflore peut s'utiliser sous forme d'extrait sec, de tisanes de fleurs séchées, ou en extrait liquide. On la trouve souvent associée à d'autres plantes tranquillisantes telles que l'aubépine ou la valériane (cf. 1.3.7 Exemples de médicaments à base de plantes utilisées dans le traitement de l'anxiété et l'insomnie).

1.3.4 L'aubépine, *Crataegus oxycantha*, ROSACEAE

L'Aubépine est surnommée « plante du cœur », car est avant tout connue pour ses actions sur le muscle cardiaque. Elle a une action hypotensive et anti-arythmique, elle améliore la circulation coronarienne et la nutrition du muscle cardiaque. Toutes ces propriétés vont permettre de calmer les palpitations, de diminuer le stress et d'améliorer le sommeil. (AMR, 2010). En phytothérapie, les sommités fleuries et les feuilles représentent la partie active de la plante et sont séchées avant utilisation.

L'aubépine se compose de plusieurs composants jouant un rôle dans l'activité de la plante, notamment :

- **Flavonoïdes** : on peut citer notamment *hyperoside*, *rutine* (ou *rutoside*), *quercitrine*, *spiréoside*, *vitexine*... Ces flavonoïdes ont une forte activité vitamine P qui vont renforcer la résistance des capillaires sanguins. Ils agissent en synergie avec la vitamine C dans la stabilité de ces capillaires.
- **Oligomères procyanidoliques ou proanthocyanidols** : ils sont constitués de plusieurs unités monomères de *catéchine* et d'*épicatechine*. Au cours d'une ischémie du myocarde, des radicaux libres et l'élastase neutrophile humaine, libérée par les polynucléaires neutrophiles, seraient impliqués dans les dommages suivant une ischémie du myocarde. Ces oligomères vont agir comme des capteurs

des radicaux libres et vont inhiber l'élastase neutrophile humaine (Dahmer *et al.*, 2010).

- **Autres constituants :** *acides triterpéniques, acides phénols* (acide caféique et acide chlorogénique).

L'aubépine est utilisée sous forme d'extrait sec, de tisanes, ou en extrait liquide. On la retrouve associée à d'autres plantes à propriétés sédatives et tranquillisantes telles que la valériane, la passiflore ou la mélisse.

Son action sur la fonction cardiaque nécessite une prudence à son emploi. Des doses trop importantes peuvent provoquer un ralentissement cardiovasculaire avec bradycardie et/ou hypotension, notamment chez les personnes sous β -bloquants (Verma *et al.*, 2007).

1.3.5 La mélisse, *Melissa officinalis*, LAMIACEAE

La mélisse, aussi appelée « mélisse citronnelle » est connue pour ses propriétés relaxantes, sédatives et antispasmodiques. Son efficacité pour lutter contre le stress et l'insomnie a été démontrée dans des études (Ibarra *et al.*, 2010). Certaines ont trouvé des résultats significativement comparables aux benzodiazépines dans la réduction de l'anxiété (Taiwo *et al.*, 2010). La mélisse est aussi particulièrement efficace pour traiter les troubles digestifs d'origine nerveuse.

Les parties utilisées en phytothérapie sont les feuilles et la tige, qui sont séchées avant utilisation.

Les composants conférant ses propriétés à la mélisse sont :

- **L'huile essentielle**, contenue surtout dans les feuilles, contenant :
 - **Monoterpènes oxygénés** : composants principaux de l'huile essentielle. On retrouve entre autres : isomères de citral (appelés néral et géraniol), citronellal, géraniol, citronellol, eugénol, linalol...
 - **Sesquiterpènes** : avec en majorité β -caryophyllène et β -cubebene
- **Triterpènes** : acide ursolique, acide oléanolique et acide hydroxyoléanolique...
- **Acides phénoliques** : acide rosmarinique, acide hydroxycinnamique, acide caféique...
- **Flavonoïdes** : notamment des dérivés de la lutéoline et de la quercétine

Les substances à l'origine des effets sédatifs et tranquillisants ne sont pas précisément identifiées (Shakeri *et al.*, 2016).

La mélisse est utilisée en tisane, en gélule ou en extrait liquide. Elle est en générale proposée en cas de difficultés d'endormissement liées à la nervosité. On peut trouver la mélisse associée à d'autres plantes sédatives, telles que la valériane, la passiflore ou l'aubépine (cf 1.3.7 exemples de médicaments à base de plantes utilisées dans le traitement de l'anxiété et l'insomnie).

1.3.6 Le Pavot de Californie, *Eschscholtzia californica*,

PAPAVERACEAE

Traditionnellement, on utilise le Pavot de Californie pour lutter contre les troubles du sommeil avec nervosité et d'agitation nocturne.

En phytothérapie, la plante entière, ou les parties aériennes fleuries sont utilisées pour leurs propriétés calmantes et hypnotiques. Ces parties vont être séchées avant utilisation (Ollier, 2011).

Le Pavot de Californie doit son action à des **alcaloïdes isoquinoléiques** ou dérivés telles que *protopine, eschscholtzine, californidine...*

Il est utilisé sous forme d'extrait sec, de tisanes, ou en extrait liquide. Il est fréquemment associé à d'autres plantes à propriétés sédatives telles que la passiflore ou l'aubépine (Raynaud, 2005).

1.3.7 Exemples de médicaments à base de plantes utilisées dans le traitement de l'anxiété et l'insomnie

Le tableau ci-dessous représente une liste non exhaustive de spécialités à base de plantes existantes en France :

Tableau 9 : Exemples de spécialités à base de plantes dans l'insomnie et l'anxiété

DCI	Composition	Forme Pharmaceutique
Euphytose®	Valériane – Aubépine – Passiflore – Ballote	Comprimé
Spasmine® Tranquital®	Valériane – Aubépine	Comprimé
Omezelis®	Aubépine – Mélisse	Comprimé
Dormicalm®	Valériane – Mélisse – Passiflore	Comprimé

Novanuit®	Mélisse – Passiflore – Pavot de Californie – Mélatonine	Gélule
Mediflor® sommeil	Mélisse – Oranger – Aubépine – Tilleul	Infusion
Herbesan® Bio sommeil serein	Mélisse – Passiflore – Aubépine – Verveine – Orange	Infusion
Passiflorine®	Passiflore – Aubépine	Solution buvable

2. Alternatives non médicamenteuses

2.1 Mesures hygiéno-diététiques

Les mesures hygiéno-diététiques sont la première étape dans la résolution d'un trouble, et cela même avant d'envisager un traitement médicamenteux. Elles peuvent dans certains cas suffire à résoudre un trouble sanitaire. Pour soigner l'anxiété, quelques règles hygiéno-diététiques sont ainsi conseillées :

- respecter une quantité de sommeil suffisante
- avoir un bon équilibre alimentaire
- tempérance ou abstinence vis-à-vis de l'alcool
- avoir une pratique régulière de l'exercice physique.

Dans le cas de troubles de sommeil, l'HAS a publié quelques règles élémentaires d'hygiène à respecter (*annexe 8*) avant d'envisager tout traitement.

Ces règles sont :

- dormir selon ses besoins mais pas plus, éviter les siestes longues dans la journée (supérieure à 1h) ou trop tardives
- adopter un horaire régulier de lever et de coucher même le week-end, retarder le coucher pour les personnes âgées

- limiter le bruit et la lumière dans la chambre à coucher, réduire la température dans la chambre (17-18°C)
- éviter les excitants (boissons caféines, alcool, nicotine...) susceptibles d'interférer avec le sommeil
- modérer les comportements potentiellement néfastes pour l'endormissement : siestes diurnes, exercice physique ou utilisation d'ordinateur à proximité du coucher...
- favoriser une alimentation légère le soir (Tassi *et al.*, 2010)

2.2. Thérapie cognitivo-comportementale

La psychothérapie cognitivo-comportementale (ou thérapie cognitivo-comportementale, TCC) est un type de psychothérapie qui regroupe un ensemble de techniques basées sur une approche expérimentale et scientifique de la psychologie, et qui traite les troubles psychiatriques notamment troubles anxieux, dépressions, psychoses et addictions (Megglé, 2002).

La TCC est pratiquée par des médecins (généralistes ou psychiatres) ou des psychologues formés. La psychothérapie peut être réalisée dans un cabinet libéral, en établissement ou dans les centres médico-psychologiques (CMP).

Elle se compose en général de 15 à 20 séances. Les premières séances vont permettre au thérapeute de collecter des renseignements sur son patient en s'appuyant sur un style directif (il recherche de façon directe les informations lui permettant de conceptualiser le cas de son patient), objectif et expérimental (il utilise un raisonnement inductif à partir des données recueillies). Une fois ces données collectées par le thérapeute, un « contrat

thérapeutique » est mis en place avec l'accord du patient. Ce contrat est basé sur des hypothèses de travail, sur les buts thérapeutiques visés, et sur les moyens techniques proposés pour y parvenir (Chapelle *et al.*, 2014).

Cette TCC est, à l'heure actuelle, citée dans les références, entre autres, de prise en charge :

1) des troubles anxieux généralisés, comme 1^{ère} intention, après échec des mesures hygiéno-diététiques

La **thérapie comportementale** agit par plusieurs moyens possibles :

- des mises en situation et d'expositions graduées aux situations provoquant une anxiété : cette démarche s'accomplit graduellement, par petites étapes, qui deviennent progressivement de plus en plus anxiogènes pour le patient. Ces exercices doivent être répétés ou d'une durée suffisamment longue pour être efficaces. Cet outil de traitement est utilisé de façon légèrement différente pour chaque trouble d'anxiété.

Prenons un exemple : dans le cas d'une arachnophobie (peur des araignées), on demande au sujet de classer les différentes situations où il peut être confronté à des araignées sur une échelle numérique (de 0 à 100). Ensuite, le patient est exposé progressivement aux situations des moins anxiogènes pour lui aux plus anxiogènes. Au début, le patient doit d'abord imaginer une araignée, puis observer des images d'araignées, toucher un bocal où se trouve une araignée, et finalement toucher l'araignée.

- des exercices de relaxation : en même temps que les mises en situation, il apprend par ces exercices à contrôler les manifestations physiologiques de la peur.

La **composante cognitive** du traitement consiste à repérer chez le patient les pensées et les schémas de pensée générateurs d'anxiété et à les remettre en question. Par exemple, une peur excessive d'être contaminé par une maladie pourra être combattue par une information sur la maladie en question et l'appréciation des risques réels (Caulin, 2015).

2) *de l'insomnie chronique chez l'adulte, après échec des mesures hygiéno-diététiques*

Ici, **le volet comportemental** comprend :

- les conseils d'hygiène du sommeil (cf. III.2.1 règles hygiéno-diététiques)
- les techniques de relaxation : elles constituent une composante intéressante dans l'établissement d'un rituel du coucher permettant une période de transition entre l'agitation de la journée et la sérénité indispensable à la survenue du sommeil
- le contrôle du stimulus : le patient a pour consigne de ne se coucher que lorsqu'il a vraiment sommeil, d'éviter une fois au lit toute autre activité que le sommeil (à l'exception de l'activité sexuelle) et de se relever si le sommeil n'est pas survenu dans les 15 à 20 minutes
- la restriction du temps passé au lit : l'objectif est que ce temps soit le plus rapproché du temps de sommeil estimé. Le patient est incité à se coucher le plus tard possible tout en gardant une heure de lever fixe. Le temps passé au lit ne doit pas être restreint en deçà de 5 heures. Lorsque l'index d'efficacité de sommeil (rapport temps de sommeil/temps passé au lit) est supérieur ou égal à 85 %, le patient pourra augmenter le temps passé au lit par tranche de 15 minutes en avançant l'heure du coucher (Poirot, 2012).

L'**aspect cognitif** de la thérapie n'est pas toujours nécessaire si la thérapie comportementale a résolu le problème. Si elle est nécessaire, elle comprend :

- l'analyse fonctionnelle : permettant d'identifier les facteurs de maintien de l'insomnie chez le patient. Par exemple, des phrases telles que : « Il me faut 8 heures de sommeil sinon je ne suis pas bien » ; « Lorsque je me sens irritable ou stressé, c'est forcément à cause d'un mauvais sommeil » ; « Si mon conjoint s'endort dès qu'il se couche, je dois être capable d'en faire autant ».

Ou encore des attitudes néfastes à l'endormissement telles que regarder systématiquement l'heure dès que le sommeil ne survient pas.

- le travail de restructuration cognitive : il est nécessaire pour remédier aux croyances et attitudes dysfonctionnelles à propos du sommeil. Il va consister à réduire le catastrophisme lié à la difficulté à dormir. Le patient doit comprendre que tout effort pour s'endormir est contre-productif puisqu'il inhibe le processus d'entrée en sommeil (Tassi *et al.*, 2010).

2.3 Aromathérapie

2.3.1 Introduction

L'aromathérapie consiste en l'utilisation d'huiles essentielles concentrées extraites des feuilles, des fleurs et d'autres parties de plantes pour traiter diverses maladies.

Les partisans de l'aromathérapie prétendent à une utilisation de cette médecine dans des pays comme l'Egypte et l'Inde depuis des milliers d'années. Cependant, le terme d'aromathérapie a été utilisé initialement par le chimiste français René Maurice Gattefossé dans un livre publié pour la première fois en 1936 (Cooke *et al.*, 2000).

L'aromathérapie se diffère de la phytothérapie qui utilise l'ensemble de la plante, même si le terme de « phyto-aromathérapie » est assez répandu. Une autre différence se trouve au niveau de leurs indications : la phytothérapie vise généralement une indication précise tandis que dans l'aromathérapie, une huile essentielle possède souvent plusieurs propriétés d'action diverses d'où de nombreuses indications possibles (Baudoux, 2008).

Les huiles essentielles sont obtenues par plusieurs méthodes possibles :

- extraction par distillation à sec
- extraction par entraînement aux solvants volatils
- extraction par expression à froid

Les modes d'utilisation les plus fréquents de ces HE sont

- par voie locale : application sur la face interne des poignets, sur le plexus solaire, le dos, sous la voûte plantaire...
- par voie orale : sous la langue, sur du miel, sur un sucre...
- en diffusion (Grosjean, 2013)

2.3.2 Huiles essentielles utilisées dans le traitement de l'anxiété et

l'insomnie

De nombreuses huiles essentielles sont utilisables. Voici une liste non exhaustive d'huiles essentielles utilisables pour traiter une insomnie ou une anxiété passagère (Balz, 1996) (Grosjean, 2013) (Zahalka, 2010) (Farrer-Halls, 2010) :

Tableau 10 : Principales huiles essentielles utilisables dans l'insomnie et l'anxiété

Huile essentielle	Partie de la plante utilisée	Propriétés	Modes d'utilisation
Lavande officinale <i>Lavandula angustifolia</i>	Sommité fleurie	Antispasmodique – Relaxante – Régulatrice du SNC – Cicatrisante – Tonicardiaque – Antalgique	Locale – Orale – Diffusion
Orange douce <i>Citrus sinensis</i>	Zeste	Sédative – Calmante – Tonicardiaque – Antiseptique	Locale – Orale – Diffusion
Petit grain bigarade <i>Citrus aurantium ssp amara</i>	Feuille	Antispasmodique – Sédative – Relaxante – Cicatrisante – Anti- inflammatoire	Locale – Orale – Diffusion
Néroli <i>Citrus aurantium ssp amara</i>	Fleur	Sédative – Antidépressive – Antispasmodique – Antiseptique – Cicatrisante	Locale – Orale – Diffusion
Mandarinier <i>Citrus reticulata</i>	Zeste	Sédative – Relaxante – Tonique digestive – Antiseptique	Locale – Orale – Diffusion
Marjolaine <i>Origanum majorana</i>	Sommité fleurie	Sédative – Relaxante – Antiseptique – Antispasmodique	Locale – Orale – Diffusion
Basilic exotique <i>Ocimum basilicum</i>	Feuille	Antispasmodique – Tonique digestive et nerveuse – Antalgique – Antiseptique	Locale – Diffusion

<p>Ylang-ylang <i>Cananga odorata</i></p>	<p>Fleur</p>	<p>Tonique sexuelle – Sédative – Relaxante – Antispasmodique – Tonicardiaque</p>	<p>Locale – Diffusion</p>
<p>Bergamote <i>Citrus bergamia</i></p>	<p>Zeste</p>	<p>Antiseptique – Tonique digestive – Sédative - Relaxante</p>	<p>Locale – Orale</p>
<p>Camomille romaine <i>Chamaemelum noble</i></p>	<p>Fleur</p>	<p>Anti-inflammatoire – Antalgique – Parasiticide – Sédative – Calmante – Antiallergique</p>	<p>Locale – Orale – Diffusion</p>

Effets indésirables / Contre-indications / Précautions d'emploi des HE

- une **réaction allergique** est possible lors de l'utilisation de ces HE

- **utilisation chez la femme enceinte** : les HE sont déconseillées chez la femme enceinte.

Durant les 3 premiers mois de la grossesse, l'utilisation d'HE par voie orale et voie locale (au niveau de la ceinture abdominale) est fortement déconseillée (Baudoux, 2008).

Néanmoins, certaines de ces HE semblent utilisables durant la grossesse :

- les HE de néroli, de bigaradier ou de mandarine semblent utilisables sans risques durant toute la grossesse
- les HE de lavande et de camomille sont contre-indiquées durant le premier trimestre de la grossesse mais elles peuvent être utilisées durant le reste de la grossesse, en dilution à 1% dans une huile végétale neutre (Farrer-Halls, 2010).

- **photosensibilisation des HE** : la plupart de ces HE sont extraites de plantes appartenant à la famille des Rutaceae. Elles se caractérisent par la présence de furocoumarines dans leur composition. Ces furocoumarines sont *photosensibilisantes* d'où une mise en garde lors de l'application locale de ces HE. Pour réduire ce risque, il est conseillé de diluer ces HE dans une huile végétale neutre avant utilisation.

- **spécificité de l'HE d'Ylang-ylang** : son *utilisation par voie interne est réservée au thérapeute*. Son utilisation par voie externe est possible mais elle doit être diluée dans une huile végétale neutre avec une concentration de 1 à 20 % car elle est *dermocaustique à l'état pur*.

L'HE de Marjolaine et de Bergamote sont également dermocaustiques à l'état pur (Baudoux, 2008).

- **HE de Marjolaine** : à fortes doses, cette HE peut devenir épiléptogène. Elle sera donc contre-indiquée chez la femme enceinte. Le respect des doses est indispensable lors de son utilisation (Grosjean, 2013).

2.4 Homéopathie

2.4.1 Introduction

L'homéopathie est une méthode thérapeutique créée au 18^{ème} siècle par Samuel Hahnemann. Elle repose sur trois principes : la similitude, l'individualisation des cas (ou globalité) et l'infinitésimal.

- La similitude : une souche n'est considérée comme homéopathique que si elle respecte le principe de similitude, selon lequel un patient malade devrait être traité

au moyen d'une substance produisant expérimentalement chez une personne saine des symptômes semblables à ceux présentés par la personne affectée. Ainsi une personne saine piquée par une abeille sera soignée par une souche homéopathique d'*Apis mellifera* (médicament préparé à partir d'une dilution d'abeille).

- L'individualisation des cas ou la globalité : l'usage d'une substance est adapté en fonction de la personne grâce au principe d'individualisation selon lequel l'homéopathe analyse l'intégralité des symptômes de la personne et non uniquement ceux liés à la maladie.
- L'infinitésimalité : les substances choisies, selon cette méthode, peuvent être administrées à doses pondérables non toxiques, mais la plupart des prescripteurs les utilisent en dilutions parfois très importantes. La substance est alors présente à dose infinitésimale (Quemoun *et al.*, 2013).

Les études cliniques menées sur ce sujet ont conclu que les remèdes homéopathiques ne sont pas plus efficaces que le placebo, et ce pour toutes les maladies considérées, ce qui suggère que les effets subjectifs ressentis sont dus à l'effet placebo et à l'évolution naturelle de la maladie (Mathie, 2015).

2.4.2 Souches homéopathiques utilisables dans l'anxiété et l'insomnie

Tableau 11 : Souches homéopathiques utilisables dans l'insomnie et l'anxiété

(Masson, 2003)

Souche	Dilution	Utilisation
Gelsenium	7CH 9 CH / 15 CH	Insomnie Anxiété et angoisse
Ignatia amara	9 CH	Insomnie Anxiété et angoisse
Aconitum Napellus	15 CH / 30 CH	Insomnie Anxiété et angoisse
Argentum Nitricum	9 CH	Insomnie Anxiété et angoisse
Coffea Cruda	9 CH / 15 CH	Insomnie et difficultés d'endormissement
Nux Vomica	9 CH	Insomnie et difficultés d'endormissement

2.4.3 Exemples de spécialités homéopathiques utilisables dans l'anxiété et l'insomnie

Il existe également de nombreuses spécialités homéopathiques, composées de plusieurs souches homéopathiques diverses, qui ont une action dans l'anxiété et l'insomnie. Le tableau ci-dessous reprend une liste non exhaustive des spécialités homéopathiques ayant une action dans l'insomnie et l'anxiété (Masson, 2003).

Tableau 12 : Exemples de spécialités homéopathiques utilisables dans l'insomnie et l'anxiété

Spécialités	Forme pharmaceutique	Composition	Indications
Sédatif PC®	Comprimés Granules	Aconitum napellus 6 CH Belladonna 6 CH Calendula officinalis 6 CH Chelidonium majus 6 CH Abrus precatorius 6 CH Viburnum opulus 6 CH	- Etats anxieux et émotifs - Troubles mineurs du sommeil
Quiétude®	Sirop	Chamomilla vulgaris 9 CH Gelsemium 9 CH Hyoscyamus niger 9 CH Kalium bromatum 9 CH Passiflora incarnata 3 DH Stramonium 9 CH	- Nervosité passagère - Troubles mineurs du sommeil
Homeogène 46®	Comprimés	Arnica montana 3 CH Arum triphyllum 3 CH Belladonna 3 CH Bromum 3 CH Bryonia 3 CH Mercurius solubilis 3 CH Phytolacca decandra 3 CH Pulsatilla 3 CH Spongia tosta 3 CH	- Anxiété mineure - Etats de fatigue passagère.

L72®	Gouttes buvables	Sumbulus moschatus 3 DH Oleum gaultheriae 4 DH Cicuta virosa 4 DH Asa foetida 3 DH Corydalis formosa 3 DH Ignatia amara 4 DH Valeriana officinalis 3 DH Staphysagria 4 DH Avena sativa TM Hyoscyamus niger 2 DH	- Troubles mineurs du sommeil
------	------------------	--	----------------------------------

2.5 Acupuncture

L'acupuncture est une composante thérapeutique majeure de la médecine traditionnelle chinoise. Elle consiste en une stimulation de zones précises de l'épiderme appelées « points d'acupuncture ». Ces points sont stimulés dans l'acupuncture par des aiguilles, mais ils peuvent l'être par d'autres moyens tels que les mains dans le shiatsu, ou des aimants dans la magnétothérapie. La stimulation de ces points par des aiguilles a un but thérapeutique et permet de retrouver un équilibre énergétique.

Bien qu'elle soit une composante reconnue de la médecine traditionnelle chinoise depuis des milliers d'années, l'intérêt des pays occidentaux pour l'acupuncture ne date que de quelques décennies. En 1994, 21% des français avait déjà testé l'acupuncture), et son utilisation ne cesse de croître depuis (Fisher *et al.*, 1994).

Toutefois, son efficacité reste assez controversée parmi les chercheurs, avec des opinions allant de « l'acupuncture est pratiquement inutile » à « l'acupuncture mérite une

audience respectueuse » (Kaptchuk, 2002). Des études ont démontré des résultats significativement intéressants de l'acupuncture dans la diminution de l'anxiété (Bussell, 2013) et l'amélioration de la qualité du sommeil (Shergis *et al.*, 2016).

En France, tout comme l'homéopathie et l'aromathérapie, l'acupuncture est considérée comme une thérapie complémentaire. En aucun cas, elle ne remplace la prescription médicale.

CONCLUSION

Depuis les années 1980, les benzodiazépines restent la famille médicamenteuse majeure dans le traitement à court terme de l'insomnie et des troubles anxieux. Leurs propriétés multiples leur confèrent également d'autres indications telles que les crises convulsives, le sevrage alcoolique, ou encore en prémédication avant induction de l'anesthésie.

Néanmoins, leur utilisation à long terme n'est pas recommandée par l'ANSM car ces benzodiazépines présentent de très nombreux effets indésirables lors d'un traitement chronique, et d'autant plus chez le sujet âgé. L'apparition d'une dépendance, d'une tolérance, d'une somnolence, de troubles musculaires et chutes sont certains de ces effets indésirables déjà parfaitement connus. De plus, ces dernières années, l'hypothèse d'un risque accru d'apparition de démence, notamment de la maladie d'Alzheimer, chez les personnes âgées consommant chroniquement des benzodiazépines a été évoqué.

Les nombreuses études menées autour de cette famille médicamenteuse convergent toutes vers une même conclusion : les benzodiazépines à demi-vie longue (supérieure à 20h) sont celles qui provoquent le plus souvent l'apparition de ces effets indésirables. Leurs utilisations aujourd'hui chez le sujet âgé ne semblent plus présenter d'intérêt tant leur rapport bénéfice/risque semble faible sur le long terme. Toutefois, elles pourraient être encore à privilégier par rapport aux molécules à demi-vie courte lors d'un sevrage aux benzodiazépines.

Les instances françaises de santé, notamment l'ANSM et l'HAS, de par la survenue de ces nombreux effets indésirables, ont dû renforcer leur vigilance au niveau de la prescription de benzodiazépines, et d'autant plus chez la personne âgée. Il convient de rappeler qu'un traitement sous benzodiazépines doit toujours être de courte durée, sur quelques jours ou quelques semaines. Il est de maximum 12 semaines (y compris la période de sevrage) pour une benzodiazépine anxiolytique, et de maximum 4 semaines pour une benzodiazépine hypnotique.

Le zolpidem, molécule apparentée aux benzodiazépines, va être assimilé aux stupéfiants à partir d'Avril 2017, toujours dans cette idée d'éviter une surconsommation de ce médicament et de renforcer son bon usage.

La surconsommation de cette famille médicamenteuse doit amener les professionnels de santé à proposer des alternatives moins dangereuses à ces benzodiazépines.

Les médecins peuvent proposer des alternatives médicamenteuses telles que d'autres familles de médicaments anxiolytiques ou hypnotiques. Mais dans les cas non sévères d'insomnie ou d'anxiété, ils peuvent proposer des médecines plus douces telles que la phytothérapie, ou une alternative non médicamenteuse comme la thérapie cognitivo-comportementale (TCC).

Enfin, les pharmaciens jouent un rôle très important au comptoir. Ils doivent rappeler cette idée de traitement à court terme avec les benzodiazépines. De plus, ils doivent proposer des alternatives moins à risque, comme la phytothérapie ou encore des médecines dites alternatives ou complémentaires telles que l'aromathérapie, l'homéopathie, ou encore l'acupuncture. De nombreuses possibilités sont à la disposition des professionnels de santé afin de réduire la surconsommation en benzodiazépines.

Annexes

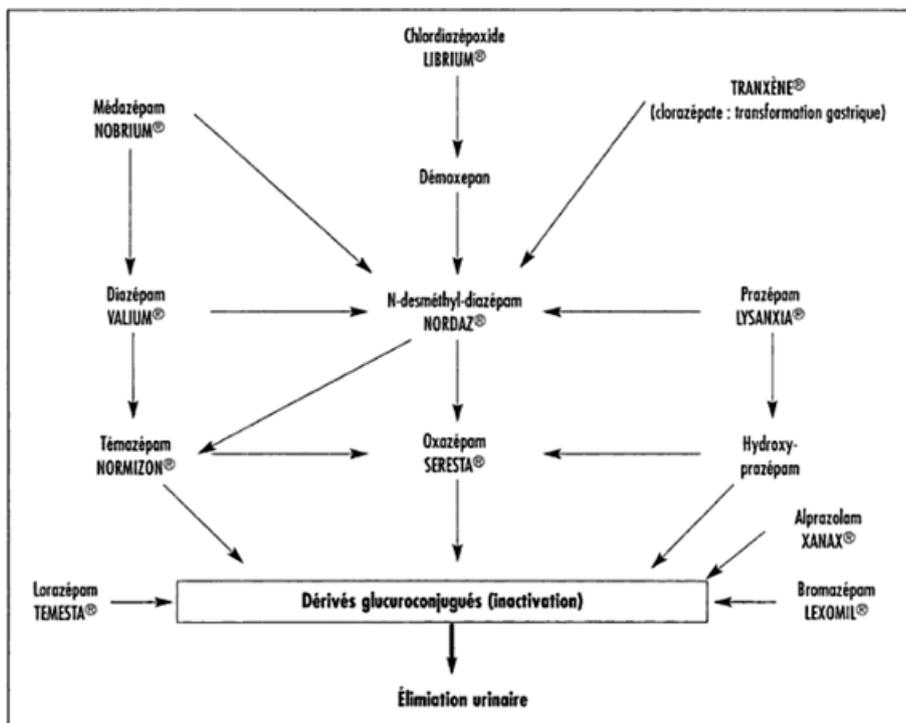
Substance active	Nom des spécialités commercialisées	Année de première AMM	Classe	Demi-vie (h)
Anxiolytiques				
Alprazolam	Xanax et génériques	1982	Anxiolytique	6-18
Bromazépam	Lexomil et génériques	1974	Anxiolytique	8-20
Clobazam	Urbanyl	1974	Anxiolytique	10-31
Clorazépate potassique	Tranxène	1974	Anxiolytique	2
Clotiazépam	Veratran	1982	Anxiolytique	4
Diazépam	Valium	1973	Anxiolytique	15-60
Ethyl loflazépate	Victan	1980	Anxiolytique	73-119
Lorazépam	Temesta et génériques	1977	Anxiolytique	9-20
Nitrazépam	Prodaz	1984	Anxiolytique	17-48
Oxazépam	Seresta et génériques	1968	Anxiolytique	4-11
Prazépam	Lysaricia et génériques	1975	Anxiolytique	1,3
Hypnotiques				
Estazolam	Puctalon	1977	Hypnotique	10-31
Flunitrazépam	Rohypnol, Parcozep	1984 1973	Hypnotique	9-31
Loprazolam	Haviane	1981	Hypnotique	3,3-14,8
Lormétazépam	Noctamide	1987	Hypnotique	10
Midazolam	Hypnovel Versed	1986 1988	Hypnotique	1-4
Nitrazépam	Mogadon	1965	Hypnotique	17-48
Témazépam	Normison	1981	Hypnotique	3-13
Apparentées aux benzodiazépines				
Zolpidem	Stilnox et génériques	1987	Hypnotique	0,7-3
Zopiclone	Imovane et génériques	1984	Hypnotique	5
Myorelaxant				
Tétrazépam	Myolastan et génériques	1974	Myorelaxant	10-25
Anticonvulsivant				
Clonazépam	Rivotril	1973	Antiépileptique	19-60
Midazolam	Buccolam	2011	Antiépileptique	1-4

Annexe 1 : Les benzodiazépines actuellement commercialisées en France « d'après ANSM : état des lieux de la consommation de benzodiazépines en France en 2013 »

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

Annexe 2 : Les différents types de récepteurs GABA-A et leurs sensibilités aux benzodiazépines

« d'après Landry Y., Gles J-P (2014) »



Annexe 3 : Transformations métaboliques hépatiques des principales benzodiazépines « d'après

Psychiatrie de Pierre-Lévy Soussan, édition 2001-2002, Editions Estem »



BENZODIAZEPINES

Choix d'une benzodiazépine¹

dans les troubles anxieux ou les troubles du sommeil chez le sujet de plus de 65 ans polypathologique ou de plus de 75 ans

Si un traitement par benzodiazépine est réellement justifié pour un patient donné, il est recommandé :

- choisir au patient, dès l'instauration du traitement, que la durée de prescription est limitée en raison des risques de dépendance physique et psychique²
- privilégier préférentiellement les substances d'action intermédiaire et sans métabolite actif (dittes à « demi-vie courte » d'élimination plasmatique) car il existe un risque d'accumulation du médicament ou de ses métabolites lors de prises répétées³.

► A utiliser préférentiellement : benzodiazépines à «demi-vie courte» (< 20 heures)⁴

	Nom commercial	Molécule	Demi-vie (mesurée chez l'adulte)	Métabolite actif cliniquement pertinent	Durée de prescription à ne pas dépasser
hypnotiques	STILNOX [®] et Génériques	Zolpidem	2 h 30 min	non	4 semaines
	IMOVANE [®] et Génériques	Zopiclone	5 h	non	4 semaines
	NORMISON [®]	Témozépam	5 à 8 h	non	4 semaines
	TUWAVIE [®]	Etoposidam	8 h	non	4 semaines
	NOCTAMIDE [®]	Lormésozépam	10 h	non	4 semaines
	NUCTALON [®]	Estazolam	17 h	non	4 semaines
	VERATRAM [®]	Clofésozépam	4 h	non	12 semaines
	SERESTA [®]	Oxazépam	8 h	non	12 semaines
	TEMESTA [®] et Génériques	Lorsozépam	10 à 20 h	non	12 semaines
	XANAX [®] et Génériques	Alprazolam	10 à 20 h	non	12 semaines
anxiolytiques	MOGADON [®]	Nitrazépam	16 à 48 h	non	4 semaines
	LEXOMIL [®] et Génériques	Bromisazépam	20 h	non	12 semaines
	LERBANYL [®]	Clonazepam	20 h	oui	12 semaines
	VALIUM [®] et Génériques	Diazépam	32 à 47 h	oui	12 semaines
	VICTARE [®]	Ethyle loflazépatale	77 h	non	12 semaines
	LYSANXIA [®] et Génériques	Pralozépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
	NORDAZ [®]	Nortozépam	30 à 150 h	oui	12 semaines
	FRANDEXE [®]	Chlorazépate dipotassique	30 à 150 h	oui	12 semaines ; gal. 5/10 mg ou lyophilisables limités à 28 j + cerclage sous-cutané : gal. 20 mg

¹ Liste non exhaustive concernant les benzodiazépines et apparentés (benzodiazépines et benzodiazépines).

² Métabolites d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés (chez le patient âgé, non mentionnés dans HAS - octobre 2007).

³ Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines et leurs métabolites apparentés chez les personnes âgées de plus de 65 ans. Rapport d'expertise ANSM - décembre 2013.

⁴ Utilisation adaptée dans une durée limitée dans le cadre de troubles anxieux à court terme. L'actualité Médical et al. - European Journal of Clinical Pharmacology 2004.

Fiche actualisée sur la base de la fiche réalisée avec la contribution des Drs J. Doucet et S. Legrain et en accord avec la HAS (2009).

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

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

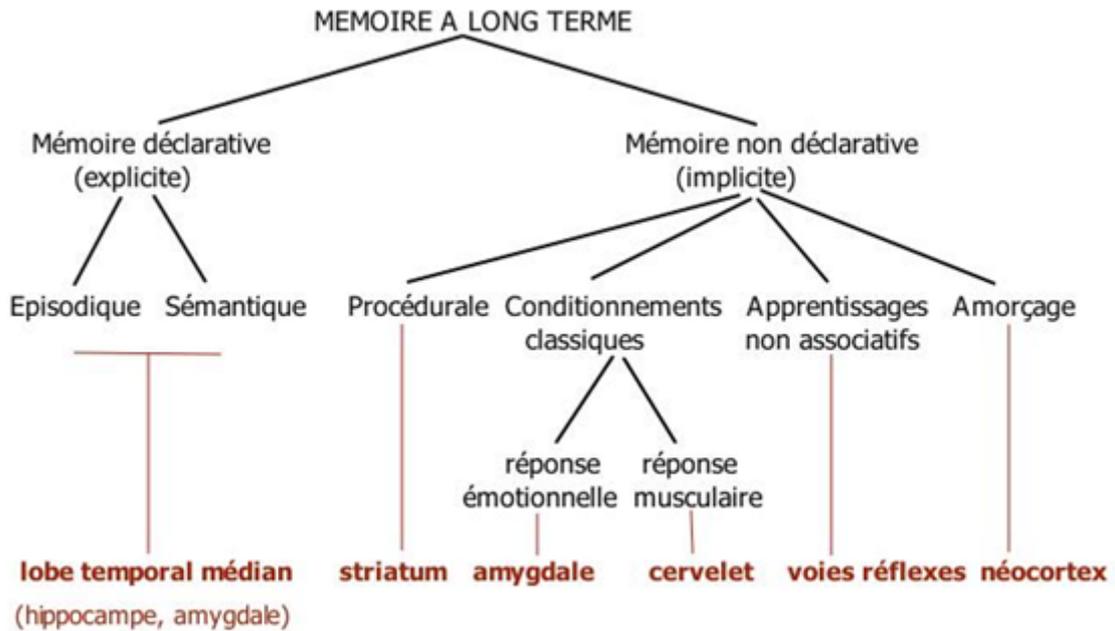
Spécifier :

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

Annexe 5 : Critères de dépendance à une substance « d'après le DSM IV »

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

Annexe 6 : Benzodiazépines : rappel sur le syndrome de sevrage, l'effet rebond et la rechute « d'après médicaments.gouv.fr »



Annexe 7 : La mémoire à long terme « d'après Fortin C., Rousseau R (2011) »

Règles d'hygiène du sommeil

- Dormir selon les besoins, mais pas plus ; éviter les siestes trop longues (> 1 h) ou trop tardives (après 16 h).
- Adopter un horaire régulier de lever et de coucher. Pour les personnes âgées, retarder le coucher.
- Limiter le bruit, la lumière et une température excessive dans la chambre à coucher.
- Éviter la caféine, l'alcool et la nicotine.
- Pratiquer un exercice physique dans la journée, mais en général pas après 17 h.
- Éviter les repas trop copieux trop gras le soir.

Annexe 8 : Les règles d'hygiène du sommeil « d'après HAS (2015) »

Bibliographie

- Akhondzadeh S., Naghavi HR., Vazirian M., Shayeganpour A., Rashidi H., Khani M. (2001). Passionflower in the treatment of generalized anxiety : a pilot double-blind randomized controlled trial with oxazepam. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 26(5), 363-367
- AMR. (2010). Crataegus oxyacantha (Hawthorn) monograph. *Alternative medicine review*, 15(2), 164-167.
- APA (American Psychiatric Association). *Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. 5^{ème} édition. Masson. 2000.
- Awad R., Levac D., Cybulska P., Merali Z., Trudeau VL., Arnason JT. (2007). Effects of traditionally used anxiolytic botanicals on enzymes of the gamma-aminobutyric acid (GABA) system. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 85(9), 933-942.
- Bakken MS., Engeland A., Engesæter LB., Høyen Ranhoff A., Hunskaar S., Ruths S. (2014). Risk of hip fracture among older people using anxiolytic and hypnotic drugs : a nationwide prospective cohort study. *European journal of clinical pharmacology*, 70(7), 873-880.
- Balz R. *Les Huiles essentielles et comment les utiliser*. Eygluy-l'Escoulin. 1996
- Baudoux D. *L'aromathérapie – Se soigner par les huiles essentielles*. Editions Amyris. 2008.
- Baxter K., Preston C. *Stockley's Drug Interactions*. 10^{ème} édition. Pharmaceutical Press. 2013.
- Bent S., Padula A., Moore D., Patterson M., Mehling W. (2006). Valerian for sleep : a systematic review and meta-analysis. *The american journal of medicine*, 119(12), 1005-1012.
- Berdot S., Bertrand M., Dartigues JF., Fourrier A., Tavernier B., Ritchie K. *et al.* (2009). Inappropriate medication use and risk of falls – A prospective study in a large community-dwelling elderly cohort. *BMC geriatrics*, 9, 30.
- Bernades-Genisson V., Bernadou J., Berque-Bestel I., Brion J-D., Duval O., Enguehard-Gueiffier C. *Médicaments actifs sur le système nerveux central*. Lavoisier. 2011.
- Billioti de Gage S., Bégaud B., Bazin F., Verdoux H., Dartigues JF., Pérès K. *et al.* (2012). Benzodiazepine use and risk of dementia : prospective population based study. *British medical journal*, 345, doi: 10.1136/bmj.e6231.
- Billioti de Gage S., Moride Y., Ducruet T., Kurth T., Verdoux H., Tournier M. *et al.* (2014). Benzodiazepine use and risk of Alzheimer's disease : case-control study. *British medical journal*, 349, doi: 10.1136/bmj.g5205.
- Boukris S. *Ces médicaments qui nous rendent malades*. Le Cherche Midi. 2009.

- Braestrup C., Squires RF. (1977). Specific benzodiazepine receptors in rat brain characterized by high-affinity (3H)diazepam binding. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 74(9), 3805-3809.
- Bruneton J. *Phytothérapie : Les données de l'évaluation*. Lavoisier. 2002.
- Buffett-Jerrott SE., Stewart SH. (2002) Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use. *Current pharmaceutical design*, 8(1), 45-58.
- Bussell J. (2013). The effect of acupuncture on working memory and anxiety *Journal of acupuncture and meridians studies*, 6(5), 241-246.
- Calop J., Limat S., Fernandez C., Aulagner G., *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 4^{ème} édition. Elsevier Masson. 2012.
- Caulin C. *Vidal Recos recommandations en pratique 2016*. Vidal France. 2015.
- Chapelle F., Monié B., Poinso Robin., Stéphane Rusinek., Willard M. *Aide-Mémoire Thérapies comportementales et cognitives*. 2^{ème} édition. Dunod. 2014.
- Cooke B., Ernst E. (2000) Aromatherapy : a systematic review. *The British Journal of General Practice*, 50(455), 493-496.
- Cottin J., Gouraud A., Jean-Pastor M-J., Dautriche A-D., Boulay C., Geniaux H. *et al.* (2016) Safety profile of etifoxine : a French pharmacovigilance survey. *Fundamental and Clinical Pharmacology*, 30(2), 147-152.
- Curran HV. (1986). Tranquillising memories : a review of the effects of benzodiazepines on human memory. *Biological psychology*, 23(2), 179-213.
- Dahmer S., Scott E. (2010). Health effects of hawthorn. *American family physician*, 81(4), 465-468.
- Delay J, Deniker P. *Caractéristiques psycho-physiologiques des médicaments neuroleptiques*. Elsevier. 1957.
- Dennehy CE., Tsourounis C., Horn AJ. (2005). Dietary supplement-related adverse events reported to the California Poison Control System. *American journal of health-system pharmacy*, 62(14), 1476-1482.
- Dhawan K., Dhawan S., Sharma A. (2004). Passiflora : a review update. *Journal of ethnopharmacology*, 94(1), 1-23.
- Dhawan K., Kumar S., Sharma A. (2001). Anxiolytic activity of aerial and underground parts of Passiflora incarnata. *Fitoterapia*. 72(8), 922-926.
- Dousset J-C. *Histoire des médicaments, des origines à nos jours*. Ovidia. 2010.
- Farrer-Halls G. *La bible de l'aromathérapie et des huiles essentielles*. 2^{ème} édition. Guy Trédaniel éditeur. 2010.

- Fastbom J., Forsell Y., Winblad B. (1998). Benzodiazepines may have protective effects against Alzheimer disease. *Alzheimer disease and associated disorders*, 12(1), 14-17.
- Fernández-San-Martín MI., Masa-Font R., Palacios-Soler L., Sancho-Gómez P., Calbó-Caldentey C., Flores-Mateo G. (2010). Effectiveness of Valerian on insomnia : a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep medicine*, 11(6),505-511.
- Fisher P., Ward A. (1994). Complementary medicine in Europe. *British Medical Journal*, 309(6947), 107-111.
- Fortin C., Rousseau R. *Psychologie cognitive : une approche de traitement de l'information*. Presses de l'Université du Québec. 2011
- Gallacher J., Elwood P., Pickering J., Bayer A., Fish M., Ben-Shlomo Y. (2011). Benzodiazepine use and risk of dementia : evidence from the Caerphilly Prospective Study (CaPS). *Journal of epidemiology and community health*, 66(10), 869-873.
- Ghoneim MM., Mewaldt SP. (1990). Benzodiazepines and human memory : a review. *Anesthesiology*, 72(5), 926-938.
- Gray SL., Dublin S., Yu O., Walker R., Anderson M., Hubbard RA. *et al.* (2016). Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline : prospective population based study. *British medical journal*, 352, doi: 10.1136/bmj.i90.
- Grosjean N. *Le grand livre de l'aromathérapie*. Eyrolles. 2013
- Grundmann O., Wang J., McGregor GP., Butterweck V. (2008). Anxiolytic activity of a phytochemically characterized *Passiflora incarnata* extract is mediated via the GABAergic system. *Planta Medica*, 74(15), 1769-1773.
- Guaiana G., Barbui C, Cipriani A. (2010). Hydroxyzine for generalised anxiety disorder. *The Cochrane database of systematic reviews*, (12), doi: 10.1002/14651858.CD006815.pub2.
- Hamon A., Morel A., Hue B., Verleye M., Gillardin JM. (2003). The modulatory effects of the anxiolytic etifoxine on GABA-A receptors are mediated by the β subunit. *Neuropharmacology*, 45(2003), 293-303.
- Healy D. *Les médicaments psychiatriques démystifiés*. Elsevier Masson. 2009.
- Heather A. (1987). Benzodiazepine withdrawal : outcome in 50 Patients. *British Journal of Addiction*, 82(6), 655-671.
- Heather A. (2005). The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. *Current Opinion in Psychiatry*, 18(3), 249-255.
- Hood SD., Norman A., Hince DA., Melichar JK., Hulse GK. (2014). Benzodiazepine dependence and its treatment with low dose flumazenil. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(2), 285-294.

- Ibarra A., Feuillere N., Roller M., Lesburgere E., Beracochea D. (2010). Effects of chronic administration of *Melissa officinalis* L. extract on anxiety-like reactivity and on circadian and exploratory activities in mice. *Phytomedicine*, 17(6), 397-403.
- Imfeld P., Bodmer M., Jick SS., Meier CR. (2015). Benzodiazepine Use and Risk of Developing Alzheimer's Disease or Vascular Dementia : A Case-Control Analysis. *Drug Safety*, 38(10), 909-919.
- INSERM. *Médicaments psychotropes : consommations et pharmacodépendances*. Inserm. 2012.
- Janhsen K., Roser P., Hoffmann K. (2015). The problems of long-term treatment with benzodiazepines and related substances. *Deutsches Ärzteblatt International*, 112(1-2), 1-7.
- Kaptchuk TJ. (2002). Acupuncture : theory, efficacy, and practice. *Annals of internal medicines*, 136(5), 374-383.
- Khom S., Baburin I., Timin E., Hohaus A., Trauner G., Kopp B. *et al.* (2007). Valerenic acid potentiates and inhibits GABA(A) receptors : molecular mechanism and subunit specificity. *Neuropharmacology*, 53(1), 178-187.
- Lader M. (2014). Benzodiazepine harm : how can it be reduced?. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 77(2), 295-301.
- Lagnaoui R., Bégaud B., Moore N., Chaslerie A., Fourrier A., Letenneur L. *et al.* (2002) Benzodiazepine use and risk of dementia : a nested case-control study. *Journal of clinical epidemiology*, 55(3), 314-318.
- Lagnaoui R., Tournier M., Moride Y., Wolfson C., Ducruet T., Bégaud B. *et al.* (2009). The risk of cognitive impairment in older community-dwelling women after benzodiazepine use. *Age Ageing*, 38(2), 226-228.
- Landry Y., Gles J-P. *Pharmacologie des cibles à la thérapeutique*. 3ème édition. Dunod. 2014.
- Massol J., Martin R., Brion N., Ginest D., Paille F. *Prescription des psychotropes*. Maloine. 2005.
- Masson JL. *L'homéopathie de A à Z*. Marabout 2013.
- Mathie RT. (2015). Controlled clinical studies of homeopathy. *Homeopathy*, 104(4), 328-332.
- Megglé D. *Les thérapies brèves des méthodes efficaces qui bouleversent la psychothérapie*. Presses de la Renaissance. 2002.
- Miyasaka LS., Atallah AN., Soares BG. (2006). Valerian for anxiety disorders. *The Cochrane database of systematic reviews*, (4), doi: 10.1002/14651858.CD004515.pub2.
- Mohler H., Okada T. (1977). Benzodiazepine receptor : demonstration in the central nervous system. *Sciences*, 198(4319), 849-851.

- Movafegh A., Alizadeh R., Hajimohamadi F., Esfehiani F., Nejatfar M. (2008). Preoperative oral *Passiflora incarnata* reduces anxiety in ambulatory surgery patients : a double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesia and analgesia*, 106(6), 1728-1732.
- Nguyen N., Fakra E., Pradel V., Jouve E., Alquier A., Le Guern ME., Micallef J., Blin O. (2006). Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety : a double-blind controlled study in general practice. *Human psychopharmacology*, 21(3), 139-149.
- Ollier C. *Le conseil en phytothérapie*. Wolters Kluwer France. 2011.
- Page C., Curtis M., Walker M., Sutter M., Hoffman B. *Pharmacologie intégrée*. DeBoeck. 1999
- Patočka J., Jakl J. (2010). Biomedically relevant chemical constituents of *Valeriana officinalis*. *Journal of applied biomedicine*, 8(1), 11-18.
- Petit P. *Précis de psychopharmacologie médicale*. Sauramps Medical. 2011.
- Pétursson H. (1994). The benzodiazepine withdrawal syndrome. *Addiction*, 89(11), 1455-1459.
- Poirot I. (2012). Place des thérapies comportementales dans la prise en charge des insomnies. *Annales Médico-Psychologiques*, 170 (2012), 202-207.
- Quemoun AC., Pensa S. *Ma bible de l'homéopathie*. Quotidien malin éditions. 2013.
- Rang H.P., Dale M.M., Ritter J .M., Flower R.J., Henderson G. *Rang's and Dale's Pharmacology*. 7^{ème} édition. Elsevier. 2012.
- Rashidi-Fakari F., Tabatabaeichehr M., Mortazavi H. (2015). The effect of aromatherapy by essential oil of orange on anxiety during labor : A randomized clinical trial. *Iranian journal of nursing and midwifery research*, 20(6), 661-664.
- Ray WA., Griffin MR., Schaffner W., Baugh DK., Melton LJ 3rd. (1987). Psychotropic drug use and the risk of hip fracture. *The New England journal of medicine*, 316(7), 363-369.
- Raynaud J. *Prescription et conseil en Phytothérapie*. Lavoisier. 2005.
- Richard D., Senon J-L., Valleur M. *Dictionnaire des drogues et des dépendances*. 2^{ème} édition. Larousse. 2004.
- Selloum NE., Faure S. *Du mécanisme d'action des médicaments à la thérapeutique*. Elsevier. 2015.
- Shash D., Kurth T., Bertrand M., Dufouil C., Barberger-Gateau P., Berr C. *et al.* (2015). Benzodiazepine, psychotropic medication, and dementia : A population-based cohort study. *Alzheimer's & Dementia*, 12(5), 604-613.
- Shakeri A., Sahebkar A., Javadi B. (2016). *Melissa officinalis* L. - A review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Journal of ethnopharmacology*, 188, 204-228.

- Shergis JL., Ni X., Jackson ML., Zhang AL., Guo X., Li Y. *et al.* (2016). A systematic review of acupuncture for sleep quality in people with insomnia. *Complementary Therapies in Medicine*, 26, 11-20.
- Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle*. 4^{ème} édition. Lavoisier. 2015.
- Stein DJ. (2015). Etifoxine versus alprazolam for the treatment of Adjustment Disorder with Anxiety : a randomized controlled trial. *Advances in Therapy*, 32(1), 57-68.
- Stewart SA. (2005) The effects of benzodiazepines on cognition. *Journal of clinical psychiatry*, 66(2), 9-13.
- Taiwo AE., Leite FB., Lucena GM., Barros M., Silveira D., Silva MV. *et al.* (2012) Anxiolytic and antidepressant-like effects of *Melissa officinalis* (lemon balm) extract in rats : Influence of administration and gender. *Indian Journal of Pharmacology*, 44(2), 189-192.
- Talbert M., Willoquet G., Gervais R. *Guide Pharmacologie Clinique*. Le moniteur des pharmacies. 2015.
- Tassi P., Thibault-Stoll A., Chassagnon S., Biry S., Petiau C. (2010). Thérapie comportementale et cognitive de l'insomnie. *Journal de thérapie comportementale et cognitive*, 20(4), 125-130.
- Verma SK., Jain V., Verma D., Khamesra R. (2007). *Crataegus oxyacantha* a cardioprotective herb. *Journal of herbal medicine and toxicology*, 1(1), 65-71
- Vinkers CH., Olivier B. (2012). Mechanisms underlying tolerance after long-term benzodiazepine use : a future for subtype-selective GABAA receptor modulators?. *Advances in Pharmacological Sciences*, 2012, doi:10.1155/2012/416864.
- Vital Durand D., Le Jeunne C. *Dorosz Guide pratique des médicaments 2016*. 35^{ème} édition. Maloine. 2015.
- Williams WP., McLin DE., Dressman MA., Neubauer DN. (2016). Comparative review of approved melatonin agonists for the treatment of circadian rhythm sleep-wake disorders. *Pharmacotherapy*, 36(9), 1028-1041.
- Wu CS., Ting TT., Wang SC., Chang IS., Lin KM. (2011). Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *The American journal of geriatric psychiatry*, 19(2) 151-159.
- Wu CS., Wang SC., Chang IS., Lin KM. (2009). The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly : nested case-control study using claims data. *The American journal of geriatric psychiatry*, 17(7), 614-620.
- Zahalka JP. *Les huiles essentielles : 230 huiles essentielles 170 maux traités*. Editions Dauphin. 2010.
- Zanolini P., Avallone R., Baraldi M. (2000). Behavioral characterisation of the flavonoids apigenin and chrysin. *Fitoterapia*, 71(1), 117-123.

Sitographie

- Academie Nationale de Pharmacie. Benzodiazépines.
[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Fichier:Groupe_7-Benzodiaz%C3%A9pine_\(bzd\).png&filetimestamp=20140617105802&](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/index.php?title=Fichier:Groupe_7-Benzodiaz%C3%A9pine_(bzd).png&filetimestamp=20140617105802&) consulté le 08 Janvier 2017.
- Académie Nationale de Pharmacie. L'étifoxine.
[http://dictionnaire.acadpharm.org/w/%C3%89tifoxine_\(chlorhydrate_d'\)](http://dictionnaire.acadpharm.org/w/%C3%89tifoxine_(chlorhydrate_d')) consulté le 3 Octobre 2016.
- Alzheimer's Disease International (2015). World Alzheimer Report 2015.
<https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf> consulté le 08 Septembre 2016.
- AMELI (2008). Circulaire CNAMTS n° 58/2008.
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/CIR-58-2008_01.pdf consulté le 23 Janvier 2017.
- ANSM (2013). Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France
<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> consulté le 12 Septembre 2016.
- ANSM (2013). Durée maximale de prescription des médicaments classés comme hypnotiques
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/1e2dc89ed4befb094505297ea3786b9c.pdf consulté le 12 Décembre 2016.
- ANSM (2013). Durée maximale de prescription des médicaments classés comme anxiolytiques
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/afc4e5834fc7fd90c2a37a2c60641bd8.pdf consulté le 12 Décembre 2016.
- ANSM (2013). Spécialités à base de tétrazépam : suspension des autorisations de mise sur le marché à compter du 8 Juillet 2013
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/025815c2c20bb78a924079f4e3e3cdcb.pdf consulté le 15 Décembre 2016.
- ANSM (2013). Rohypnol (flunitrazépam) 1 mg - Arrêt de commercialisation - Point d'information.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Rohypnol-flunitrazepam-1-mg-Arret-de-commercialisation-Point-d-information> consulté le 25 Janvier 2017.
- ANSM (2017). Prescription obligatoire du zolpidem sur ordonnance sécurisée - Point d'Information.
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Prescription-obligatoire-du-zolpidem-sur-ordonnance-securisee-Point-d-Information> consulté le 17 Février 2017.

- Besson T. *Les benzodiazépines – Cours 2013-2014*. consulté le 15 Mai 2016.
- Chemexpress. La captodiamine. <http://www.chemexpress.cn/486-17-9.htm> consulté le 8 Janvier 2017.
- CRAT (2016) Anxiolytiques et grossesse. http://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=21 consulté le 12 Décembre 2016.
- HAS (2006) Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale Recommandations http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/rpc_sftg_insomnie_recommandations.pdf consulté le 11 Octobre 2016.
- HAS (2006). Commission de transparence- Avis 10 mai 2006. <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct032743.pdf> consulté le 05 Décembre 2016.
- HAS (2013) Quelle place pour la mélatonine (Circadin®) dans le traitement de l'insomnie ? http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-11/bat_web_fbum_circadin_cv_101109.pdf consulté le 05 Décembre 2016.
- HAS (2013) Commission de la transparence-Avis-4 Décembre 2013.http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13169_DI-HYDAN_PIC_RI_Avis1_CT13169.pdf consulté le 12 Décembre 2016.
- HAS (2014) Commission de la transparence-Avis-11 Juin 2014. http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT12247_DIACOMIT_PIS_INS_AVIS2_CT12247.pdf consulté le 12 Décembre 2016.
- HAS (2015). Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf consulté le 18 Aout 2016.
- HAS (2015). Quelle place pour les benzodiazépines dans l'insomnie ? http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015-03/bzd_insomnie_v2.pdf consulté le 30 Janvier 2017.
- Heather A. (2007) Benzodiazepine Equivalence Table. <http://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm> consulté le 9 Janvier 2017.
- HeatherA. (2012). Comment se sevrer des benzodiazépines après un usage prolongé ? <http://www.benzo.org.uk/freman/bzcha02.htm> consulté le 17 Novembre 2016.
- Hindawi Publish Corporation. Le récepteur GABA-A. <https://www.hindawi.com/journals/aps/2011/926361/> consulté le 18 Mai 2016.
- OCIS (2014) Substances psychotropes. https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2014/Tech_2014.pdf consulté le 19 Décembre 2016.

- OICS (2015) Rapport 2014
https://www.incb.org/documents/Publications/AnnualReports/AR2014/French/AR_2014_F.pdf
consulté le 19 Décembre 2016.
- OMS. Prise en charge de l'abus de substances psychoactives / Syndrôme de dépendance.
http://www.who.int/substance_abuse/terminology/definition1/fr/ consulté le 17 Aout 2016.
- Pfizer Laboratories Div Pfizer Inc. Le flumazénil.
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=100965> consulté le 17 Juin 2016.
- Pubchem. La mélatonine.
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Melatonin#section=2D-Structure> consulté le 27 Janvier 2017.
- Qualitest Pharmaceuticals. L'hydroxyzine.
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/archives/fdaDrugInfo.cfm?archiveid=10446> consulté le 25 Septembre 2016.
- Shorter E. (2005) A Historical Dictionary of Psychiatry. <http://stoa.usp.br/vahs/files/-1/16170/A+Historical+Dictionary+of+Psychiatry++Shorter+%5B2005%5D.pdf> consulté le 19 Décembre 2016.
- Thériaque (2006). Monographie spécialité Buspirone.
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=11672&info=INDIC>
consulté le 25 Aout 2016.
- Thériaque (2014). Monographie spécialité Stresam®.
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=5570> consulté le 3 Septembre 2016.
- Thériaque (2015). Monographie spécialité Atarax®.
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=5658> consulté le 18 Novembre 2016
- Watson Laboratoire. La buspirone
<https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?setid=a3fe0ccd-565f-4d0a-a7ba-2fad7a819358&type=display> consulté le 3 Octobre 2016.
- WHO (2003). The use of common stems in the selection of International Nonproprietary Names (INN) for pharmaceutical substances.
<http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4895e/s4895e.pdf> consulté le 25 Aout 2016.
- Wikimedia . Le cerveau et ses différentes zones.
<https://fr.wikibooks.org/wiki/M%C3%A9moire/Cerveau> consulté le 15 Janvier 2017.

SERMENT DE GALIEN

Je jure 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.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



FERRAND Aurélien

Les benzodiazépines indiquées dans le traitement de l'insomnie et de l'anxiété : risques liés à leurs utilisations excessives et alternatives possibles à leur prescription.

Th. D. Pharm., Rouen, 2017, 110 p.

RESUME

Les benzodiazépines (BZD) forment une classe de médicaments psychotropes utilisés dans le traitement médical de l'anxiété, de l'insomnie, de l'agitation psychomotrice, des convulsions, ou dans le contexte d'un syndrome de sevrage alcoolique. Elles sont principalement utilisées comme anxiolytiques et hypnotiques, mais elles possèdent également 3 autres effets : antiépileptiques, amnésiantes et myorelaxantes. Les benzodiazépines agissent au niveau du principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, le GABA, en tant qu'agonistes des récepteurs GABA de type A (GABA-A). Cette famille médicamenteuse représente aujourd'hui en France la solution médicamenteuse la plus utilisée dans le traitement des troubles anxieux et des troubles du sommeil.

Cependant la dangerosité de leur utilisation à long terme a conduit les autorités de santé françaises à restreindre leur durée de prescription à 4 semaines pour les hypnotiques et à 12 semaines pour les anxiolytiques. En effet, l'usage prolongé de benzodiazépines est problématique en raison de l'apparition d'une dépendance tant physique que psychique, d'une tolérance et d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Chez le sujet âgé, ces benzodiazépines peuvent également provoquer des troubles cognitifs (amnésie, troubles de l'attention, sédation excessive) et des troubles musculaires (risque de chutes et de fractures). De plus, depuis quelques années, des recherches évoquent l'existence d'un lien entre la consommation de benzodiazépines et la survenue de démence (dont la maladie d'Alzheimer) chez le sujet âgé.

En France, la moyenne d'âge des consommateurs de benzodiazépines est de 56 ans. On est donc face à une population relativement âgée qui consomme chroniquement ces benzodiazépines et qui est donc grandement exposée à ces risques. L'arrêt de ce type de traitement ne doit pas se faire brutalement, il doit se faire progressivement pour éviter le risque d'apparition d'un syndrome de sevrage ou d'un phénomène de rebond.

Afin d'éviter l'exposition aux effets indésirables potentiellement dangereux des benzodiazépines, les professionnels de santé se doivent de proposer des alternatives à ces substances. Alternatives qui peuvent être médicamenteuses comme d'autres familles d'anxiolytiques/hypnotiques ou des traitements à base de plantes (phytothérapie). Ou encore des alternatives médicamenteuses telles que des thérapies cognitivo-comportementales ou des médecines alternatives (homéopathie, aromathérapie, acupuncture...).

MOTS CLES : Benzodiazépine – Risque – Dépendance – Démence – Alzheimer – Personne âgée - Alternatives

JURY

Président : Mr GARGALA Gilles, Maître de conférence PU-PH

Membres : Mme GUERARD-DETUNCQ Cécile, Professeur associé universitaire
Mme MORIN Odile, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 3 Mars 2017