



HAL
open science

Déviance d'utilisation des benzodiazépines : étude comparative entre la France et le Vietnam

Camille Chery

► **To cite this version:**

Camille Chery. Déviance d'utilisation des benzodiazépines : étude comparative entre la France et le Vietnam. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02459523

HAL Id: dumas-02459523

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02459523>

Submitted on 29 Jan 2020

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.



THESE

Pour obtenir le diplôme d'état de Docteur en Pharmacie

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

**Déviance d'utilisation des benzodiazépines : étude comparative
entre la France et le Vietnam**

**Présentée par
Camille CHERY**

**Soutenue publiquement le 9 décembre 2019
devant le jury composé de**

Mme Anne-Sophie VOISIN-CHIRET	Professeur des universités, Faculté des Sciences Pharmaceutiques, UFR santé CAEN	Président du jury
M Jean-Pierre JOURDAN	Docteur en Pharmacie, Assistant Hospitalier Universitaire, UFR Santé, CHU CAEN	Directeur de thèse
M Jérôme JOUENNE	Docteur en Pharmacie, Pharmacien titulaire, Pharmacie Clémenceau CAEN	Examineur

Thèse dirigée par Jean-Pierre JOURDAN

LISTE DES ENSEIGNANTS-CHERCHEURS

Directeur de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques

Professeur Michel BOULOUARD

Assesseurs

Professeur Pascale SCHUMANN-BARD

Professeur Anne-Sophie VOISIN-CHIRET

Directrice administrative

Madame Sarah CHEMTOB

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

BOULOUARD Michel	Physiologie, Pharmacologie
BUREAU Ronan	Biophysique, chémoinformatique
COLLOT Valérie	Pharmacognosie
DALLEMAGNE Patrick	Chimie médicinale
DAUPHIN François	Physiologie, Pharmacologie
DELEPEE Raphaël	Chimie analytique
FABIS Frédéric	Chimie organique
FRERET Thomas	Physiologie, Pharmacologie
GARON David	Botanique, Mycologie, Biotechnologies
GAUDUCHON Pascal Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Biologie cellulaire
GIARD Jean-Christophe	Bactériologie, Virologie
MALZERT-FREON Aurélie	Pharmacie galénique
RAULT Sylvain Eméritat jusqu'au 31/08/2019	Chimie thérapeutique
ROCHAIS Christophe	Chimie organique
SCHUMANN-BARD Pascale	Physiologie, Pharmacologie
SICHEL François	Toxicologie
SOPKOVA Jana	Biophysique, Drug design

VOISIN-CHIRET Anne-Sophie

Chimie médicinale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

ANDRE Véronique - HDR

Biochimie, Toxicologie

BOUET Valentine - HDR

Physiologie, Pharmacologie

CAILLY Thomas - HDR

Chimie bio-inorganique, Chimie organique

DENOYELLE Christophe - HDR

Biologie cellulaire et moléculaire, Biochimie,

Cancérologie

DHALLUIN Anne

Bactériologie, Virologie, Immunologie

ELDIN de PECOULAS Philippe - HDR

Parasitologie, Mycologie médicale

GROO Anne-Claire

Pharmacie galénique

KIEFFER Charline

Chimie médicinale

KRIEGER Sophie (Praticien hospitalier) - HDR

Biologie clinique

LAPORTE-WOJCIK Catherine

Chimie bio-inorganique

LEBAILLY Pierre - HDR

Santé publique

LECHEVREL Mathilde - HDR

Toxicologie

LEGER Marianne

Physiologie, Pharmacologie

LEPAILLEUR Alban - HDR

Modélisation moléculaire

N'DIAYE Monique

Parasitologie, Mycologie médicale, biochimie clinique

PAIZANIS Eleni

Physiologie, Pharmacologie

PEREIRA-ROSENFELD Maria de Fatima

Chimie organique et thérapeutique

POTTIER Ivannah

Chimie et toxicologie analytiques

PREVOST Virginie - HDR

Chimie analytique, Nutrition, Education thérapeutique

du patient

QUINTIN Jérôme

Pharmacognosie

RIOULT Jean-Philippe

Botanique, Mycologie, Biotechnologies

SINCE Marc

Chimie analytique

VILLEDIEU Marie - HDR

Biologie et thérapies innovantes des cancers

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

PRICOT Sophie

Anglais

PERSONNEL ASSOCIE A TEMPS PARTIEL (PAST)

SAINT-LORANT Guillaume

Pharmacie clinique

SEDILLO Patrick

Pharmacie officinale

RICHARD Estelle

Pharmacie officinale

Enseignants titulaires du Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

A la présidente du jury, Madame VOISIN-CHIRET Anne-Sophie, pour l'honneur que vous me faites de présider cette thèse, recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A mon directeur de thèse, Monsieur JOURDAN Jean-Pierre, qui m'a soutenu et apporté ses précieux conseils tout au long de ce travail. Recevez ici l'expression de mes sincères remerciements et de ma gratitude.

A Monsieur JOUENNE Jérôme, qui m'a accompagné durant mon stage de fin d'étude et m'a apporté une grande rigueur professionnelle. Recevez ici l'expression de ma reconnaissance et de ma gratitude.

A Madame LECHEVREL Mathilde et Madame MAZURE Violaine pour avoir organisé le stage de 5^{ème} année au Vietnam et pour m'avoir permis d'y aller. Recevez l'expression de ma reconnaissance.

A Monsieur N'GUYEN HUU Nghia, pour m'avoir encadré durant ce stage au Vietnam. Recevez l'expression de ma gratitude.

A ma famille,

A mes parents, Murielle et Christophe, pour m'avoir toujours permis de réaliser mes rêves. Pour votre soutien durant ces années, vos précieux conseils et vos encouragements. Je suis fière d'être arrivée jusqu'ici grâce à vous.

A ma sœur, Emilie, qui m'a appris à réviser en rigolant et a toujours vu le bon côté des choses.

A mes grands-parents, Mamie, Nanou et Grand-père, pour m'avoir encouragé et soutenu tout au long de mes études.

A Valentin, merci d'avoir été présent à mes côtés, de m'avoir soutenue et supporté durant la rédaction. Merci de m'avoir inspiré sur ce sujet.

A mes beaux-parents, Dominique et Pascal, merci pour votre soutien et vos encouragements.

Sommaire

I. INTRODUCTION	1
II. LES BENZODIAZEPINES	3
A. Historique des benzodiazépines	3
B. Propriétés pharmacodynamiques des benzodiazépines (3)	4
1. Mécanisme d'action	4
2. Récepteur aux benzodiazépines	4
C. Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines (5)(3)(6)	6
1. Absorption	6
2. Liaison aux protéines plasmatiques.....	7
3. Distribution	7
4. Métabolisation.....	8
5. Demi-vie et durée d'action (5)(6)(7)(8).....	9
6. Contre-indications des benzodiazépines	10
7. Intéractions médicamenteuses (6)	10
8. Effets Indésirables (6)(4)(9)	11
D. Antidote, gestion des surdosages	11
E. Modalités de la surveillance des benzodiazépines	12
1. Surveillance clinique (10).....	12
2. Surveillance toxico-biologique.....	13
III. UTILISATION des benzodiazépines en France	14
A. Indications (6)(13,14)	14
B. Recommandations	15
1. Benzodiazépines anxiolytiques.....	15
2. Benzodiazépines hypnotiques	18
C. Dangers des benzodiazépines	22
1. Addiction.....	22
2. Risques d'un usage abusif.....	25
D. Problème de santé publique	30
1. Rapport de 2017 de l'ANSM : Etats des lieux de la consommation des benzodiazépines en France	30
2. Actions sanitaires mises en place	34

IV. Utilisation des benzodiazépines au Vietnam	39
A. Hôpital Trung Vuong (35).....	39
B. Système de santé au Vietnam.....	41
1. Organisation de l'offre de soin	41
2. Prescription.....	45
3. Bilan biologique	45
4. L'ordonnance.....	46
5. Délivrance	47
6. Conservation et stockage des médicaments	48
C. Utilisation des benzodiazépines au Vietnam	49
D. Place de la médecine traditionnelle au Vietnam.....	51
V. Discussion	57
A. Comparaison des modes de vie et de la perception des soins	57
B. Quelles alternatives peut-on trouver ?.....	60
1. La psychothérapie, sophrologie, relaxation.....	60
2. L'homéopathie (16,44)	61
3. La phytothérapie (16,44,45)	61
4. Aromathérapie (44)	62
5. Règles hygiéno-diététiques (16,44)	62
VI. Conclusion.....	63
A. L'information éclairée du patient.....	63
B. La patient dépendant et insistant	64
C. La non remise en cause des pratiques pas les professionnels de santé	65
VII. Sources.....	67

ABREVIATIONS

AA : à quantité équivalente

BZD : Benzodiazépines

Cl⁻ : ion chlorure

CPS : Comprimés

DMP : Dossier Médical Partagé

ECAB : Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines

ECG : Electro-cardiogramme

EI : Effets Indésirables

FC : Fréquence cardiaque en bpm (battement par minute)

FR : Fréquence respiratoire

GABA : acide γ -aminobutyrique

Gttes : Gouttes

HAS : Haute Autorité de Santé

HCMV : Ho Chi Minh Ville

HPLC-DAD : High Performance Liquid Chromatography with Diode-Array-Detection

OFDT : Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies

OICS : Organe Internationale de Contrôle des Stupéfiants

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OSIAP : Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible

PA : Pression Artérielle

QSP : Quantité Suffisante Pour

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

ROSP : Revenu sur Objectif de Santé Publique

SaO₂ : Concentration dioxygène dans le sang

SNC : Système Nerveux Central

T_{max} : Temps pour atteindre la concentration Maximale

Vo : Voie Orale

INDEX DES FIGURES

FIGURE 1- MECANISME D'ACTION DES BENZODIAZEPINES.....	5
FIGURE 2 EXEMPLE DE BZD ET DE LEURS METABOLITES.....	8
FIGURE 3 - TEST DRI®/ CONCENTRATION DE BZD NECESSAIRE POUR PRODUIRE UN RESULTAT POSITIF (CALIBRATEUR DIAZEPAM A 50 NG/ML)	13
FIGURE 4 - PRISE EN CHARGE DE L'INSOMNIE CHEZ L'ADULTE	18
FIGURE 5 - ECAB – HAS (22)	21
FIGURE 6 - PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES GRAVES RAPPORTEES POUR CHAQUE CLASSE DE BZD.....	28
FIGURE 7 - PRINCIPALES ETUDES SUR L'ASSOCIATION ENTRE BENZODIAZEPINES ET DEMENCE	29
FIGURE 8 - PREVALENCE D'UTILISATION DE BENZODIAZEPINE ANXIOLYTIQUE OU HYPNOTIQUE SELON L'AGE EN FRANCE EN 2015	31
FIGURE 9 - PREVALENCE DES BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUE OU HYPNOTIQUE LES PLUS FREQUEMMENT UTILISEES SELON L'AGE (> 18 ANS) EN FRANCE EN 2015.....	31
FIGURE 10 - REPARTITION DES INDICATIONS DE BENZODIAZEPINES EN 2015.....	32
FIGURE 11 - CONSOMMATION DES BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES DE 2000 A 2015 (DDJ/1000HAB/J)	32
FIGURE 12 – NOMBRE DE REMBOURSEMENT ANNUEL DE BZD EN 2015.....	33
FIGURE 13 - MOLECULES CITES DANS LES OSIAP ENTRE 2011-2015	37
FIGURE 14 - EVOLUTION DES MEDICAMENTS CITES ENTRE 2014 ET 2017 DANS LES OSIAP	37
FIGURE 15 - HÔPITAL TRUNG VUONG HO CHI MINH VILLE - GOOGLE MAPS	40
FIGURE 16 - SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE	40
FIGURE 17 - SYSTEME DE SANTE VIETNAMIEN, FLUX DECISIONNELS - PR THANH NGUYEN.....	41
FIGURE 18 - CHAMBRE EN REZ-DE-CHAUSSEE DU SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE	44
FIGURE 19 - HALL PRINCIPAL DU SERVICE D'ENDOCRINOLOGIE.....	44
FIGURE 20 - LABORATOIRE D'ANALYSE DE L'HOPITAL TRUNG VUONG	45
FIGURE 21 - PATIENTS ATTENDANT LEURS TRAITEMENTS.....	45
FIGURE 22 - ORDONNANCE DE L'HOPITAL TRUNG VUONG	46
FIGURE 23 - PREPARATION AROMATHERAPEUTIQUE EN CAS D'ANXIETE.....	62
FIGURE 24 - PREPARATION AROMATHERAPEUTIQUE EN CAS D'INSOMNIE	62

INDEX DES TABLEAUX

TABLEAU 1 - MODULATEURS DU RECEPTEURS GABA-A	4
TABLEAU 2 - CLASSIFICATION DES BENZODIAZEPINES SELON LEUR DEMI-VIE	9
TABLEAU 3 - NIVEAUX D'INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DES BZD	10
TABLEAU 4 - CLASSIFICATION DES BZD SELON LEUR INDICATION PRINCIPALE	14
TABLEAU 5 - CRITERES DIAGNOSTICS DSM-5	23
TABLEAU 6 - CRITERES DIAGNOSTIQUES CIM 10	24
TABLEAU 7 - TEMOIGNAGES ET CONSEILS DE DEFONCE AUX BZD	26
TABLEAU 8 - PICTOGRAMME NIVEAU SOMNOLENCE DES MEDICAMENTS.....	34
TABLEAU 9 - PHARMACIE COTE PATIENT DE L'HOPITAL TRUNG VUONG	47
TABLEAU 10 - LE YIN ET LE YANG, APPLICATION AU CORPS HUMAIN	53

I. INTRODUCTION

C'est dans une démarche de santé publique que ce sujet sur les benzodiazépines prend sa place.

Bien que ce sujet ait souvent été abordé depuis les années 1980, il reste d'actualité. En effet, les benzodiazépines sont des molécules très présentes aussi bien en ville qu'à l'hôpital et dont l'utilisation s'est banalisée en France. C'est pourquoi, nous ferons le parallèle avec le Vietnam où la situation est à l'opposée.

On observe une surconsommation de ces molécules, probablement liée au fait qu'elles possèdent des indications aussi bien dans l'anxiété et l'insomnie que dans la prévention et le traitement des épilepsies. En outre, au comptoir, nous voyons beaucoup de patients qui consomment des benzodiazépines depuis des années et qui nous confient ne plus pouvoir s'en passer. Cette surconsommation corrélée aux récentes études qui mettent en évidence un possible lien entre la maladie d'Alzheimer et les benzodiazépines, entre autres, sont autant de problématiques qu'il faudrait résoudre afin d'améliorer le confort et la sécurité des patients.

Toutefois, certaines mesures ont déjà été mise en place avec, par exemple, les nouvelles réglementations concernant la délivrance du zolpidem, un assimilé aux benzodiazépines, qui a pris le statut d'assimilé aux stupéfiants. Nous développerons plus tard les actions menées pour lutter contre la surconsommation.

Le choix de faire la comparaison avec le Vietnam s'est imposé car j'ai eu la chance de pouvoir y effectuer mon dernier quadrimestre de stage hospitalo-universitaire en 2018. C'était l'occasion de rendre mon travail de recherche plus vivant. En effet, il n'y a presque pas de source sur internet concernant les benzodiazépines au Vietnam. Ces recherches ont permis la rencontre des pharmaciens locaux, en mélangeant officines de villes et de campagnes, ainsi que l'échange avec des médecins et pharmaciens hospitaliers sur un sujet autre que le stage. C'était une expérience enrichissante en tout point de vue et qui a permis de s'imprégner de la vie locale, des us et coutumes d'un pays jusqu'alors connu pour sa baie d'Halong et la guerre d'Indochine.

Dans un premier temps nous ferons un tour d'horizon de la pharmacologie des benzodiazépines puis nous nous intéresserons à leurs modalités de prescriptions et de délivrances. Ensuite, nous ferons un point sur la consommation et les dérives d'utilisation des benzodiazépines en France puis au Vietnam. Pour finir, nous confronterons les systèmes de santé des deux pays afin d'entrevoir une ébauche de solution à la surconsommation des benzodiazépines.

II. LES BENZODIAZEPINES

A. Historique des benzodiazépines

Les benzodiazépines (BZD) sont des psychotropes. Ce terme vient du grec « ψυχή » (psyché) l'âme et de « τρόπος » (tropos) direction, c'est-à-dire que ce sont des molécules capables d'orienter l'âme dans la bonne direction. En 1957, Delay définira les psychotropes de la façon suivante : « Substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification ».

En 1955, Leo Sternbach, chimiste polonais exerçant aux USA, découvrit le chlordiazépoxyde, une benzodiazépine, par sérendipité, alors qu'il tentait de trouver un nouveau tranquillisant. L'évaluation biologique de ce composé a montré des propriétés anxiolytiques fortes et une faible toxicité aiguë, le rendant supérieur au méprobamate (tranquillisant majeur, référent du marché français). Les premiers essais sur l'homme seront décevants. Lorsqu'ils seront repris plus tard, à des doses 10 fois moins importantes, on observera d'extraordinaires propriétés sédatives, anxiolytiques et myorelaxantes. Le chlordiazépoxyde sera commercialisé en 1960 sous le nom de LIBRIUM®. S'ensuivit rapidement la commercialisation du Valium® (Diazépam) authentique benzodiazépine, en 1963(1).

Les benzodiazépines apparurent rapidement comme des molécules « miracles » car moins toxiques et induisant moins de dépendance que les barbituriques, seules molécules existantes pour traiter l'anxiété à cette époque et qui possédaient des effets indésirables majeurs (forte dépendance, fort risque de dépression respiratoire, toxicité hématologique, ...). C'est pourquoi, les benzodiazépines apparurent dans la liste des médicaments les plus prescrits au milieu des années 70(2)(1).

B. Propriétés pharmacodynamiques des benzodiazépines (3)

1. Mécanisme d'action

Ce n'est qu'une quinzaine d'année après leur découverte que le mécanisme d'action des benzodiazépines fut mis en évidence.

Les benzodiazépines potentialisent la transmission gabaergique par fixation sur la sous-unité β , sous-unité dont l'acide γ -aminobutyrique (GABA) est le principal agoniste endogène. Le GABA est un neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central.

Lors de leur fixation, les benzodiazépines activent le récepteur aux benzodiazépines, entraînant l'augmentation de la probabilité d'ouverture du canal ionophore chlore (Cl^-). Ce sont des modulateurs allostériques positifs des récepteurs GABA-A, rendant ainsi le récepteur plus affiné pour son propre neurotransmetteur.

2. Récepteur aux benzodiazépines

Le récepteur aux benzodiazépines est le récepteur membranaire neuronal GABA-A. Il possède une structure pentamérique formant un canal chlore et se situe au niveau du cortex cérébral, au niveau du système extrapyramidal, dans le cervelet et dans la moelle épinière.

La fixation du GABA sur son site spécifique ouvre le canal ionique, déclenchant un influx hyperpolarisant le neurone, causant une diminution de la vitesse de l'influx nerveux responsable de la dépression du SNC.

Le canal chlore peut être modulé par des substances endogènes ou exogènes qui agissent comme modulateurs allostériques positifs ou négatifs :

Composés agissant sur le domaine extracellulaire			Composés agissant sur le canal	
Modulation positive	Modulation négative	Antagonisme	Modulation positive	Modulation négative
Benzodiazépines	Dérivés β -carboline	Imidazodiazepinone	Barbituriques	Pregnenolone
Imidazolpyridine (zolpidem)		Flumazenil	Dérivés d'hormones stéroïdes	Picrotoxin
Cyclopyrrolones (zopiclone)				

Tableau 1 - Modulateurs du récepteurs GABA-A

Une fois le récepteur GABA-A activé, il induit l'ouverture du canal ionophore voisin et ainsi une pénétration des ions Cl^- dans les neurones effecteurs.

L'entrée des ions chlorures entraîne une hyperpolarisation de la membrane neuronale provoquant ainsi une diminution du *turn over* et de la concentration des neurotransmetteurs dopaminergiques et sérotoninergiques 5-HT. On obtient alors une dépression du système nerveux centrale (SNC).

En résumé : la neurotransmission gabaergique inhibe le SNC et les BZD potentialisent cet effet inhibiteur en rendant les récepteurs d'avantages sensibles à leur propre neurotransmetteur : le GABA.(4)

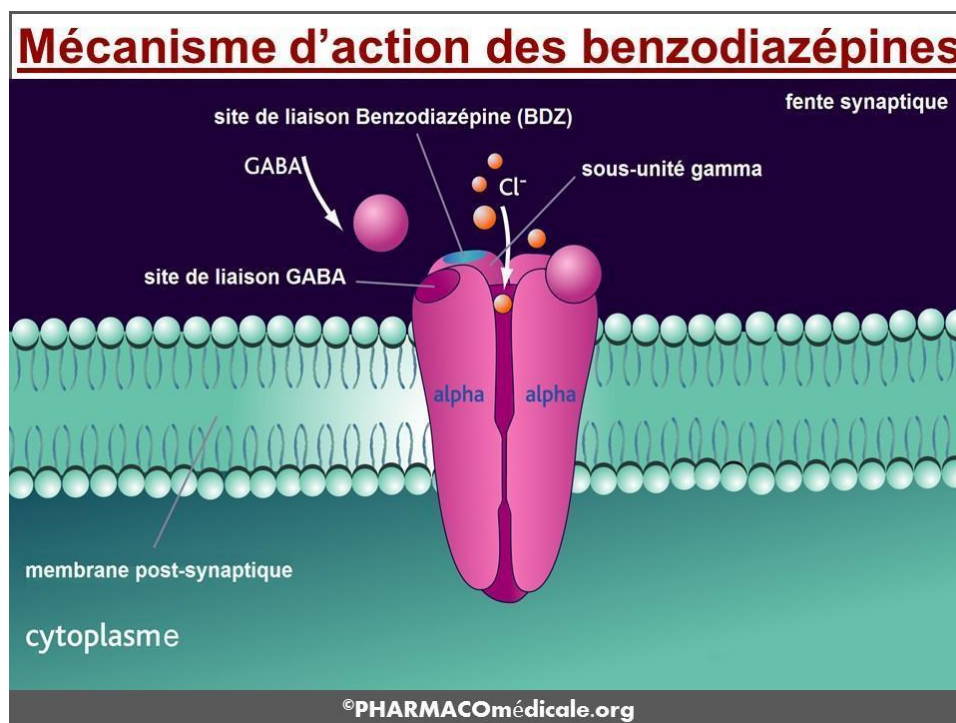


Figure 1- Mécanisme d'action des benzodiazépines

C. Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines (5)(3)(6)

La pharmacocinétique des benzodiazépines est très variée et détermine les utilisations de celles-ci pour différentes indications souhaitées

1. Absorption

Les benzodiazépines sont hautement lipophiles et l'équilibre est rapidement atteint au niveau de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

Il existe deux types de benzodiazépines selon la vitesse d'absorption par le tractus gastro-intestinal, aussi appelée Tmax :

- Absorption lente : délais d'action lent
- Absorption rapide : délais d'action rapide
 - Entraîne une plus grande confusion, dysfonctionnement moteur
 - Hypnotiques majoritairement

Le choix, entre une benzodiazépine à absorption lente ou rapide, dépend de la situation clinique mais aussi de la sensibilité des patients.

L'absorption au niveau de la muqueuse intestinale peut être modulée par plusieurs facteurs :

- La nourriture
- Autre médicament
- Position du corps

La voie intramusculaire permet d'augmenter le temps d'absorption de quelques minutes à plusieurs heures pour le diazepam. D'autre part, le Lorazepam, le Clonazepam et le midazolam sont très bien absorbés par cette voie et ont un effet thérapeutique supérieur à celui obtenu par voie orale.

Voie intraveineuse : résultats rapides.

2. Liaison aux protéines plasmatiques

Pour le Diazepam (référence) la liaison aux protéines plasmatiques est entre 70 à 99 %. Elle se lie majoritairement à l'albumine.

Une forte liaison aux protéines plasmatiques entraîne :

- Une diminution de la concentration des BZD actives dans le sang
- Une diminution de l'intensité de l'effet
- Une augmentation de la durée d'action
- Une réduction du délai d'élimination
- Une filtration glomérulaire lente

En cas d'hypoalbuminémie (apparition avec l'âge ou maladie (cirrhose, maladies rénales)) la fraction libre circulante sera augmentée, ce qui induira une augmentation des effets indésirables participants, notamment, à la longue liste des causes des syndromes gériatriques (confusions, chutes, amnésie, ...).

3. Distribution

Après l'obtention du pic plasmatique, la benzodiazépine va être distribuée dans l'organisme. On peut observer une rapide diminution de la concentration plasmatique, puis une stabilisation.

La clairance plasmatique des benzodiazépines suit un modèle biphasique à 2 compartiments :

- Phase initiale ou phase α : la diminution de la concentration plasmatique correspond à la distribution du compartiment central (sérum et cerveau) vers le compartiment périphérique (tissus adipeux, muscle, foie).
 - La distribution périphérique (Vd) augmente avec la lipophilie de la benzodiazépine.
- Phase d'élimination ou phase β : diminution lente des concentrations plasmatiques, représente l'élimination du produit de l'organisme, se fait principalement au niveau hépatique et rénal.

4. Métabolisation

Métabolisme hépatique avec deux voies majeures :

- Oxydation microsomiale avec une N-désalkylation ou une hydroxylation aliphatique
- Puis glucuroconjugaison pour élimination urinaire

Trois types de BZD : (5)

- Actives par elle-même sans métabolites actifs
- Actives par elle-même avec métabolites actifs
- Prodrogues

Le tableau ci-contre classe les benzodiazépines selon leur mode d'action.

	Médicaments		Métabolites actifs
	DCI	Nom commercial	
Benzodiazépines actives par elles-mêmes (sans métabolites actifs)	Alprazolam Bromazépam Clotiazépam Lorazépam Oxazépam	XANAX® LEXOMIL® VERATRAN® TEMESTA® SERESTA®	
Benzodiazépines actives par elles-mêmes (+ métabolites actifs)	Chlordiazépoxyde Clobazam Diazépam Nordazépam	LIBRIUM® URBANYL® VALIUM® NORDAZ®	Desméthyl-diazépam + oxazépam Desméthyl-clobazam Desméthyl-diazépam + oxazépam Oxazépam
Benzodiazépines non actives par elles-mêmes (pro-médicaments)	Chlorazépate Loflazépate Prazépam	TRANXENE® VICTAN® LYSANXIA®	Desméthyl-diazépam + oxazépam Desméthyl-flurazépam Desméthyl-diazépam + oxazépam

Figure 2 Exemple de BZD et de leurs métabolites

5. Demi-vie et durée d'action (5)(6)(7)(8)

Les benzodiazépines ont des propriétés anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes.

BZD de demi-vie courte (< 20h)		
Hypnotiques		
Nom	Demi-vie	Tmax
Zolpidem	2,4 h	0,5 h – 3 h
Zopiclone	4,5 h – 7,5 h	1,5 h – 2 h
Loprazolam	8 h	1 h
Lormétazépam	10 h	3 h
Midazolam	27 min – 1h30	30 min
Anxiolytique		
Nom	Demi-vie	Tmax
Clotiazépam	4 h	1 h
Oxazépam	8 h	2 h
Lorazépam	10 h – 20 h	0,5 h – 4 h
Alprazolam	10 h – 20 h	0,5 h – 2 h
BZD de demi-vie longue (> 20h)		
Hypnotique		
Nom	Demi-vie	Tmax
Estazolam	17 h	
Nitrazépam	16 - 48 h	
Anxiolytiques		
Nom	Demi-vie	Tmax
Bromazépam	20 h	0,5 h – 4 h
Diazépam	32 h – 47 h	0,5 h – 1,5 h
Clobazam	36h – 72 h	0,5 h – 4h
Ethyle loflazepate	77 h	1,5 h
Prazépam	30 h – 150 h	4 – 6 h
Nordazépam	30 h – 150 h	
Clorazépate dipotassique	30 h – 50 h	1 h
Antiépileptique		
Nom	Demi-vie	Tmax
Clonazepam	30h – 40h	1h – 4 h

Tableau 2 - Classification des benzodiazépines selon leur demi-vie

La connaissance de la demi-vie permet notamment de choisir la benzodiazépine à utiliser. Par exemple, pour des problèmes d'endormissement, on utilisera des benzodiazépines hypnotiques de demi-vie courte et à Tmax faible afin d'obtenir un effet presque immédiat et éviter les somnolences diurnes.

6. Contre-indications des benzodiazépines

Les contre-indications des benzodiazépines sont en relation directe avec leurs effets indésirables (Effets Indésirables (6)(4)(9) p10) :

- Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique aigüe, sévère ou chronique
- Myasthénie
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Hypersensibilité aux benzodiazépines

7. Interactions médicamenteuses (6)

Les interactions citées ci-dessous sont les plus communes, certaines interactions peuvent changer selon la molécule.

Associations Déconseillées	
Alcool	Majoration de la sédation
Oxybate de sodium	Majoration de la dépression central
Association à prendre en compte	
Dépresseur du SNC	Dépresseur du SNC
Buprénorphine	Buprénorphine
Clozapine	Risque de collapsus et arrêt cardio-respiratoire
Autres interactions	
Inhibiteur du CYP3A4	Augmentation du taux plasmatique des BZD

Tableau 3 - Niveaux d'interactions médicamenteuses des bzd

8. Effets Indésirables (6)(4)(9)

Les effets indésirables liées à la consommation de benzodiazépines peuvent avoir des conséquences dramatiques pour soi et pour autrui, c'est-pourquoi il est indispensable de les reconnaître et de respecter la posologie.

- **Sédation, somnolence** : attention à l'effet antabuse
- **Baisse de la vigilance** : cas d'abus
- **Amnésie antérograde** : utilisation détournée du Rohypnol®
- **Tolérance, dépendance** : addictovigilance
- **Réactions paradoxales** : agressivité, hallucinations, cauchemars
- **Vertiges, troubles de l'équilibre** : risque de chute chez les personnes âgées (PA)
- **Symptômes atropiniques** : hypersalivation, nausée, constipation
- **Dépression respiratoire** : principal problème mortel en cas d'autolyse car le coma en lui-même n'est pas dangereux

D. Antidote, gestion des surdosages

Le Flumazénil est un antagoniste du récepteur aux benzodiazépines. Sa structure lui confère une plus grande affinité pour le récepteur que les benzodiazépines elles-mêmes. Cette forte affinité et son antagonisme permet son utilisation comme antidote en cas d'intoxication (volontaire ou non), mais attention au risque de sevrage brutal. Il permet aussi de provoquer le réveil chez les patients qui ont eu une neuroleptanesthésie (coma artificiel induit par les benzodiazépines en réanimation).

E. Modalités de la surveillance des benzodiazépines

1. Surveillance clinique (10)

Une intoxication aux benzodiazépines a une évolution favorable en 24 à 48h. Toutefois, certains facteurs peuvent aggraver la situation, tel que :

- Une dose importante ingérée
- Prise de benzodiazépines hypnotiques
- Insuffisance respiratoire, hépatique, rénale chronique
- Association avec d'autres dépresseurs SNC (alcool, psychotrope)

Dans tous les cas une hospitalisation reste nécessaire afin de contrôler les symptômes.

Dans un premier temps, on observe des troubles du comportement avec notamment ébriété, désinhibition ou agressivité. Puis, une hypotonie musculaire, une somnolence et un coma calme hypotonique suivie d'une dépression respiratoire et de troubles cardio-vasculaire (hypotension artérielle et tachycardie).

La surveillance clinique se fera en contrôlant les fonctions vitales :

- Respiratoires : Fréquence Respiratoire (FR), Saturation Artérielle en Oxygène (SaO₂)
- Cardiaques : Fréquence Cardiaque (FC), Electro-cardiogramme (ECG)

2. Surveillance toxico-biologique

Les benzodiazépines peuvent être dosées dans le sang par extraction en phase liquide puis en HPLC-DAD (High Performance Liquid Chromatography with Diode-Array-Detection). Un intervalle de référence est établi pour chaque benzodiazépine et est exprimé en mg/L.

La présence d'une benzodiazépine dans le sang peut aussi être déterminée par immunochimie mais le résultat ne restera qu'indicatif quant à la dose.(11)

Le dosage DRI® Serum Tox est utilisé *in vitro* comme dosage diagnostique. Il permet de déterminer qualitativement et semi-quantitativement la présence de benzodiazépines dans le sérum ou le plasma.(12) Il est utilisé en médecine toxico-légale pour avoir une idée du degré d'intoxication des patients après absorption massive volontaire (tentative d'autolyse) ou involontaire (surdosage accidentel).(11)

Composé	Seuil de détection (en ng/mL)	Concentration minimale toxique (en ng/mL)
<i>Alprazolam</i>	200	100
<i>Bromazépam</i>	750	300
Chlordiazépoxyde	3 000	3 000
Clonazépam	150	1 000
Diazépam	50	1 500
Flunitrazépam	50	50
<i>Lorazépam</i>	600	300
Nitrazépam	100	1 000
Nordiazépam	50	1 500
Oxazépam	200	2 000
Témazépam	70	1 000
<i>Triazolam</i>	50	40

Figure 3 - Test DRI®/ Concentration de bzd nécessaire pour produire un résultat positif (calibrateur Diazepam à 50 ng/ml)

III. UTILISATION des benzodiazépines en France

A. Indications (6)(13,14)

Selon leurs structures et leurs propriétés physico-chimiques, les benzodiazépines peuvent être utilisées en tant qu'hypnotiques, anxiolytiques ou encore antiépileptiques. Toutefois elles ne sont pas figées dans une seule indications, elles sont présentées ici selon leur indication courante.

BZD hypnotiques	BZD anxiolytiques	BZD anticonvulsivantes, antiépileptiques
Estazolam	Alprazolam	Clonazepam
Loprazolam	Bromazepam	Midazolam
Lormetazepam	Clobazam	
Nitrazepam	Clorazepate dipotassique	
Zolpidem	Clotiazepam	
Zopiclone	Diazepam	
	Loflazepate d'éthyle	
	Lorazepam	
	Nordazepam	
	Oxazepam	
	Prazépam	

Tableau 4 - Classification des bzd selon leur indication principale

Nous nous intéressons aux benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques uniquement.

B. Recommandations

Les benzodiazépines sont à manier avec précaution à cause du risque de dépendance qu'elles entraînent. Elles sont soumises à des règles de bon usages strictes, adressées aussi bien aux professionnels de santé qu'aux patients.

1. Benzodiazépines anxiolytiques

L'anxiété est une réponse normale du corps en réponse au stress face à diverses situations telles qu'un entretien d'embauche, un examen ou un rendez-vous galant. Toutefois, lorsque l'anxiété se manifeste de manière chronique et devient invalidante, sans cause évidente on parle de maladie.(15)

L'anxiété est caractérisée par une irritabilité, des troubles du transit et du sommeil ou encore des difficultés de concentration.(16)

(1) Règles de prescriptions

L'utilisation de benzodiazépine anxiolytique est possible lorsque l'anamnèse du patient n'a révélé aucun autre trouble, qu'il soit somatique ou psychiatrique (par exemple : une dépression, une hypoglycémie ou encore une consommation d'alcool importante). De plus, une consultation psychologique est à envisager. (13)

Les benzodiazépines ont une durée de prescription maximale prédéfinie quelle qu'en soit l'indication. Il est important de respecter ces durées car elles ont été établies pour limiter l'apparition de tolérance / dépendance. Le patient doit être informé de ce risque et il faut bien lui faire comprendre que c'est une prescription qui restera limitée dans le temps.

La dose minimale utile devra être recherchée ainsi que la plus courte durée d'utilisation. Par ailleurs, leur prescription sera limitée à 12 semaines. Durant cette période, la programmation d'une ou plusieurs consultations, pour évaluer le bénéfice du traitement serait idéal pour un meilleur suivi du patient. En outre, l'efficacité des benzodiazépines sur le long terme n'a pas été reconnue.(13)

Il sera important de rappeler les règles hygiéno-diététiques suivantes (16) :

- Pratique d'une activité physique régulière
- Diminuer la consommation de substances anxiogènes telles que le café, le tabac ou l'alcool
- Dormir à heure régulière et minimum 8h (toutefois, avec l'âge le besoin physiologique de sommeil diminue et cette durée se verra réduite)
- Avoir une alimentation saine et équilibrée

(2) Règles de délivrances (13)

Les benzodiazépines dans le traitement de l'anxiété ne doivent pas être banalisées. Elles permettent un support, une aide en plus, mais en aucun cas un traitement à long terme. En effet, les benzodiazépines ne traitent pas l'anxiété, elles en calment les symptômes.

Lors de la dispensation le pharmacien devra s'assurer, en plus des mentions obligatoires (identification du prescripteur et du patient, posologie, durée du traitement), que le patient a bien compris que c'est un traitement sur le court terme et devra lui faire un rappel des mesures d'hygiène vues précédemment, ainsi qu'un rappel des effets indésirables des benzodiazépines (sensation d'ébriété, somnolence, perte de mémoire, dépendance).

La prescription est valable **12 semaines, renouvelable** sur cette période uniquement, dépannage interdit. (17)

(3) Bon usage

Le bon usage relève du patient qui devra prendre le médicament de manière correcte. En outre, l'observance du patient n'est possible que si médecin et pharmacien lui ont préalablement expliqué les enjeux de son traitement, sa pathologie et l'importance de suivre correctement la prescription en dépit des effets indésirables possibles.

L'adhésion du patient à son traitement n'est possible que si celui-ci se sent écouté et compris, pris en tant que personne et non comme un malade qui « doit » écouter les professionnels de santé.

(4) Arrêt du traitement

L'arrêt d'un traitement par benzodiazépine doit être évoqué dès l'instauration du traitement. Celui-ci sera progressif, au rythme du patient. Patient qui aura besoins de soutien de la part de son entourage et des professionnels de santé. En effet, une diminution reste une avancée et doit être encouragée. (13,18)

Le médecin pourra évaluer la dépendance du patient grâce à l'Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines ou ECAB (p 20 (4)Arrêt du traitement) et il mettra en place des consultations de suivi afin de soutenir le patient dans sa démarche. Rappelons que tout arrêt de substance addictive (licite ou non) repose principalement sur la volonté et la motivation du patient. (18)

2. Benzodiazépines hypnotiques

L'insomnie est définie par un manque de sommeil qu'il soit insuffisant ou de mauvaise qualité. L'insomnie peut avoir des répercussions sur le quotidien. Cela se traduit par une sensation de fatigue permanente ou des troubles de la vigilance diurne, une irritabilité, un absentéisme important (travail ou école) ...(19)

Les causes de l'insomnie sont diverses :

- Causes organiques : Syndrome d'apnée du sommeil, syndrome des jambes sans repos, ...
- Autres causes : mauvaise hygiène de vie, dépression, anxiété, stress, ...(20)

(1) Règles de prescriptions

Les benzodiazépines hypnotiques facilitent le sommeil mais ne résolvent pas les causes de l'insomnie (14). C'est pourquoi, leur utilisation dans le temps est limitée. De plus, on ne les utilisera pas en première intention, en effet, il est recommandé d'évaluer l'hygiène de vie du patient et de la modifier si besoin, avant d'instaurer un traitement hypnotique.(19)

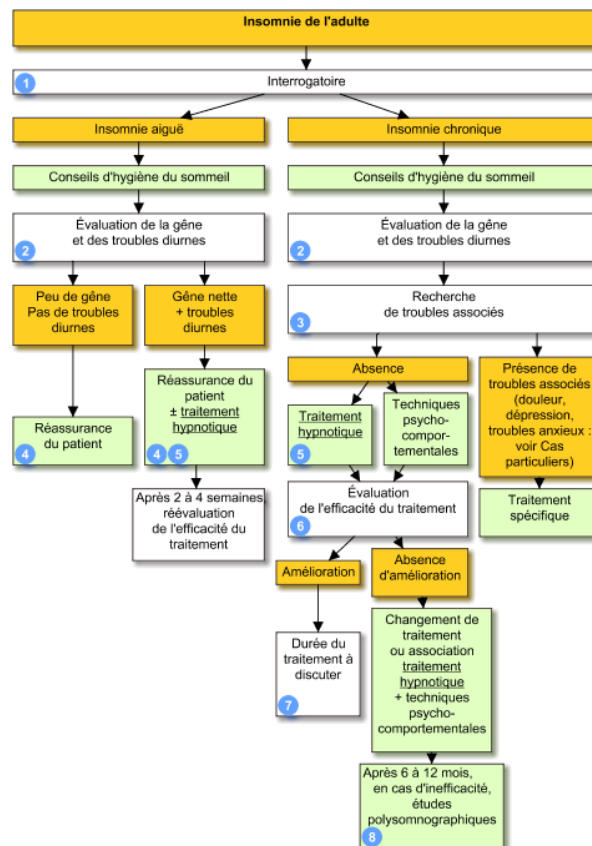


Figure 4 - Prise en charge de l'Insomnie chez l'adulte

Règles hygiéno-diététiques (14,16) :

- Horaires de coucher et de lever régulier
- Eviter les écrans dans l'heure précédent le coucher
- Pas de caféine, alcool ou nicotine en fin de journée
- Pas de sieste de plus de 1h et pas après 16h
- Pratiquer une activité physique régulière (à éviter en fin de journée)
- Température de la chambre aux alentours de 18°C
- Ne pas s'allonger dans le lit en dehors des périodes de sommeil

Si en dépit des mesures prises l'insomnie persiste, il pourra y avoir instauration d'un hypnotique. Si une benzodiazépines est choisie, la **dose minimale efficace** devra être recherchée et la durée du traitement ne devra pas excéder **28 jours**, non renouvelable. Le prescripteur devra informer le patient de la durée du traitement, des effets indésirables de celui-ci et mettre en place le processus d'arrêt.(14)

(2) Règles de délivrances

Lorsque le patient présente une ordonnance contenant des hypnotiques le pharmacien devra vérifier :

- La présence des mentions légales (Identification du prescripteur et du patient, posologie, durée du traitement)
- Que c'est une primo-dispensation : durée de traitement limitée à 4 semaines, non renouvelable
- Dépannage interdit même si présence sur le dossier pharmaceutique (17)(21)
- Le pharmacien devra rappeler les règles hygiéno-diététiques afin d'assurer une prise en charge complète du patient.

De plus, les effets indésirables tels que troubles de la mémoire, somnolence, chute, dépendance devront être rappelés au patient.(14)

(3) Bon usage

Le bon usage d'un hypnotique relève de la responsabilité du patient. Celui-ci devra faire en sorte d'appliquer les règles d'hygiènes de vie nécessaires et compatibles avec son mode de vie. De plus, le patient doit garder en mémoire qu'un hypnotique n'est pas un « traitement » curatif mais une aide temporaire. Il devra réévaluer avec son médecin le bénéfice de l'hypnotique et la nécessité de le continuer.

Par ailleurs, il est de notre devoir en tant que professionnels de santé (aussi bien pharmacien que médecin), de nous assurer de la bonne compréhension par le patient de son traitement et de la mise en place d'un suivi avec lui afin de mieux prendre en compte ses besoins et ses capacités d'adaptation.

(4) Arrêt du traitement

L'arrêt du traitement devra être évoqué avec le patient lors de la première prescription. L'arrêt se fait de manière progressive sur plusieurs semaines ou mois.(14) Il est impératif que les professionnels de santé encouragent le patient à diminuer sa consommation et félicitent la baisse même si celle-ci prend du temps.

Dans un premier temps, il conviendra d'évaluer la dépendance du patient, pour cela on pourra utiliser l'échelle ECAB (Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines) :

Échelle ECAB

Échelle ECAB		
Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »)		
Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez.		
Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire.		
Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.		
Nom du médicament concerné :		
	Vrai	Faux
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament...	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer.	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête.....	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin.....	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

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

Figure 5 - ECAB – HAS (22)

De plus, la réussite dépendra de la motivation du patient pour entreprendre un arrêt, d'un suivi régulier avec le prescripteur et d'encouragement de la part des professionnels de santé.(18)

Le patient devra être informé d'un risque de syndrome de sevrage, se traduisant par une insomnie rebond, des céphalées, des troubles digestifs, une irritabilité, ... Toutefois, en dépit des risques, si la diminution se fait de manière progressive, il est peu probable de ressentir le sevrage.(18)

C. Dangers des benzodiazépines

1. Addiction

(1) Définition

Addiction ou syndrome de dépendance :

« Ensemble de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'utilisation d'une substance psychoactive spécifique ou d'une catégorie de substances entraîne un désinvestissement progressif des autres activités.

La caractéristique essentielle du syndrome de dépendance consiste en un désir (souvent puissant, parfois compulsif) de boire de l'alcool, de fumer du tabac ou de prendre une autre substance psychoactive (y compris un médicament prescrit). Au cours des rechutes, c'est-à-dire après une période d'abstinence, le syndrome de dépendance peut se réinstaller beaucoup plus rapidement qu'initialement. [...]

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

Tolérance :

« Se caractérise par une diminution des effets produits par une même dose de drogue et donc une perte de sensibilité à la substance. L'utilisateur de drogues, pour ressentir les mêmes effets, doit consommer des doses de plus en plus fortes ou augmenter la fréquence des prises. »

OFDT (Observatoire Français des Drogues et des Toxicomanies)

Syndrome de sevrage :

« Ensemble de symptômes qui se regroupent de diverses manières et dont la gravité est variable ; ils surviennent lors d'un sevrage complet ou partiel d'une substance psychoactive consommée de façon répétée et habituellement prolongée ou massive. Le syndrome peut s'accompagner de signes de désordre physiologique. » OMS

Symptômes retrouvés avec les benzodiazépines : troubles du sommeil, insomnie, agitation, anxiété, anorexie, épisodes épileptiques, douleurs musculaires.(23)

(2) Caractérisation de l'addiction

Ils existent deux outils officiels qui permettent de déterminer l'addiction à une substance ou non.

La première est le DSM (Diagnostic and Statistical manual of Mental disorder) V^{ème} version, établie par l'American Psychiatric Association. Il est composé de 11 critères de diagnostics pour lesquels le patient indique si la proposition est vraie ou fausse pour lui. A l'issu du questionnaire et en fonction du nombre de phrase correspondant au patient, un score sera établi (allant de 0 à 11) et permettra de classer le niveau de dépendance de faible à sévère. (24)

Les 11 critères diagnostiques DSM-5	
Besoin impérieux et irrépessible de consommer la substance ou de jouer (craving)	<input type="checkbox"/>
Perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ou au jeu	<input type="checkbox"/>
Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu	<input type="checkbox"/>
Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ou au jeu	<input type="checkbox"/>
Augmentation de la tolérance au produit addictif	<input type="checkbox"/>
Présence d'un syndrome de sevrage, c'est-à-dire de l'ensemble des symptômes provoqués par l'arrêt brutal de la consommation ou du jeu	<input type="checkbox"/>
Incapacité de remplir des obligations importantes	<input type="checkbox"/>
Usage même lorsqu'il y a un risque physique	<input type="checkbox"/>
Problèmes personnels ou sociaux	<input type="checkbox"/>
Désir ou efforts persistants pour diminuer les doses ou l'activité	<input type="checkbox"/>
Activités réduites au profit de la consommation ou du jeu	<input type="checkbox"/>
Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques	<input type="checkbox"/>
2 à 3 critères : addiction faible 4 à 5 critères : addiction modérée Plus de 6 critères : addiction sévère	

Tableau 5 - Critères diagnostics DSM-5

Le deuxième outil a été créé par l’OMS, c’est le CIM-10 (Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé). Il fonctionne comme le DSM-5 à la différence qu’il ne comporte que 6 critères (contre 11 pour la version américaine). Un score sera également calculé mais celui-ci ne quantifiera pas le degré d’addiction, il indique si oui ou non la personne est addictive. (24)

Les 6 critères diagnostiques CIM 10	
Un désir puissant ou compulsif d’utiliser une substance psychoactive	<input type="checkbox"/>
Difficultés à contrôler l’utilisation de la substance (début ou interruption de la consommation ou niveaux d’utilisation)	<input type="checkbox"/>
Syndrome de sevrage physiologique quand le sujet diminue ou arrête la consommation d’une substance psychoactive, comme en témoignent la survenue d’un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou l’utilisation de la même substance (ou d’une substance apparentée) pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage	<input type="checkbox"/>
Mise en évidence d’une tolérance aux effets de la substance psychoactive : le sujet a besoin d’une quantité plus importante de la substance pour obtenir l’effet désiré	<input type="checkbox"/>
Abandon progressif d’autres sources de plaisir et d’intérêts au profit de l’utilisation de la substance psychoactive, et augmentation du temps passé à se procurer la substance, la consommer, ou récupérer de ses effets	<input type="checkbox"/>
Poursuite de la consommation de la substance malgré ces conséquences manifestement nocives. On doit s’efforcer de préciser si le sujet était au courant, ou s’il aurait dû être au courant, de la nature et de la gravité des conséquences nocives	<input type="checkbox"/>
<p>Au moins 3 propositions doivent avoir été présentes en même temps, au cours de l’année écoulée</p>	

Tableau 6 - Critères diagnostiques CIM 10

2. Risques d'un usage abusif

Il existe plusieurs formes d'usage abusifs : tout d'abord, il y a l'abus de type pharmacodépendant, l'usage détourné, ensuite nous retrouvons l'abus de type criminel à des fins de soumission chimique et pour finir les prescriptions hors AMM (Autorisation de Mise sur le Marché)(7).

(1) *Pharmacodépendance, usage détourné*

Nous retrouvons 6 benzodiazépines et apparentées majoritairement détournées au cours des années 2010 : oxazepam, bromazepam, alprazolam, diazepam, zopiclone et zolpidem.(7)

L'addiction aux benzodiazépines peut survenir de plusieurs manières : d'une part à cause d'une utilisation prolongée dans le temps due à des prescriptions trop longues, un mauvais suivi. D'autre part, lors d'utilisations récréatives répétées.

Lors d'usage détourné à des fins récréatives, les benzodiazépines peuvent être associées à d'autres substances telles que le cannabis, des opiacés ou encore de l'alcool.(25) Ces associations ont un effet synergique, impliquant un plus grand risque d'effets secondaires ou d'overdose. L'utilisation concomitante d'autre substance peut être aussi pour s'affranchir des effets secondaires : utiliser un psychostimulant (cocaïne) pour éviter la somnolence par exemple.

Mis à part le problème de santé publique évident, l'addiction aux benzodiazépines entraîne la mise en circulation de fausse ordonnance et le développement du marché noir.

Nous pouvons retrouver sur internet de nombreux témoignages d'utilisateurs : que ce soient leurs mauvaises expériences, des conseils d'utilisations ou même de préparations afin d'avoir le meilleur « trip ».

Témoignages :

Auteur	Substance	Expérience
BigC, 17 ans(26)	Alprazolam 3 mg 1 prise vo	<p>Mon corps semblé lent, engourdi et le plus important : mon anxiété avait disparu. La journée a filé et je ne me souviens pas ce que je racontais aux personnes rencontrées ce jour-là.</p> <p>Ma sociabilité était absolument géniale, cela m'a fait réaliser à quelle point cette drogue peut être merveilleuse. Quand la journée s'est terminée, je me suis senti étourdi. Les benzos sont sans appel une drogue qui te mange des heures de ta journée alors que tu as l'impression que ça n'a duré que quelques minutes.</p>
Augur (27)	Diazepam 10mg 1 prise vo	<p>Il est devenu difficile de garder mes yeux ouverts mais je ne ressentais pas le besoin de dormir, même si j'aurais pu facilement si je fermais totalement les yeux. Le sentiment de relaxation fut total quand mes muscles ont commencé à se détendre, les mouvements sont devenus de plus en plus difficiles. Quand je suis allé au lit, cela m'a demandé beaucoup d'énergie pour me déplacer et mes jambes semblaient plus faible que d'habitude. L'euphorie que j'ai ressentie n'était pas aussi forte qu'avec les opiacés et je n'ai ressentie aucune apathie. Je ne me souviens pas avoir rêvé.</p>
	Diazepam 10mg 1 prise sublinguale	<p>L'expérience était similaire à la prise orale, toutefois l'effet est arrivé plus vite et l'effet plus fort.</p>
	Diazepam 30mg 1 prise rectale	<p>Selon les fabricants du Valium, 40mg est le dosage maximum recommandé et uniquement pour traiter les crises convulsives ou autre. Toutefois, j'étais tenté par cette administration rectale où 5mg correspond à un 15mg en vo. Il était possible qu'un si haut dosage induise un coma et une profonde dépression respiratoire. Mais, sans information précise sur le net, j'ai décidé de sauter le pas au nom de la découverte. Je me suis assuré d'avoir une personne sobre avec moi tout du long. [...] L'effet est arrivé, le même sentiment que j'ai expérimenté avec la dose de 5mg en rectale mais en beaucoup plus intense. C'était comme la différence entre une masseuse maigrichonne et inexpérimenté et un masseur suédois musclé avec beaucoup d'expérience. L'heure suivante je l'ai passé devant un documentaire, souriant stupidement, ricanant de temps en temps et en me tortillant avec plaisir. [...] Le pic est arrivé en moi comme un TGV et je me suis étiré en gémissant d'extase. [...]</p>

Tableau 7 - Témoignages et conseils de défonce aux bzd

(2) Usage criminel, soumission chimique

Soumission chimique : « administration à des fins criminelles ou délictuelles d'une substance psychoactive à l'insu de la victime ». ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé)

Dans les cas de soumission chimique on retrouve majoritairement les benzodiazépines (entre 40 et 60% des cas selon les années). Les molécules les plus utilisées sont le zolpidem et le bromazepam.(7)

Nous verrons dans la partie « Bilan des actions sanitaires » p38 l'histoire du Rohypnol®

(3) Prescription hors AMM

La prescription hors-AMM est le fil conducteur de ma thèse. En effet, en tant que professionnel de santé on ne peut pas contrôler tous les risques d'usage abusif de la part des patients, en revanche nous pouvons respecter la loi afin de limiter ces détournements. Comme vu précédemment, il existe des cas d'abus liés à une pharmacodépendance sans visée récréative : c'est ce qu'induisent les prescriptions non conformes. En effet, si la réglementation était respectée et que les professionnels de santé travaillaient de concert, de nombreux cas de pharmacodépendance pourraient être évité.

(4) Effets sur le long terme

Les patients ayant des prescriptions hors-normes de benzodiazépines peuvent ressentir sur le long terme des effets indésirables graves tels que : (7)

- Des affections du système nerveux avec somnolence, comas, convulsions dans 23 % des cas.
- Des affections psychiatriques avec confusions dans 12 à 17% des cas
- Des chutes : surtout chez les personnes âgées

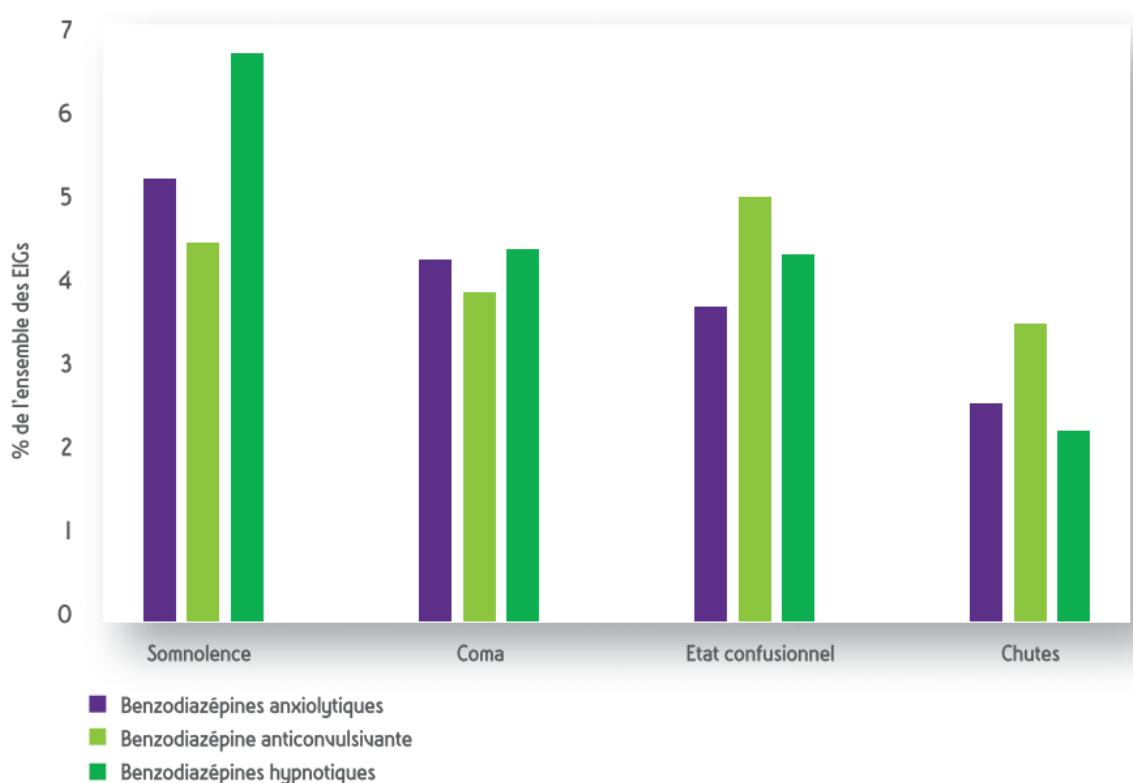


Figure 6 - Principaux effets indésirables graves rapportés pour chaque classe de bzd

Personne âgée : « personne de 65 ans et plus ». HAS

(5) Augmentation des risques chez la personne âgée

La consommation de benzodiazépine chez la personne âgée est de plus en plus controversée. En effet, avec l'âge le corps subit des modifications physiologiques importantes (baisse fonction rénale par exemple), il y a une apparition de comorbidités (hypertension artérielle, diabète, ...) entraînant une polymédication du sujet âgé. Tous ces facteurs entraînent une accumulation des métabolites actifs des benzodiazépines, augmentant de surcroît les risques de surdosage, notamment avec les molécules à demi-vie longue. (14)

Chez le sujet âgé on retrouvera les effets indésirables suivants plus fréquemment : chute, perte mémoire et déclin cognitif. (14)

En outre, plusieurs études ont montré une relation de cause à effet entre les benzodiazépines de longue durée d'action et certaines démences chez les personnes âgées.(7)

Auteur (population d'étude)	Schéma d'étude (durée du suivi)	Effectif (âge)	Journal
Association positive			
Lagnaoui et al. 2002 [24] <i>(cohorte PAQUID, France)</i>	cas-témoins (8 ans)	3669 (≥65 ans)	Journal of Clinical Epidemiology
Wu et al. 2009 [25] <i>(NHIRD, Taiwan)</i>	cas-témoins (8 ans)	5405 (≥45 ans)	American Journal of Geriatric Psychiatry
Wu et al. 2011 [26] <i>(NHIRD, Taiwan)</i>	cas-témoins (11 ans)	25 140 (≥45 ans)	American Journal of Geriatric Psychiatry
Gallacher et al. 2011 [27] <i>(cohorte Caerphilly, Pays de Galles)</i>	cas-témoins (22 ans)	1134 hommes (≥65 ans)	Journal of Epidemiology & Community Health
Billioti de Gage et al. 2012 [17] <i>(cohorte PAQUID, France)</i>	cohorte (15 ans)	1063 (≥65 ans)	British Medical Journal
Billioti de Gage et al. 2014 [18] <i>(RAMQ, Québec)</i>	cas-témoins (10 ans)	8980 (≥65 ans)	British Medical Journal
Shash et al. 2016 [19] <i>(cohorte 3 Cités, France)</i>	cohorte (11 ans)	8240 (≥65 ans)	Alzheimer's & Dementia
Gomm et al. 2016 [20] <i>(données de l'assurance maladie, Allemagne)</i>	cohorte (5 ans)	105 725 (≥60 ans)	Journal of Alzheimer's Disease
Absence d'association			
Imfeld et al. 2015 [22] <i>(CPRD, UK)</i>	cas-témoins (18 ans)	33 646 (≥65 ans)	Drug Safety
Gray et al. 2016 [21] <i>(cohorte ACT, Etats-Unis)</i>	cohorte (11 ans)	3434 (≥65 ans)	British Medical Journal
Etudes non concluantes (problèmes méthodologiques majeurs)			
Fastbom et al. 1998 [28] <i>(cohorte Kungsholmen, Suède)</i>	cohorte (3 ans)	242 (≥75 ans)	Alzheimer Disease & Associated Disorders <i>Note : introduction d'anciens consommateurs de BZDs dans le groupe de référence</i>
Lagnaoui et al. 2009 [29] <i>(RAMQ, Québec)</i>	cas-témoins (5 ans)	510 femmes (≥65 ans)	Age and Ageing <i>Note : démence non recherchée indépendamment du déclin cognitif</i>
Chen et al. 2012 [30] <i>(NHIRD, Taiwan)</i>	cohorte (3 ans)	34 158 (≥50 ans)	Plos One <i>Note : BZDs hypnotiques uniquement et effet non évalué indépendamment de l'insomnie</i>

BZDs : benzodiazépines
 NHIRD : National Health Insurance Research Database
 RAMQ : Régie de l'Assurance Maladie du Québec
 CPRD : Clinical Practice Research Datalink
 ACT: Adult Changes in Thought

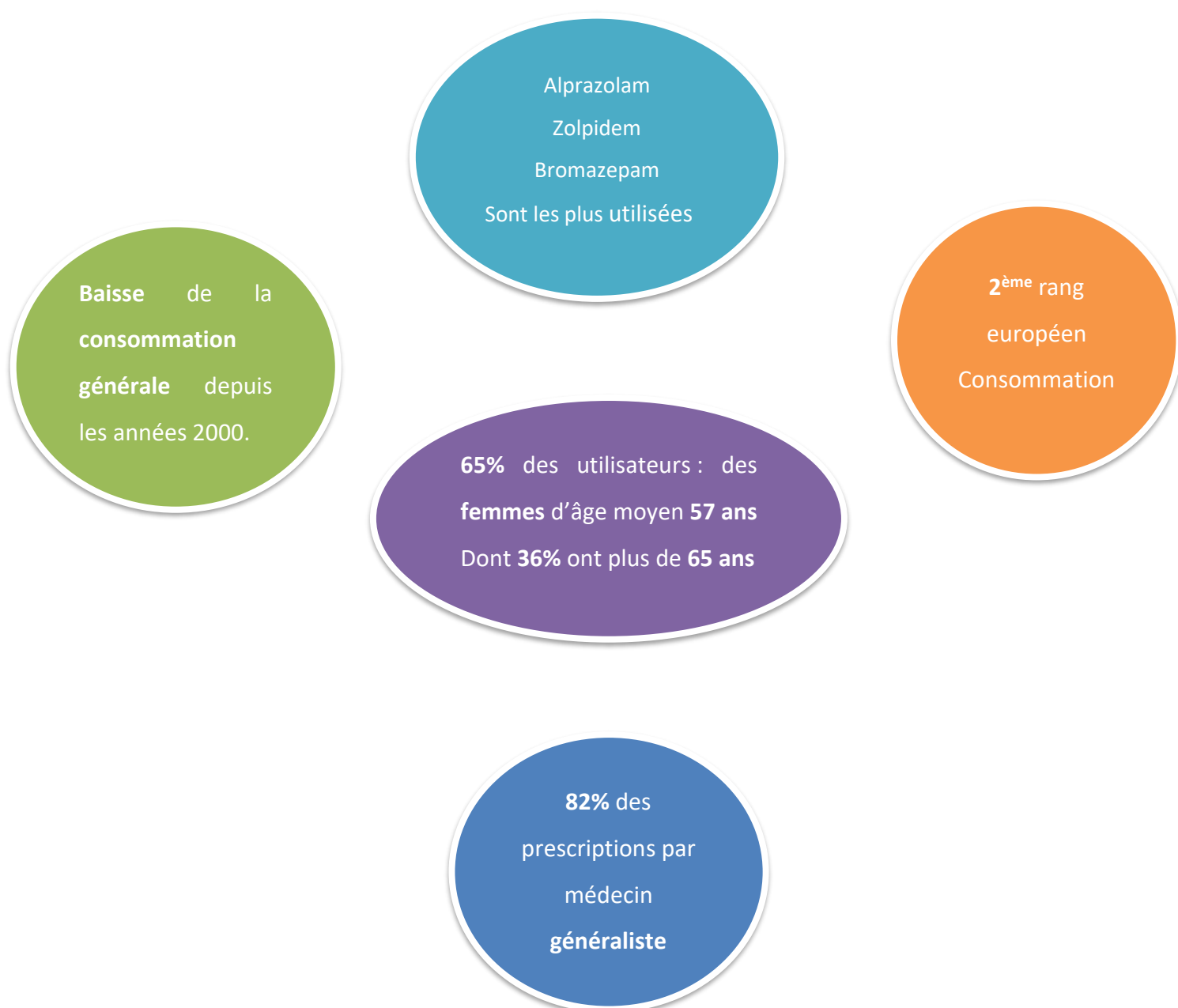
Figure 7 - Principales études sur l'association entre benzodiazépines et démence

D. Problème de santé publique

1. Rapport de 2017 de l'ANSM : Etats des lieux de la consommation des benzodiazépines en France

Dans son rapport d'avril 2017, L'ANSM fait un état des lieux de la consommation des benzodiazépines dans lequel elle compare les résultats obtenus à son précédent rapport, paru en 2012, afin d'obtenir une tendance.

Chiffres clefs



Population et utilisation

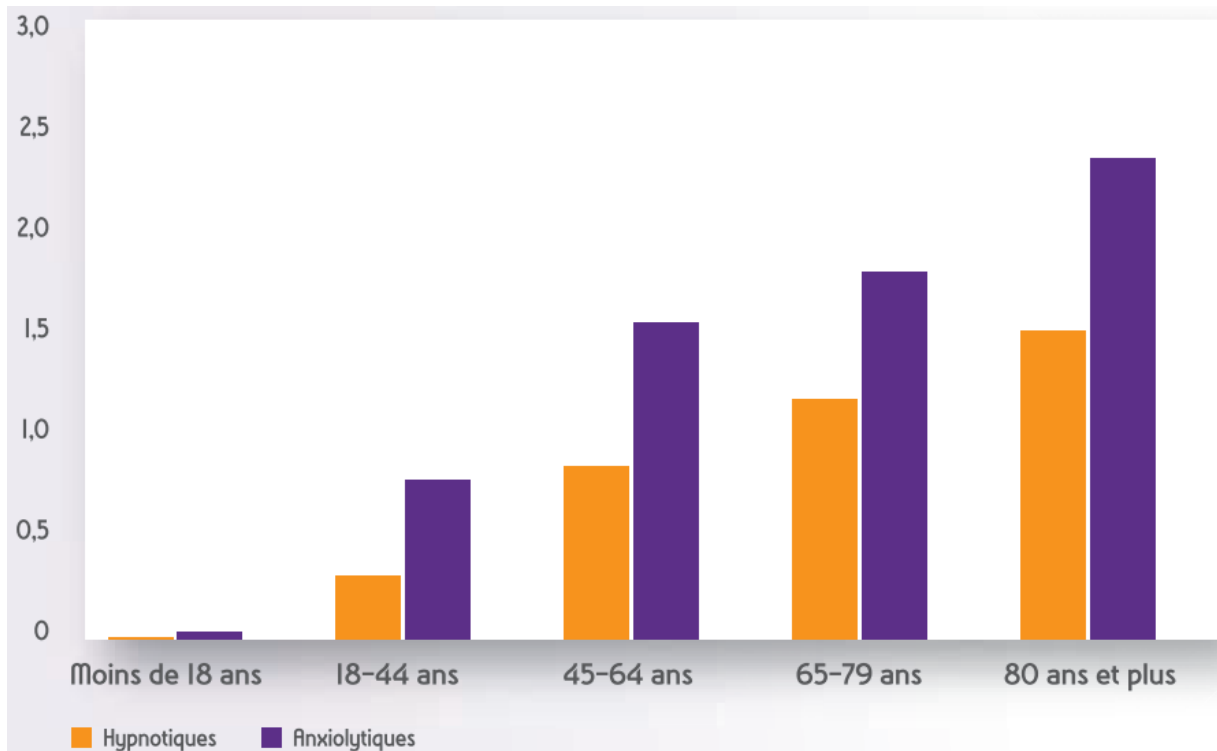


Figure 8 - Prévalence d'utilisation de benzodiazépine anxiolytique ou hypnotique selon l'âge en France en 2015

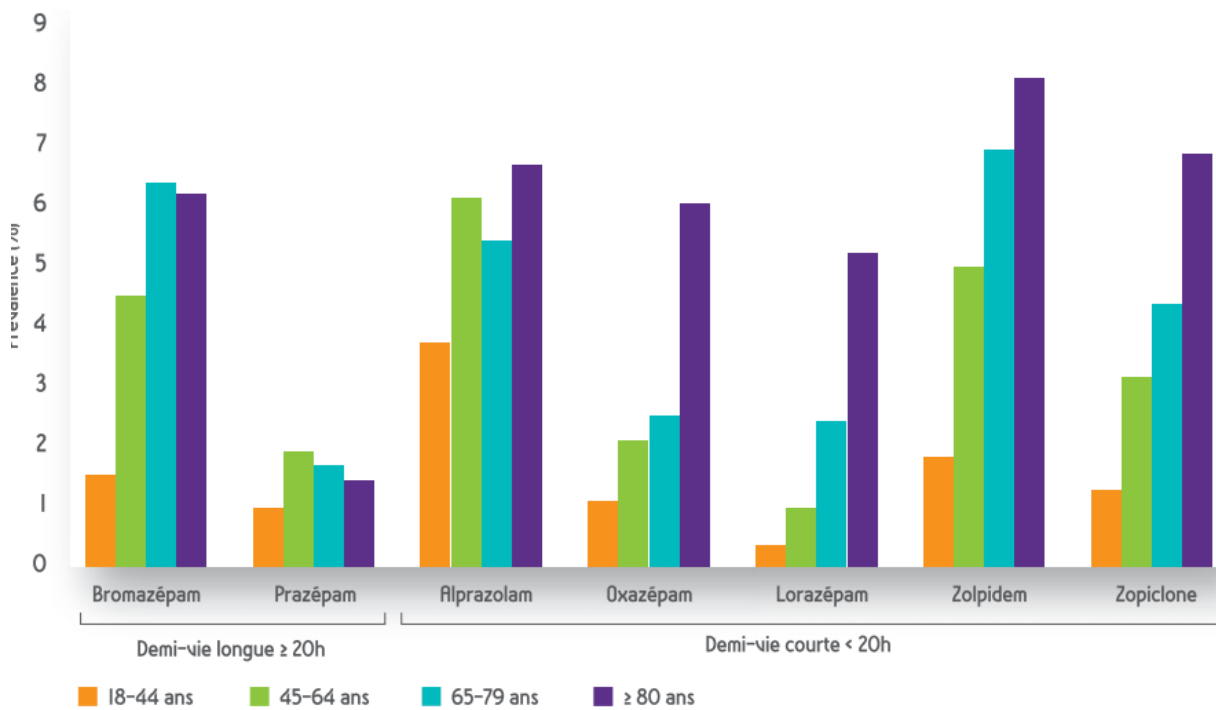


Figure 9 - Prévalence des benzodiazépines anxiolytique ou hypnotique Les plus fréquemment utilisées selon l'âge (> 18 ans) en France en 2015

Ces deux graphiques mettent en évidence que la prévalence d'utilisation de benzodiazépines (quel que soit l'utilisation) augmente avec l'âge et est majoritaire chez la personne âgée. Or nous avons vu précédemment, que le risque d'effets indésirables graves augmentait avec l'âge. Il y a donc un gros problème d'utilisation des benzodiazépines.

Répartitions des indications

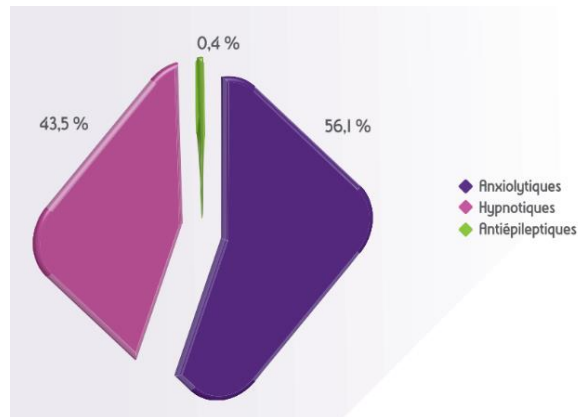


Figure 10 - Répartition des indications de benzodiazépines en 2015

Sur cette figure, nous pouvons observer que la prescription des benzodiazépines anxiolytiques est majoritaire, suivit de près par les hypnotiques, tandis que les benzodiazépines à visée antiépileptique ne représentent qu'une faible part d'utilisation des benzodiazépines.

Evolution de la consommation de benzodiazépine au cours du siècle

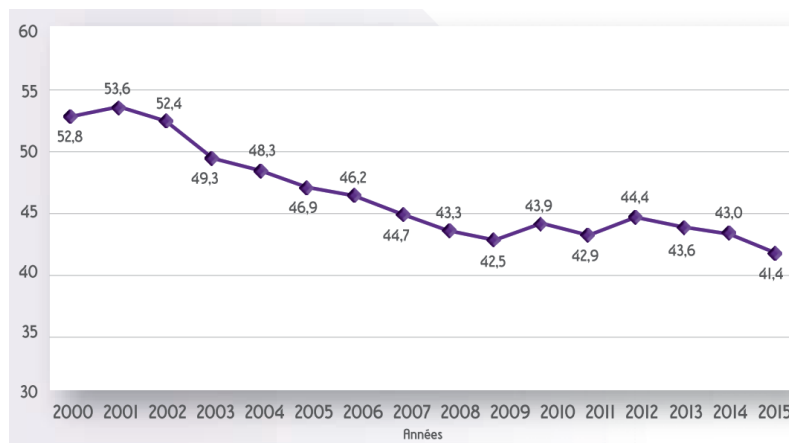


Figure 11 - Consommation des benzodiazépines anxiolytiques de 2000 à 2015 (DDJ/1000hab/j)

Depuis le début du siècle, nous pouvons observer une diminution de la consommation des benzodiazépines anxiolytiques en France. Cette diminution peut être expliquée par un

renforcement progressif de la réglementation et d'un changement de la façon de prescrire. Il montre surtout une diminution de la consommation des benzodiazépines en générale depuis les années 2000, nuancée par une initiation de traitement sur une trop longue durée malgré les recommandations.

En effet, 14 à 15% des nouveaux utilisateurs de benzodiazépine avaient eu une prescription non conforme aux recommandations pour une première utilisation.

Lors de l'année 2015, selon l'assurance maladie, le nombre médian de remboursement annuel de benzodiazépine était le suivant :

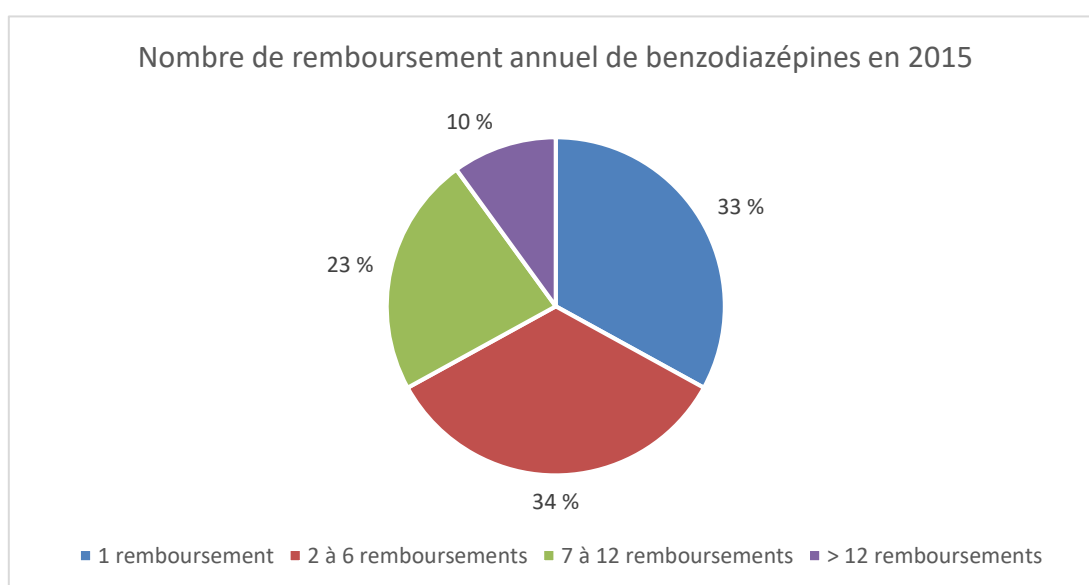


Figure 12 – Nombre de remboursement annuel de bzd en 2015

2. Actions sanitaires mises en place

Depuis plusieurs années, des actions sanitaires sont mises en place pour sécuriser l'utilisation des benzodiazépines.

(1) Modification des RCP

En 2004, les RCP de toutes les benzodiazépines ont été mis à jour avec l'ajout du risque de pharmacodépendance.(7)

En 2005, création de la classification du niveau de somnolence d'une molécule et apposition du pictogramme correspondant sur l'emballage.



Tableau 8 - Pictogramme niveau somnolence des médicaments

Les benzodiazépines étaient initialement réparties entre le niveau 2 et 3 puis, en 2017, elles sont toutes classées au niveau 3. (6)(28)

De plus, un des effets indésirables majeur des benzodiazépines est la somnolence diurne, la diminution du temps de réaction et une diminution de la vigilance. Pour les personnes devant conduire ou manipuler des machines durant la journée, la prise de benzodiazépine peut se révéler dangereuse. Par exemple, pour parler d'un drame récent, lors de l'accident de Millas, où un bus d'enfant a percuté un train et fait 6 morts, la conductrice du bus prenait du zopiclone (un assimilé aux benzodiazépines). Le vrai problème, selon moi et qui concerne directement cette thèse, est le fait que la conductrice consommait du zopiclone depuis plus de 7 ans alors que sa prescription est limitée à 28 jours. Cet exemple met en lumière un des réels problèmes concernant les benzodiazépines : des durées de consommation bien trop longue et totalement hors-AMM.

Par ailleurs, la prise de benzodiazépine quel que soit le motif, augmente de 60 à 80% le risque d'accident de la route (7). L'étude CESIR-A, qui a été mise en place pour connaître le lien épidémiologique entre les médicaments et les accidents de la route, montre que la consommation de benzodiazépine est un facteur de risque d'accident de la route. Ce risque

est d'autant plus grand que le début de consommation est récent (mise en évidence du phénomène de tolérance).(29)

(2) Mesures d'aide à la prescription

Un autre moyen mis en place pour lutter contre la mauvaise utilisation des benzodiazépines, a été de mettre à disposition des professionnels de santé par l'HAS, des fiches d'informations concernant les modalités de prescriptions ou d'arrêts des benzodiazépines.(13)(8)(18)

L'assurance maladie a mis en place des mesures pour inciter les médecins à mieux prescrire : afin de les voir appliquer, ces mesures font parties de la rémunération sur objectif de santé publique (ROSP) en 2011. L'objectif des patients de plus de 65 ans traités par benzodiazépines doit être inférieurs à 5%, les prescriptions d'hypnotiques ne doivent pas dépasser 28 jours et les anxiolytiques 12 semaines.(7)

(3) Mesures restrictives de prescription et de délivrance

Nous prendrons 2 exemples de benzodiazépines surconsommées ou détournées dont les restrictions d'utilisations et de prescriptions ont eu un impact majeur sur la santé et la sécurité du patient.

Flunitrazepam (Rohypnol®)

Le flunitrazepam a obtenu son AMM en 1984 avec les indications suivantes : troubles sévères du sommeil en cas d'insomnie occasionnelle ou transitoire. La durée de traitement ne devra pas excéder 4 semaines, cette durée comprenant la durée de diminution de dose.

Le flunitrazepam a longtemps été détourné d'une part dans un but récréatif, une expression était même courante chez les toxicomanes consommateurs de flunitrazepam : « être en roche », un comprimé étant une roche. Et d'autre part, dans un but de soumission chimique, elle fait partie des drogues du viol. En effet, les symptômes du surdosage sont une somnolence, une ataxie et une dysarthrie, sans oublier une absence de réflexe, une hypotonie ou un coma. Sans mélange (alcool par exemple), un surdosage en flunitrazepam est rarement mortel. Toutefois, les effets durent assez longtemps pour abuser d'une personne sans qu'elle

puisse se défendre ni même s'en souvenir. En effet, le flunitrazepam étant une benzodiazépines elle entraîne, à forte dose, une amnésie forte transitoire.

De plus, ses propriétés pharmacocinétiques sont parfaites pour les criminelles car le flunitrazepam est rapidement absorbé après son administration (demi-vie de distribution de 3h, effet dose dépendant) et son élimination est assez longue pour pouvoir abuser de la personne (demi-vie d'élimination de 16 à 35h). (30)

Les premières révisions de son mode de prescription et de délivrance n'ont commencé qu'en 2001.

Mesures mises en place (7) (31) :

- Prescription sur ordonnance sécurisée pour maximum 14 jours
- Délivrance hebdomadaire sauf mention « délivrable en une seule fois »
- 24h de délai pour présenter l'ordonnance et l'obtenir dans sa totalité
- Ajout d'un colorant bleu chimique pour limiter le risque de soumission.

On ne peut pas dire que ces mesures de prévention ont vraiment été efficace car son usage, très détourné, a finalement conduit à son arrêt de commercialisation le 19 avril 2013 (32).

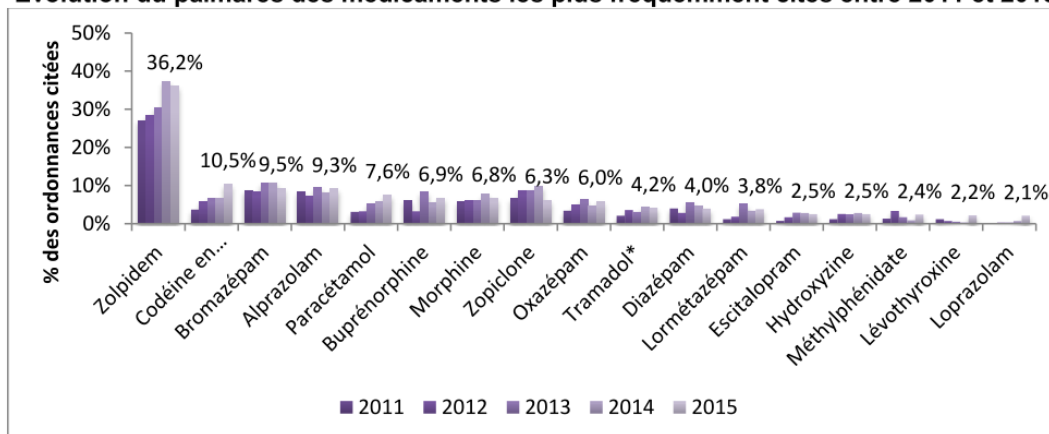
Zolpidem

Le zolpidem est un apparenté aux benzodiazépines et est indiqué dans le traitement des insomnies transitoires et occasionnelles, sur le court terme.

Cette molécule a montré deux types d'abus : un phénomène de pharmacodépendance d'une part et un abus de type récréatif(7).

L'enquête OSIAP de 2015 montre que le Zolpidem est le médicament le plus cité, suivi de près par le bromazepam et l'alprazolam.

Evolution du palmarès des médicaments les plus fréquemment cités entre 2011 et 2015



*Les spécialités contenant du tramadol (tramadol et tramadol en association au paracétamol) ont été regroupées ensemble

Figure 13 - Molécules cités dans les OSIAP entre 2011-2015

Nous remarquons que le pourcentage des ordonnances falsifiées contenant du zolpidem augmente entre 2011 et 2015 et est largement supérieur aux autres molécules citées. De plus, l'enquête révèle que le zolpidem fait partit des 15 molécules les plus détournées en 2015.(33)

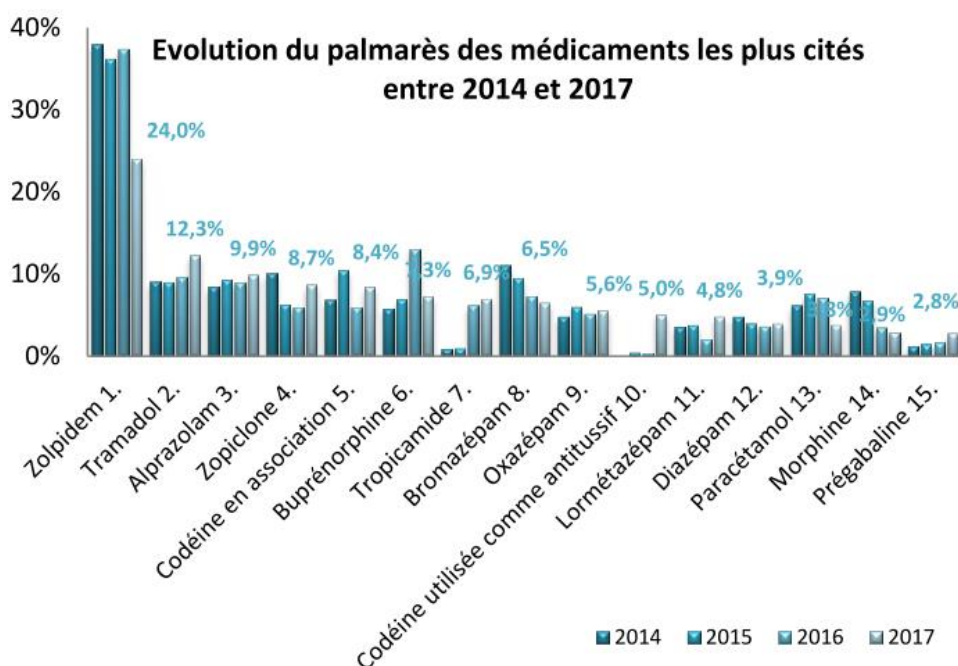


Figure 14 - Evolution des médicaments cités entre 2014 et 2017 dans les OSIAP

On remarque qu'en 2017, le pourcentage de zolpidem a diminué par rapport aux années précédentes (bien qu'il reste en première place)(34). Cette diminution est directement corrélée au changement de réglementation de prescription qui place le zolpidem comme un assimilé stupéfiant : prescription sur ordonnance sécurisée en toute lettre, chevauchement interdit mais pas de délai de carence de 3 jours.

Nous n'avons pas les résultats des OSIAP de 2018, mais dans la pratique au quotidien nous pouvons remarquer une diminution de la prescription de zolpidem. En outre, le zolpidem étant moins prescrit il a été remplacé par d'autres médicaments, cela n'a pas forcément entraîné un arrêt d'hypnotique. En effet, on remarque une croissance des prescriptions de zopiclone, autre assimilé aux benzodiazépines.

(4) Bilan des actions sanitaires

Dans son état des lieux de la consommation des benzodiazépines de 2017, l'ANSM observe une diminution faible de la consommation sur 3 ans, suite à la prise de ces mesures. Ces actions doivent être encouragées mais fort de constatation, ne sont pas suffisantes. Comme évoqué précédemment avec le flunitrazépam, la seule façon pour réduire le détournement ou l'abus de ces substances est le retrait du marché. Sans en arriver à des mesures aussi drastiques, il y a encore des champs d'actions à envisager, notamment l'éducation du patient et sa mise au centre de son traitement et de sa pathologie. Nous verrons plus loin (p60 B. Quelles alternatives peut-on trouver ?) quelles alternatives et quelles pistes d'améliorations nous pouvons envisager.

IV. Utilisation des benzodiazépines au Vietnam

J'ai choisi de faire une comparaison avec le Vietnam car j'ai effectué mon stage hospitalo-universitaire de 5^{ème} année à Ho Chi Minh Ville (HCMV). Les pratiques Vietnamiennes et Françaises sont éloignées dans de nombreux domaines tels que l'organisation du système de santé publique, les pratiques médicales et holistiques et notamment au niveau de l'utilisation des benzodiazépines.

A. Hôpital Trung Vuong (35)

L'hôpital Trung Vuong à HCMV a été inauguré en 1964. Au début c'était un hôpital spécialisé dans la pédiatrie et l'obstétrique pour les femmes et enfants des soldats de l'ancien régime communiste. Le développement de l'hôpital s'est fait progressivement avec la libération du sud du Vietnam.

En 2003, l'hôpital Trung Vuong est devenu un hôpital général de première classe, c'est-à-dire un établissement important pour le système de santé de la ville, ce qui a permis l'allocation de nouveau fond d'investissement et ainsi de moderniser ses installations techniques et diversifier ses activités.

Depuis sa création le nombre de lit disponible a été multiplié par 2.5, passant de 285 à 700. Par ailleurs, le nombre d'employé et fonctionnaire a été multiplié par 8 (964 employés et fonctionnaires en 2014).

L'hôpital Trung Vuong se situe dans un quartier pauvre de la ville. Nous avons été reçus par le Dr Nghia HUU N'GUYEN, endocrinologue.

Le département d'endocrinologie comporte 55 lits, 9 médecins pour 90 patients hospitalisés environs (plus une centaine de consultations externes par jour) et 17 infirmières.



Figure 15 - Hôpital Trung Vuong Ho Chi Minh Ville - Google maps



Figure 16 - Service de ⁴⁰endocrinologie

B. Système de santé au Vietnam

1. Organisation de l'offre de soin

Au Vietnam comme en France, il existe des hôpitaux publics et des cliniques privées : en France nous retrouvons la même qualité de soins entre hôpital et clinique, les mêmes conditions d'hygiène et les mêmes techniques de soins. Au Vietnam, la différence entre clinique et hôpital est flagrante, comme deux mondes opposés. Nous allons voir plus en détail le système de santé Vietnamien, le système Français étant mieux connu.

Quelques chiffres de la banque mondiale : en 2016 l'espérance de vie au Vietnam est de 76 ans contre 82 ans pour la France. La mortalité infantile était de 21.6 ‰ contre 3.9 ‰ pour la France.

Le système de santé est organisé sur un modèle pyramidal et décentralisé (Figure 17)
(36)

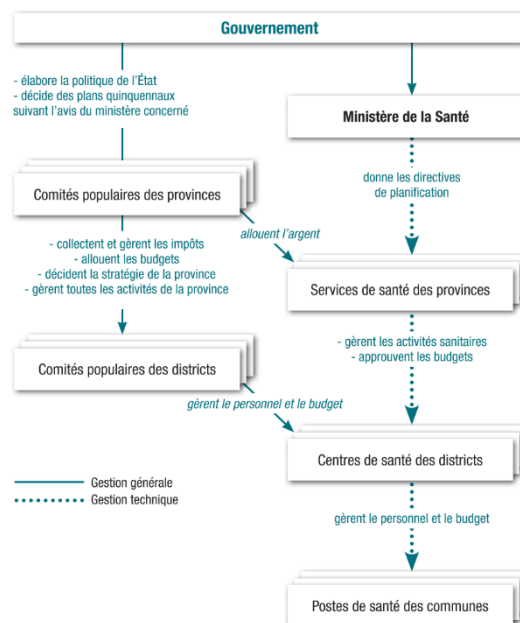


Figure 17 - Système de santé Vietnamien, flux décisionnels - Pr Thanh Nguyen

(1) Assurance Maladie

En 2013, 32% de la population n'était pas couverte par l'assurance maladie(36). Ceci s'explique car il existe de grande disparité au sein du pays. En effet, 68% de la population est rurale, dans des zones souvent difficiles d'accès.

- La souscription à l'assurance maladie est obligatoire pour les salariés (environ 3% du salaire dont 2% pris en charge par le patron) mais reste facultative pour le reste de la population.
- Pour un patient de plus de 80 ans, un enfant de moins de 6 ans, les personnes sans ressources, les ethnies minoritaires et les vétérans la prise en charge est de 100%.
- Pour les autres, ils doivent payer entre 2 et 20% du montant de l'ordonnance ou de l'acte de soin.
 - Le montant variant en fonction de l'assurance à laquelle le patient a souscrit.
 - Les assurances sont privées, très chères et peu accessibles.

(2) Clinique privée

Dans le secteur privé les cliniques sont souvent des centres de soins internationaux (Hôpital franco-vietnamien, Centre Médical International, Columbia International, Institut Pasteur).

Ces cliniques sont à la pointe de la technologie et de la modernité. Elles attirent une patientèle aisée (vietnamienne et internationale), par exemple, il y a de nombreuses caisses de paiements pour les personnes qui payent leur prestation directement. Les praticiens sont de nationalités diverses et les autochtones ont souvent effectué une partie de leur formation à l'étranger. (37)

L'hygiène dans les cliniques est au même niveau que dans les hôpitaux européens : nettoyage quotidien et intensif des chambres, couloirs, mise à disposition de gel désinfectants dans les salles d'attentes, ...

En pratique, le personnel hospitalier ne respecte pas scrupuleusement ces règles d'hygiène. Toutefois nous verrons qu'à l'Hôpital public ces mesures sont quasiment inexistantes.

Le prix des consultations varie en fonction de l'origine du patient (Vietnamienne ou non) et de l'assurance du patient : plus un patient a une bonne assurance plus le prix sera élevé. Par ailleurs, la différence de tarif entre le privé et le public est démesurée (jusqu'à 30 fois plus chère dans le privé).(37)

(3) Hôpital public

Comme dit précédemment, l'hôpital Trung vuong est un hôpital public, ce qui a permis d'observer directement les conditions de soins, qui sont bien différentes de l'hôpital privé qui se rapproche plus de nos hôpitaux.

Afin de mieux comparer les deux types de structures nous reprendrons la trame de la partie sur la Clinique privée.

Le personnel et les patients à l'hôpital publique sont tous vietnamiens.

Les hôpitaux publics possèdent de la technologie de pointe selon les budgets alloués mais cela concerne surtout ceux des grandes villes comme HCMV ou Hanoï et ceux de classe¹ élevée. Par ailleurs, il n'existe pas de caisse un peu partout dans l'hôpital, les patients ne règlent qu'une seule fois, à la fin de leur consultation ou lors du retrait des médicaments.

Les conditions d'hygiène sont les gros points noirs de ces hôpitaux, en effet, le ménage n'est pas fait quotidiennement, le port de gant ou le lavage des mains n'est pas une mesure courante non plus.

Trois situations ont particulièrement été marquantes lors du stage : la première c'est à la maternité où une chambre d'environ 20 m² accueillait 6 femmes avec leur bébé, les enfants n'avaient pas de berceaux et dormaient dans le lit de leur mère, le nombre de visiteurs n'était pas limité par chambre, nous pouvions nous retrouver à 15 personnes les uns sur les autres ; de plus, il n'y avait aucun protocole d'hygiène particulier avant de rendre visite aux nouveaux nés.

¹ Les hôpitaux publics sont classés par le gouvernement sur de nombreux critères comme la qualité des soins, l'accueil aux urgences, ...

La deuxième situation concerne le service de pneumologie : les malades étaient dans une grande salle (pas de chambre personnelle), tous, de toute évidence, avec une fragilité pulmonaire réelle et dans cette salle, un ou deux patients hospitalisés pour une tuberculose ; il n'y avait aucune précaution par rapport à ces patients, pas de masque, pas d'isolation.

La troisième situation était le bloc opératoire : le port de tenu de bloc était obligatoire mais à part cela, aucune aseptic. J'ai bien trouvé un grand lavabo, cassé, des gels hydroalcooliques, vides ; les toilettes des médecins étaient dans un état lamentable, avec de l'urine au sol, une odeur nauséabonde, une chasse d'eau cassée ; un lavabo était présent mais pas de savon. De plus, les portes des salles opératoires sont en permanences ouvertes sur les couloirs et les unes avec les autres ; le ménage n'est pas fait entre chaque patient, et certain instrument sont réutilisés sans stérilisation préalable, tout comme la table d'opération. C'est pourquoi, il est évoqué plus haut ((2) Clinique privé) que même si elles ne sont pas totalement respectées, les règles d'hygiènes à l'hôpital privé sont bien plus strictes et sécurisantes.

En outre, le service d'endocrinologie, situé au rez-de-chaussée (Figure 16), n'a pas de porte ni de fenêtre, permettant aux rats, cafard et autres petits animaux et insectes de rentrer librement (Figure 18 - Chambre en rez-de-chaussée du service d'endocrinologie Figure 19 - Hall principal du service d'endocrinologie. De plus, il n'y a pas de toit au centre du bâtiment mais un grand arbre, c'est très joli, paisible mais pas hygiénique, rappelons que le Vietnam subit des moussons pendant 6 mois de l'année.

Dans certains hôpitaux publics ont retrouve l'entrée du bloc dans le garage à scooter (37).



Figure 18 - Chambre en rez-de-chaussée du service d'endocrinologie

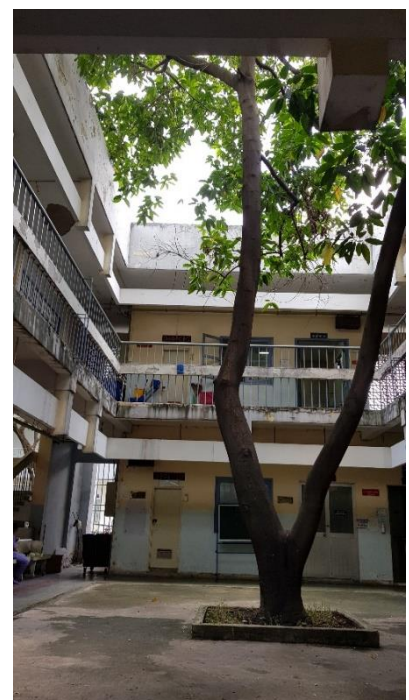


Figure 19 - Hall principal du service d'endocrinologie

2. Prescription

Les ordonnances sont établies pour une durée allant de 1 à 3 semaines de traitement par un médecin ; la durée de prescription est liée à la pathologie : aiguë ou chronique. Les rendez-vous avec le médecin sont donc réguliers.

Par ailleurs, au Vietnam il n'existe pas de médecin en ville, ils exercent uniquement à l'hôpital, dispensaire ou en clinique.

3. Bilan biologique

Les patients devant effectuer un bilan biologique doivent le faire à l'hôpital car il n'existe pas de laboratoire de ville non plus.

Le patient se présente au laboratoire de l'hôpital environ une demi-journée avant son rendez-vous avec le médecin pour faire le ou les prélèvements. Dans un premier temps, il attend d'être pris en charge par le biologiste puis il patiente pour ressortir du laboratoire avec ses résultats.

C'est un processus chronophage pour le patient mais les vietnamiens, en comparaison des français, vont à l'hôpital uniquement quand leur état de santé ne leur permet plus de se soigner avec la médecine traditionnelle et savent bien que les prises en charges peuvent être longues. De plus, ils sont beaucoup plus tolérants à l'attente et moins récalcitrants que bon nombre de patient français.



Figure 20 - Laboratoire d'analyse de l'hôpital Trung Vuong

4. L'ordonnance

Comme en France, l'ordonnance est un document personnel permettant la délivrance de médicament.

Toutefois celle-ci possède quelques différences :

- Un code barre qui est l'équivalent du numéro de patient que l'on a dans nos hôpitaux. Il permet de retrouver tout le dossier du patient si on le scanne à un poste informatique.
- La présence de quelques lignes qui récapitulent l'historique récent de la maladie du patient. C'est utile au pharmacien car cela lui permet de connaître le contexte pathologique du patient et ainsi de vérifier la pertinence de la prescription en relation avec les différents traitements que le patient pourrait avoir.
- La durée maximale de validité :
 - Maximum 3 semaines
 - Non renouvelable

L'ordonnance

Identification de l'hôpital

Code barre unique pour chaque patient

Nom, Prénom et adresse du patient

Historique de la maladie avec les dernières valeurs biologiques pertinentes

Médicaments prescrits en princeps et nom générique + posologie + nombre de jours par médicaments

Nombre de spécialité prescrites

Identification du patient

Date

Nom, Prénom et signature du médecin

SỞ Y TẾ TP. HỒ CHÍ MINH
BỆNH VIỆN TRUNG VƯƠNG
256 Lý Thường Kiệt, P.14, Q.10
ĐT: (028)54484949-38056744
Website: bvttrungvuong.vn
Đăng ký khám bệnh: 1900757555

ĐƠN THUỐC

Tuổi: 53 Nữ
ĐT:

ĐV ĐK BHYT: tân bình

Chẩn đoán: (E14.9) - (e14.9)đái tháo đường type 2- (r53)suy nhược cơ thể - (25.8)suy mạch vành - (e78.9)rối loạn lipid máu - Thiếu máu mạn

1	Humulin 70/30 18(158) (Insulin)	01 Lo
	Ngày Tiêm dưới da 2 lần	(sáng 25ui-chiều 20ui trước ăn 30 phút)
2	Magnesi B6 18(158) (Vitamin B6 + Magnesi lactat dihydrat)	42 viên
	Ngày Uống 2 lần	Mỗi lần 1 Viên (Sáng, chiều)
3	Pelearto 10mg 18(158) Atorvastatin	21 Viên
	Ngày Uống 1 lần	Mỗi lần 1 Viên (chiều sau ăn)
4	Savi Prolol 5mg 18(158) (Bisoprolol fumarat)	21 Viên
	Ngày Uống 1 lần	Mỗi lần 1 Viên (Sáng)
5	Glumerif 4mg 18(158) Glimepirid	21 Viên
	Ngày Uống 1 lần	Mỗi lần 1 Viên (Sáng trước ăn 30 phút)
6	Glucofast 850mg 18(158) (Metformin hydroclorid)	21 Viên
	Ngày Uống 1 lần	Mỗi lần 1 Viên (chiều sau ăn)

Cộng khoản : 6

Ngày 17 tháng 7 năm 2018

BÁC SĨ KHÁM BỆNH

Bs. CK1 Nguyễn Thanh Hải

Tái khám sau: 21 ngày (7/8) Tại : Bệnh Viện

Khám lại xin mang theo đơn này

Số Lần In : 0

Figure 22 - Ordonnance de l'hôpital Trung Vuong

5. Délivrance

(1) A l'hôpital

Le patient se présente directement à la pharmacie de l'hôpital pour obtenir ses médicaments. C'est aussi un processus long car le patient doit prendre un ticket et doit ensuite patienter le temps que son numéro soit appelé, cela prend 2h en moyenne.



Tableau 9 - Pharmacie côté patient de l'hôpital Trung Vuong

(2) En ville

L'officine de ville au Vietnam n'a rien à voir avec ce que l'on connaît en France. En effet, le fait d'avoir une ordonnance ne permet pas le remboursement de ses médicaments en officine. Le patient est obligé de prendre son traitement à l'hôpital s'il veut se faire rembourser. Cela étant expliqué par le fait qu'il n'existe pas de sécurité sociale comme nous la connaissons et d'un système informatisé performant.

Il est possible d'acheter en ville n'importe quel médicament, sans ordonnance. Nous retrouvons beaucoup de médicaments qui sont listés en France comme des antibiotiques, anti-inflammatoires, ...

Les officines n'étant pas informatisées et le Vietnam ne possédant pas de sécurité sociale imposant un prix du médicament, le pharmacien est libre du prix de vente des médicaments. Cela implique que le pharmacien peut annoncer un prix en fonction de la tête du client afin de gagner plus d'argent et le patient peut tout à fait marchander le montant.

Le patient va à la pharmacie avant d'aller voir le médecin car sinon il est obligé d'aller à l'hôpital. Le rôle du pharmacien est de donner le traitement correspondant à la demande du patient sans examen médical et avec très peu, voire pas du tout, de questionnement.

Il y a certain médicament qu'il n'est pas possible de se procurer en ville comme les morphiniques ou les benzodiazépines, qui sont à réserve hospitalière.

6. Conservation et stockage des médicaments

(1) *A l'hôpital*

A la pharmacie nous retrouvons tous les médicaments destinés aux patients, à l'issu de leur consultation et aux services.

Au sein de chaque service il y a une armoire à pharmacie contenant des médicaments en cas d'urgence. Dans cette armoire on retrouve sous clé la morphine et les benzodiazépines. Il y a aussi un frigo pour les médicaments de la chaîne du froid.

(2) *En ville*

Il n'existe pas vraiment de règle de conservation, les médicaments sont dans des grandes armoires vitrées à température ambiante, ce qui est problématique car la température en intérieur oscille aux environs de 28°C, parfois beaucoup plus et les officines sont rarement climatisées.

De plus, les officines peuvent avoir un certain nombre de médicaments de contrefaçon sur ses étagères.

Il n'est donc pas très sécurisé de se procurer son traitement ailleurs qu'à l'hôpital. L'officine est utile pour les produits de première nécessité mais pour un traitement plus lourd il est conseillé de se rendre à l'hôpital.

C. Utilisation des benzodiazépines au Vietnam

Les Benzodiazépines ne sont pas des traitements courants au Vietnam. Comme dis précédemment, elles sont conservées sous clef dans les services et répondent aux mêmes conditions de sécurité que les morphiniques. Elles sont prescrites pour les patients comme hypnotiques uniquement et vraiment en dernier recours. Dans le service d'endocrinologie il y avait du Diazepam et du Midazolam.

Pour toutes les autres indications des benzodiazépines, les vietnamiens utilisent d'autres molécules ou n'ont pas de traitement spécifique. Par exemple, la prise en charge du *Delirium tremens* avec le diazepam n'existe pas là-bas. D'une part, parce que les vietnamiens ne vont pas à l'hôpital pour cette raison et d'autre part, le sevrage alcoolique ou autre substance, n'est une priorité dans le pays.

En naviguant sur internet vous pouvez trouver des forums où des personnes vous donnent des astuces pour se procurer des benzodiazépines en ville. Le souci avec ces méthodes est que premièrement c'est illégal, deuxièmement en cas de contrôle de vos effets personnels il est préférable de pouvoir produire une ordonnance et pour finir les médicaments de contrefaçon sont monnaies courante au Vietnam et en Asie en général (25).

Depuis plusieurs années, le Vietnam et ses voisins (Thaïlande, Laos, Cambodge, Chine, Myanmar) ont signé un accord pour lutter contre le trafic de stupéfiants et médicaments dans leur pays. En effet, ces pays du bassin du Mékong possèdent un taux élevé de trafic de stupéfiant tel que cocaïne, héroïne ou encore cannabis.(38)

Par ailleurs, le Vietnam adhère à l'OICS (Organe International de Contrôle de Stupéfiant). Cet organisme, appartenant à l'ONU, a pour mission d'appliquer les restrictions liées aux stupéfiants et psychotropes à travers le monde. Annuellement, il publie un rapport sur la production et la consommation de drogue au niveau mondiale, à l'issue duquel il propose de nouvelle convention afin de mieux contrôler l'usage abusif de substance stupéfiantes et psychotropes. Il participe aussi la bonne application de ces conventions par les pays signataires.(39)

Dans son rapport de 2016, l'OICS signale qu'entre 2004 et 2015 chaque pays et territoires signataires ont signalé au moins une fois un commerce ou une fabrication illégale

de benzodiazépines (plus de 1kg saisie) (40). De plus, il précise que les benzodiazépines retrouvées sur le marché noir ne sont pas fabriquées dans des laboratoires clandestins mais détournées du circuits classique d'approvisionnement ou alors sont des contrefaçons ne contenant aucune réelles benzodiazépines.

D. Place de la médecine traditionnelle au Vietnam

Afin de comprendre la philosophie vietnamienne, il est primordial de comprendre la place de la médecine traditionnelle, en opposition avec la médecine occidentale ou moderne, dans la culture vietnamienne.

La médecine traditionnelle vietnamienne est influencée par le courant de pensée bouddhiste et taoïste, tout comme leur quotidien : la population est très croyante et leur histoire est souvent en relation avec des légendes.

Par exemple, la baie d'Ha Long signifie la plongée du Dragon. Cette légende raconte qu'un dragon large comme le monde et haut comme le ciel vivait paisiblement sur le littoral du pays. Un jour les esprits aquatiques fomentèrent un plan pour tuer le dragon. Mais le dragon, méfiant, déjoua leur plan en soufflant un jet de flammes sur ses ennemis. Ceux-ci furent transformés en rochers ou encore donnèrent naissance à la forêt. Le dragon, en colère, s'élança du plus haut sommet de la plus haute montagne du nord et s'enfonça dans la baie. Le fracas de sa queue fendit la roche et les remous répandirent l'eau, ne laissant que quelques roches pointues. Ainsi naquis la baie d'Ha Long telle que nous la connaissons aujourd'hui.

Il existe une autre version de la création de la baie. Selon la légende, les Vietnamiens descendent de l'union du dragon et d'une fée. Alors qu'un jour les monstres marins attaquèrent le peuple, le dragon et ses enfants descendirent du ciel pour leur venir en aide. Ils crachèrent des perles en guise de projectiles, qui se transformèrent en rocher immenses et majestueux au contact de l'eau, empêchant la progression de leurs ennemis.

Les remèdes traditionnels font partie intégrante du système de santé au Vietnam. C'est d'ailleurs pourquoi il n'y a pas de médecin de ville et que les Vietnamiens ne vont à l'hôpital que quand ils ne peuvent plus se soigner traditionnellement.

Afin de décrire au mieux ce mode de vie, nous nous appuyeront sur un livre recueillant plusieurs articles sur la médecine traditionnelle vietnamienne (41) et sur mon expérience à l'hôpital Trung Vuong ainsi que sur le musée des médecines traditionnelles de Saigon.

Tout d'abord, un point sur le climat du pays : le Vietnam, pays d'Asie du sud-est, possède un climat tropical : de fortes chaleurs en été et une période de mousson de plusieurs

mois, s'étendant de mai à octobre. Par ailleurs, il existe des disparités au sein du pays, le sud est beaucoup plus chaud et touché par la mousson, il possède peu de relief. Tandis que le centre et le nord du pays sont plus frais, la mousson est moins marquée et il y a beaucoup de montagne. Ce climat et cette diversité géographique permettent une diversité incroyable de la faune mais aussi de la flore.

(1) *La place de l'homme dans la nature*

La philosophie de la médecine traditionnelle ne sépare pas l'homme de la nature et considère le corps et l'esprit comme indissociables.

D'un point de vue physiologique, il existe plusieurs concepts qui régissent le corps. Celui-ci fonctionne comme une administration avec des organes supérieurs qui contrôlent les organes inférieurs. Par exemple, le cœur contrôle l'énergie vitale, le foie l'énergie spirituelle. L'Humeur² est considérée comme l'énergie nécessaire pour que le corps fonctionne.

Par ailleurs, il y existe beaucoup de similitude entre la théorie du Yin et du Yang (socle de la médecine traditionnelle vietnamienne) et la théorie des quatre humeurs établie par Hippocrate, qui est à la base de notre médecine moderne, dans laquelle il considère que la santé résulte d'un équilibre entre les humeurs et que la maladie correspond à leur déséquilibre (42).

Le Yin et le Yang appartiennent à une philosophie (le taoïsme) qui met en évidence une dualité au sein d'un tout, le Yin ne peut être défini sans le Yang. Nous sommes plus sur une vision holistique du corps humain que sur une vision allopathique : l'homme est un tout et il ne peut pas être expliqué si l'on ne le considère pas en son ensemble.

Le Yin et le Yang sont deux principes qui gouvernent les mouvements cosmiques et qui préservent l'équilibre, la défaillance d'une des deux parties entraîne le déséquilibre et dans notre cas la maladie.

² L'humeur en médecine, par le passé était définie comme les différents fluides (sang, bile, lymphe, ...) qui parcourent notre corps.

Contrairement à la médecine moderne, la tradition ne reconnaît pas le principe de maladie : ce que nous appelons maladie est pour elle un déséquilibre des énergies du corps. Le corps est analysé dans son ensemble et ne se limite pas à l'étude d'une seule zone. L'équilibre est restauré en replaçant l'homme dans l'univers en jouant sur le Yin et le yang liant les deux parties.

Afin de comprendre ce qu'est le concept du taoïsme voici un tableau explicatif : (37)




Yin Femelle		Yang Mâle
Organe plein Entrepose l'humidité Organe magasin	S'opposent, se confondent, se complètent	Entraîles Organe creux Transite, transforme
Eau		Feu
Humide Sombre Profond Froid Immobile		Sec Brillant Chaud Actif Se déplace vers l'extérieur
		Fièvre Rougeurs Constipation Nervosité
Frissons Diarrhées Léthargie Dépression		

Tableau 10 - Le Yin et le Yang, application au corps humain

D'un point de vue anatomique les organes sont classés en 2 groupes :

- Les 5 viscères selon le principe femelle : la rate, le cœur, les poumons, le foie, le rein droit
- Les 6 viscères annexes selon le principe mâle : le grand et le petit intestin, l'estomac, la vésicule biliaire, la vessie et les trois axes du fonctionnement du corps

A chacun de ces organes correspond une couleur, une odeur et un goût :

- Cœur : rouge, acide
- Poumons : blanc, amère

Comme dit ci-dessus, l'homme et la nature sont indissociables ; ce que nous appelons « maladies » correspond à un déséquilibre de l'énergie vitale du corps. Toutefois, certaines pathologies peuvent venir d'un déséquilibre entre l'homme et la nature elle-même : le vent, le froid, le chaud, l'humidité, la sécheresse et la chaleur sont autant de facteurs qui peuvent causer une perturbation des énergies vitales.

Ces facteurs de maladie apparaissent selon les saisons : par exemple, en été il fait chaud, il donc est peu probable d'avoir une maladie cardiaque car l'été est relié au feu et le cœur au feu. Nous remarquons avec cet exemple que tout est lié : l'homme et la nature sont un équilibre.

(2) Examen clinique et méthode de soins

Il existe 3 méthodes de diagnostics :

- L'anamnèse : prise d'informations sur la famille du patient, sa naissance, le fonctionnement de ses organes
- L'inspection de la langue, des yeux, de l'organe malade
- Contrôle du pouls. L'inspection du pouls permet de déterminer la nature et la catégorie de la maladie. 12 pulsations doivent être contrôlées par le médecin : 6 sur chaque poignée, 3 profondes correspondant aux 5 organes et 3 superficielles correspondant aux 6 organes annexes. Il existe aussi 3 pulsations dessus et dessous le styloïde radiale. Le nombre de pulsations est compté par le médecin, qui doit respirer normalement, et comparer aux siennes.

Afin de soigner la personne malade, il n'y a pas immédiatement recours à la prise d'un remède. L'acupuncture est une méthode privilégiée. Son principe : le corps est traversé par des méridiens d'énergies ; la connaissance de leur cartographie permet, selon le mal qui touche le patient, de planter de fines aiguilles sur leur trajet afin de rééquilibrer le Yin et le Yang entre les énergies.

Quand l'acupuncture est insuffisante, la moxabustion peut être utilisée. C'est une forme particulière d'acupuncture qui stimule les points d'énergie, en faisant brûler une plante, *Artemisia vulgaris* le plus souvent, soit sur le bout de l'aiguille, soit directement sur la peau, la chaleur communiquant avec les organes.

(3) *Place de la médecine traditionnelle aujourd'hui*

Il existe toujours des « soigneurs » traditionnels et ils sont reconnus comme médecin au même titre que ceux ayant suivi le circuit moderne.

Environ 500 herbes et plantes sont utilisées en routine dont une centaine sont cultivées pour la fabrication de médicaments.

Les méthodes traditionnelles ont été intégrées dans le parcours de soin dans les hôpitaux aussi bien en gynécologie, dermatologie ou encore chirurgie. A l'hôpital, un nombre de lit (nombre dépendant du district de l'hôpital) est alloué uniquement pour les soins traditionnels. A leur arrivé à l'hôpital, les patients ont le choix entre le parcours de soin classique ou le parcours traditionnel.

A l'hôpital, les remèdes traditionnels peuvent être donnés pour pallier les effets secondaires des traitements chimiques ou quand le patient ne veut pas des méthodes occidentales. Toutefois, les remèdes traditionnels offrent de nombreux avantages comparés aux remèdes modernes : ils sont plus doux, moins agressifs et moins toxiques.

La phytothérapie est largement utilisée dans de nombreux domaines. Il existe des champs d'actions spécifiques dans lesquels elle est employée : les dystonies neurovégétatives, les déséquilibres hormonaux, les rhumatismes chroniques, les cystites récurrentes, les colites, certaines allergies et en dermatologie.

De plus, l'acupuncture est encore beaucoup utilisée en urgence pour soulager rapidement les douleurs car elle est simple à mettre en place.

Au niveau académique, que ce soit dans les études de médecine ou de pharmacie, il y a toute une partie dédiée à la médecine traditionnelle. Les médecins et pharmaciens essaient d'intégrer à leur pratique, les méthodes traditionnelles en combinant leurs différentes connaissances. En outre, les pharmacies sont obligées d'avoir un stock de plantes médicinales

minimal. D'autre part, les « soigneurs » traditionnels sont formés tous les ans sur la physiologie, la biologie, l'anatomie, la microbiologie, les préparations pharmaceutiques, ...

A l'hôpital Trung Vuong, le département de médecine traditionnelle associe les techniques traditionnelles et modernes. Il assure la coordination entre les « deux médecines » afin d'optimiser la prise en charge du patient et d'apporter des données pour la recherche scientifique. (35)

Dans ces activités on retrouve :

- Prise en charge de la douleur, qu'elle soit chronique, à la suite d'un cancer, musculosquelettique ou l'ostéoporose
- Rééducation, physiothérapie
- Acupuncture, Acupuncture laser
- Groupe de conseils aux patients :
 - Un club musculosquelettique : groupe de parole regroupant patient et professionnels de santé, dans lequel il y a un échange sur la maladie au quotidien et conseils en phytothérapie.
 - S'occuper des patients atteints de cancer à la maison

V. Discussion

A. Comparaison des modes de vie et de la perception des soins

Ayant vécu une courte période au Vietnam, je ne prétendrai pas avoir acquis toutes les dimensions de leur philosophie ou de leur mode de vie, mais cela m'a tout de même permis d'effectuer de nombreuses comparaisons avec la France.

Pour commencer, les systèmes de santé sont différents aussi bien d'un point de vue administratif que pratique. Le but des deux systèmes restant le même : améliorer et favoriser l'accès aux soins pour tout le monde. Mais, ce n'est pas forcément le système en lui-même qui rend les prises en charges différentes, mais plutôt la mentalité de la population de chaque pays.

D'une part, nous venons de voir que les Vietnamiens sont un peuple ayant un mode de vie différent du nôtre ainsi que des croyances diverses comme le bouddhisme et le taoïsme, inculquant un état d'esprit calme, patient et familial ...

Par ailleurs, les Vietnamiens n'ont pas le même sens du partage et de la famille que nous occidentaux. Ils ne possèdent pas une maison comme nous l'envisageons, avec plusieurs pièces. Ils vivent en famille (toutes les générations ensemble) dans une seule pièce qui sert de garage, salon, cuisine, salle à manger et de chambre. Il y a toujours un autel pour Bouddha dans chaque maison, dans chaque commerce ou même dans la rue. Dans les maisons si jamais une autre pièce existe, elle sert pour honorer les aïeux. La définition du confort est bien différente entre nos deux pays : un banc en bois suffit pour faire office de lit par exemple.

C'est une population qui adore marchander, pour tout et n'importe quoi : un prix affiché est toujours négociable et à débattre. Ils essaient aussi d'abuser les touristes mais toujours avec le sourire, une fois le principe compris, c'est facile de s'adapter. C'est une chose à laquelle nous ne sommes pas habitués car en France nous payons ce qui est indiqué, le prix est « juste » et non négociable. Le fait de devoir négocier ce que l'on achète permet d'acquérir une valeur des choses, en effet, nous nous posons les bonnes questions : « quel prix maximum je mettrai pour telle chose ? », « Quelle valeur pourrait avoir cette chose ? » et cela nous permet de mettre un prix, ce qui nous entoure.

En comparaison, la France est un pays où la consommation est entrée dans les mœurs depuis les trente glorieuses (à la différence du Vietnam où le consumérisme fait son apparition ; ce retard s'explique par la succession des régimes communistes, de moins en moins totalitaires). En effet, c'est un mode de vie qui nous pousse à vouloir tout de suite quelque chose et au meilleur prix.

Pour en revenir à la santé en France, la démocratisation du tiers-payant et de l'informatique en pharmacie a permis aux patients d'obtenir leurs traitements sans avancer d'argent (à conditions de posséder une mutuelle). Cette révolution a élargi l'accès aux soins, permettant aux patients d'avoir leur traitement « gratuitement ».

De plus, avant le 1 janvier 2014, il était apposé sur les médicaments des vignettes (bleue, orange ou blanche selon le taux de remboursement). Ces vignettes indiquaient notamment le nom et le prix du médicament ; elles se détachaient afin d'être collées sur la feuille de soin pharmacien (cerfa n°11389*04) afin d'être envoyées à la sécurité sociale pour se faire rembourser son traitement, si le tiers payant n'avait pas été appliqué lors de la délivrance.

Aujourd'hui, nous constatons que beaucoup de patients pensent que la santé est gratuite et qu'il n'est pas normal de devoir payer. Cependant, nous venons de voir que tout le système de santé français repose sur l'accès à moindre coût aux soins. De ce fait, les patients depuis de nombreuses années ne connaissent plus le prix des médicaments qu'ils reçoivent.

C'est pourquoi certains patients ne comprennent pas qu'il existe des règles de délivrances et de prescriptions et que les pharmaciens ne peuvent pas tout leur donner. Outre le coût engendré pour la sécurité sociale de la surconsommation de médicament, il existe un réel danger lié à l'abus de benzodiazépine. Une meilleure communication de la part de l'état sous forme de campagne télévisuelle ou de spot radio pourraient être une piste à envisager, à l'image de la campagne préventive « Les antibiotiques c'est pas automatique » qui a permis de sensibiliser les patients. Néanmoins, les prescriptions ont très peu diminué depuis le lancement de la campagne, tandis que tout le monde connaît ce slogan (43). Le point fort de ce type de campagne est dans l'argumentation avec le patient qui devient plus facile à convaincre.

Par ailleurs, les français s'informent beaucoup sur internet, ce qui dénote une curiosité et un esprit critique que n'ont pas forcément les vietnamiens. Ils sont reconnaissants et respectent le travail des autres quel qu'il soit ; chacun a sa place et son rôle. Cette différence entre les deux pays s'explique par la différence d'accès à l'éducation : en France nous allons à l'école de 2 ans à 16 ans minimum, tandis qu'au Vietnam beaucoup d'enfant n'iront jamais.

Pour finir, les français, tout comme les vietnamiens ont beaucoup à apprendre de la culture de l'autre. En effet, les français pourraient avoir confiance envers des personnes qui ont étudié et qui ont acquis des connaissances sur la santé, tout en gardant leur esprit critique. D'autre part, les Vietnamiens pourraient contrôler un peu plus les délivrances en ville : des antibiotiques, par exemple, afin d'éviter les résistances et surtout, améliorer l'hygiène à l'hôpital mais aussi dans la rue afin de garantir la sécurité des soins.

B. Quelles alternatives peut-on trouver ?

Afin de mieux gérer son stress, son anxiété ou encore ses problèmes de sommeil, il existe des alternatives aux traitements par les benzodiazépines et qui devraient venir avant leur utilisation. Le problème est que ces mesures ne sont pas remboursées par la sécurité social, ce qui peut décourager les personnes ayant peu de moyens.

Ces mesures alternatives ne devront être prises qu'après un interrogatoire du patient et l'évaluation de la gravité des symptômes.

1. La psychothérapie, sophrologie, relaxation

En premier lieu, la psychothérapie peut être un excellent moyen pour comprendre la source de nos angoisses. Le fait de parler à quelqu'un qui ne nous connaît pas permet d'avoir un regard objectif sur notre personne à un instant « t » et d'avoir un regard neuf sur notre vécu d'une situation. De plus, la parole libère l'esprit et permet d'y voir plus clair.

En effet, au comptoir, le fait d'établir un dialogue avec les patients sur ce qui les préoccupe, permet de mieux les connaître et d'établir un lien humain, qui sort du cadre malade / pharmacien et qui permet d'avoir une connexion avec la personne, de la comprendre et de mieux la conseiller, l'orienter par rapport à sa thérapie.

De plus, l'anxiété ou l'insomnie sont des pathologies qui peuvent avoir des composantes psychologiques majoritaires.

La sophrologie ou la relaxation peuvent être aussi des alternatives pour canaliser et évacuer ses angoisses.

2. L'homéopathie (16,44)

Nous venons de voir que le dialogue pouvait avoir un effet bénéfique sur la santé. Tout comme l'homéopathie. Je ne ferais pas un débat pour savoir si l'homéopathie a une réelle action ou si ce n'est qu'un effet placebo, je considérerai uniquement la deuxième option.

Cet effet placebo peut être bénéfique s'il empêche l'utilisation des benzodiazépines ou autres molécules et qu'il n'y a aucun effet délétère sur la santé du patient.

Pour l'angoisse et l'anxiété :

- Ignatia, pulsatilla, Natrum muriaticum, Gelsemium,
- Argentum nitricum, Arsenicum album, Sepia

Pour l'insomnie :

- L 72[®] : 30 gouttes (gttes) au diner et 60 au coucher
- Gelsemium, Passiflora, Valeriana

Les deux :

- Sédatif PC[®] : 2 comprimés (cps) 3 fois par jour
- Zénalia[®] : 1 cp matin et soir

3. La phytothérapie (16,44,45)

Stress, anxiété, insomnie : Euphytose[®] (valériane, passiflore, aubépine)

Insomnie :

- Eschscholtzia, coquelicot, valériane, aubépine, passiflore, gentiane, tilleul, mélisse
- Exemple tisane :
 - Insomnie : Houblon 50g, Valériane 50g, Mélisse 50g
 - Anxiété : Aubépine 60g, Passiflore 60g, Valériane 60g, Mélisse 60g

4. Aromathérapie (44)

Etats anxieux :

V.O	30 gttes 3 fois par jour dans un peu d'eau	Chamaemelum nobile	0.75 g	Anxiolytique
		Origanum majorana	1.50 g	Stimulant
		Citrus reticulata	1.25 g	Relaxant
		Dispersant	qsp ³ 60 ml	
Voie Cutanée	2 gttes sur la face interne du poignet 3 fois par jour	Lavandula officinalis	à ⁴ qsp 5 ml	Antidépresseive
		Cinnamomum camphora		Rééquilibrant nerveux
		Citrus aurantium		Stimulant

Figure 23 - Préparation aromathérapeutique en cas d'anxiété

Insomnie :

V.O	20 gttes après le dîner puis 30 à 40 gouttes ¼ d'heures avant le coucher	Chamaemelum nobile	1 ml	Anxiolytique
		Lavandula officinalis	1 ml	Sédative
		Aloysia triphylla	1 ml	Sédative
		Dispersant	qsp 60ml	

Figure 24 - Préparation aromathérapeutique en cas d'insomnie

5. Règles hygiéno-diététiques (16,44)

Afin de diminuer le stress et les insomnies, il est primordial de privilégier une hygiène de vie adaptée.

Pour l'anxiété, le patient peut adapter son alimentation avec des aliments riches en magnésium et lithium tels que les œufs, le chocolat, les poissons ou légumes verts et diminuer la consommation de sucre et de stimulant (café, thé).

Pour l'insomnie, respecter des horaires fixes de couché et de levé, bannir les écrans 30 minutes à 1 heure avant de se mettre au lit par exemple. De plus, les patients devraient être sensibilisés aux modifications physiologiques du corps, afin de comprendre qu'avec l'âge on dort moins.

³ Quantité suffisante pour

⁴ A quantité équivalente

VI. Conclusion

Pour conclure, il est indispensable de préciser que les benzodiazépines ont leur utilité et qu'il ne faut pas les bannir de notre arsenal thérapeutique. Toutefois, un encadrement plus strict des prescriptions et des délivrances serait nécessaire.

Prenons un exemple : un patient se présente à la pharmacie pour du bromazepam. Au fil de la discussion nous apprenons qu'il en consomme depuis 15 ans. Comment en sommes-nous arrivés à de telle durée de consommation ?

De cette question se dégage trois axes de réflexions : l'information éclairée du patient, la dépendance du patient et la non remise en cause de leur pratique par les professionnels de santé.

A. L'information éclairée du patient

Le patient n'a pas eu une information éclairée lors de la primo-prescription du traitement anxiolytique, il n'a pas connaissance de ses effets secondaires (tels que la tolérance et la dépendance), ni de son inefficacité à long terme. Ce manque d'information peut être lié à plusieurs choses :

- Le professionnel de santé n'a pas transmis l'information à la prescription ou à la délivrance
- La primo-prescription d'anxiolytique se fait dans un contexte où le patient ne se sent pas bien psychologiquement et celui-ci n'a pas été en capacité de comprendre les informations données : la prescription par un spécialiste en psychiatrie pourrait-elle améliorer cette donnée ?
- Le patient présente des tendances addictives ce qui rend la prescription inadéquat pour ce type de personne : d'où la nécessité de communiquer entre professionnels de santé afin d'avoir une vision globale du patient.

Cependant, nous ne sommes plus dans un système de santé où le patient écoute le professionnel de santé. Avec l'avènement d'internet, de nombreux patients se renseignent par eux-mêmes (à tort ou à raison) et s'impliquent d'avantage dans leur prise en charge. Cette curiosité déjà évoquée plus haut (A. Comparaison des modes de vie et de la perception des soins p57) est indispensable de la part des patients pour obtenir leur implication. Toutefois,

cela peut être problématique quand les patients prennent pour acquis les informations obtenues car ils n'ont pas le bagage de connaissances nécessaires pour comprendre et analyser tout ce qu'ils lisent ou entendent dans les médias. Il en résulte des patients qui « savent ce dont ils ont besoin » et perdent confiance en leurs professionnels. C'est pourquoi, proposer un sevrage aux benzodiazépines à des patients en cours de traitement depuis plusieurs mois est un véritable challenge s'ils n'ont pas été informés des conséquences d'une utilisation prolongée au départ.

B. La patient dépendant et insistant

Le patient admet qu'il ne peut plus se passer du bromazepam mais refuse de se considérer comme dépendant. C'est le type de patient qui insiste auprès du médecin ou du pharmacien pour avoir sa benzodiazépine.

L'éducation des patients pourrait pallier le problème du moins en partie. Le patient doit comprendre que les benzodiazépines doivent être utilisées sur un temps très court car sur le long terme elles ont des effets néfastes et que ce n'est pas à lui de décider ce qui doit lui être prescrit. En revanche, il peut travailler de concert avec les professionnels de santé afin de planifier au mieux son traitement et notamment son temps de sevrage. La prise en charge serait plus efficace.

En outre, l'optimisation du temps de travail est un facteur clef pour les professionnels de santé : un médecin généraliste n'a pas envie de perdre 30 minutes pour convaincre un patient qu'il faut diminuer la dose de benzodiazépine et d'un autre côté le patient n'aime pas essuyer un refus, ce qui le conduira à consulter un médecin un peu moins récalcitrant pour obtenir ce qu'il veut.

Le lancement du dossier médical partagé (DMP) le 8 novembre 2018 (46) est un outil qui ne demande qu'à être utilisé afin de centraliser les prescriptions et les délivrances de chaque patient et ainsi sécuriser les soins.

C. La non remise en cause des pratiques pas les professionnels de santé

Qu'il y ait insistance ou non de la part du patient, le médecin continue de prescrire et le pharmacien de délivrer, sans remettre en cause la pratique.

A l'instar du Vietnam, la France devrait limiter la prescription de benzodiazépine aux situations où elles sont indispensables, en respectant scrupuleusement leur AMM.

Par ailleurs, c'est un réel enjeu de santé publique que de diminuer cette consommation, pour le confort, le bien-être et la santé des patients. Plusieurs solutions pourraient être mises en place, en commençant par une sensibilisation accrue des professionnels de santé soit au cours de leurs études, soit lors de la formation continue.

Une thèse de 2017 sur le sevrage des benzodiazépines chez les personnes âgées (47) montre que les médecins généralistes (majoritairement ceux de plus de 50 ans) ne sont pas favorables pour un sevrage chez ces personnes, d'une part par ce qu'ils ne pensent pas que cela soit possible et d'autre part, parce que les patients en consomment depuis tellement longtemps que les médecins ne voient pas l'intérêt de les sevrer (le temps d'une consultation de sevrage serait trop long et les médecins généralistes ne sont pas assez bien formés pour reconnaître les signes d'une dépendance aux benzodiazépines malgré les outils disponibles comme l'ECAB).

Par ailleurs, cette étude a montré que peu de médecin étaient informés sur les risques de prescriptions de benzodiazépines chez la personne âgée et sur la fonction de la benzodiazépine prescrite (utilisation du diazepam comme hypnotique), conduisant à des prescriptions hors-AMM répétées.

De plus, un suivi accru des patients consommateurs de benzodiazépines pourrait être une alternative envisageable : dans l'esprit du carnet de suivi de l'isotrétinoïne on pourrait consigner :

- La date de première prescription
- La dose prescrite lors des renouvellements
- Le score ECAB

Ce carnet serait à apporter à chaque consultation et son remplissage indispensable pour la délivrance dans les 3 jours suivant le rendez-vous.

Plus drastiquement, la délivrance à la semaine des hypnotiques et au mois des anxiolytiques pourrait être un début de solution. On pourrait aussi envisager la classification des benzodiazépines comme stupéfiant.

Par ailleurs, nous avons vu dans le rapport de 2017 de l'ANSM sur la consommation des benzodiazépines (7) que les médecins généralistes étaient les premiers prescripteurs de benzodiazépines. Ces informations corrélées à la thèse de Sara ELBAZ (47) sur le sevrage des personnes âgées aux benzodiazépines, nous permettent de nous poser la question : la prescription et le renouvellement des benzodiazépines ne devraient-ils pas être réservés aux spécialistes en psychiatrie, addictologie et neurologie ?

Toutes ces mesures sont bien sûr hypothétiques et pourraient essuyer un refus de la part des professionnels de santé (médecins comme pharmaciens) pour leur mise en place car cela remettrait en causes les pratiques auxquelles ils sont habitués et augmenterait leur charge de travail déjà conséquente.

VII. Sources

1. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm.* 2013;28(9):538–48.
2. Reysset A. Les benzodiazépines dans l' anxiété et l' insomnie : dangers liés à leur utilisation et alternatives thérapeutiques chez l' adulte. Grenoble; 2011.
3. OMS. Rational Use of BZD. 1996.
4. Pharmacomedicale. Benzodiazépines [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 28]. p. 5. Available from: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
5. DAUPHIN F. Systeme nerveux central. In CAEN; 2018. p. 1–15.
6. Vidal [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 28]. Available from: <http://www.vidal.fr>
7. Benard A, Billioti De Gage S, Canarelli T, Cavalié P, Chatila K, Collin C, et al. État des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2017;58.
8. Pr J. DOUCET, Pr S. LEGRAIN H. Mémobenzo. 2006.
9. Réseau PIC [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 28]. Available from: <http://www.reseau-pic.info/?dest=fiches/nom.php>
10. C. DS. Intoxication aigue par les benzodiazépines. 2013;20.
11. Nisse P. Le screening toxicologique aux urgences. *Société française de médecine d'urgence.* 2010. p. 133–46.
12. Scientific T. DRI-Benzodiazepine-Serum-Tox-Assay-FR.pdf. 2017. p. 2.
13. HAS. Quelle place pour les benzodiazépines dans l' anxiété ? 2018;4.
14. Prescrire QP, Hypnotique UN. Quelle place pour les benzodiazépines dans l' insomnie ? 2018;4.
15. Avenir S et. L'anxiété [Internet]. 2018 [cited 2019 Oct 28]. p. 1. Available from: https://www.sciencesetavenir.fr/sante-maladie/anxiete-definition-symptomes-traitements_104639
16. Ferey D. Conseils en pharmacie - 95 fiches conseils. Maloine, editor. 2018. 398 p.
17. Ameli.fr. Regles_de_prescription_delivrance_et_prise_en_charge_medicaments_synthese.pdf. 2015. p. 2.
18. HAS. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. 2015 [cited 2018 Jan 17]; Available from: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2015->

06/fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_2015_06_16.pdf

19. Vidal. Insomnie [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 28]. p. 3. Available from: https://www.vidal.fr/recommandations/1619/insomnie_de_l_adulte/la_maladie/
20. Royant-Parola S. Que faire devant une insomnie [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 28]. p. 3. Available from: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/royant-parola/insomnie/sommaire.php>
21. ANSM. Durée maximum de prescription des hypnotiques. 2013. p. 2.
22. HAS. Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines. 2007. p. 2.
23. Pharmacomedicale. Pharmacodépendance [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 28]. p. 5. Available from: <https://pharmacomedicale.org/m/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques/108-tolerance-dependance>
24. Drogue.gouv. Addiction [Internet]. 2015 [cited 2019 Oct 28]. p. 1. Available from: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
25. Lobal G, Mart S, En P. Non-medical use of benzodiazepines: a growing threat to public health? 2018;12.
26. BigC. Sweet Relief [Internet]. 2013 [cited 2019 Oct 28]. p. 1. Available from: <https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=99803>
27. Augur. Everything you've wanted to know [Internet]. 2007 [cited 2019 Oct 28]. p. 1. Available from: <https://www.erowid.org/experiences/exp.php?ID=50087>
28. Ministère de la santé, de la jeunesse des sports et de la vie associative. Journal Officiel de la République Française 20081003_0231_0030. 2008. p. 114.
29. Orriols L. Santé et insécurité routière : Influence de la consommation de médicaments (Étude CESIR-A). 2010. p. 171.
30. ANSM. RCP rohypnol. 2013. p. 9.
31. HAS. Commission Transparence Rohypnol. 2001. p. 6.
32. ANSM. Flunitrazepam [Internet]. 2013 [cited 2019 Oct 28]. p. 1. Available from: <https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-stupefiants-et-des-psychotropes/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/Medicaments-a-risque-d-usage-detourne-ou-de-dependance/ROHYPNOL>

33. CEIP, Addictovigilance, ANSM. OSIAP 2015. 2015. p. 2.
34. CEIP, Addictovigilance, ANSM. OSIAP 2017. 2017. p. 2.
35. Hôpital Trung Vuong. Hôpital trung vuong [Internet]. 2019 [cited 2019 Oct 28]. p. 15.
Available from: <http://bvtrungvuong.vn/Default.aspx?tabid=59>
36. Lefebvre T, Khan A. Vers une partenariat interhospitalier. 2014. p. 5.
37. GUEDJ N, BAHADORI A, BARDINI C, HOEHN O. Systeme de sante au Vietnam : une médecine à deux vitesses ? 2018. p. 83.
38. Unies N. Rapport de l'Organe International de Contrôle des Stupéfiants. 2016. 144 p.
39. ONU. Organe Internationale de Contrôle des stupéfiants [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 3]. p. 5. Available from: <https://onu-vienne.delegfrance.org/OIOS>
40. Nations - International Narcotics Control Board U. Psychotropic Substances - Substances psychotropes - Sustancias sicotrópicas 2016. 2016 [cited 2018 Feb 6];422.
Available from: https://www.incb.org/documents/Psychotropics/technical-publications/2016/Technical_Publication_2016.pdf
41. The gioi. Vietnamese Traditional Medicine - Fourth edition. The Gioi Publishers; 2018. 284 p.
42. Bacquié-Tunc A-M, Jouanna D, Metayer J. Grec Terminale. Les belles. Hatier; 2009. 175 p.
43. OMS. Les antibiotiques sont-ils encore automatiques ? [Internet]. 2011 [cited 2019 Oct 28]. p. 2. Available from: <https://www.who.int/bulletin/volumes/89/1/11-030111/fr/>
44. Roux D, Chaumont J-P, Cieurs C, Millet J, Morel J-M, Tallec D. Conseils en aromathérapie 2ème édition. Pro Offici. 2008. 187 p.
45. RICHARD E. Phytothérapie 4ème année. 2017.
46. Française M. DMP : lancement du carnet de santé numérique pour tous [Internet]. 2018 [cited 2018 Nov 4]. p. 1. Available from: <https://www.mutualite.fr/actualites/dmp-lancement-du-carnet-de-sante-numerique-pour-tous/>
47. Elbaz S. La connaissance d'une échelle d'évaluation de la dépendance aux benzodiazépines incite-t-elle le médecin généraliste à proposer un sevrage aux personnes âgées ? 2017. p. 92.



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE

U.F.R. Santé

Faculté des Sciences Pharmaceutiques

VU, LE PRESIDENT DU JURY

CAEN, LE

VU, LE DIRECTEUR DE LA FACULTE
DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

CAEN, LE

L'université n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses et mémoires. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.

TITRE

DEVIANCE D'UTILISATION DES BENZODIAZEPINES : ETUDE COMPARATIVE ENTRE LA FRANCE ET LE VIETNAM

Résumé

Depuis leur arrivée sur le marché en 1963, les benzodiazépines ont largement été prescrites. Possédant de nombreuses utilisations (anxiolytique, hypnotique, myorelaxante et anti-convulsivante), une large proportion de la population en ont consommé durant leur vie. Mais leurs effets indésirables, tels que la dépendance, les réactions paradoxales ou encore l'amnésie antérograde, ont conduit à un mésusage important de ces molécules. Dans cette thèse, nous confronterons l'utilisation des benzodiazépines en France et au Vietnam, en relation avec la mentalité et la philosophie des populations étudiées.

TITLE

BENZODIAZEPINE MISUSE : COMPARATIVE STUDY BETWEEN FRANCE AND VIETNAM

Summary

Since their commercialization in 1963, benzodiazepines have been widely prescribed. Having many uses (anxiolytic, hypnotic, muscle relaxant and antiseizure drug), a large proportion of the population have consumed it during their lifetime. But their undesirable effects, such as dependence, paradoxical reactions or anterograde amnesia, led to an important misuse of these molecules. In this thesis, we will confront the use of benzodiazepines in France and Vietnam, in relation to the mentality and the philosophy of the populations.

Mots-clés

Benzodiazépines, Vietnam, France, Santé, Comparaison

Année de soutenance

2019