

ABRÉVIATIONS

AFSSAPS: Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (devenu ANSM)

BZD: Benzodiazépine.

CEE : Communauté des Etats Européens.

CFA : *Communauté financière africaine.*

Cmax : Concentration maximum.

DISED: Direction de la statistique et des études démographiques.

GABA: Acide gamma-aminobutyrique.

GAD: Acide glutamique décarboxylase.

H: Heure.

HAS: Haute autorité de santé.

IM: Voie intramusculaire.

IPP: Inhibiteur de la pompe à proton.

IV: Voie intraveineuse.

Km: Kilomètre.

Km²: Kilomètre carré.

Mg: Milligramme.

Min: Minute.

Ml: Millilitre.

PET: Tomographie par émission de positrons.

PPSI: Potentiel post-synaptique inhibiteur.

SIS: Inhibiteur de la pompe à proton.

SNC: Système nerveux central.

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : synapse GABAergique (44).....	21
Figure 2 : Répartition des BZD selon les différentes indications	40
Figure 3 : Differents problèmes rencontrés avec l'utilisation des BZD....	41
Figure 4 : Disponibilité des BZD dans les officines de pharmacie.....	42
Figure 5 : Moment de la prise des BZD.....	43

LISTE DES TABLEAUX

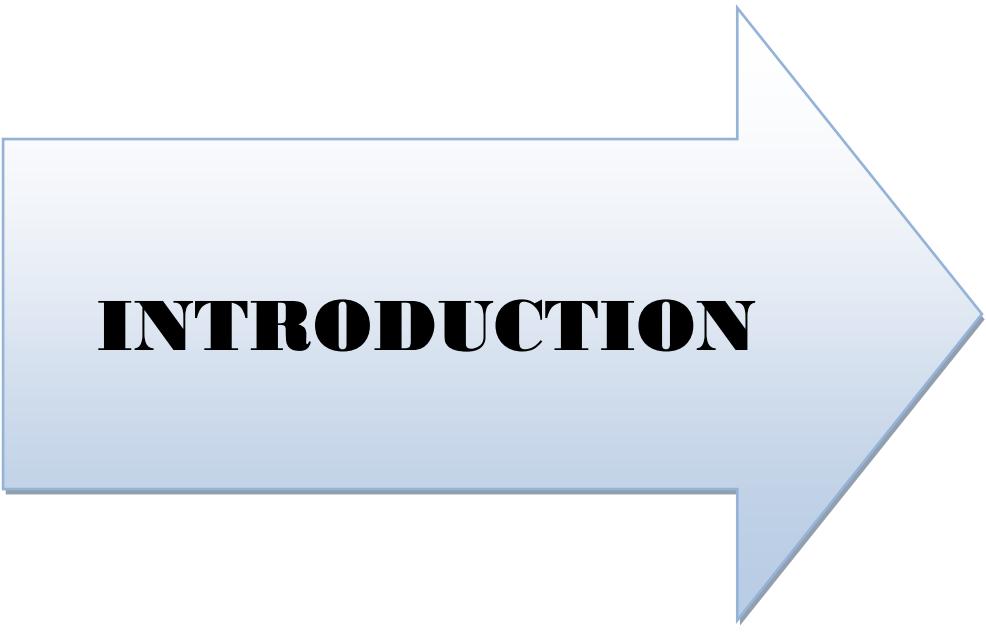
Tableau I: Classification des BZD en fonction de leur durée d'action.....	9
Tableau II : Classification des BZD en fonction de leur durée d'action (La suite).....	10
Tableau III : La répartition des ressources du système de santé (40).....	38
Tableau IV : Accessibilité financière des BZD.....	42
Tableau IV : Différentes BZD prescrites.....	44

SOMMAIRE

	<i>1</i>
Introduction.....	
Première Partie : Étude bibliographique.....	4
I. Définition.....	5
II. Historique.....	6
III. Classification des benzodiazépines en fonction de leur durée d'action.....	7
IV. Propriétés pharmacologiques.....	10
IV.1.- Action anxiolytique.....	11
IV.2.-Action anticonvulsivante.....	11
IV.3.- Action hypno-sédative.....	12
IV.3.1.- Effet sédatif.....	12
IV.3.2.-Effet hypnotique.....	13
IV.4.-Effet myorelaxant.....	13
IV.5.- Action amnésiante	13
IV.6.- L'abréaction.....	14
V. Mécanisme d'action	14
V.1.- GABA (acide-aminobutyrique).....	15
V.2.-Potentialisation de l'action du GABA par les BZD.....	17

V.3.- Récepteurs des BZD : couplage avec les récepteurs GABA _A et les récepteurs périphériques.....	18
V.4.- Les ligands des récepteurs des benzodiazépines.....	20
VI. Propriétés pharmacocinétiques.....	21
VI.1.- Résorption.....	22
VI.2.- Distribution.....	23
VI.3.- Métabolisme.....	24
VI.4.- Élimination.....	24
VII. Indications thérapeutiques des BZD.....	24
VIII. Contre-indications.....	26
IX. Effets secondaires.....	27
X. Précautions d'emploi.....	28
XI. Interactions médicamenteuses.....	29
XII. La Prescription des BZD.....	29
XII.1.-Règles de la prescription médicale.....	30
XII.1.1. Règles communes (9,10).....	30
XII.1.2 Règles spécifiques (10).....	32
XII.2 Délivrance du médicament (9).....	33

DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....	35
I. Matériel et méthode.....	36
I.1 Matériel.....	36
I.1.- Cadre d'études.....	36
I.1.2 Questionnaire	39
I.2.- Méthode d'étude.....	39
II. Résultats.....	40
II.1. La répartition des ordonnances en fonction de l'indication des BZD.....	40
II.2. La répartition des ordonnances en fonction des problèmes rencontrés avec l'utilisation des benzodiazépines.....	41
II.3. La répartition des ordonnances selon la disponibilité des BZD.....	42
II.4. La répartition des ordonnances en fonction de l'accessibilité financière des BZD.	42
II.5. La répartition des ordonnances en fonction du moment de la prise des BZD.....	43
II.6. La répartition des ordonnances en fonction des différentes BZD prescrites.....	43
III. Discussion.....	45
Conclusion générale.....	53
Références Bibliographiques.....	56
Annexes.....	



INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'histoire des benzodiazépines a déjà été rédigée par divers auteurs de façon très pertinente au cours des dernières années (28). Lors de leur introduction sur le marché, ces médicaments ont été accueillis comme une avancée majeure dans le domaine de l'anxiolyse puisqu'ils étaient considérés comme à la fois très efficaces et sans danger (43).

Leurs mérites, vantés par les firmes pharmaceutiques, les rendirent populaires auprès des médecins et des consommateurs (28).

Cependant, durant les années 1980, les benzodiazépines sont soudainement tombées en disgrâce et ont été considérées comme l'une de pires menaces pour la société «**en temps de paix**», un type de médicament plus difficile à arrêter que l'héroïne (12).

Une campagne de dénigrement fit fureur dans les médias à la fin des années 1980 et au début des années 1990, générant une compassion pour les «**victimes**» de la dépendance aux benzodiazépines, ce qui n'avait jamais été pour les autres produits induisant une accoutumance. Les «**malheureux usagers dupés**» étaient décrits comme subissant des forces irrépressibles leur faisant perdre tout contrôle sur leur destinée (12).

Les forces irrépressibles ne peuvent être que les effets indésirables qu'engendrent les benzodiazépines (1).

Ces dernières peuvent en particulier entraîner des troubles de la mémoire et du comportement, une altération de l'état de conscience et des fonctions psychomotrices. Sans oublier que l'usage des benzodiazépines expose également à un risque de dépendance psychique et physique qui s'accompagne d'un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement (1).

Ces dangers liés à la consommation abusive des benzodiazépines et l'inexistence de données sur l'usage des benzodiazépines dans la République de Djibouti, nous ont amené à faire une étude sur la prescription des benzodiazépines au niveau des officines de pharmacie de la ville de Djibouti. C'est ainsi que nous avons confectionné un questionnaire en six points destinés aux patients ayant une prescription contenant au moins une BZD et dont la délivrance du produit en officine a été effective.

L'objectif de cette étude est de faire l'état de lieux sur la prescription des BZD et de proposer éventuellement des recommandations qui aideront les autorités sanitaires du pays à mettre en place des mesures visant à favoriser leur bon usage.

Nous allons dans la première partie faire des rappels bibliographiques sur les BZD avant de terminer par la deuxième partie consacrée à notre travail personnel.



PREMIERE PARTIE :
Rappels Bibliographiques sur
les benzodiazépines

Actuellement, plus de vingt spécialités sont utilisées en thérapeutique et plus de 3000 dérivés de la structure de benzodiazépine ont été synthétisés. La classe représente 30% de la prescription médicamenteuse globale des pays occidentaux, soit trente comprimés par an et par personne. En 1975, le Diazépam et le Nitrazépam ont été les deux médicaments les plus consommés dans la Communauté des Etats Européens (CEE), juste devant l'Ampillicine (34).

L'utilisation des Benzodiazépines repose sur quatre activités essentielles : anxiolytique, hypno-sédative, myorelaxante et anticonvulsivante. Les différentes molécules possèdent toutes les mêmes propriétés pharmacologiques. Elles se distinguent par contre par leurs caractéristiques pharmacocinétiques sur lesquelles reposent certaines indications préférentielles en thérapeutique (34).

Nous allons au cours de cette étude, définir les BZD, avant de faire un rappel historique puis la classification en fonction de la durée d'action du produit et terminer par la pharmacologie de ces substances.

I. Définition

Les benzodiazépines qui ont vu le jour en 1957, appartiennent à la classe des tranquillisants ou anxiolytiques (19).

Ces derniers sont des médicaments utilisés dans les états de tension nerveuse, d'anxiété et d'insomnie (21).

Les autres effets cliniques obtenus sont la sédation (avec somnolence) et, suivant les anxiolytiques, on peut observer un effet hypnotique, myorelaxant et anticonvulsivant (4).

II. Historique

Le chimiste américain d'origine polonaise Sternbach fit la synthèse vers le milieu des années 50 de dérivés du 3-oxyde de quinazoline (sur lesquels il avait travaillé pour sa thèse 20 ans plus tôt), en raison de leurs applications éventuelles dans le domaine des colorants. Il nourrissait l'espoir que des dérivés de cette classe de substances, jamais étudiés en biologie, puissent montrer une certaine activité pharmacologique intéressante. En fait, à partir de la réaction chimique utilisée par Sternbach, une nouvelle substance prit naissance de façon inattendue par élargissement du cycle pyrimidine en cycle diazépine, il s'agissait du nouveau cycle benzodiazépinique (33).

Le pharmacologue Randall découvrit que cette substance avait des propriétés relaxantes musculaires, sédatives et anti convulsivantes mais qu'elle ne pouvait pas produire une narcose complète ; en outre cette substance bientôt appelée chlordiazépoxide, était manifestement peu毒ique. Sa puissance et son index thérapeutique étaient supérieurs à ceux des barbituriques et du méprobamate ; testé cliniquement, il se révéla très vite comme un anxiolytique, psychosédatif et anticonvulsivant efficace. Le développement d'autres dérivés suivit rapidement.

Le Diazépam puis l'Oxazépam et le Nitrazépam apparurent sur le marché, respectivement en 1963 et 1965 (33).

Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique comprend environ 50 dérivés y compris le premier antagoniste spécifique des benzodiazépines, le flumazénil, décrit en 1981. Avec le zopiclone, apparaît la première substance, qui structuralement n'est pas apparentée aux benzodiazépines ; elle est pourtant active au niveau du même récepteur et possède le profil d'action typique des benzodiazépines. Il en est de même pour le zolpidem, hypnotique dérivé de l'imidazopyridine. Plus récemment, on a encore trouvé d'autres

substances qui, pharmacologiquement, agissent par l'intermédiaire des mêmes récepteurs, mais dont les actions sont diamétralement opposées à celles des benzodiazépines classiques : elles sont appelées agonistes à effet inverse(ou agonistes inverses) des récepteurs benzodiazépiniques (33).

Nous utilisons le terme ligands du récepteur benzodiazépinique pour toutes les molécules ayant une affinité pour ce site et réservons le terme benzodiazépines pour les ligands appartenant à cette classe chimique. On a découvert récemment que des benzodiazépines (entre autres diazepam et desméthyldiazepam) longtemps considérées comme des prototypes de synthèse industrielle sont en fait aussi formées dans la nature (plantes, microorganismes) et se trouvent en quantité minime dans le cerveau et d'autres organes de l'homme et des animaux. Elles sont d'origine alimentaire et produites peut-être par la flore intestinale. On trouve même une augmentation des taux de benzodiazépines chez certains malades atteints d'encéphalopathie hépatique (33).

Une autre découverte récente est celle d'une famille de peptides endogènes appelés endozépines qui sont des ligands des récepteurs aux benzodiazépines. Ces peptides exerçaient une action semblable à celle des agonistes inverses et ont été mis en évidence dans de nombreux tissus (hypothalamus, cervelet, foie, rein, duodénum) où ils semblent être essentiellement associés à des éléments gliaux (astrocytes). Bien que ces endozépines puissent être responsables de divers activités biologiques (effets anxiogènes et convulsivants, stimulation de la synthèse de stéroïdes, stimulation de la production de cytokines), leur rôle physiologique reste encore incertain (33).

III. La classification des benzodiazépines en fonction de leur durée d'action

Il existe plusieurs façons de classer les BZD (14), dont les différentes caractéristiques peuvent chacune mener à des abus (32). On distingue habituellement BZD hypnotiques et BZD anxiolytiques, mais il ne faut pas perdre de vue que toute BZD réputée anxiolytique peut acquérir des propriétés hypnotiques. La puissance d'une BZD se caractérise par son affinité pour les récepteurs GABA. Une forte affinité témoignerait d'un plus grand risque de dépendance(38), qui est encore majorée en cas de demi-vie d'élimination brève. Le début de l'action après la prise orale est mesuré par la latence du pic plasmatique : une absorption rapide est fréquemment à l'origine d'un effet «**flash**», inducteur d'abus. La durée d'action est fonction de la demi-vie alpha et bêta qui mesurent la distribution plasmatique et le temps d'élimination. La classification des BZD en fonction de leur durée d'action (courte, intermédiaire et longue) (41). Les BZD à absorption et élimination lentes sont plus adéquates dans le traitement de l'anxiété, alors qu'une absorption rapide semble préférable dans le cas de l'insomnie, surtout d'endormissement (42).

Il faut savoir qu'une molécule à demi-vie courte produit plus d'effet de rebond et de sevrage, surtout si elle est de forte puissance. Certaines BZD sont des bioprécurseurs (pro-drogues) à l'origine d'un ou de plusieurs métabolites actifs, dont la demi vie peut être très longue et qui présentent un risque d'accumulation. Le praticien choisit la BDZ en fonction de ses caractéristiques, tout en préférant toujours celle qui présente le plus faible risque de dépendance. Une bonne connaissance des doses thérapeutiques habituelles et du dosage recommandé maximal permet de reconnaître et de dépister les abus et d'éviter d'atteindre la concentration plasmatique maximale.

Le tableau suivant nous permet de classer les BZD en fonction de leur durée d'action (**Tableau I**).

Tableau I : Classification des BZD en fonction de leur durée d'action

DCI	Spécialités	Demi-vie (h)	Voie	Dose (mg)	Durée d'action (h)	Délai d'action (min)
Benzodiazépines à durée d'action courte						
Midazolam	Hypnovel	2	IM	10	-	15
			IV	7-10	-	0,5
			IV	10-25	-	0,5-2
Triazolam	Halcion	2,7	Orale	0,25-0,50	17-18	8
Benzodiazépines à durée d'action intermédiaire						
Alprazolam	Xanax	12	Orale	0,25-1	8	120
Chlordiazépoxide	Librax	0	Orale	10-20	6	15-45
Lorazépam	Témesta	12	Orale	0,5-2	8-12	15-45
Oxazépam	Séresta	8	Orale	10-30	6-8	45-90
Témozepam	Normison	10-20	Orale	15-30	6	45-60

Tableau II : Classification des BZD en fonction de leur durée d'action (La suite)

DCI	Spécialités	Demi-vie (h)	Voie	Dose (mg)	Durée d'action (h)	Délai d'action (min)
Benzodiazépines à durée d'action longue						
Clorazépate	Tranxène	70	Orale IM	7,5-30 50-100	6-8 3-4	30-60 30-60
Diazépam	Valium Novazam	30	IV	20-50	1	15-30
			Orale	2-10	6	15-45
			IM	2-10	3-4	20
			IV	10-15	-	
Flunitrazépam	Narcozep Rohypnol	30	Orale IM	1-2 1-2	24 3	30-60 30-60
Nitrazépam	Mogadon	30	Orale	5	24	15-45
Prazépam	Lysanxia	65	Orale	5-40	8	240-360

IV. Propriétés pharmacologiques

Les BZD créent une confortable sensation de bien-être, comme l'alcool. Elles produisent une sensation de relâchement musculaire et de calme que la plupart des patients apprécient. Dans un certain sens, c'est l'une des plus grandes inventions du 20^{ème} siècle, un progrès pour soulager l'anxiété après 2000 ans d'utilisation de l'alcool à cette fin (1).

IV.1 Action anxiolytique

Décrire l'effet anxiolytique des benzodiazépines pourrait sembler superflu(4). Chez l'homme, les Benzodiazépines sont des médicaments psychotropes utilisés dans le traitement de l'anxiété et des troubles psychosomatiques qui l'accompagnent. Elles n'ont pas l'activité à elles seules dans les états dépressifs et se différencient des neuroleptiques par leur inefficacité dans le traitement des psychoses et l'absence de manifestations extrapyramidales. L'évaluation clinique et pharmacologique de leur action est difficile. Il faut en effet souligner les difficultés de mise en évidence des anxiolytiques chez l'animal lors d'un « **screening**» systématique par des méthodes classiques, les problèmes méthodologiques et théoriques de la création et de l'appréciation de l'anxiété chez l'animal, et les difficultés d'interprétation.

Par ailleurs, il est qualitativement difficile de différencier d'un point de vue pharmacologique un tranquillisant d'un hypnotique : les anxiolytiques à doses fortes sont sédatifs et souvent hypnotiques à doses faibles (34).

IV.2 Action anticonvulsivante

Les BZD sont généralement anticonvulsivantes. Elles sont peu prescrites dans l'épilepsie parce que la phénytoïne, la carbamazépine, le valproate et les autres antiépileptiques sont plus efficaces dans cette indication (1). Elles empêchent l'apparition, ou augmentent les seuils d'apparition des convulsions cloniques et toniques qui sont déclenchées par de très nombreux convulsivants chimiques : le pentéprazole, la picrotoxine, les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase, les antagonistes de l'acide - aminobutyrique(GABA) (33).

En relation avec cette action anticonvulsivante, on trouve que les BZD sont capables d'inhiber les post-décharges des populations neuronales évoquées par

stimulation électrique des certaines régions du cerveau et surtout à partir du système limbique. Les décharges paroxystiques à haute fréquence (décharges épileptiques) des neurones dans des tranches d'hippocampe, déclenchées par changement de la composition ionique du milieu physiologique ou par incubation en présence d'agents convulsivants, sont également inhibées par les benzodiazépines (33).

IV.3 Action hypno-sédative

IV.3.1 Effet sédatif

L'action sédatrice est souvent un effet secondaire des benzodiazépines utilisées comme anxiolytiques.

En effet, la plupart des insomnies d'endormissement sont sous-tendues par l'anxiété, elles sont à distinguer des insomnies de milieu de nuit qui seraient plutôt le reflet d'un syndrome dépressif (34).

Cette action sédatrice des BZD, c'est-à-dire une réduction du niveau de vigilance et de la réactivité psychomotrice, peut être détectée grâce à différents tests de comportement ou à des mesures électrophysiologiques.

Sous l'influence de doses en général plus élevées que celles utilisées pour l'action anticonflit et anticonvulsivante, les animaux deviennent plus calmes, diminuent leur activité motrice spontanée et réagissent moins aux bruits ou aux contacts brusques (**«réaction de sursaut»**). Ils font davantage de fautes dans les tests de comportement, par exemple lorsqu'ils doivent abaisser un levier à intervalles réguliers pour éviter une punition (**«réaction d'évitement»**) (1).

IV.3.2 Effet hypnotique

Lors de l'augmentation des doses de BZD anxiolytiques, les actions sédative et hypnotique directes des produits puissants (d'autant plus qu'ils sont rapidement résorbés et éliminés) allongent la durée totale du sommeil. Celui-ci s'accompagne d'un raccourcissement du délai d'endormissement, avec des diminutions faibles du temps de sommeil paradoxal et une baisse plus marquée du temps de sommeil lent profond (11).

IV.4 Effet myorelaxant

Leur effet relaxant sur le muscle justifie leur prescription chez les patients qui ont des problèmes de spasticité, de dystonie ou sclérose en plaque (1).

Les BZD diminuent le tonus pathologiquement élevé de la musculature squelettique. Cette relaxation musculaire est d'origine centrale et la transmission neuromusculaire au niveau de la plaque motrice n'est pas affectée. Les réflexes monosynaptiques et polysynaptiques mettent en jeu des motoneurones affaiblis et un trouble de la coordination motrice (ataxie) est éventuellement associé à cette relaxation musculaire (33).

IV.5 Action amnésiante

Les benzodiazépines sont amnésiantes (29). L'amnésie induite porte surtout sur l'acquisition des faits récents (amnésie antérograde) (22). Elle persiste après que l'hypnose et la sédation aient disparu. L'impression de récupération totale est donc trompeuse (37). En cas d'anesthésie ambulatoire, il est impératif que les patients reçoivent par écrit des instructions postopératoires détaillées (36). Cet effet amnésiant apparaît même pour de faibles doses, et peut avoir son utilité chez les patients soumis à des actes désagréables appelés à se répéter. L'administration de midazolam au cours de

la césarienne sous anesthésie locorégionale après clampage du cordon peut induire chez la mère une amnésie de la naissance, qui dans ce cas est mal vécue (13).

Ainsi, les effets des BZD sur la mémoire sont actuellement l'objet de nombreuses recherches. On pensait qu'en règle générale, les produits stimulants amélioraient la mémoire alors que les produits sédatifs l'altéraient. Mais il est apparu récemment que l'effet sur la mémoire des benzodiazépines se produit indépendamment de l'effet sédatif. Cet effet d'amnésie semble mieux corrélé avec la vitesse qu'avec le taux de fixation du produit aux récepteurs à BZD (16).

L'idée communément admise que les effets indésirables ne peuvent être présents qu'au moment où le produit est actif dans le corps semble aussi contredite par des observations plus récentes qui montrent que certains de ces effets ne débutent que plusieurs jours ou semaines après l'arrêt de la médication (1).

IV.6 L'abréaction

Paradoxalement, les benzodiazépines peuvent également être utilisées pour faciliter l'abréaction, une technique qui permet de se remémorer des événements anciens dans les moindres détails dans l'espoir de retrouver des traces ou des morceaux d'événements majeurs qui ont été enfouis. Cette abréaction peut être réalisée sans intervention pharmacologique, mais est aidée par une relaxation chimiquement induite. L'impact magique du terme «**sérum de vérité**» introduit sans doute aussi une forme d'autorisation de dire tout ce que l'on pense (1).

V. Mécanisme d'action

Les BZD exercent la plupart, si ce n'est toutes leurs actions pharmacologiques, grâce à

un point d'impact hautement spécifique au niveau des récepteurs GABAergiques de type A (33).

V.1 GABA (acide -aminobutyrique)

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important du S.N.C (système nerveux central). Environ un tiers de toutes les synapses de l'encéphale des mammifères sont GABAergiques.

C'est un acide aminé neutre formé par décarboxylation au moyen de l'enzyme, acide glutamique décarboxylase (GAD), de l'acide glutamique. L'acide glutamique résulte de la transamination de l'acide α -cétoglutarique, un produit intermédiaire du cycle de l'acide citrique ; il s'agit d'une réaction ubiquitaire. Comme les neurones GABAergiques contiennent une activité appréciable en GAD, ils peuvent être visualisés sur coupes histologiques par des méthodes immuno-histochimiques (anticorps contre la GAD) (33).

Le GABA est stocké comme d'autres neurotransmetteurs dans des vésicules synaptiques et libéré par exocytose dans la fente synaptique, en fonction du calcium entrant dans la terminaison pendant le potentiel d'action. Là, le GABA peut interagir avec les récepteurs GABAergiques situés dans la membrane post-synaptique des neurones qui sont en connection avec les terminaisons GABAergiques et aussi peut-être au niveau de la membrane de la terminaison nerveuse qui le libère (autorécepteurs au GABA). L'inactivation du GABA a lieu essentiellement par recaptage intracellulaire dans les terminaisons GABAergiques (transport actif, dépendant du sodium) et les cellules gliales. Dans ces cellules, il est dégradé par la GABA-transaminase en semi-aldéhyde succinique, composé réintroduit dans le cycle citrique par le biais de l'acide succinique (33).

Le GABA exerce ses effets par l'intermédiaire de deux types de récepteurs, GABA_A , récepteurs-canaux à perméabilité anionique, et GABA_B , récepteurs couplés aux protéines G (44).

Les récepteurs au GABA sont divisés en deux classes en fonction de leur spécificité pour certains agonistes et antagonistes et de l'effecteur auquel ils sont couplés. Le récepteur GABA_A fait partie d'un complexe protéïnique hétéro-oligomérique, composé de façon à former un canal perméable aux ions chlorures au moment où les deux sites de liaison pour le GABA sont occupés par ce transmetteur ou par un GABA-mimétique. Le récepteur-canal GABA_A est un membre de la famille de canaux ioniques activés par un récepteur (et son ligand), famille à la laquelle appartient aussi le canal cationique formant le récepteur nicotinique. Les agonistes du récepteur GABA_A (ou GABA_A -mimétiques) sont des substances qui, comme le GABA, activent les récepteurs et conduisent à l'ouverture du canal chlorique (33).

Les antagonistes du GABA ou les bloqueurs du récepteur GABA_A sont des substances qui possèdent une haute affinité pour ce récepteur, bien qu'ils n'aient pas d'activité intrinsèque. L'activation des récepteurs GABA_A déclenche une ouverture du canal ionique qui leur est associé et augmente ainsi la perméabilité de la membrane neuronale aux ions chlorures. Dans la plupart des neurones, la concentration en chlorure est plus élevée à l'extérieur qu'à l'intérieur de la cellule, de telle façon qu'après l'activation du récepteur GABA_A s'établit un flux entrant d'anions chlorure (courant électrique sortant). L'augmentation de la concentration cytoplasmique en anions (chargés négativement) qui en résulte, conduit à une hyperpolarisation de la membrane ; le GABA ainsi libéré à la synapse génère dans la cellule cible un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI ; en anglais IPSP) hyperpolarisant. Dans certaines cellules, le gradient transmembranaire chlorique est plus faible : lors de l'activation du récepteur GABA_A , il

y a un courant sortant net de charges négatives, donc une dépolarisation. L'exemple le plus connu de PPSI dépolarisants est la dépolarisation de terminaisons intra-spinales des neurones sensoriels de premier ordre au niveau de synapses axo-axonales (33).

Qu'elles soient hyperpolarisantes, dépolarisantes ou sans action sur le potentiel de membrane, les variations de conductivité au chlore induites par le GABA ont un effet global inhibiteur sur les potentiels synaptiques excitateurs (générés par des récepteurs couplés à des conductances cationiques tels les récepteurs glutamatergiques) et sur les potentiels d'actions. Cela s'explique par l'effet de neutralisation ou de court-circuit produit par l'ouverture de conductances au chlore sur la dépolarisation induite par les courants sodiques entrants (33).

V.2 Potentialisation de l'action du GABA par les BZD :

Les Benzodiazépines renforcent la transmission au niveau de toutes les synapses GABAergiques de la moelle épinière et du cerveau étudiés jusqu'à présent : inhibition pré- et post-synaptique des motoneurones de la moelle épinière, neurones relais des noyaux de la colonne dorsale, inhibition post-synaptique des cellules cérébelleuses de Purkinje par les cellules en étoile, inhibition des neurones du noyau vestibulaire latéral par les projections des cellules de Purkinje inhibition des neurones noradrénergiques, sérotonergiques et dopaminergiques, inhibition récurrente et antérograde des cellules pyramidales du cortex cérébral, de l'hippocampe et de certains neurones de l'hypothalamus. L'action des BZD étudiée sur des neurones isolés en culture cellulaire est caractérisée par un déplacement parallèle vers la gauche, dose-dépendant, de la courbe dose-réponse du GABA (GABA exogène) ; le facteur de déplacement est de 2 ou 3 au plus et l'efficacité maximale du GABA n'est pas modifiée. Cela signifie que l'augmentation de l'action du GABA endogène par les BZD dépend de la concentration

en GABA dans la synapse. Les BZD rendent les neurones plus sensibles au GABA, ou en d'autres termes, elles augmentent la puissance apparente du GABA (33).

V.3 Récepteurs des benzodiazépines : couplage avec les récepteurs GABA_A et les récepteurs périphériques

Les études pharmacologiques ont révélé l'existence de deux catégories de récepteurs aux BZD (33) :

- ✓ Les récepteurs aux BZD centraux qui sont associés aux récepteurs GABA_A et sont à l'origine des effets anxiolytiques, anticonvulsivants, sédatifs et myorelaxants cités plus haut ;
- ✓ Les récepteurs aux BZD périphériques, présents dans des glandes endocrines (surrénales, testicules), le rein, les poumons, le foie, mais également dans certaines régions du SNC. Ces récepteurs aux BZD périphériques sont généralement associés à la membrane externe des mitochondries. Ils seraient constitués de trois protéines étroitement associées, dont un canal anionique dépendant du potentiel et un transporteur de l'adénosine. L'activation de ces récepteurs périphériques produit divers effets pharmacologiques, mais leur rôle physiologique est encore mal défini. Les récepteurs aux BZD centraux peuvent être identifiés grâce à leur haute affinité pour les ligands radioactifs benzodiazépines et ils sont visualisés sur coupes histologiques par autoradiographie ou dans le cerveau intact par tomographie par émission de positrons (PET). La densité des récepteurs aux BZD dans le SNC de l'homme et des mammifères varie fortement d'une région à l'autre, et suit assez bien la densité des récepteurs GABA_A.

Les expériences effectuées avec des membranes neuronales intactes et également avec des récepteurs solubilisés et purifiés, montrent très nettement que ce complexe supramoléculaire formé de glycoprotéines contient les sites de liaisons pour les ligands des récepteurs GABA_A et pour ceux des récepteurs aux BZD, ainsi que les sites pour des substances se fixant directement au canal chlorique. Il semble que ce complexe [récepteur GABA-récepteur aux benzodiazépines-canal chlorique] soit un hétéropentamère, dont les sous-unités (α , β ,) d'un poids moléculaire d'environ 50 000, ordonnées géométriquement, forment un canal ionique qui se ferme ou s'ouvre par de faibles déplacements réciproques.

Trois classes de sous-unités du complexe récepteur-canal ont été identifiées par les méthodes de génie génétique. Chaque classe contient plusieurs variants avec des différences de structures minimes. Chaque sous-unité contient quatre séquences d'environ 20 acides aminés qui traversent la membrane cellulaire en forme d'hélice α . Le grand nombre de variants du récepteur GABA_A-canal est le résultat de plusieurs gènes et de différents processus post-transcriptionnels. Cela permet théoriquement la formation de milliers de complexes récepteur-canal de composition différente. Les évidences actuelles suggèrent qu'il existe effectivement une distribution différenciée de récepteurs de compositions variables.

A coté des domaines qui forment le canal, se trouve l'unité ou encore le domaine qui représente le récepteur au GABA_A, et un troisième domaine qui fait fonction de récepteur aux BZD. La fonction principale du complexe consiste à ouvrir le canal fermé au repos. Cela se produit, lorsque le GABA se lie à son récepteur, l'active et ouvre ainsi le canal. Cette action du GABA est inhibée par des antagonistes pharmacologiques du récepteur GABA_A (33).

V.4 Les ligands des récepteurs des benzodiazépines

En 1980, deux classes de substances, possédant une haute affinité pour les récepteurs aux BZD ont été découvertes et qui pourtant se différencient très nettement des molécules décrites jusqu'alors. Le flumazénil est le prototype de ce que l'on nomme les antagonistes des BZD ou les bloqueurs des récepteurs aux benzodiazépines (33).

De telles substances existent également parmi des molécules non benzodiazépiniques. Elles sont d'une part caractérisées par leur manque virtuel d'actions pharmacologiques lorsqu'elles sont administrées seules, et d'autre part par leur capacité à antagoniser de façon hautement spécifique, les effets pharmacologiques des BZD. Elles n'influencent pas du tout les anxiolytiques et hypnotiques qui n'agissent pas sur les récepteurs des BZD, à savoir les barbituriques ou le méprobamate (33).

Il existe aussi des ligands des récepteurs aux BZD, dont le profil d'action est diamétralement opposé à celui des BZD classiques ; ces substances sont anxiogènes, élèvent la vigilance et empêchent le sommeil, induisent des convulsions et augmentent le tonus musculaire (33).

Pour nommer ces substances, on a proposé l'expression d'agonistes à effet inverse ou agonistes inverses. Cette expression sous-entend que ces composés provoquent bien un changement allostérique du récepteur mais que la conséquence fonctionnelle est contraire à celle induite par des agonistes ; ce changement de conformation réduit la fonction du complexe canal chlorique/ récepteur au GABA. Les actions des agonistes inverses, tout comme celles des agonistes, sont diminuées ou annulées par les antagonistes. On trouve des agonistes à effet inverse aussi bien à l'intérieur qu'à l'extérieur des structures benzodiazépiniques (10).

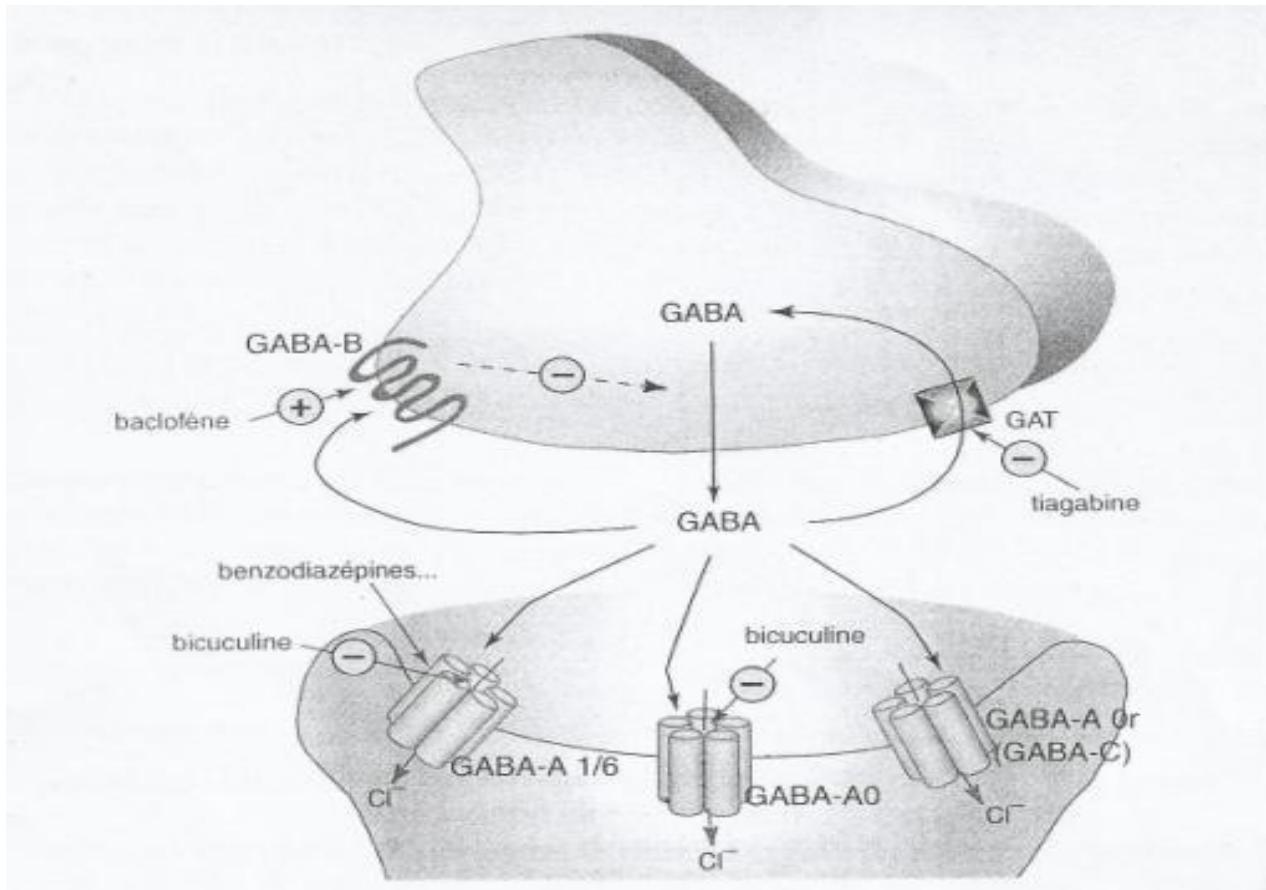


Figure 1 : synapse GABAergique (44)

Cette figure, nous montre la synapse GABAergique et les différents sites de fixation des différentes substances.

VI. Propriétés Pharmacocinétiques

Les benzodiazépines constituent un groupe de médicaments bien individualisés quant à leur structure chimique et possèdent des propriétés pharmacologiques homogènes. Elles se distinguent essentiellement par leur pharmacocinétique et leur métabolisme qui, dans une large mesure, conditionnent leur utilisation.

VI.1 Résorption (2)

La vitesse de résorption ainsi que la hauteur du pic de concentration maximum (Cmax) varie pour une molécule donnée en fonction de la forme galénique utilisée et la voie d'administration.

C'est la vitesse de résorption qui a conditionné l'utilisation des différentes benzodiazépines comme hypnotique ou comme anxiolytique.

➤ Voie orale :

Elle est utilisée pour toutes les benzodiazépines, généralement sous forme de comprimés ou de gélules. La résorption est presque toujours complète du fait de leur bonne liposolubilité.

Les concentrations maximales sont atteintes entre 30 minutes et 4 heures. La vitesse de résorption dépend aussi de la forme galénique, elle croît généralement dans l'ordre suivant : comprimés, gélules, gouttes. La vitesse de résorption est plus lente quand le médicament est absorbé au milieu des repas ou lorsque le sujet est couché. Les antiacides diminuent la vitesse mais aussi la quantité résorbée.

➤ Voie intramusculaire

La résorption est généralement plus lente et plus imprévisible que par voie orale. En effet, la biodisponibilité est influencée par la nature du solvant organique nécessaire à la dissolution du produit actif : ainsi, il peut y avoir une précipitation au contact des fibres musculaires avec une liaison aux protéines.

➤ Voie rectale :

La voie rectale n'est pas utilisée dans un but anxiolytique, mais en pré anesthésie ou dans le cas de convulsions chez l'enfant. Le diazépam (ampoules par injection) est administré avec une canule rectale.

➤ Voie intraveineuse

Elle donne des pics de concentration les plus élevés et les plus favorables à un passage rapide et massif du produit dans le SNC. L'injection intraveineuse doit être effectuée lentement.

VI.2 Distribution

- La lipophile joue un rôle primordial dans les processus de transfert biologique tels que l'absorption par les muqueuses buccales et gastro-intestinales ou le passage à travers la barrière hémato-encéphalique qui discrimine fortement les composés polaires. Elle intervient également au niveau de la fixation protéique, au niveau des tissus, phénomène traduit par les valeurs élevées de volumes de distribution de ces molécules.
- Les benzodiazépines, molécules acides, sont très fortement liées aux protéines plasmatiques (notamment à l'albumine) dans des proportions de l'ordre de 80% de la concentration plasmatique totale. Les modifications de cette liaison sont liées essentiellement à des facteurs génétiques et à la concentration d'acides gras libres.
- L'augmentation de la concentration d'acide gras peut se produire après un repas, un infarctus, un traitement héparinique, ceci provoquant une augmentation de la fraction libre du produit dans le sang. Cette fraction libre dans le sang peut être augmentée lors d'une hypoalbuminémie. Les conséquences sur la distribution tissulaire et l'activité pharmacologique en seraient minimes car cette fraction libre est rapidement métabolisée (34).

VI.3 Métabolisme

Il s'effectue dans la lumière gastro-intestinale pour certaines molécules, c'est ainsi que le chlordiazépoxide est en partie hydrolysé. Certains dérivés tels que le clorazépate (TRANXENE®), le prazépam (LYXANSIA®) sont des pro-médicaments, c'est-à-dire qu'ils sont complètement métabolisés avant d'atteindre la circulation sanguine. La vitesse de transformation participe d'ailleurs à la vitesse d'apparition des métabolites dans le sang. Au niveau hépatique où sont effectuées des transformations, les BZD subissent soit une déméthylation, ou une hydroxylation, et/ou une conjugaison (44).

VI.4 Élimination

Les benzodiazépines sont essentiellement éliminées dans les urines sous forme métabolique : métabolites hydroxylés conjugués. La demi-vie d'élimination est liée au volume de distribution et aux clairances métaboliques et rénales (39).

La liposolubilité des benzodiazépines est responsable de l'élimination des benzodiazépines retardée chez les obèses et les vieillards (24).

VII. Indications thérapeutiques des benzodiazépines

Les benzodiazépines peuvent être classées en fonction de leurs indications, les deux principales étant l'anxiété et l'insomnie. Leur place dans la stratégie thérapeutique de la prise en charge de l'anxiété est largement remise en cause aujourd'hui au profit de certains antidépresseurs (3).

Les anxiolytiques sont des médicaments dont le caractère «passe-partout» a été exploité de manière excessive, et qui ont actuellement besoin d'un recentrage de leurs indications ; il paraît actuellement justifié de les prescrire, à la dose la plus faible

possible pour obtenir l'effet souhaité, et pour une période de temps la plus brève possible, dans les situations suivantes (31).

➤ **En médecine générale**

- Toutes les manifestations réellement pathologique de l'angoisse, en particulier pouvant aggraver une affection organique (cardiaque, cancéreuse par exemple) ;
- Pour renforcer les effets des analgésiques et comme préparation à une intervention ;
- Comme sédatif d'une douleur morale ou d'un état conflictuel aigu ;
- Comme adjuvant des cures de désintoxication éthylique pour prévenir le «**delirium tremens**» (manifestation de sevrage) ;
- Comme hypnotique (31).

➤ **En rhumatologie**

- Comme myorelaxants : traitement des contractures et spasmes musculaires, lumbago, torticolis ; pour favoriser une rééducation motrice...(31).

➤ **En anesthésiologie-réanimation**

- Comme préparation à l'anesthésie ; en administration à doses fortes et prolongées, pour le traitement du tétanos (31).

➤ **En psychiatrie**

- Pour le traitement des états d'angoisse aiguë (en association avec un neuroleptique incisif, pour le traitement des crises de (**«dépersonnalisation»**) ;
- Pour le sevrage des toxicomanies ;
- Pour le traitement des névroses d'angoisse, névroses phobiques, manifestations hystériques (31).

➤ Comme traitement anticonvulsivant

- De l'état de mal convulsif ; prévention et traitement des convulsions hyperpyrétiques de l'enfant (31).

VIII. Contre-indications

Les BZD anxiolytiques sont contre-indiquées :

Pour des raisons de sécurité chez les personnes continuant d'exercer sous traitement une profession ou une activité exigeant une parfaite vigilance et reconnaissance du danger ; en effet ces médicaments provoquent sans que le sujet en ait conscience, une baisse de la vigilance, et créent un état d'indifférence au danger : plus de 6% des accidents de voitures et une part importante des accidents du travail sont en relation avec la prise de tranquillisants (avec ou sans alcool !) (31).

En raison du risque de dépression respiratoire qui, avec de fortes doses et en administration parentérale est réel, chez l'enfant, le vieillard, l'insuffisant respiratoire.

En cas de myasthénie, l'effet relaxant du muscle strié exercé par les benzodiazépines aggrave immédiatement l'hypotonie musculaire et l'impotence motrice. En cas de porphyrie, les benzodiazépines, par leur action inductrice enzymatique, peuvent déclencher un accès aigu.

Chez le sujet prédisposé à l'abus de drogues, l'attriance pour les benzodiazépines à courte durée d'action est reconnue ; à ce propos, la proposition **«il vaut mieux un abus de tranquillisant qu'un abus d'alcool»** est un sophisme : l'un n'exclut pas d'autre, et l'association des deux est fréquente.

Chez la femme enceinte ou susceptible de l'être, moins par crainte d'effets tératogènes, que pour les risques directs à la naissance de l'enfant : nourrisson hypnotique (**«poupée de son»**), hypothermique, déprimé respiratoire ; en outre, si la prise de benzodiazépine tranquillisante a été prolongée, à forte dose, l'enfant présentera dans les jours qui

suivent la naissance un syndrome de sevrage de diagnostic difficile pour un médecin non prévenu : agitation, insomnie, troubles digestifs, parfois convulsions (31).

IX. Effets secondaires

❖ Effets en rapport avec la susceptibilité individuelle et la posologie.

- ✓ La somnolence diurne, l'hypotonie musculaire, la baisse de la vigilance, les sensations ébrieuses (parfois effet paradoxal excitant) (11).

❖ Dépendance et syndrome de sevrage.

- ✓ Le risque de dépendance psychique et physique même à doses thérapeutiques, avec syndrome de sevrage (surtout avec BZD à demi-vie courte) (11).
- ✓ Lors de l'arrêt d'une administration prolongée de benzodiazépines (sédation en réanimation...), on peut observer des manifestations cliniques d'intolérance réalisant un véritable syndrome de sevrage. Ce tableau qui associe manifestations digestives (nausées, vomissements, diarrhée), signes cardiovasculaires (tachycardie, hypertension artérielle), et signes neuropsychiques (crises d'angoisse, insomnie, cauchemars, agitation, syndrome confusionnel, voire crises convulsives), est bien connu des psychiatres qui utilisent des benzodiazépines per os au long cours (24).
- ✓ La fréquence d'apparition d'un syndrome de sevrage chez les consommateurs chroniques de benzodiazépines se situe entre 15 et 26 %, mais les fréquences augmentent avec l'ancienneté du traitement (autour de 80 % pour des traitements supérieurs à 3 ans) (6).

Les symptômes de sevrage comprennent angoisse et anxiété, insomnie, nervosité, irritabilité, syndrome de panique, agoraphobie, insomnie, douleurs musculaires,

troubles du système digestif en particulier troubles intestinaux, divers symptômes sensoriels et moteurs, ainsi que des troubles de la mémoire et des troubles cognitifs (15).

La durée du sevrage est variable selon les individus. Il s'effectue via une diminution progressive de la dose de benzodiazépine administrée quotidiennement. Les Anglo-Saxons mettent en place des groupes « **Tranxène** », comparables aux groupes de soutien aux alcooliques ou aux toxicomanes. Chez 10 à 15 % des patients, les manifestations de sevrage ne disparaissent qu'après plusieurs mois, voire plusieurs années (27).

❖ Autres effets

- ✓ Hépatites, allergies cutanées, troubles sexuels, gynécomasties, troubles cardiaque (11).

X. Précautions d'emploi

- Informer les conducteurs de machines ou d'automobiles du risque de somnolence.
- Eviter les BZD pendant le premier trimestre et les derniers mois de la grossesse.
- Eviter les doses élevées au cours du dernier trimestre de la grossesse en raison du risque d'hypotonie, d'hypothermie et de détresse respiratoire chez le nouveau-né.
- Eviter les BZD durant la lactation.
- Adapter la posologie en cas d'insuffisance rénale et hépatique.

- Surveiller la fonction respiratoire chez l'insuffisant respiratoire modéré.
- Chez l'enfant, la posologie est adaptée en fonction du poids, chez le sujet âgé, elle est en général de moitié par rapport à celui de l'adulte jeune.
- Depuis 1991, la durée maximale de prescription des hypnotiques a été limitée à 4 semaines et celles des anxiolytiques à 12 semaines (34).

XI. Interactions médicamenteuses (11)

La modification de l'absorption et du métabolisme hépatique donc de l'efficacité est à signaler aux malades :

- Potentialisation avec le cisapride, la cimétidine, les IPP (inhibiteurs de la pompe à proton) ;
- Antagonisme avec les pansements digestifs, l'alimentation et les inducteurs enzymatiques.

Tous les BZD et les autres produits dépresseurs du SNC (anxiolytiques et hypnotiques, neuroleptiques, antidépresseurs, antihistaminiques H1, morphiniques), y compris l'alcool, potentialisent leurs effets sédatifs et ceux des antihypertenseurs centraux (clonidine et alphaméthyldopa).

XII. La Prescription des Benzodiazépines

On ne peut parler de sécurité du médicament au niveau de sa dispensation, surtout dans nos pays sans se référer à la prescription.

En médecine, la première étape d'une prescription, avant même le choix du

médicament concerne la décision d'administrer ou non, pour un délai a priori déterminé, une molécule active (23).

Pour le praticien, la décision de prescrire des BZD devient de plus en plus complexe et délicate. Dans la plupart des cas, il doit apporter une réponse à une situation psychosociale et médicale compliquée, sans pouvoir en connaître tous les aspects. Le patient exprime souvent une demande pressante sur la base de ses expériences antérieures voire en raison d'habitudes de consommation déjà installées (5).

XII.1 Règles de la prescription médicale

La prescription médicale ou l'ordonnance peut être considérée comme un acte capital attendu par le malade à la fin d'une consultation. Ce document, propriété du malade, est indispensable pour la dispensation des médicaments lorsqu'ils sont inscrits sur les listes des substances vénéneuses.

L'ordonnance rédigée dans des conditions précises répond également à certains principes communs à toutes les prescriptions médicales et à d'autres qui sont spécifiques à des catégories de médicaments (9).

XII.1.1. Règles communes (9,10)

Pour mieux protéger la santé des consommateurs (les patients) et dans le souci d'éviter les abus, le législateur a dû instituer une réglementation pour la prescription médicale. Ces règles de rédaction de l'ordonnance émanent du code de la santé publique et du code de déontologie. Toute prescription médicale ou toute ordonnance devrait comporter :

1. le nom et l'adresse du prescripteur.

En pratique, l'ordonnance doit être rédigée sur un papier à entête pré-imprimée.

Le pharmacien est tenu d'identifier le nom du prescripteur et non adresse.

2. Les écritures doivent être lisibles sans abréviation.

L'ordonnance peut être indifféremment écrite à la main ou dactylographiée ; l'important est que les noms et les modalités d'administration des médicaments, de même que le nombre d'unités thérapeutiques prescrites soient rédigées de manière lisible.

3. L'ordonnance doit être datée et signée

La législation fait obligation au prescripteur de dater et de signer ses ordonnances quelles que soient la nature et la composition des médicaments qu'elles comportent.

4. Le nombre d'unités thérapeutiques à délivrer

Le code de la santé publique (article R.541 bis) précise qu'en absence d'indication du médecin traitant sur la posologie et la durée du traitement, le pharmacien doit délivrer le plus petit modèle. Il est possible également de prescrire pour une durée maximale de six mois.

5. Les modalités d'administration

Le mode d'administration doit être indiqué en toute clarté pour éviter les confusions pouvant aboutir à des situations fâcheuses.

6. Le nom et l'âge éventuel du malade

L'indication du nom et l'âge du malade est très importante surtout lorsqu'il s'agit d'une prescription pour les enfants. Le prescripteur doit prendre le soin de spécifier l'âge en

particulier, dans le cas où les doses usuelles seraient dépassées chez l'enfant.

XII.1.2 Règles spécifiques (10)

Ces règles visent les substances vénéneuses.

1°- Les substances de la liste I (médicament dits toxiques, ex tableau A)

Outre les règles communes, le prescripteur doit indiquer en toute lettre :

- ✓ Les doses des substances prescrites et le nombre d'unités thérapeutiques pour une préparation magistrale ;
- ✓ le dosage et le nombre d'unités thérapeutiques pour les spécialités pharmaceutiques.
- ✓ Les prescriptions mentionnant ces substances ne sont pas renouvelables sauf avis contraire du prescripteur.

2° - Les substances de la liste II (médicaments dits dangereux, ex tableau C)

Les prescriptions mentionnant ces substances sont renouvelables après un délai déterminé par le mode d'emploi du médicament. Le renouvellement est possible sauf avis contraire du prescripteur.

3°- La liste des stupéfiants (médicaments toxicomanogènes, ex tableau B)

La consommation des stupéfiants peut engendrer une toxicomanie chez les consommateurs, c'est pourquoi ces substances sont soumises à un contrôle international très sévère.

Les ordonnances prescrivant les médicaments contenant les substances de la liste des stupéfiants doivent être rédigées sur des feuilles extraites d'un carnet à souche établi par

l'Ordre des Médecins. Les souches sont conservées au moins pendant trois ans et la durée de la prescription ne doit pas dépasser sept jours. Les posologies sont mentionnées en toute lettre.

Ces rappels bibliographiques nous permettent de mieux aborder notre travail personnel portant sur la prescription des BZD.

XII.2 Délivrance du médicament (9)

Délivrer le bon médicament est le rôle fondement du pharmacien. Pour cela, avant l'exécution de toute prescription médicale, le pharmacien est tenu de vérifier la régularité technique de l'ordonnance :

- Vérification du droit de prescription : le pharmacien doit s'assurer que le prescripteur est habilité à effectuer la prescription;
- Vérification de la régularité technique et de la posologie : c'est l'une des missions fondamentales du pharmacien qui doit veiller à déceler toute erreur pouvant survenir dans la rédaction d'une ordonnance ;
- Vérification des incompatibilités médicamenteuses : le risque de voir apparaître les interactions médicamenteuses augmente avec le nombre de médicaments prescrits ;
- Exécution fidèle de la prescription : au terme du code de déontologie française et de l'article R-5015-45, le pharmacien ne peut modifier une prescription qu'avec l'accord expresse et préalable de son auteur. Il convient de signaler l'existence des droits de substitution prévus par un décret.

Après exécution fidèle, les ordonnances prescrivant les produits des listes I et II doivent être transcrives sur l'ordonnancier et les stupéfiants sur un registre spécial qui leur est

réservé. L'ordonnance doit être rendue au client. Toutefois, certaines dispositions spéciales imposent au pharmacien de conserver l'ordonnance : c'est le cas des stupéfiants. Dans cette éventualité, le pharmacien remet au client la copie intégrale certifiée conforme à l'originale.



DEUXIEME PARTIE:

Travail Personnel.

Depuis plusieurs années, la consommation des benzodiazépines est très élevée dans les pays sous-développés ou en voie de développement et particulièrement à Djibouti. Cette surconsommation pose un réel problème de santé publique, notamment les risques de pharmacodépendance.

L'insuffisance des mesures de contrôles et la forte consommation du khat, nous ont amené à faire une étude prospective de la prescription des BZD à Djibouti de décembre 2012 à mars 2013.

L'objectif de cette étude était de mettre à la disposition de l'état Djiboutien un outil de travail qui lui permettra de bien mener sa politique de lutte contre l'abus et d'attirer l'attention de la population ainsi que du personnel médical et paramédical sur les dangers liés à une mauvaise utilisation des Benzodiazépines.

Nous allons entamer ce travail personnel par une description de matériel et de méthode d'études utilisées, puis livrer les résultats, ensuite faire une discussion suivie des recommandations sur ces résultats et enfin terminer par la conclusion générale.

I. Matériel et méthode

I.1 Matériel

I.1.1 Cadre d'études

La république de Djibouti est située dans la partie orientale de la corne d'Afrique. Elle partage ses frontières avec l'Ethiopie au Nord-Ouest, la Somalie Sud-est et l'Erythrée au Nord-Ouest et la Golfe d'Aden à l'Est avec 300 Km de côtes à l'entrée de la Mer Rouge et à la sortie de l'Océan Indien. Elle a une superficie de 23 000 Km² et est localisée entre le 13° degré de latitude Nord et les 41° et 44° degrés de longitude Est.

Au niveau administratif le pays comprend la Ville de Djibouti, la capitale avec un statut particulier, et cinq régions dont les chefs lieux sont les Villes d'Arta, d'Ali Sabieh, de Dikhil, de Tadjourah et d'Obock.

Le climat de Djibouti est de type désertique, c'est-à-dire aride et chaud. La pluviométrie y est faible avec moins de 200 mm de pluies par an. La température moyenne annuelle y avoisine les 40° C.

La population résidante totale est de 818159 habitants :

- ✓ Environ 70, 6% vivent en milieu urbain dont 58, 1% dans la seule capitale, Djibouti ville. En d'autres termes 7 personnes sur 10 vivent en milieu urbain en République de Djibouti ; et près de 6 personnes sur 10 vivent dans la capitale.

Sur les 818159 habitants que compte la population totale résidante Djiboutienne, 440066 (53,8%) sont des hommes et 378093 (46,2%) sont des femmes.

Dans la Production, l'activité économique de la République de Djibouti est fortement dominée par le secteur tertiaire (services, transports, communications) dont l'essentiel est localisé à Djibouti ville. Le secteur primaire se caractérise par l'élevage, la production maraîchère et la pêche artisanale.

Son développement est entravé par des calamités naturelles et des conditions climatiques défavorables.

Le développement de l'élevage, qui relève du type traditionnel, est toujours remis en cause par les sécheresses récurrentes, l'insuffisance des ressources hydriques et le manque de structures sanitaires et vétérinaires. L'agriculture est très peu pratiquée à cause de l'aridité du climat et la rareté des ressources en eau. En dehors des produits de la pêche et de l'élevage, le pays importe la quasi-totalité de sa nourriture, y compris les fruits et légumes (18).

Le tableau ci-dessous, nous montre la répartition des services de santé dans les régions de la République de Djibouti (**Tableau III**).

Tableau III : La répartition des ressources du système de santé (40)

Indicateurs	Ali Sabieh	Arta	Dikhil	Obock	Tadjourah	Djibouti Ville	National
Hôpital régional	0	1	0	0	0	0	1
Hôpitaux et centres de références	0	0	0	0	0	6	6
Hôpital privé	0	0	0	0	0	2	2
Cabinets et cliniques privés	0	0	0	0	0	13	13
Nombre de pharmacies communautaires	3	1	1	1	2	10	18
Nombre de pharmacies de cession	4	3	6	6	8	1	28
Nombre de pharmacies privées	0	0	0	0	0	13	13
% de la population accessible à centre de soins de base	73,91	44,49	49,63	53,02	36,29	100	79,95
Nombre d'habitants par centre de santé de base	13 494	11 510	13 804	5 875	9 419	30 375	17 093
Rayon moyen de parcours(Km)	10,45	9,77	18,1	16,1	15,25	1,56	12,11
Nombre d'habitants par médecin	47 230	4186	48 315	20 563	31 398	3662	5521

I.1.2 Questionnaire

Cette enquête a été menée par un entretien direct avec tout patient ayant une ordonnance comportant au moins une BZD, le questionnaire est rempli après que celui-ci ait accepté d'y répondre et que la délivrance soit effective :

- La raison de l'utilisation de la BZD ;
- Les problèmes rencontrés avec l'utilisation des BZD ;
- La disponibilité des BZD ;
- L'accessibilité financière ;
- Le nom de la BZD et dosage mentionnés sur l'ordonnance;
- Le moment de la prise de la BZD.

I.2 Méthode d'études

Vu la forte demande de benzodiazépine dans la ville de Djibouti, nous nous sommes proposés de faire une étude prospective, transversale de la prescription des benzodiazépines au niveau des officines de pharmacie. De ce fait, nous avons ciblé certaines pharmacies pour cette étude ; au centre ville, dans les quartiers populaires et les quartiers d'affaires. Ainsi sur un total de quinze officines, nous avons sélectionnés six officines où des questionnaires anonymes, volontaires et éclairés ont été présentés à tout patient présentant une ordonnance contenant au moins une benzodiazépine et que la dispensation a été effective. Nous avons obtenu cent une réponses (101 réponses).

II. Résultats

II.1. La répartition des ordonnances en fonction de l'indication des BZD

D'après cette représentation graphique de la figure 2, nous avons constaté que les indications principales auxquelles les BZD sont majoritairement prescrites, sont :

L'insomnie avec un pourcentage de 22,77 %, l'anxiété avec 19,80 % et la contracture musculaire (19,80%) (**Figure 2**).

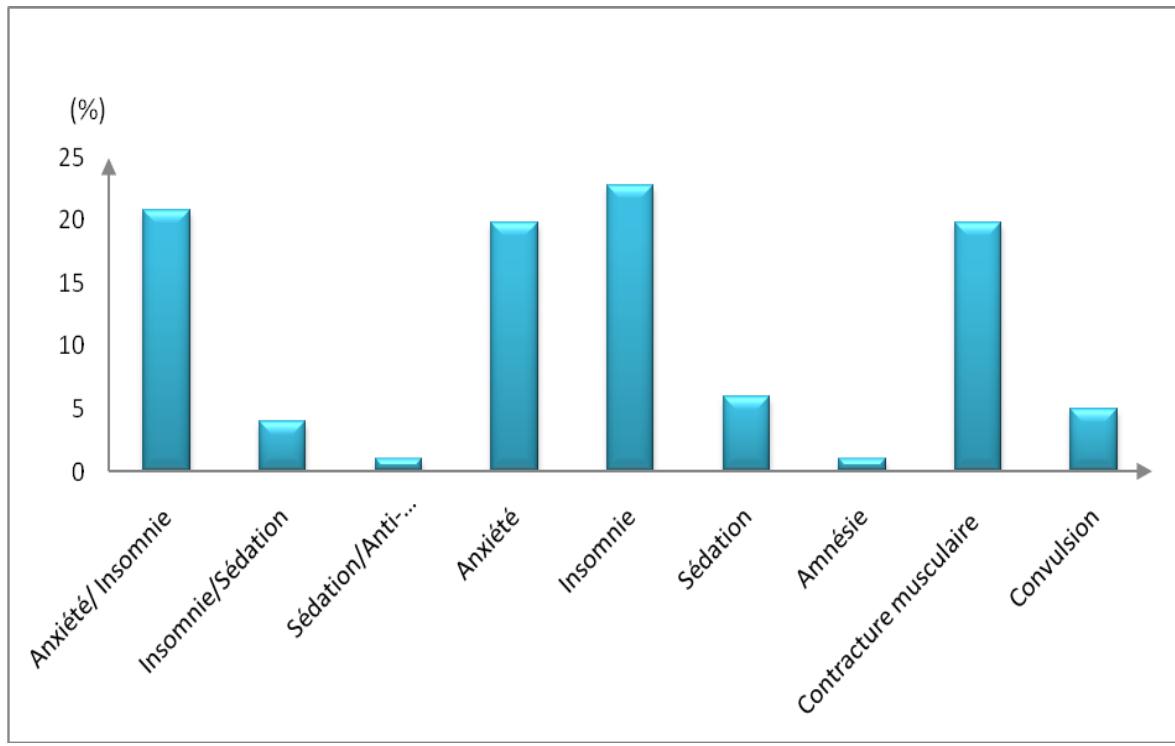


Figure 2 : Répartition des BZD selon les différentes indications

II.2. La répartition des ordonnances en fonction des problèmes rencontrés avec l'utilisation des benzodiazépines

Sur les 101 ordonnances que nous avons pu récolter, 25 patients étaient à leur première utilisation des BZD donc ne pouvaient pas donner leurs avis sur les problèmes rencontrés, ainsi nous avons eu 76 réponses par rapport à cette question. Nous avons 46,05% des patients qui ne se plaignaient d'aucuns problèmes en utilisant les BZD contre 36,84% qui se plaignaient de dépendance et 9,21% de somnolence (**Figure 3**).

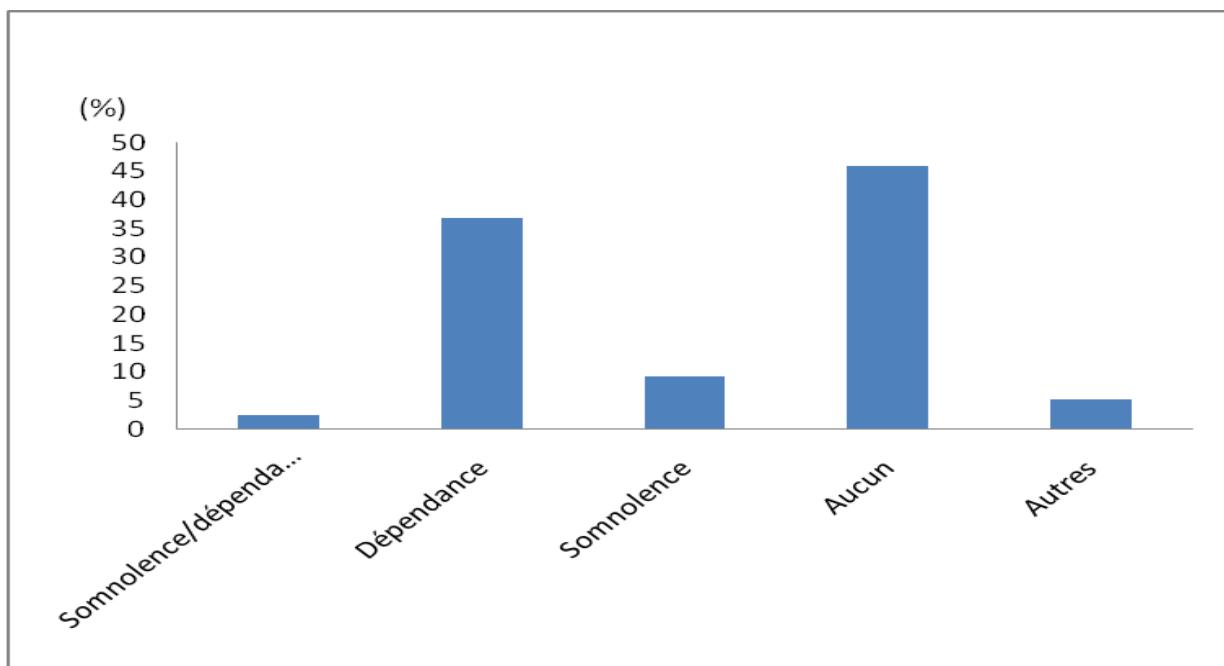


Figure 3 : Differents problèmes rencontrés avec l'utilisation des BZD

NB :Autres: Prise de poids, migraine.

II.3. La répartition des ordonnances selon la disponibilité des BZD

D'après les résultats de notre enquête, on observe que les BZD sont très majoritairement disponibles avec un pourcentage de 98,01 % (**figure 4**).

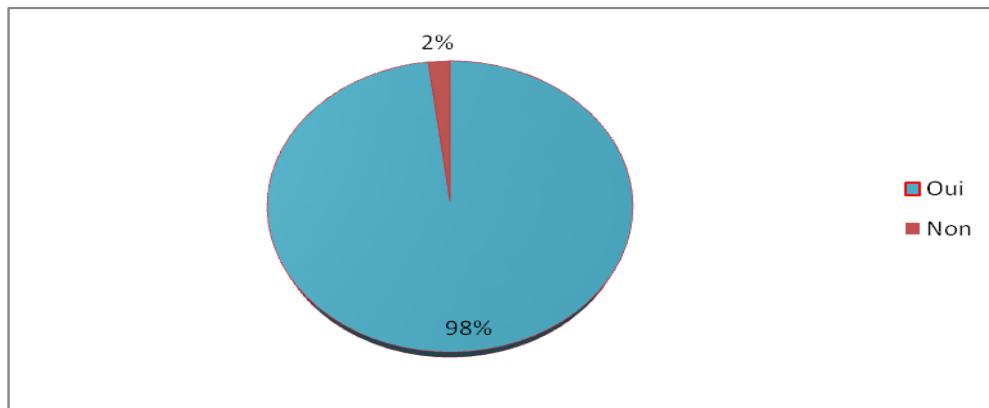


Figure 4 : Disponibilité des BZD dans les officines de pharmacie

II.4. La répartition des ordonnances en fonction de l'accessibilité financière des BZD

Parmi les 101 patients, 45,54 % ont répondu que les BZD étaient très accessibles financièrement contre 53,47 % qui ont jugé qu'elles étaient accessibles (**Tableau IV**).

Tableau IV : Accessibilité financière des BZD

	Effectif	Pourcentage (%)
Très accessible*	46	45,54
Accessible**	54	53,47
Pas accessible***	1	0,99
Total	101	100,00

*Très accessible, c'est lorsque le patient peut se permettre d'acheter le produit à tout moment.

**Accessible désigne lorsque le patient peut acheter le médicament dans un délai de 24 heures

***Pas Accessible quand le patient achète au bout de 72h après la prescription.

II.5. La répartition des ordonnances en fonction du moment de la prise des BZD

En ce qui concerne les moments de la prise des BZD, la prise nocturne était majoritaire devant la prise Matin/ Soir avec des pourcentages respectifs de 79,20 % et 14,85 % (**Figure 5**).

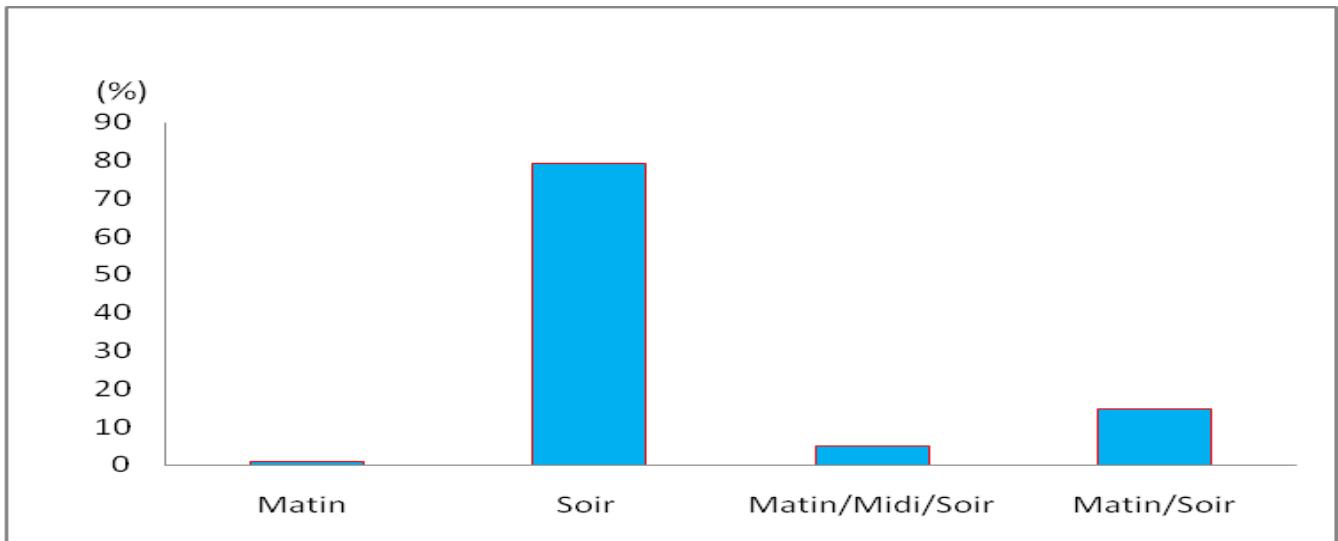


Figure 5 : Moment de la prise des BZD

II.6. La répartition des ordonnances en fonction des différentes BZD prescrites

Il s'avère que le Léxomil est la BZD la plus prescrite ici (24,75 %), suivi du Myolastan (19,80 %) et le Lyxansia (15,84 %). Le Témesta et le Séresta sont les BZD les moins utilisées d'après leurs pourcentages respectifs (0,99 %) et (0,99 %) (**Tableau IV**).

Tableau V : Différentes BZD prescrites

Nom commercial	DCI	Nombre	Pourcentage (%)
<i>Léxomil (6mg)</i>	<i>Bromazépam</i>	25	24,75
<i>Valium (5mg)</i>	<i>Diazépam</i>	1	0,99
<i>Valium (10mg)</i>	<i>Diazépam</i>	3	2,97
<i>Lyxansia (40mg)</i>	<i>Prazépam</i>	1	0,99
<i>Lyxansia (10mg)</i>	<i>Prazépam</i>	16	15,84
<i>Myolastan(50mg)</i>	<i>Tetrazépam</i>	20	19,80
<i>Tranxène (5mg)</i>	<i>Clorazépate</i>	6	5,94
<i>Séresta (50mg)</i>	<i>Oxazépam</i>	1	0,99
<i>Tranxène (10mg)</i>	<i>Clorazépate</i>	9	8,91
<i>Témesta (2,5mg)</i>	<i>Lorazépam</i>	1	0,99
<i>Rivotril (2 mg)</i>	<i>Clonazépam</i>	6	5,94
<i>Rivotril(2,5mg/ml)</i>	<i>Clonazépam</i>	2	1,98
<i>Xanax (0,5 mg)</i>	<i>Alprazolam</i>	8	7,92
<i>Xanax (0,25 mg)</i>	<i>Alprazolam</i>	1	0,99
<i>Valium (5mg/ml)</i>	<i>Diazépam</i>	1	0,99
Total		101	100,0

III. Discussion

Nous nous sommes intéressés à cette étude de la prescription des BZD à Djibouti, parce qu'aucune autre étude n'était réalisée dans ce pays et cela nous permettra de savoir si les prescripteurs et les délivreurs ont bien accompli leurs obligations.

Nous avons rencontré quelques difficultés infimes pour réaliser cette étude et l'étude s'est achevée dans de bonnes conditions. Ces infimes difficultés étaient liées au fait que certaines ordonnances venaient des pays voisins et étaient écrites en arabe ou en anglais, que les prescripteurs n'étaient pas toujours identifiables et le refus de certains patients de répondre à nos questions.

Dans notre étude, nous avons constaté que l'insomnie était la principale cause de prescription des benzodiazépines avec un pourcentage de 22,77 %, suivie de l'anxiété avec un pourcentage 19,80 %. Cette insomnie s'expliquerait en partie par l'utilisation du «**khat**». Celui-ci étant un excitant du système nerveux central, ayant un effet proche de celui des amphétamines. Il induit des troubles du sommeil (17).

Le khat s'est tellement incrusté dans la vie sociale des Djiboutiens, qu'il est impossible aux consommateurs du khat de s'en priver, ne serait-ce qu'une journée, au risque de voir apparaître des effets désagréables comme des hallucinations pendant leurs sommeils. Ceci nous montre que le khat provoque une dépendance physique. A Cela s'ajoute son effet excitant du système nerveux central qui entraîne l'insomnie.

Le khat provient d'un arbuste à feuilles persistantes qui pousse en altitude, s'étendant de l'Afrique de l'Est à l'Afrique australe. En Afrique, beaucoup de gens mâchent les feuilles fraîches pour rendre la vie un peu plus agréable. Ils commencent à en mâcher peu après le déjeuner, et ce durant toute la journée jusqu'à minuit (30).

Pour remédier à ce problème, ils font recours à des hypnotiques. Ils ne peuvent dormir sans prendre ces molécules. On constate ici que nous avons affaire à une double dépendance.

L'anxiété pourrait bien être provoquée par différents facteurs psycho-sociaux. Ces facteurs sont le stress du travail, les problèmes de ménage et les maladies chroniques. Une population qui ne cesse d'accroître dans un pays où le niveau de vie est assez bas avec un système de prise en charge médical quasi inexistant.

Des résultats similaires ont été obtenus en 2002 avec l'étude faite sur la contribution à l'évaluation de la prescription et de l'utilisation des BZD dans la commune de Saint-Louis du Sénégal où les principales indications des BZD sont l'insomnie (30,67%) devant l'anxiété (14,67%) (7).

Concernant les ménages, nous avons constaté qu'au moindre problème, le mari est convoqué puis traduit devant la justice (traditionnelle ou moderne). Le juge plaide souvent en faveur de la femme, et en cas de divorce, la garde totale revient à l'épouse et en plus de ça les deux tiers du salaire du mari, sont versés à la femme comme pension alimentaire, ce qui pourrait être source d'anxiété chez les hommes.

La violence conjugale peut être responsable l'anxiété chez la femme car certaines d'entre elles, se font maltraiiter par leurs maris et par peur que ses enfants aient un quelconque traumatisme, elle sacrifie sa vie pour le bonheur de sa progéniture. Elle préfère le silence et le refoulement que de voir ses enfants dans la souffrance en cas de divorce.

Le stress dans le milieu professionnel est souvent dû à la précarité des emplois. En effet le pays accueille, de plus en plus, des nouveaux diplômés, jeunes. A Cela s'ajoute, la pression que subissent certains employés avec un volume de travail très élevé.

A Djibouti et comme dans la plupart des pays sous développés ou en voie de développement, le régime alimentaire n'est pas bien équilibré en plus l'activité physique n'étant pas bien respectée, on dénombre beaucoup des patients avec des maladies chroniques (diabète, hypertension artérielle ;.....etc.). Le fait de vivre avec ces genres de maladies chroniques, entraînerait chez ces patients une angoisse qui pourrait être responsable de cette anxiété.

Les problèmes rencontrés avec l'utilisation des BZD sont la dépendance (36,84 %), la somnolence (9,21 %), quelques autres effets tels qu'une migraine et une prise de poids (5,26%). Les conséquences de la somnolence peuvent être pour les automobilistes ; les risque d'accident de la circulation ; chez les personnes âgées il y aurait les risques de chute avec fracture ; la diminution de la productivité due aux absences et retards dans les lieux de travail. Ce qui pourrait entraîner une baisse de l'économie nationale. La dépendance survient même avec les doses thérapeutiques.

Une cure régulière et prolongée serait responsable de la dépendance, le patient a des difficultés à les arrêter. Pour la majorité des ordonnances que nous avons trouvées, la durée du traitement n'y figurait point, alors qu'il est primordial de faire savoir au patient par écrit (sur l'ordonnance) et oralement les dangers liés à une utilisation prolongée des BZD.

D'autre part, certaines études montrent qu'un traitement prolongé aux BZD pourrait entraîner un trouble des fonctions cognitives persistant même après l'arrêt du traitement. Bien que ce risque soit très controversé, il devrait néanmoins inciter à la prudence lors de la prescription (25,8).

La disponibilité permanente des BZD à Djibouti serait due au fait qu'au niveau des officines de pharmacie, les stocks sont importants, vu la forte demande pour ne pas être

en rupture en plus elles sont stockées dans des armoires fermées à clé et la clé est détenue exclusivement par le pharmacien.

L'accessibilité financière est due surtout au prix de vente des BZD qui est relativement bas.

La prise des BZD se faisait majoritairement le soir avec 79,20 %. Ceci montre que les prescripteurs prenaient en compte les effets néfastes des BZD en sachant que la prise nocturne contournait le risque de somnolence diurne, observé en cas de prise matinale.

Au cours de notre étude, le Lexomil avec 24,75 %, le Myolastan avec 19,80 % et le Lyxansia avec 15,84 % ont été les BZD les plus prescrites. Du fait de leurs demi-vies longues de 20 heures et 80 heures respectivement, le Lexomil et le Lyxansia pourraient entraîner des effets secondaires comme la somnolence au réveil et le risque de pharmacodépendance. L'utilisation des BZD à action prolongée pourrait bien être source de survenue d'accidents de la circulation, de somnolence et de l'altération de la vigilance. Ceux-ci devraient encourager les praticiens à être prudents lors d'une prescription des BZD pour éviter ces problèmes.

Dans la bonne indication, à la bonne posologie et surtout pour une courte durée, les benzodiazépines peuvent être des médicaments efficaces et utiles. Bien prescrire une benzodiazépine suppose d'emblée de programmer son arrêt (26).

Aucune étude n'a montré le maintien d'une efficacité à long terme. Un échappement thérapeutique est possible au bout de quelques semaines de traitement (20).

Malgré l'utilisation large et ancienne des benzodiazépines, nous ignorons encore si les sujets traités au long cours sont moins anxieux ou dorment mieux que s'ils avaient été sous placebo pendant la même période. En revanche, nous savons bien qu'en cas

d'utilisation à moyen terme (quelques semaines), la tentative d'arrêt se solde souvent par des signes, de sevrage et un rebond symptomatique (anxiété), qui incitent à la poursuite du traitement, cercle vicieux qui peut favoriser une dépendance.

Certaines recommandations doivent être prises en compte pour rationaliser la consommation des benzodiazépines : valoriser les capacités d'adaptation des patients, éduquer les prescripteurs, favoriser la communication entre les différents acteurs de la santé et la population enfin d'améliorer la relation prescripteur-malade.

- Valoriser les capacités d'adaptation des patients

Les médecins traitant se doivent d'encourager leurs patients à mettre en valeur leurs ressources intérieures (psychologiques) et environnementales (entourage, soutien matériel....). Pour cela, le praticien doit évaluer la nécessité de la primo-prescription devant tout patient.

Vu les conséquences liées à l'utilisation des benzodiazépines, il est recommandé aux prescripteurs de favoriser les autres stratégies non médicamenteuses (pratiquer une activité physique, soutien psychologique....etc.)

Un traitement médical n'a que peu de chances de réussir, s'il n'est pas fondé sur un consensus entre les partenaires. Différentes stratégies sont disponibles pour ce type de concertation : l'information et l'éducation du patient ; le recours à un membre proche et affectif du malade, capable de le rassurer et de le soutenir ; la négociation d'un compromis plus large sur la définition du problème qui avait nécessité initialement la prescription de tranquillisants.

A cela s'ajoute le fait que le prescripteur ne doit pas considérer toute anxiété comme pathologique. L'anxiété possède un rôle adaptatif essentiel dans l'équilibre de l'individu, son traitement devient nécessaire lorsque par son intensité ou sa durée,

elle devient inhibitrice ou engendre un degré de souffrance incompatible avec une vie normale ; toujours inclure le médicament dans une stratégie globale visant à améliorer l'hygiène de vie, la gestion du stress, l'expression des émotions et l'adaptation à l'environnement. L'utilité des techniques de relaxation ou d'une autre approche est à évaluer.

Le prescripteur doit faire comprendre au patient que le traitement sera limité dans le temps.

Après prescription et usage de la molécule en question, l'état général du malade concerné doit être évalué pour voir une quelconque amélioration et l'efficacité du produit. Il doit être renseigné du risque d'effets secondaires : somnolence, accoutumance....

Le praticien doit demander au patient s'il a bien pris le médicament prescrit, et à quelle posologie, ce qui lui permettrait d'éviter les consommations abusives.

- Eduquer les prescripteurs et les délivreurs

Sachant que la demande des patients est souvent pressente et que les conditions d'exercice de la médecine et de la pharmacie deviennent de plus en plus difficile, la prescription et la délivrance des benzodiazépines placent le médecin traitant et le pharmacien délivreur dans une position conflictuelle. La poursuite des efforts éducatifs, au niveau pré- et post-gradué, ainsi que de la formation continue, est néanmoins indispensable, pour tenter de rendre la prescription des benzodiazépines plus cohérente, homogène et confortable pour les praticiens et leurs patients. Proposer aux médecins des stratégies pour faciliter l'arrêt des BZD.

Communication entre les différents acteurs de la santé et la population

Les autorités de la santé publique doivent prévenir la population contre le danger lié à la consommation irrationnelle des benzodiazépines et de promouvoir les formations continues pour les personnels médicaux et paramédicaux. Les autorités sanitaires doivent sensibiliser la population contre les dangers liés à l'abus des BZD, à travers les médias.

- Renforcer la relation entre le médecin et le patient

Toute demande de nouvellement de traitement doit être, pour les médecins, l'occasion de s'interroger sur la mise en œuvre d'un arrêt. Au moment d'entreprendre un arrêt, il convient d'évaluer les attentes du patient et son degré « **d'attachement** » aux BZD pour aboutir sur une décision partagée. Quelle que soit la stratégie choisie, en ambulatoire ou à l'hôpital, avec ou sans prise en charge spécialisée, l'arrêt doit être toujours progressif, sur une durée de quelques semaines à plusieurs mois.

Un traitement anxiolytique ne devrait pas dépasser 3 mois ; ne jamais prescrire de benzodiazépine pour une durée illimitée.

- Ne jamais prescrire plus d'une benzodiazépine à la fois ;
- Utiliser les benzodiazépines à la dose minimale efficace, adaptée individuellement. Ne prescrire de benzodiazépines qu'aux patients capables d'une bonne compréhension des directives thérapeutiques. Ne pas prescrire de benzodiazépine en ambulatoire chez les patients alcooliques ou toxicomanes aux sédatifs, aux stimulants ou aux analgésiques.
- Envisager la possibilité de diminuer la posologie dès la ou les premières semaines de traitement ;
- Revoir le patient régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement ; ne pas renouveler la prescription sans réévaluation de la

symptomatologie et du contexte. Limiter le traitement prolongé par benzodiazépine au patient chez qui une approche psychologique est impossible ou inefficace ;

- Ne jamais dépasser les posologies maximales recommandées ;
- Intervenir immédiatement en cas de tendance spontanée à l'augmentation progressive de la posologie afin d'assurer un meilleur respect du traitement et en cas d'échec, arrêter le médicament. De même, en cas de dépassement injustifié des posologies prescrites, arrêter le traitement ;
- Diminuer la posologie de manière progressive, particulièrement chez les patients consommant des benzodiazépines à fortes doses et/ou pendant des durées prolongées.

CONCLUSION

CONCLUSION

Durant les années 80, les benzodiazépines sont soudainement tombées en «**disgrâce**» et ont été considérées comme l'une des pires menaces pour la société «**en temps de paix**», un type de médicament plus difficile à arrêter que l'héroïne.

Ce sont des molécules ambivalentes : d'un côté efficace avec un effet psychotrope qui agit dans les premières minutes suivant la prise, mais dont l'usage peut devenir source d'effets indésirables et surtout une pharmacodépendance.

Vu la forte demande de benzodiazépine dans la ville de Djibouti, nous nous sommes proposés de faire une étude prospective, transversale de la prescription des benzodiazépines au niveau des officines de pharmacie. De ce fait, nous avons ciblé certaines pharmacies pour cette étude ; au centre ville, dans les quartiers populaires et les quartiers d'affaires. Ainsi sur un total de quinze officines, nous avons sélectionnés six officines où des questionnaires anonymes, volontaires et éclairés ont été présentés à tout patient présentant une ordonnance contenant au moins une benzodiazépine et que la dispensation a été effective. Nous avons obtenu cent une réponses (101 réponses).

L'insomnie (22,77 %) et l'anxiété (19,80 %) ont été les principales causes de l'utilisation des BZD dans notre étude. L'insomnie pourrait être provoquée par la consommation du khat au soir. Les problèmes des ménages, le stress au travail et les maladies chroniques sembleraient être les causes de l'anxiété.

Sur 76 patients qui étaient au moins à leur premier renouvellement, 9,21 % de ces sujets se plaignaient de somnolence au réveil et 36,84 % d'une dépendance. Un traitement régulier et prolongé serait responsable de la dépendance. La somnolence serait due par la prise nocturne des benzodiazépines à longue durée d'action ou tout simplement par la prise diurne des benzodiazépines.

L'accessibilité financière des BZD à Djibouti serait due au prix assez bas, qui varie entre 655 à 7200 CFA.

Dans notre étude, la prise nocturne a été majoritaire avec un pourcentage de 79,20 %, cela s'expliquerait par le fait que les prescripteurs étaient conscients des effets que peut avoir la prise matinale. Ces effets pourraient entraîner des chutes surtout chez les personnes âgées avec des risques de fracture, les accidents de circulation et la somnolence au travail. Le Lexomil a été la BZD la plus prescrite avec un pourcentage de 24,75 %, suivi du Myolastan (19,80 %) et du Lyxansia (15,84 %).

Bien que l'utilisation des benzodiazépines soit bénéfique, elle peut aussi entraîner des effets secondaires lorsque celles-ci sont utilisées d'une façon abusive (volontaire et involontaire). Pour éviter que de tels problèmes arrivent, les prescripteurs doivent expliciter aux patients les risques des effets indésirables des BZD qui pourraient survenir au cours de leur utilisation, bien expliquer aux malades la prescription (la dose à prendre, le moment de la prise, la durée du traitement), favoriser aussi les autres stratégies non médicamenteuses. Pour sécuriser la prescription, il serait bien que les prescripteurs puissent utiliser des ordonnanciers à entête pré-imprimé.

Les consommateurs du khat doivent éviter de le prendre le soir afin de minimiser l'effet excitateur du khat pour pouvoir dormir correctement la nuit.

Les autorités de la santé publique doivent sensibiliser la population du danger du mésusage des BZD tout en médiatisant les informations sur les effets secondaires et même les vulgariser, si possible, pour les dissuader.

Références Bibliographiques

1. **A. David Healy**, Les médicaments: Psychiatrique, Elsevier Masson sas, 2009, 336p.
2. **A.N BRION, D. GINEST, F. PAILLE, CORDINATON J. MASSOL, P. MARTIN**, Prescription des Psychotropes, éditions maloine , 2005, 384p.
3. . **A.F.S.S.A.P.S**, bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Recommandations de bonnes pratiques, 2006.
4. **ALAIN COMBES**, Pharmacologie, le concours médical internat, Jan. 1995, 253p.
5. **ARCHINARD M., BALANT L.P.**-Prescrire les benzodiazépines : de l'ambiguïté au désarroi. *Cahiers Psychiatriques*, 1996 ; 21 : 251-264.
6. **ASSEMBLEE NATIONALE (France)**, office parlementaire d'évaluation des politiques de santé, rapport sur le bon usage des médicaments psychotropes, juin 2006.
7. **B. Sy**, contribution à l'évaluation de la prescription et de l'utilisation des Benzodiazépines dans la commune de Saint-Louis(Dakar). Thèse de pharmacie, Dakar, 2002, N°47.
8. **BARKER MJ et AL.**, Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004; 19 (3): 437-454.
9. **BAYLE F.J.**-Comment prescrire les médicaments de l'anxiété ? *L'Encéphale*, 1998 ; 24 (3) : 272-279.
10. **BOURIN M., LECALIER A.**-In *Les BZD : base pharmacocinétique de la prescription des BZD*. Collection « Les Grands Médicaments », 1981, 115p.
11. **BRIGITTE CHARPENTIER,F. HAMON PORTEAC'H**, 3ieme édition elsevier Masson sas, 2008, 1358p.

- 12.BURY M., GABE J.** A sociological view of tranquilliser dependence: challenges and responses, In: Hindmarch I., Beaumont G., Brandon S., éds. Benzodiazepines: current concepts. Chichester: John Wiley; 1990 : 211-226.
- 13.CAMAN W, COHEN MB, OSTHEIMER GW** Is midazolam desirable for sedation in parturient? [Letter] Anesthesiology 1986; 65: 441.
- 14.CHOUINARD G.** Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. J clin Psychiatry 2004; 65(suppl5):7-12.
- 15.CPIB**, usage rationnel des benzodiazépines, octobre 2002.
- 16.CURRAN HV** Tranquilizing memories: a review of the effects of benzodiazepines on human memory. Biol Psychol 1986; 23: 179-213 [crossref].
- 17. DENIS RICHARD, JEAN-LOUIS SENON, MARC VALLEUR**, *Dictionnaire des drogues et des dépendances*, Larousse, 2004 (ISBN 2-03-505431-1).
- 18.DISED** (Direction de la statistique et des études démographiques), Annuaire statistique de Djibouti, Edition 2012.
- 19.ESSALHI A.-** Contribution à l'étude de la pharmacocinétique des benzodiazépines intérêt dans le traitement des insomnies de la personne âgée. *Thèse Pharmacie*, Dakar, 1989 ; n°26.
- 20.EUROPEAN MEDICINES AGENCY**, Summary of product characteristics for benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics, 1994.
- 21.GALKIN, V.A., AND MIRONYCHEV, A.V.,** 1964, Federation Proc., 23: suppl., T741.
- 22.GHONEIM MM, HINRICH JV, MEWALDT SP** Dose-response analysis of the behavioural effects of diazepam: I learning and memory. Psychopharmacology 1984 ; 82 : 291-295.

- 23.GORWOOD P., FELINE A., BOURGEOIS M.** - Prescription des benzodiazépines. Confrontations Psychiatriques, 1995 ; 36 : 335-362.
- 24.GREENBLATT DJ, ABERNETHY DR, LOCNISKAR A, HARMATZ JS, LIMJUCO A, SHADER RI** Effect of age, gender and obesity on midazolam kinetics. Anesthesiology 1984; 61: 27-35.
- 25.Hardman JG, LIMBIRD LE, Gilman A.** Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 10th edition, The Mc-Graw-Hill Companies, 2001: 394-399.
- 26.HAS**, Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé, 2007.
- 27.HEATHER ASHTON**, Protracted withdrawal symptoms [archive], 2004.
- 28.Herzberg D.** Happy pills in America. From miltown to Prozac. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2008.p. 122-126.
- 29.LANGLOIS S, KREEET JH, CHOUINARD G, ROSSCHOUINARD A, EAST S, OGILVIE R** Midazolam: kinetics and effect on memory, sensorium, and haemodynamics. Br J Clin Pharmacol 1987; 16: 43S-49S.
- 30.LEWIN L.**, "Phantastica, Narcotic & Stimulating Drugs", Routledge and Kegan Paul, London. 1931 : 251-264.
- 31.M. MOULIN, A. COQUEREL**, Pharmacologie, 2^{ème} édition masson Paris, 2002, 845p.
- 32.MARTINEZ-CANA H, VELA-BUENO A, DE ICETA**, Benzodiazepines types in high versus Therapeutic dose dependence addiction 1996; 91: 1179-1186.
- 33.MICHEL SCHORDERET ET COLLABORATEURS**, Pharmacologie : des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques (France et suisse), 3ieme Edition Statkine, genève, 1998, 1010p.

- 34. MICHEL VAUBOURDOLLE**, Médicaments, Wolters Kluver sa, 2007, 867p. [en ligne] sur Books.Google.fr.
- 35. PERTRUSSON H, LADER MH** Withdrawal from long term benzodiazepine treatment. *Br Med J* 1981; 283: 643-645.
- 36. PHILIP BK**, Hazard of amnesia after midazolam in ambulatory surgical patients [Letter]. *Anesth Analg* 1987; 66: 97-98.
- 37. POLSTER MR, GRAY PA, O'SULLIVAN G, MCCARTHY RA, PARK GR** Comparison of the sedative and amnesic effects of midazolam and propofol. *Br J Anesth* 1993; 7: 612-616.
- 38. RICHELSON E, NEEPER R.**, Binding of benzodiazepines and some major metabolites at their sites in normal human frontal cortex in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 1991; 256:897-901.
- 39. SERVIN F, LUSCOMBE F, FARINOTTI R, DESMONTS JM**, Influence of pharmacokinetic alterations of benzodiazepines used for anesthesia on residual sedation in the elderly. *Anesthesiology* 1987; 67: A656.
- 40. SIS** (Service d'information sanitaire), annuaire des statistique sanitaire, Djibouti 2012.
- 41. TEBOUL E, CHOUINARD G.**, A guide to benzodiazepine selection. Part I: pharmacological aspects. *Can J psychiatry* 1990; 35(8): 700-710.
- 42. TEBOUL E, CHOUINARD G.**, A guide to benzodiazepine selection. Partie II: clinical aspects. *Can J Psychiatry* 1991; 36: 62-73.
- 43. TONE A.**, The age of anxiety: A history of America's turbulent affair with tranquilizers. New York: Basic Books; 2008: 235-237.
- 44. YVES LANDRY, JEAN-PIERRE GIES**, Pharmacologie: cibles vers l'indication thérapeutique, Dunod, Paris, 2009, 531p.

Annexe

QUESTIONNAIRE

1. Pourquoi utilisez-vous les BZD ?

a. problème de santé

a1.Anxiété

a2.Insomnie

a3.Sédatif

a4.Amnésie

a5.Myorelaxant

b. problème de dépendance

b1.Oui

b2.Non

b3.Autres précisé.....

2. Problème rencontrés avec l'utilisation des BZD

a. Dépendance

b. Somnolence

c. Autre (préciser)

3. Accessibilité géographique BZD

a. Oui

b. Non

4. Accessibilité financière des BZD

a. Très accessible

b. Accessible

c. Pas accessible

5. Nom de la BZD et drossage

6. Posologie de la BZD

7. Autres remarques