

**MEMBRES DU JURY**

|                           |                           |              |                              |
|---------------------------|---------------------------|--------------|------------------------------|
| <b>Président</b>          | <b>: M. Doudou</b>        | <b>BA</b>    | <b>Professeur</b>            |
| <b>Membres</b>            | <b>: M. Babacar</b>       | <b>FAYE</b>  | <b>Professeur</b>            |
|                           | <b>M. Alé</b>             | <b>THIAM</b> | <b>Maître de Conférences</b> |
| <b>Agrégé</b>             |                           |              |                              |
|                           | <b>M. Yérim Mbagnick</b>  | <b>DIOP</b>  | <b>Maître de Conférences</b> |
|                           | <b>Agrégé</b>             |              |                              |
| <b>Directeur de Thèse</b> | <b>: M. Amadou Moctar</b> | <b>DIEYE</b> | <b>Maître-Assistant</b>      |

***SOMMAIRE*****-----****PAGES**

|  |          |
|--|----------|
| <b><i>INTRODUCTION</i></b> .....   | <b>1</b> |
| <b><i>PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE</i></b><br><b><i>SUR LES BENZODIAZEPINES</i></b> ..... | <b>3</b> |
| <b><i>I - HISTORIQUE</i></b> .....   | <b>4</b> |
| <b><i>II - CLASSIFICATION DES BZD D'APRES LEUR</i></b><br><b><i>STRUCTURE CHIMIQUE</i></b> .....     | <b>5</b> |
| <b><i>II.1. – Structure générale</i></b> .....   | <b>5</b> |
| <b><i>II.2. – Famille des 1,4 benzodiazépines</i></b> .....  | <b>6</b> |
| <b><i>II.3. – Famille des 1,5 benzodiazépines</i></b> .....  | <b>7</b> |
| <b><i>II.4. – Famille des 2,3 benzodiazépines</i></b> .....  | <b>7</b> |

|   |    |
|---|----|
| <i>II.5. – Famille des Triazolo- benzodiazépines.....</i>   | 8  |
| <i>II.6. – Famille des Diazolo- benzodiazépines.....</i>    | 8  |
| <i>II.7. – Famille des 1,3 benzoxazines.....</i>            | 9  |
| <i>II.8. – Famille des Thiénodiazépines.....</i>            | 9  |
| <i>III – RELATION STRUCTURE-ACTIVITE.....</i>               | 10 |
| <i>III.1. – Substitution du cycle benzénique.....</i>       | 10 |
| <i>III.2. – Substitution de l'hétérocycle B.....</i>        | 10 |
| <i>III.3. – Substitution du cycle benzénique en 5.....</i>  | 11 |
| <i>III.4. – Introduction de cycles supplémentaires.....</i> | 11 |
| <i>IV – PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES BZD.....</i>        | 12 |
| <i>IV.1. – Action anxiolytique.....</i>                     | 12 |
| <i>IV.2. – Action anticonvulsivante.....</i>                | 13 |
| <i>IV.3. – Action sédative et hypnotique.....</i>           | 14 |
| <i>IV.3.1. – Action sédative.....</i>                       | 14 |
| <i>IV.3.2. – Action hypnotique.....</i>                     | 14 |
| <i>IV.4. – Action myorelaxante.....</i>                     | 15 |
| <i>IV.5. – Action amnésiante.....</i>                       | 15 |
| <i>V – MECANISME D'ACTION DES BZD.....</i>                  | 15 |
| <i>V.1. – Récepteurs des BZD. ....</i>                      | 16 |
| <i>V.1.1. – Mise en évidence des récepteurs.....</i>        | 16 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>V.1.2. – Distribution des récepteurs dans le cerveau.....</b>       | <b>16</b> |
| <b>V.1.2.1. – Localisation anatomique.....</b>                         | <b>16</b> |
| <b>V.1.2.2. – Localisation cellulaire.....</b>                         | <b>17</b> |
| <b>V.1.2.3. - Localisation intracellulaire.....</b>                    | <b>17</b> |
| <b>V.2. – Système GABA.....</b>  | <b>17</b> |
| <b>V.2.1. – Récepteurs GABA-A.....</b>                                 | <b>18</b> |
| <b>V.2.2. – Récepteurs GABA-B.....</b>                                 | <b>20</b> |
| <b>V.2.3. – Comparaison des sites récepteurs GABA-A et GABA-B.....</b> | <b>22</b> |
| <b>V.3. – Mécanisme d'action proprement dit.....</b>                   | <b>23</b> |
| <b>V.4. – Action des BZD sur les autres transmissions.....</b>         | <b>25</b> |
| <b>VI – PHARMACOCINETIQUE DES BZD.....</b>                             | <b>27</b> |
| <b>VI.1. – Absorption .....</b>  | <b>27</b> |
| <b>VI.1.1. – Voie orale.....</b>                                       | <b>27</b> |
| <b>VI.1.2. – Voie intramusculaire.....</b>                             | <b>27</b> |
| <b>VI.1.3. – Voie intraveineuse.....</b>                               | <b>28</b> |
| <b>VI.1.4. – Voie rectale .....</b>                                    | <b>28</b> |
| <b>VI.2. – Distribution.....</b>                                       | <b>28</b> |
| <b>VI.3. – Métabolisme.....</b>  | <b>28</b> |
| <b>VI.4. – Elimination .....</b>                                       | <b>30</b> |
| <b>VII – INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES BZD.....</b>                   | <b>31</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>VIII – EFFETS SECONDAIRES ET<br/>CONTRE-INDICATIONS.....</b>                                    | <b>32</b> |
| <b>VIII.1. – <i>Effets secondaires</i> .....</b>   | <b>32</b> |
| <b>VIII.2. – <i>Contre-indications</i> .....</b>   | <b>33</b> |
| <b>IX – POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....</b>  | <b>33</b> |
| <b>X – INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES.....</b>   | <b>35</b> |
| <b>XI – PRESCRIPTION DES BZD.....</b>  | <b>35</b> |
| <b><i>DEUXIEME PARTIE : TRAVAIL PERSONNEL.....</i></b>   | <b>37</b> |
| <b><i>I – INTRODUCTION.....</i></b>  | <b>38</b> |
| <b><i>II – MATERIEL ET METHODES.....</i></b>   | <b>38</b> |
| <b><i>II.1. – Cadre d'étude.....</i></b>   | <b>38</b> |
| <b><i>II.2. – Matériel.....</i></b>  | <b>40</b> |
| <b><i>II.2. – Méthode .....</i></b>  | <b>40</b> |
| <b><i>III - RESULTATS.....</i></b>   | <b>41</b> |
| <b><i>III.1. – Résultats globaux selon les 52 médecins enquêtés.....</i></b>                       | <b>41</b> |
| <b><i>III.1.1. - Indications des BZD .....</i></b>   | <b>41</b> |
| <b><i>III.1.2. – Les BZD prescrites en première intention.....</i></b>                             | <b>42</b> |
| <b><i>III.1.3. – Le nombre de prise des médicaments par unité de temps.....</i></b>                | <b>43</b> |
| <b><i>III.1.4. – Durée du traitement.....</i></b>  | <b>43</b> |
| <b><i>III.1.5. – Répartition des prescriptions selon le moment des prises<br/>des BZD.....</i></b> | <b>44</b> |

|   |    |
|---|----|
| <i>III.1.6. – Raisons du choix des médicaments prescrits.....</i>   | 44 |
| <i>III.1.7. – Propriétés pharmacologiques des BZD citées par les médecins.....</i>  | 45 |
| <i>III.1.8. – Craintes lors de la prescription des BZD.....</i>   | 45 |
| <i>III.1.9. – Existence ou non d'une durée limite d'utilisation des BZD.....</i>  | 46 |
| <i>III.1.10. – Problèmes rapportés par les patients dans la prescription des BZD.....</i>   | 46 |
| <i>III.1.11. – Connaissance de la part des médecins sur les BZD utilisées pour se droguer.....</i>                                | 47 |
| <i>III.1.12. – Niveau des formation des prescripteurs sur les BZD.....</i>  | 47 |
| <i>III.1.13. – Suggestions des prescripteurs sur la formation.....</i>  | 47 |
| <i>III.1.14. – Disponibilité géographique des BZD selon les prescripteurs.....</i>  | 48 |
| <i>III.1.15. – Nombre de ruptures des BZD citées par les médecins.....</i>  | 49 |
| <i>III.1.16. – Moyenne des ruptures.....</i>  | 49 |
| <i>III.1.17. – Degré de satisfaction après entretien des prescripteurs avec les autorités sanitaires devant ces ruptures.....</i> | 50 |
| <i>III.1.18. – Degré de satisfaction après entretien des prescripteurs avec leur chef hiérarchique devant ces ruptures.....</i>   | 50 |
| <i>III.1.19. – Avis des médecins sur l'existence ou non d'une politique pharmaceutique nationale.....</i>                         | 51 |
| <i>III.1.20. – Degré de satisfaction par rapport à cette politique.....</i>   | 51 |
| <i>III.1.21. – Disposition de procédure commune de prescription.....</i>  | 52 |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>III.1.22. – Collaboration entre les pharmaciens et les prescripteurs</b>                                  | <b>53</b> |
| <i>De BZD de la même structure de travail.....</i>   |           |
| <b>III.1.23. – Degré de satisfaction des médecins dans leur collaboration avec les pharmaciens.....</b>      | <b>53</b> |
| <b>III.1.24. – La raison du manque de collaboration entre médecins et pharmaciens.....</b>                   | <b>54</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.2. – Croisement des variables entre généralistes et spécialistes.....</b>                             | <b>54</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.2.1. - Indications des BZD.....</b>   | <b>54</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.2.2. – BZD utilisées en première intention.....</b>   | <b>56</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.2.3. – Raison du choix dans la prescription des BZD .....</b>   | <b>56</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.2.4. – Propriétés pharmacologiques des BZD citées par les spécialistes et les généralistes.....</b>   | <b>58</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.2.5. – Crain tes dans la prescription des BZD.....</b>  | <b>59</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.2.6. – Problèmes rapportés par les patients.....</b>  | <b>59</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.2.7. – Connaissance des BZD utilisées pour se droguer.....</b>  | <b>60</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.2.8. – Niveau de formation des spécialistes et généralistes.....</b>                                  | <b>60</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.2.9. – Suggestions pour la formation sur les BZD de la part des spécialistes et généralistes.....</b> | <b>60</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.1.10. – Politique pharmaceutique nationale.....</b>   | <b>61</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.1.11. – Existence de procédure commune de prescription.....</b>                                       | <b>62</b> |
| <br>   |           |
| <b>III.1.12. – Collaboration entre prescripteurs et pharmaciens.....</b>                                     | <b>62</b> |

|                                 |           |
|---------------------------------|-----------|
| <i>IV - DISCUSSION.....</i>     | <b>63</b> |
| <i>CONCLUSION GENERALE.....</i> | <b>75</b> |
| <i>REFERENCES .....</i>         | <b>80</b> |
| <i>ANNEXES.....</i>             | <b>89</b> |

*Au nom de Dieu, le Miséricordieux  
et de son Prophète Mohamed (P.S.L.),*

***JE DEDIE***

***CE***

***TRAVAIL.....***

**A mon Père et ma Mère,**

Vous nous avez appris l'amour, le respect, l'honnêteté, la dignité, le goût du travail bien fait ; en fait, tout ce qui constitue le ciment d'une éducation privilégiée.

Je ferai de mon mieux pour ne pas trahir l'espoir que vous avez placé en nous.

**A ma Tante Boussou MBOW,**

Ce travail est le vôtre.

Trouvez-y toute ma gratitude.

**A mes Oncles : Mame Moussé, Ablaye, Amadou, Momar Talla, Madiodio,**

**Pape, Mogol, Adama GUEYE ;**

**A mes Tantes : Ndèye Maty, Astou, Bineta, Awa, Fatou ;**

**A mes Frères : Pape, Djily, Bassirou, Fallou, Mor, Pape Mor, Modou, Khadim,**

**Kabe SYLLA ;**

**A mes Sœurs : Awa, Ndoumbé, Ousseynou, Ndèye Khady, Ndèye Ndoumbé, Adji SYLLA ;**

**A mes Beaux-Frères : Moustapha MBOW, Ndoya WADE, Vieux MBOW, Fallou Gallas ;**

**A mes Belles-Sœurs : Aïda WADE, Diarra MBOW, Marémou WADJ, Ndèye Khady GUEYE ;**

**A mes Neveux et Nièces : Pape Cheikh, Ndèye Awa, Cheikh, Ndèye,**

*Boussou, Baye Omar, Pape Omar, Ndoumbé,  
Awa, Mamy Boussou, Khady, Oumou ;*

***A mes Cousins et Cousines ;***

***A mes Ami(e)s : Amidou DIENG, Karamo Syaka SANE, Cheikh T. GUEYE,  
Ablaye NIANG, Ibrahima CISSE, Bachir, Ndèye Awa  
MBODJI,***

*Mamadou SECK,*

Pour tous ces moments passés ensemble et notre profonde amitié.

***A mes Promotionnaires de la Faculté ;***

***A Tout le Personnel de la Pharmacie MEDINA GOUNASS.***



**A TOUS MES MAITRES D'ECOLE, DU PRIMAIRE AU SECONDAIRE**

Trouvez ici, l'expression de toute ma reconnaissance.

**A TOUT LE PERSONNEL ENSEIGNANT ET ADMINISTRATIF DE LA  
FACULTE DE MEDECINE,  
DE PHARMACIE ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE,**

Pour leur sympathie et leur disponibilité.

**AU DOCTEUR TIDIANE NDOYE,**

Je vous témoigne toute ma reconnaissance et ma profonde affection.

**AU DOCTEUR ABABACAR NIANG,**

Merci pour tout.

**AU DOCTEUR ASSANE SYLLA,**

Pour son soutien.

**A ALFRED A. SENE;**

**A ROSE DIÈNE CAMARA,**

Pour sa courtoisie et son professionnalisme.

*Merci pour tout !*

# *A*

## *NOS MAITRES*

## *ET JUGES*

**A** *Notre Maître et Président de Jury,*  
Le Professeur Doudou BA,

L'occasion nous est offerte aujourd'hui, pour vous remercier très sincèrement pour votre constante disponibilité et vous exprimer toute notre fierté d'avoir eu le privilège d'être votre élève.

Vos immenses qualités humaines et intellectuelles font de vous une référence, un maître respectable et respecté.

Soyez assuré, *Monsieur le Professeur*, de notre profonde gratitude.

**A *Notre Maître et Juge,***  
**Le Professeur Babacar FAYE**

Vous avez spontanément, et avec beaucoup de courtoisie, accepté de siéger

parmi le jury de cette thèse.

Votre générosité dans le partage du savoir et votre grande modestie nous

ont toujours fasciné.

Trouvez ici, Cher Maître, l'expression de notre profonde reconnaissance

ainsi que de notre plus grande admiration.

**A *Notre Maître et Juge,***  
**Le Professeur Alé THIAM,**

Vous avez accepté très aimablement de siéger dans ce jury de thèse malgré votre calendrier chargé.

Nous garderons de vous l'image d'un Maître rigoureux.

Nous vous prions de trouver ici, le témoignage de notre gratitude.

**A *Notre Maître et Juge,***  
**Le Professeur Yérim Mbagnick DIOP,**

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de participer à notre jury

de thèse.

Nous avons admiré votre grande ouverture et apprécié votre disponibilité

au cours de nos études.

Ainsi, vous nous offrez l'occasion de vous témoigner notre estime.

Trouvez ici l'expression de notre gratitude et de nos sincères remerciements.

**A** *Notre Maître et Directeur de Thèse,*  
Docteur Amadou Moctar DIEYE

C'est avec une grande disponibilité que vous nous avez aidé  
à mener  
à bien ce travail.

Vous avez été là pour nous guider, chaque fois que nous  
avions eu  
besoin de votre soutien.

Les mots les plus forts nous manquent pour vous exprimer notre  
gratitude.

Nous vous souhaitons beaucoup de réussite sur le plan professionnel  
et beaucoup de bonheur familial.

## *ABREVIATIONS*

\*-\*-\*-\*

|                 |   |  |
|-----------------|---|--|
| <b>AC</b>       | : | Adénylyl cyclase   |
| <b>AFSSAPS</b>  | : | Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé |
| <b>BZD</b>      | : | Benzodiazépine   |
| <b>DCI</b>      | : | Dénomination Commune Internationale                          |
| <b>DS</b>       | : | Direction de la Santé  |
| <b>DPL</b>      | : | Direction de la Pharmacie et des Laboratoires                |
| <b>GABA</b> :   |   | Acide Gamma-Amino-Butyrique                                  |
| <b>GAD</b>      | : | Glutamate décarboxylase                                      |
| <b>Glu</b>      | : | Glutamine  |
| <b>IM</b>       | : | Intramusculaire  |
| <b>IV</b>       | : | Intraveineux   |
| <b>LCR</b>      | : | Liquide céphalo-rachidien                                    |
| <b>N.R.E.M.</b> | : | No Rapid Eye Movements                                       |
| <b>R.E.M.</b> : |   | Rapid Eye Movements  |
| <b>SAS</b>      | : | Syndrome d'apnée du sommeil                                  |
| <b>SNC</b>      | : | Système nerveux central                                      |

## QUESTIONNAIRE

### 1° - Sexe

Masculin

Age en année.....

Féminin

Localité.....

Profession .....

### 2° - Niveau d'étude

- primaire

- secondaire

- universitaire

- non scolarisé

### 3° - Prescripteurs

- Médecin généraliste

- Spécialiste  (préciser de quoi).....

- Infirmiers

- Sage-femmes

- Autres (à préciser)

.....

### 4° - Noms spécialité ou de génériques (avec éventuellement la forme pharmaceutique et le dosage pour les benzodiazépines) de tous les médicaments figurant sur l'ordonnance.

.....

.....

.....

### 5° - Posologie de la benzodiazépine.....

### 6° - a) Connaissez-vous la raison pour laquelle la benzodiazépine vous a-t-elle été prescrite ?

- OUI
- NON

b) Si Oui, précisez-  
la.....

**7°** - a) L'heure de prise vous a-t-elle été précisée sur l'ordonnance ?

- OUI  préciser le moment ou l'heure.....
- NON

b) Si Non, vous a-t-on dit verbalement quand est-ce qu'il fallait prendre les médicaments ?

- OUI
- NON

**8°** - Durée d'utilisation de la ou des benzodiazépines en année et/ou mois si nécessaire.....

.....

.....

**9°** - Principaux effets secondaires.....

.....

.....

**10°** - Utilisez-vous les benzodiazépines parce que vous :

- êtes toujours malades.....
- ne pouvez plus vous en passer.....
- êtes toujours malades et ne pouvez plus vous en passer.....
- autres raisons à préciser.....

**11°** - Quel est votre degré de satisfaction ?:

- tout à fait satisfait.....
- très satisfait.....
- assez satisfait.....
- pas assez satisfait.....
- pas satisfait.....
- pas du tout satisfait.....

**12°** - a) Prenez-vous les médicaments (benzodiazépines) de manière régulière ?:

- OUI
- NON

b) Si Non,

- b1) Quel était le motif de rupture ?
- b2) Quelle a été la durée de cette rupture ?

- de 1 jour .....
- de plus d'un à 5 jours .....
- de plus de 5 à 10 jours.....
- de plus de 10 jours..... (à préciser).....

**13° -** Sur le plan financier, trouvez-vous le prix des benzodiazépines :

- tout à fait accessible.....
- très accessible.....
- assez accessible.....
- pas assez accessible.....
- pas accessible.....
- pas du tout accessible.....

**14° -** Sur le géographique, le lieu d'achat des benzodiazépines vous paraît-il :

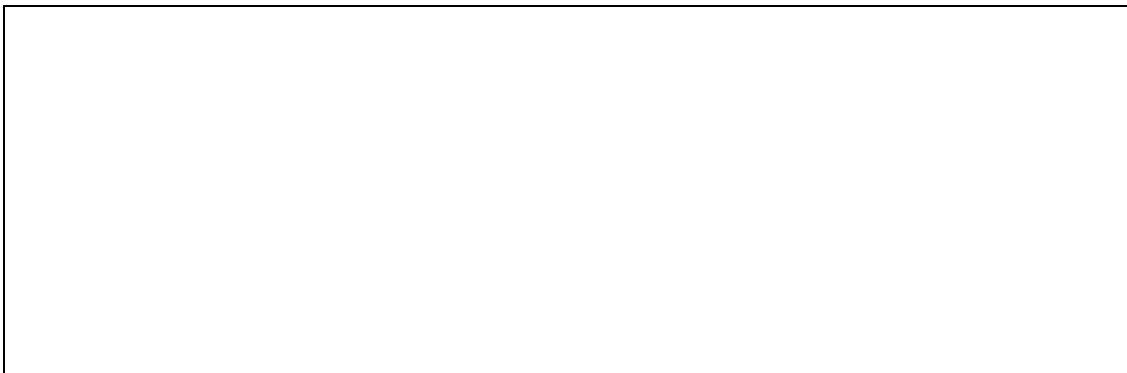
- tout à fait accessible.....
- très accessible.....
- assez accessible.....
- pas assez accessible.....
- pas accessible.....
- pas du tout accessible.....

**15° - a)** Avez-vous des suggestions à faire par rapport à ces médicaments ?:

- OUI
- NON

b) Si Oui, faites-les dans le cadre suivant :

### **Suggestions des patients**



**Je vous remercie pour votre totale disponibilité**

**UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR**

***FACULTE DE MEDECINE, DE PHARMACIE  
ET D'ODONTO-STOMATOLOGIE***



***PERSONNEL ADMINISTRATIF  
DE LA FACULTE***

|                                  |                          |         |
|----------------------------------|--------------------------|---------|
| DOYEN                            | M. Doudou                | THIAM   |
| PREMIER ASSESSEUR                | M. Cheikh Saad Bouh BOYE |         |
| DEUXIEME ASSESSEUR               | M. Malick                | SEMBENE |
| CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS | M. Assane                | CISSE   |

# LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT PAR GRADE

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2003–2004**

## *I. MEDECINE*

### ***PROFESSEURS TITULAIRES***

|                       |       |          |   |
|-----------------------|-------|----------|---|
| M. José Marie         |       | AFOUTOU  | Histologie-Embryologie                    |
| M. Mamadou            |       | BA       | Pédiatrie                                 |
| M. Mamadou            |       | BA       | Urologie                                  |
| M Serigne Abdou       |       | BA       | Cardiologie                               |
| M Fallou              |       | CISSE    | Physiologie                               |
| M Moussa Fafa         |       | CISSE    | Bactériologie-Virologie                   |
| M. Abdarahmane        |       | DIA      | Anatomie-Chirurgie Générale               |
| M. Baye Assane        |       | DIAGNE   | Urologie                                  |
| M. Lamine             |       | DIAKHATE | Hématologie                               |
| M Amadou Gallo        |       | DIOP     | Neurologie                                |
| M. Bernard Marcel     |       | DIOP     | Maladies Infectieuses                     |
| * M EL Hadj Malick    |       | DIOP     | O-R-L                                     |
| Mme Thérèse MOREIRA   |       | DIOP     | Médecine Interne I                        |
| M. Raymond            |       | DIOUF    | O.R.L                                     |
| M Sérou               |       | DIOUF    | Cardiologie                               |
| M Souvasin            |       | DIOUF    | Orthopédie-Traumatologie                  |
| M. Babacar            |       | FALL     | Chirurgie Générale                        |
| Mme Sylvie            | SECK  | GASSAMA  | Biophysique                               |
| M. Oumar              |       | GAYE     | Parasitologie                             |
| M. Lamine             |       | GUEYE    | Physiologie                               |
| M. Momar              |       | GUEYE    | Psychiatrie                               |
| *M. Serigne Maguèye   |       | GUEYE    | Urologie                                  |
| M. Abdoul Almamy      |       | HANE     | Pneumophysiologie                         |
| M. Abdoul             |       | KANE     | Cardiologie                               |
| M. Nicolas            |       | KUAKUVI  | Pédiatrie                                 |
| M. Victorino          |       | MENDES   | Anatomie Pathologique                     |
| M. Jean Charles       |       | MOREAU   | Gynécologie Obstétrique                   |
| M. Bassirou           |       | NDIAYE   | Dermatologie                              |
| M. Ibrahima Pierre    |       | NDIAYE   | Neurologie                                |
| *M .Madoune Robert    |       | NDIAYE   | Ophtalmologie                             |
| M. Mouhamadou         |       | NDIAYE   | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire |
| M. Mouhamadou Mansour |       | NDIAYE   | Neurologie                                |
| Mme Mbayang           | NIANG | NDIAYE   | Physiologie                               |

|                      |        |                             |
|----------------------|--------|-----------------------------|
| M Pape Amadou        | NDIAYE | Ophtalmologie               |
| *M Mamadou           | NDOYE  | Chirurgie Infantile         |
| M. Youssoupha        | SAKHO  | Neurochirurgie              |
| Mme Bineta KA        | SALL   | Anesthésie-Réanimation      |
| M. Mohamadou Guélaye | SALL   | Pédiatrie                   |
| M. Niama DIOP        | SALL   | Biochimie Médicale          |
| <hr/>                |        |                             |
| * Associé            |        |                             |
| § Détachement        |        |                             |
| M Abibou             | SAMB   | Bactériologie-virologie     |
| M Mamadou            | SARR   | Pédiatrie                   |
| §Mme Awa Marie COLL  | SECK   | Maladies Infectieuses       |
| M Cheickna           | SYLLA  | Urologie                    |
| M Seydina Issa Laye  | SEYE   | Orthopédie-Traumatologie    |
| M Abdourahmane       | SOW    | Maladies Infectieuses       |
| M Housseyn Dembel    | SOW    | Pédiatrie                   |
| M Mamadou Lamine     | SOW    | Médecine Légale             |
| M Moussa Lamine      | SOW    | Anatomie-Chirurgie Générale |
| M Pape Salif         | SOW    | Maladies Infectieuses       |
| M Doudou             | THIAM  | Hématologie                 |
| *M Cheikh Tidiane    | TOURE  | Chirurgie Générale          |
| M Meïssa             | TOURE  | Biochimie Médicale          |
| M Pape               | TOURE  | Cancérologie                |
| M Alassane           | WADE   | Ophtalmologie.              |

## MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

|                         |         |                                 |
|-------------------------|---------|---------------------------------|
| M. Moussa               | BADIANE | Radiologie                      |
| M. Seydou Boubakar      | BADIANE | Neurochirurgie                  |
| M. Mohamed Diawo        | BAH     | Gynécologie Obstétrique         |
| M. Cheikh Ahmed Tidiane | CISSE   | Gynécologie-Obstétrique         |
| M. Jean Marie           | DANGOU  | Anatomie et Cytologie Patholog. |
| *M. Ibrahima            | DIAGNE  | Pédiatrie                       |
| *M. Massar              | DIAGNE  | Neurologie                      |
| M. Djibril              | DIALLO  | Gynécologie-Obstétrique         |
| +M. Issakha             | DIALLO  | Santé Publique                  |
| *M. Mame Thierno        | DIENG   | Dermatologie                    |
| M. Yémou                | DIENG   | Parasitologie                   |
| M. El Hadj Ibrahima     | DIOP    | Orthopédie-Traumatologie        |
| M. Ibrahima Bara        | DIOP    | Cardiologie                     |
| M. Saïd Norou           | DIOP    | Médecine Interne II             |
| M. Alassane             | DIOUF   | Gynécologie-Obstétrique         |
| M. Boucar               | DIOUF   | Néphrologie                     |
| M. Mamadou Lamine       | DIOUF   | Gastro-Entérologie              |
| M. Ibrahima             | FALL    | Chirurgie Pédiatrique           |
| Mme.Mame Awa            | FAYE    | Maladies Infectieuses           |
| M. Oumar                | FAYE    | Parasitologie                   |
| Mme Gisèle WOTO         | GAYE    | Anatomie Pathologique           |
| *M. Mamadou Mourtalla   | KA      | Médecine Interne                |
| M. Assane               | KANE    | Dermatologie                    |

|                  |         |                              |
|------------------|---------|------------------------------|
| M. Mouhamadou    | MBENGUE | Gastro-Entérologie           |
| M. Claude        | MOREIRA | Pédiatrie                    |
| M. Abdoulaye     | NDIAYE  | Anatomie-Orthopédie-Traumato |
| M. Issa          | NDIAYE  | O.R.L                        |
| M. Ousmane       | NDIAYE  | Pédiatrie                    |
| M. Alain Khassim | NDOYE   | Urologie                     |
| M. El Hadji      | NIANG   | Radiologie                   |
| M. Abdoulaye     | SAMB    | Physiologie                  |
| M. Moustapha     | SARR    | Cardiologie                  |
| M. Birama        | SECK    | Pédopsychiatrie              |

+ disponibilité

\* Associé

|                     |         |  |
|---------------------|---------|--|
| M. EL Hassane       | SIDIBE  | Endocrinologie-Métabolisme<br>Nutrition- |
| Diabétologie        |         |  |
| *M. Masserigne      | SOUMARE | Maladies Infectieuses                    |
| M. Ahmad Iyane      | SOW     | Bactériologie-Virologie                  |
| Mme.Haby SIGNATE    | SY      | Pédiatrie                                |
| M. Mouhamadou Habib | SY      | Orthopédie-Traumatologie                 |
| M. Omar             | SYLLA   | Psychiatrie                              |
| M. Alé              | THIAM   | Neurologie                               |

#### MAITRES-ASSISTANTS

|                       |       |           |                          |
|-----------------------|-------|-----------|--------------------------|
| Mme Aïssata           | LY    | BA        | Radiologie               |
| M. EL Hadj Amadou     |       | BA        | Ophtalmologie            |
| Mme Mariama           | GUEYE | BA        | Gynécologie-Obstétrique  |
| M. Momar Codé         |       | BA        | Neurochirurgie           |
| M. Moussa             |       | BA        | Psychiatrie              |
| Mme. Sokhna           |       | BA / DIOP | Radiologie               |
| M. Boubacar           |       | CAMARA    | Pédiatrie                |
| M. El Hadj Souleymane |       | CAMARA    | Orthopédie-Traumatologie |
| Mme. Mariama Safiétou | KA    | CISSE     | Médecine Interne         |
| M. André Vauvert      |       | DANSOKHO  | Orthopédie-Traumatologie |
| M. Ahmadou            |       | DEM       | Cancérologie             |
| Mme Anta              | TAL   | DIA       | Médecine Préventive      |
| M Bay Karim           |       | DIALLO    | O.R.L                    |
| M. Saïdou             |       | DIALLO    | Rhumatologie             |
| M. Alassane           |       | DIATTA    | Biochimie Médicale       |
| M. Mamadou            |       | DIOP      | Anatomie-Cancérologie    |
| M. Saliou             |       | DIOP      | Hématologie              |
| Mme. Elisabeth        |       | DIOUF     | Anesthésie-Réanimation   |
| Mme Fatou             | SENE  | DIOUF     | Neurologie               |
| M. Saliou             |       | DIOUF     | Pédiatrie                |
| Mme Mame Coumba GAYE  |       | FALL      | Médecine Légale          |

|                          |         |                               |
|--------------------------|---------|-------------------------------|
| M. Pape Ahmed            | FALL    | Urologie                      |
| M. Oumar                 | FAYE    | Histologie-Embryologie        |
| M. EL Hadj Fary          | KA      | Clinique Médicale/Néphrologie |
| M. Oumar                 | KANE    | Anesthésie-Réanimation        |
| *M. Abdoul Aziz          | KASSE   | Cancérologie                  |
| Mme Ndèye Maïmouna NDOUR | MBAYE   | Médecine Interne              |
| M. Ismaïla               | MBAYE   | Médecine du Travail           |
| M. Mamadou               | MBODJ   | Biophysique                   |
| M. Philipe Marc          | MOREIRA | Gynécologie                   |
| +Mme Coura               | SEYE    | Ophtalmologie                 |
| *M. Cheikh Tidiane       | NDIAYE  | Maladies Infectieuses         |
| M Ndaraw                 | NDOUR   | Neurochirurgie                |
| M. Oumar                 | NDOYE   | Biophysique                   |
| M. Abdou                 | NIANG   | Néphrologie                   |
| Mme Suzanne Oumou        | NIANG   | Dermatologie                  |
| M. Abdoulaye             | POUYE   | Médecine Interne              |
| Mme Paule Aïda           | ROTH    | Ophtalmologie                 |
| Mme Anne Aurore          | SANKALE | Chirurgie Générale            |

\* Associé

+ Disponibilité

|                      |              |                       |
|----------------------|--------------|-----------------------|
| Mme Anna             | SARR         | Médecine Interne      |
| M Doudou             | SARR         | Psychiatrie           |
| M. Ndéné Gaston      | SARR         | Biochimie Médicale    |
| M. Amadou Makhtar    | SECK         | Psychiatrie           |
| M. Gora              | SECK         | Physiologie           |
| M. Moussa            | SEYDI        | Maladies Infectieuses |
| Mme Aïda             | SYLLA        | Psychiatrie           |
| M. Abdourahmane      | TALL         | O.R.L                 |
| M. Mamadou Habib     | THIAM        | Psychiatrie           |
| M. Silly             | TOURE        | Stomatologie          |
| Mme Awa Oumar        | TOURE / FALL | Hématologie           |
| Mme Hassanatou       | TOURE / SOW  | Biophysique           |
| Mme Aïssatou Magatte | WANE         | Ophtalmologie         |
| M. Issa              | WONE         | Médecine Préventive   |

## ASSISTANTS

|                        |         |                         |
|------------------------|---------|-------------------------|
| Mlle Agaïcha Tamolette | ALFIDJA | Radiologie              |
| M. Abdoulaye           | BA      | Physiologie             |
| M. Boubacar Samba      | DANKOKO | Médecine Préventive     |
| M. Abdoulaye Séga      | DIALLO  | Histologie-Embryologie  |
| Melle Fatou            | DIALLO  | Biochimie               |
| Médicale               |         |                         |
| M. Dialo               | DIOP    | Bactériologie-Virologie |

|                     |        |                       |
|---------------------|--------|-----------------------|
| M. EL Hadj Alioune  | LO     | Anatomie Organogenèse |
| M. Papa             | NDIAYE | Médecine Préventive   |
| M. Jean Marc Ndiaga | NDOYE  | Anatomie              |
| M. Kamadore         | TOURE  | Médecine Préventive   |

*CHEFS DE CLINIQUE-ASSISTANTS*

# DES SERVICES UNIVERSITAIRES DES HOPITAUX

|                        |          |                          |
|------------------------|----------|--------------------------|
| M. Mamadou Diarra      | BEYE     | Anesthésie-Réanimation   |
| M. Mamadou Lamine      | CISSE    | Gynécologie-Obstétrique  |
| M. Abdoulaye           | DANFA    | Psychiatrie              |
| &Mme Elisabeth FELLER  | DANSOKHO | Maladies Infectieuses    |
| Melle Ndèye Méry       | DIA      | Maladies Infectieuses    |
| Mme Ramatoulaye        | DIAGNE   | Pédiatrie                |
| M. Oumar               | DIARRA   | Chirurgie Générale       |
| M. Babacar             | DIAO     | Urologie                 |
| M. Maboury             | DIAO     | Cardiologie              |
| M. Madieng             | DIENG    | Chirurgie Générale       |
| * M. Mamadou Moustapha | DIENG    | Cancérologie             |
| M. Charles Bertin      | DIEME    | Orthopédie-traumatologie |
| M. Rudolph             | DIOP     | Stomatologie             |
| M. Serigne Modou KANE  | GUEYE    | Gynécologie-Obstétrique  |
| M. Ibrahima            | KONATE   | Chirurgie Générale       |
| M. Abdoulaye           | LEYE     | Clinique Médicale        |
| Mme Aminata DIACK      | MBAYE    | Pédiatrie                |
| M. Amadou Koura        | NDAO     | Neurologie               |

---

\* Associé  
& Détachement

|                           |        |                    |
|---------------------------|--------|--------------------|
| Mme Marième               | NDIAYE | Psychiatrie        |
| Mme Ndèye Nguénare DIOP   | NIANG  | Dermatologie       |
| M. Gabriel                | NGOM   | Chirurgie Générale |
| Mme Fatou Samba D. NDIAYE | SENE   | Médecine Interne   |
| M. Idrissa                | SENE   | O.R.L              |
| Mme Nafissatou Oumar      | TOURE  | Pneumologie        |

## ***ATTACHES CHEFS DE CLINIQUE***

M. Mamadou COUME Médecine Interne I  
Melle Yacine DIA Pneumologie  
M. Ansoumana DIATTA Pneumologie

## **ATTACHES-ASSISTANTS**

Mme. Nafissatou NDIAYE / BA Anatomie

## Pathologique

M. Babacar FAYE Parasitologie  
Melle Roughyatou KA Bactériologie  
\*M. Ibrahima SECK Médecine Préventive  
M. Mohamed M. SOUMAH Médecine Légale

\*Associé

## II. PHARMACIE

### ***PROFESSEURS TITULAIRES***

|                     |         |                                  |
|---------------------|---------|----------------------------------|
| M. Doudou           | BA      | Chimie Analytique et Toxicologie |
| M. Emmanuel         | BASSENE | Pharmacognosie et Botanique      |
| M. Cheikh Saad Bouh | BOYE    | Bactériologie-Virologie          |
| Mme Aïssatou Gaye   | DIALLO  | Bactériologie-Virologie          |
| + M. Alioune        | DIEYE   | Immunologie                      |
| M. Pape Amadou      | DIOP    | Biochimie Pharmaceutique         |
| * M. Babacar        | FAYE    | Pharmacologie et Pharmacodynamie |
| M. Issa             | LO      | Pharmacie Galénique              |
| * M. Souleymane     | MBOUP   | Bactériologie-Virologie          |
| * M. Omar           | NDIR    | Parasitologie                    |

### ***MAITRES DE CONFERENCES AGREGES***

|                   |             |                            |
|-------------------|-------------|----------------------------|
| M. Mamadou        | BADIANE     | Chimie Thérapeutique       |
| M. Mounirou       | CISS        | Toxicologie                |
| *M. Aynina        | CISSE       | Biochimie Pharmaceutique   |
| M. Balla Moussa   | DAFFE       | Pharmacognosie             |
| Mme Aminata       | SALL DIALLO | Physiologie Pharmaceutique |
| M. Yérim Mbagnick | DIOP        | Chimie Analytique          |
| M. Amadou         | DIOUF       | Toxicologie                |

### ***MAITRES-ASSISTANTS***

|                       |              |  |
|-----------------------|--------------|--|
| Melle Issa Bella      | BAH          | Parasitologie                          |
| M. Mounibé            | DIARRA       | Physique Pharmaceutique                |
| *M. Amadou Moctar     | DIEYE        | Pharmacologie et Pharmacodynamie       |
| M. Tandakha NDIAYE    | DIEYE        | Immunologie                            |
| M. Modou              | LO           | Botanique                              |
| Mme. Philomène        | LOPEZ / SALL | Biochimie Pharmaceutique               |
| M. Bara               | NDIAYE       | Chimie Analytique                      |
| Mme. Maguette D.SYLLA | NIANG        | Biochimie Pharmaceutique               |
| Mme Rita B.           | NONGONIERMA  | Pharmacognosie                         |
| M. Matar              | SECK         | Pharmacie Chimique et Chimie Organique |
| M. Oumar              | THIOUNE      | Pharmacie Galénique                    |

### ***ASSISTANTS***

|               |        |               |
|---------------|--------|---------------|
| M. William    | DIATTA | Botanique     |
| Melle Thérèse | DIENG  | Parasitologie |

|    |                  |       |                            |
|----|------------------|-------|----------------------------|
| M. | Ahmédou Bamba K. | FALL  | Pharmacie Galénique        |
| M. | Mor              | GUEYE | Physiologie Pharmaceutique |
| M. | Pape Madieye     | GUEYE | Biochimie Pharmaceutique   |

---

\* Associé  
+ disponibilité

|     |            |                |                                  |
|-----|------------|----------------|----------------------------------|
| M.  | Mamadou    | FALL           | Toxicologie                      |
| Mme | Aïssatou   | GUEYE / NDIAYE | Bactériologie-Virologie          |
| M.  | Modou Oumy | KANE           | Physiologie Pharmaceutique       |
| M.  | Augustin   | NDIAYE         | Physique Pharmaceutique          |
| *M. | Mamadou    | NDIAYE         | Pharmacologie et Pharmacodynamie |
| M.  | Mamadou    | SARR           | Physiologie Pharmaceutique       |
| M.  | Guata yoro | SY             | Pharmacologie et Pharmacodynamie |
| M.  | Alassane   | WELE           | Chimie Physique                  |

## ATTACHES

|     |                     |       |                         |
|-----|---------------------|-------|-------------------------|
| M.  | <i>Alioune Dior</i> | FALL  | <i>Pharmacognosie</i>   |
| Mme | Oumou BARRY         | KANE  | Toxicologie             |
| M.  | Gora                | MBAYE | Physique Pharmaceutique |
| M.  | Sarra               | NGOM  | Pharmacie Galénique     |

---

\* Associé

### III. CHIRURGIE DENTAIRE

#### ***PROFESSEURS TITULAIRES***

|                        |               |  |
|------------------------|---------------|--|
| <i>M. Ibrahima</i>     | <i>BA</i>     | <i>Pédodontie-Prévention</i>             |
| <i>&amp;Mme Ndioro</i> | <i>NDIAYE</i> | <i>Odontologie Préventive et Sociale</i> |

#### ***MAITRES DE CONFERENCES AGREGES***

|                      |                    |                          |
|----------------------|--------------------|--------------------------|
| <i>*M. Boubacar</i>  | <i>DIALLO</i>      | <i>Chirurgie Buccale</i> |
| <i>M. Papa Demba</i> | <i>DIALLO</i>      | <i>Parodontologie</i>    |
| <i>Mme Charlotte</i> | <i>FATY NDIAYE</i> | <i>Chirurgie Buccale</i> |
| <i>M. Malick</i>     | <i>SEMBENE</i>     | <i>Parodontologie</i>    |

#### ***MAITRES ASSISTANTS***

|                              |                   |                                     |
|------------------------------|-------------------|-------------------------------------|
| <i>M. Daouda</i>             | <i>CISSE</i>      | <i>Odontologie Prév. et Sociale</i> |
| <i>Mme Khady</i>             | <i>DIOP / BA</i>  | <i>Orthopédie Dento-Faciale</i>     |
| <i>Mme Soukèye</i>           | <i>DIA / TINE</i> | <i>Chirurgie Buccale</i>            |
| <i>*M. Falou</i>             | <i>DIAGNE</i>     | <i>Orthopédie Dento-Faciale</i>     |
| <i>Mme Adam Marie A.SECK</i> | <i>DIALLO</i>     | <i>Parodontologie</i>               |
| <i>Mme Fatou</i>             | <i>DIOP</i>       | <i>Pédodontie-Prévention</i>        |
| <i>M. Malick</i>             | <i>FAYE</i>       | <i>Pédodontie</i>                   |
| <i>Melle Fatou</i>           | <i>GAYE</i>       | <i>Odontologie Cons. Endodontie</i> |
| <i>M. Abdoul Wahab</i>       | <i>KANE</i>       | <i>Odontologie Cons. Endodontie</i> |
| <i>*M. Mohamed Talla</i>     | <i>SECK</i>       | <i>Prothèse Dentaire</i>            |
| <i>M. Abdoul Aziz</i>        | <i>YAM</i>        | <i>Pédodontie-Prévention</i>        |

#### **ASSISTANTS**

|                                |                     |                                     |
|--------------------------------|---------------------|-------------------------------------|
| <i>M. Abdou</i>                | <i>BA</i>           | <i>Chirurgie Buccale</i>            |
| <i>Mme Aïssatou TAMBA</i>      | <i>BA</i>           | <i>Pédodontie-Prévention</i>        |
| <i>M. Henri Michel</i>         | <i>BENOIST</i>      | <i>Parodontologie</i>               |
| <i>*M. Lambane</i>             | <i>DIENG</i>        | <i>Prothèse Dentaire</i>            |
| <i>Mme Farimata youga</i>      | <i>DIENG / SARR</i> | <i>Matières Fondamentales</i>       |
| <i>M. Babacar</i>              | <i>FAYE</i>         | <i>Odontologie Cons. Endodontie</i> |
| <i>M. Daouda</i>               | <i>FAYE</i>         | <i>Odontologie Prév. et Sociale</i> |
| <i>M. Cheikh Mouhamadou M.</i> | <i>LO</i>           | <i>Odontologie Prév. Sociale</i>    |
| <i>*M. Malick</i>              | <i>MBAYE</i>        | <i>Odontologie Cons. Endodontie</i> |
| <i>M. Edmond</i>               | <i>NABHANE</i>      | <i>Prothèse Dentaire</i>            |
| <i>* M. Pape Ibrahima</i>      | <i>NGOM</i>         | <i>Orthopédie Dento Faciale</i>     |

M. Cheikh  
M. Mouhamed  
M. Babacar  
M. Saïd Nour

NDIAYE  
SARR  
TOURE  
TOURE

Prothèse Dentaire  
Odontologie Cons. Endodontie  
Odontologie Cons. Endodontie  
Prothèse Dentaire

---

\* Associé

*ATTACHES*

M. Abdoulaye  
M. Alpha  
M. Oumar Harouna  
M. El Hadj Babacar  
Mlle Fatou

DIOUF  
KOUNTA  
SALL  
MBODJ  
LEYE

Parodontologie  
Chirurgie Buccale  
Matières Fondamentales  
Prothèse Dentaire  
O.C.E.

**Par délibération, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.**

## **SERMENT DE GALIEN**

*Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes Condisciples :*

*D'Honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;*

*D'Exercer, dans l'intérêt de la Santé Publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement ;*

*De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*

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

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

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

*VU*

*LE PRESIDENT DU JURY  
DOYEN*

*VU*

*LE*

*VU ET PERMIS D'IMPRIMER*

*LE RECTEUR DE L'UNIVERSITE CHEIKH ANTA DIOP DE DAKAR*

# ***INTRODUCTION***

Les benzodiazépines (BZD) constituent une classe thérapeutique découverte fortuitement à partir des années 1957 par STERNBACH qui travaillait sur les produits de la série des quinazolines.

Elles sont caractérisées sur le plan chimique par un noyau benzénique accolé à un hétérocycle géant à sept sommets (cycle heptagonal ayant deux azotes comme hétéroatomes).

Les benzodiazépines sont les psychotropes les plus fréquemment prescrits, en particulier en médecine de premier recours. La prescription des BZD en France reste la plus importante du monde, représentant deux milliards sept cent cinquante deux millions de comprimés d'anxiolytiques vendus au cours de l'année 1992 [28].

Leur succès s'explique par leur simplicité d'emploi, leur efficacité et le faible risque létal en cas d'abus suicidaire.

Cependant, les BZD administrées à fortes doses et pendant une période prolongée, peuvent induire une dépendance physique et psychique. La prudence s'impose dans leur prescription surtout chez les patients à personnalité instable.

L'étude de la prescription des BZD s'avère très utile en matière de politique pharmaceutique. Cependant, peu de travaux ont été faits dans notre pays sur la prescription et l'usage des BZD.

Nous avons ainsi entrepris ce travail sur la prescription des BZD dans la Région de Dakar dans le but de faire l'état des lieux et de proposer éventuellement des recommandations pour une utilisation rationnelle de ces médicaments. Mais avant d'exposer notre travail personnel qui consiste en une enquête auprès des médecins généralistes et spécialistes en psychiatrie et en neurologie du secteur public, nous ferons un rappel bibliographique sur ces médicaments.

## **PREMIERE PARTIE**

## I - HISTORIQUE

Le bromure et le chloral représentent les premières molécules utilisées à visée anxiolytique.

En 1954, BERGER décrit les propriétés du Méprobamate (EQUANIL®), carbamate synthétisé en 1950, en insistant notamment sur ses effets tranquillisants.

Quelques années plus tard, STERNBACH met en évidence chez la souris les effets sédatifs, hypnotiques et anti-strichnique du chlordiazépoxide (LIBRIUM®), molécule dérivant des benzodiazépines isolées dès 1935. Son effet, proche des carbamates mais ayant plus de spécificités, permet de définir une nouvelle classe de tranquillisants : les benzodiazépines.

Les BZD sont des anxiolytiques relativement récents, leur première commercialisation date de 1960 et elles ne représentent pas l'intégralité des tranquillisants. De fait, les termes de sédatifs, tranquillisants ou anxiolytiques sont retrouvés fréquemment dans la littérature, sans forcément représenter des entités distinctes.

Selon Jean DELAY, Médecin psychiatre, « les tranquillisants ou anxiolytiques sont des médicaments provoquant une action sédative sur la tension émotionnelle et sur l'anxiété ».

Les tranquillisants ont évolué en améliorant sans cesse leur spécificité d'action. La classe thérapeutique des BZD est en perpétuelle évolution ; de nouvelles molécules dont les imidazopiridines arrivent régulièrement sur le marché avec des spécificités toujours plus grandes pour les récepteurs Oméga qui provoque l'anxiolyse sans générer d'effets indésirables.

Ces molécules de 2<sup>ème</sup> génération se proposent comme des tranquillisants non benzodiazépiniques. Les études réalisées à l'heure actuelle ne permettent pourtant pas encore de savoir si l'on peut les distinguer de manière formelle des benzodiazépines.

Quoiqu'il en soit, les BZD représentent actuellement la classe d'anxiolytique la plus prescrite dans le monde. Elles possèdent des caractéristiques pharmacologiques qui doivent être connues par les prescripteurs pour optimiser leur usage.

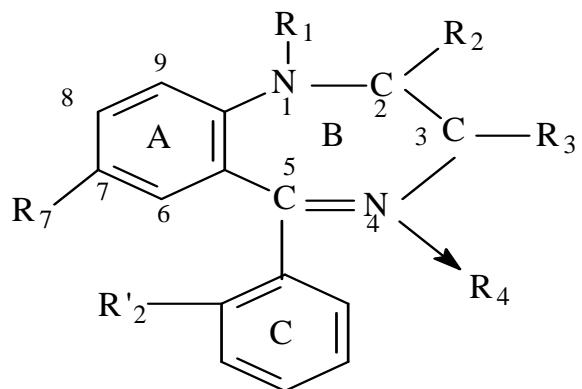
Aujourd'hui, l'arsenal thérapeutique comprend environ 50 dérivés qui sont classés en fonction de leur structure chimique.

## **II – CLASSIFICATION DES BENZODIAZEPINES D'APRES LEUR STRUCTURE CHIMIQUE**

### **II.1. – Structure générale (*figure 1, page 5*)**

Les benzodiazépines possèdent une structure bicyclique comportant : un hétérocycle azoté hepta-atomique, porteur le plus souvent d'un noyau phényle et un cycle hexagonal.

Selon la position des atomes d'azote sur l'hétérocycle hepta-atomique, on distingue : les 1,4-benzodiazépines ; les 1,5 benzodiazépines et les 2,3 benzodiazépines. Les molécules récentes sont classées dans différentes familles : celles des triazolo-benzodiazépines, des diazolo-benzodiazépines et des benzoxazines 1,4.



### Figure 1 : Structure générale des benzodiazépines

## II.2. – Famille des 1,4 benzodiazépines (N en 1 et 4)

Cette famille comporte :

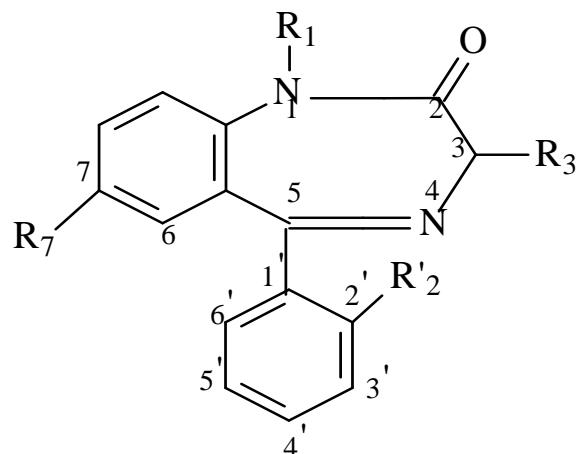
- les benzodiazépines non carbonylées en C<sub>2</sub> ;
  - les benzodiazépines carbonylées en C<sub>2</sub> ;
  - la sous-classe des 1,4 benzodiazépines nitrées en 7.

## II.2.1. – Benzodiazépines carbonylées en C2

Ce groupe renferme deux principales molécules qui sont :

- le chlordiazépoxide : LIBRIUM®
  - le Médazépam : NOBRIUM®

### II.2.2. – benzodiazépines non carbonylées en C2 (figure 2)



*Figure 2 : Benzodiazépines non carbonylées en C2*

Il s'agit surtout du :

Diazépam (VALIUM<sup>®</sup>) ; Prazépam (LYSANXIA<sup>®</sup>) ;  
 Témazépam (NORMISON<sup>®</sup>) ; Oxazépam (SERESTA<sup>®</sup>) ;  
 Lorazépam (TEMESTA<sup>®</sup>) ; Nitrazépam (MOGADON<sup>®</sup>).  
 Loflazépate (VICTAN<sup>®</sup>) ;

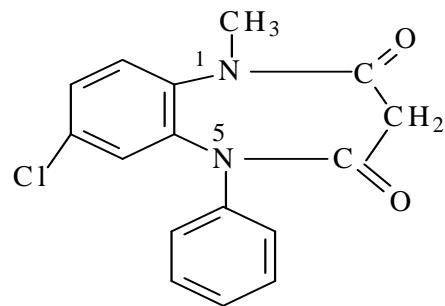
### II.2.3. – Sous-classe des 1,4 benzodiazépines nitrées en 7

Dans cette sous-classe, selon la nature des substituents R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>2'</sub> et R<sub>7</sub>, nous avons trois molécules :

- Nitrazépam (MOGADON<sup>®</sup>) ;
- Flunitrazépam (ROHYPNOL<sup>®</sup>) ;
- Clonazépam (RIVOTRIL<sup>®</sup>).

### II.3. – Famille des 1,5 benzodiazépines (N en 1 et 5)

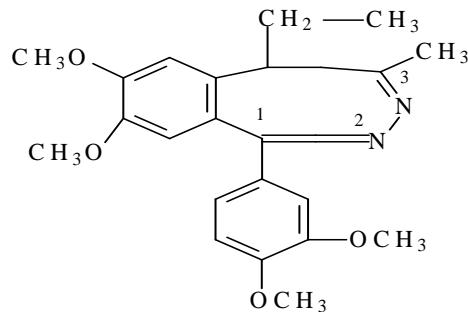
Cette famille est représentée par le Clobazam.



Clobazam (URBANYL®)

## II.4. – Famille des 2,3 benzodiazépines (N en 2 et 3)

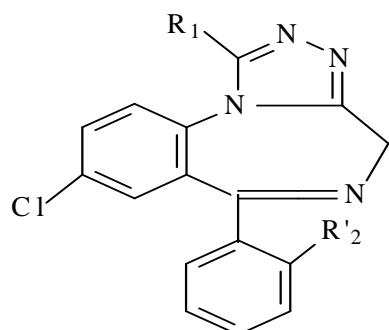
Il s'agit essentiellement du Tofisopam.



Tofisopam (SERIEL®)

## II.5. – Famille des Triazolo-benzodiazépines

Cette famille présente une structure chimique mère qui donne trois structures chimiques filles suivant la nature de  $R_1$  et  $R_2'$ .



Selon la nature de  $R_1$  et  $R_2$ , on a :

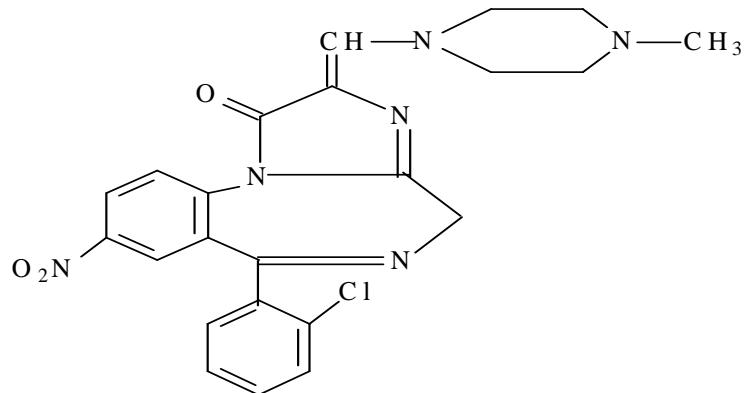
- Estazolam (NUCTALON<sup>®</sup>)

- Triazolam (HALCION<sup>®</sup>)

- Alprazolam (XANAX<sup>®</sup>)

## II.6. – Famille des diazolo-benzodiazépines

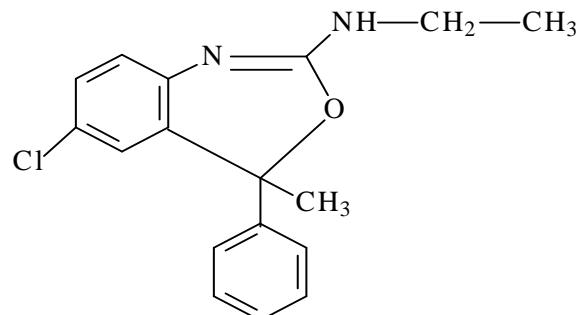
Elle renferme une seule molécule qui est le Loprazolam:



Loprazolam (HAVLANE<sup>®</sup>)

## II.7. – Famille des 1,3 benzoxazines

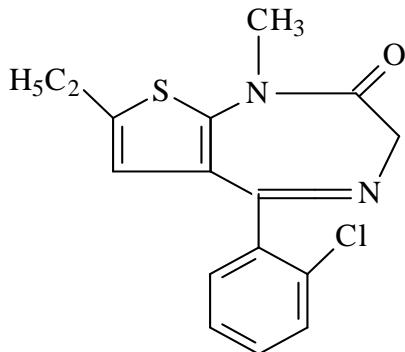
Elle comporte un oxygène en position 3 et est représentée par l'Etifoxine.



Etifoxine (STRESAM<sup>®</sup>)

### III.8. – Famille des Thiénodiazépines (N en 1 et 4)

On a essentiellement le Clotiazépam.



Clotiazépam (VERATRAN<sup>®</sup>)

De ces structures chimiques variées découlent des relations structure-activité qui doivent être connues pour une bonne maîtrise de la pharmacologie des benzodiazépines.

## III – RELATION STRUCTURE - ACTIVITE

L’activité pharmacologique des benzodiazépines est gouvernée par la substitution des différents cycles. La nature et la position du substituant conditionnent cette activité.

### III.1. – Substitution du cycle benzénique (cycle A)

Pratiquement toutes les benzodiazépines mises à la disposition des prescripteurs sont substituées en 7. Ces substituants possèdent un caractère électro-attracteur dont les puissances relatives sont les suivantes :



La substitution sur d'autres sommets diminue ou supprime l'activité [42].

Le cycle A benzénique peut être remplacé par un hétérocycle thiophène (Clotiazépam).

Le substituant  $\text{NO}_2$  en position 7 exalte l'activité hypnotique (Nitrazépam) ou antiépileptique (Clonazépam), alors que le substituant Cl en position 7 exalte l'activité anxiolytique (Diazépam, Lorazépam).

### **III.2. – Substitution de l'hétérocycle B**

L'alkylation en position 1 accroît l'activité [42]. L'atome en position 1 peut être substitué par un radical méthyle (Diazépam).

Les benzodiazépines peuvent présenter des atomes d'azote sur d'autres sommets du cycle B, tout en conservant leur activité :

- Clobazam ;
- Chlordiazépoxide ;
- Tofisopam.

### **III.3. – Substitution du cycle benzénique en 5 (cycle C)**

La substitution du cycle benzénique en 2' en ortho par un halogène augmente l'activité dans l'ordre  $\text{F} > \text{Cl}$ . Le noyau exocyclique en position 5 peut être remplacé par un hétérocycle isoster 2-pyridyle (Bromazépam) ou par un reste cyclohexényle (Tétrazépam).

### **III.4. – Introduction de cycles supplémentaires**

Certaines 1,4-benzodiazépines présentent un cycle supplémentaire accolé au cycle B sur les sommets 1 et 2 :

- cycle triazole (triazolo-benzodiazépine) : Triazolam;
- cycle imidazole (imidazo-benzodiazépine) : Loprazolam.

L'augmentation d'activité de ces molécules (oxazolo, triazolo et imidazo-benzodiazépines) a pu être expliquée par l'analogie structurale avec certaines bases puriques comme l'inosine qui peut se lier au site récepteur des BZD.

La suppression du noyau aromatique en position 5 comme dans le cas d'une imidazo-benzodiazépine (Flumazénil : ANEXATE<sup>®</sup>) entraîne une forte affinité pour les sites de liaison des BZD tout en supprimant les effets agonistes. Ainsi, le Flumazénil est utilisé comme antidote lors d'absorption importante de BZD. Il permet également de faire le diagnostic différentiel entre un coma dû aux BZD et un autre coma (morphinique ou barbiturique).

Malgré le fait que la substitution des différents cycles joue un rôle important dans le développement de leurs activités, les BZD conservent pratiquement les mêmes propriétés pharmacologiques

## IV – PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES DES BZD

Un nombre très important de travaux ont rapporté et décrit les propriétés pharmacologiques des BZD et de leurs métabolites.

Quelles que soient leur structure chimique et leur utilisation thérapeutique principale, les BZD actuellement employées semblent exercer, du moins jusqu'à un certain point, un effet anxiolytique, anticonvulsivant, hypnotique, sédatif et myorexalant. Certaines benzodiazépines présentent parfois des effets amnésiants.

## IV.1. – Action anxiolytique

Il a été démontré que les BZD réduisaient l'anxiété plus que ne le faisait un placebo. L'activité « anxiolytique » a aussi été démontrée chez l'animal par des tests mettent en évidence le comportement en situation conflictuelle ou face à une punition. Le modèle le plus communément utilisé est le test de conflit de GELLER et SEIFTER, dans lequel des rats cessent d'appuyer sur un levier permettant d'obtenir de la nourriture dès lors que cette obtention est couplée à l'apparition d'un choc électrique [13].

Les animaux sont conditionnés à pratiquer une tâche déterminée, par exemple appuyer un nombre de fois donné, ou à des intervalles de temps fixes sur un levier afin de recevoir une récompense sous forme de nourriture. Pour calmer leur faim, les animaux apprennent rapidement, pendant la session expérimentale, le programme défini par l'expérimentateur.

En langage de psychologue, la récompense constituée par la nourriture a une action de renforcement positif sur l'appui du levier. Lorsque l'animal s'est plié au comportement conditionné, on introduit dans la session expérimentale des périodes, en séquences régulières ou irrégulières pendant lesquelles chaque appui sur le levier est à la fois récompensé par la nourriture et puni par un bref choc électrique au niveau de la grille sur laquelle se trouve l'animal.

Ces périodes avec punition sont annoncées par un signal lumineux ou sonore (donc un signal qui indique un danger imminent).

Pendant ces périodes, l'animal se trouve dans une situation de conflit (conflit approche – évitemeht) ; il peut choisir d'obtenir la nourriture souhaitée au prix d'une punition désagréable, ou d'y renoncer. Les animaux de contrôle réduisent nettement voire complètement le nombre d'appuis lors des périodes avec punition, c'est-à-dire que leur activité appétitive est inhibée ou affaiblie.

Cependant, lorsque les benzodiazépines sont administrées avant la session test, et cela dans une gamme large de doses, le nombre d'appuis avec punition augmente souvent jusqu'à la fréquence même exécutée pendant la période sans punition.

Cette action des benzodiazépines est désignée comme une action anticonflit ou comme une désinhibition des comportements de punition.

## **IV.2. – Action anticonvulsivante**

Les benzodiazépines sont des agents anticonvulsivants : dans les modèles d'animaux d'épilepsie, les BZD sont particulièrement efficaces pour arrêter les convulsions induites par une large variété de substances chimiques telles que l'isoniazide, la picrotoxine et la bicuculline [20].

L'action anticonvulsivante est probablement liée à l'augmentation de l'inhibition pré et post-synaptique dans le système nerveux central (SNC) sous l'effet des benzodiazépines.

Cette action anticonvulsivante justifie l'utilisation des benzodiazépines dans l'épilepsie, surtout dans l'état de mal épileptique.

## **IV.3. – Action sédative et hypnotique**

### **IV.3.1. – Action sédative**

La sédation peut être définie comme une diminution de la capacité de répondre pour un niveau constant de stimulation avec réduction de l'activité spontanée et de l'idéation [20].

Sous l'influence de doses en général plus élevées que celles utilisées pour les actions anti-conflits, les animaux sous BZD deviennent plus calmes, diminuent leur activité motrice spontanée et réagissent moins aux bruits ou aux contacts brusques [20].

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. Ces effets des benzodiazépines correspondent à leur action sédative.

#### **IV.3.2. – Action hypnotique**

L'effet hypnotique des BZD pourrait être considéré comme un effet non spécifique lié à l'anxiolyse, à la relaxation et la sédation qu'elles induisent. Il s'expliquerait par le renforcement des mécanismes inhibiteurs GABAergiques qui se produisent lors du sommeil dans le système nerveux central (SNC) : on constate, en effet, une augmentation des concentrations de GABA au niveau cortical et une diminution de celle de l'acide glutamique qui est un acide aminé excitateur ; de ce fait, les stimulations afférentes au système nerveux central (SNC) et l'activité de celui-ci se trouvent diminuées [43].

Cette action qui est identique en administration unique ou prolongée, se caractérise par [25, 29] :

- un raccourcissement du temps d'endormissement ;
- une augmentation du temps du sommeil lent sans mouvements rapides des yeux « No Rapid Eye Movements (NREM) » qui représente approximativement 70 à 75 % du sommeil total ;
- le plus souvent, une diminution du sommeil paradoxal avec mouvements rapides des yeux « Rapid Eye Movements (REM) » [10].

#### **IV.4. – Action myorelaxante**

Les benzodiazépines exercent une activité myorelaxante à tous les étages de la régulation nerveuse liée à la facilitation de la transmission GABAergique. De plus, le tronc cérébral participerait à la myorelaxation induite par les BZD qui provoquent une levée des influences réticulaires facilitatrices [21].

#### **IV.5. – Action amnésiante**

Il s'agit d'une amnésie antérograde qui pourrait être utile en cas d'exploration fonctionnelle désagréable dont le patient ne voudrait pas se souvenir.

Cette propriété serait utilisée de manière détournée pour perpétrer des vols dans les bars entre camarades voire des viols.

### **V – MECANISME D'ACTION DES BENZODIAZEPINES**

Les benzodiazépines possèdent des propriétés pharmacodynamiques très homogènes. Peu après la mise en évidence des récepteurs aux opiacées [8] et celle de leurs ligands endogènes, les enképhalines et les endorphines, certains auteurs émirent l'hypothèse selon laquelle les BZD, à leur tour, devraient se lier dans l'organisme à des sites spécifiques. L'aboutissement des investigations a permis de préciser le bien fondé de cette hypothèse.

#### **V.1. – Récepteurs des benzodiazépines**

##### **V.1.1. – Mise en évidence des récepteurs**

En 1977, grâce à l'utilisation de diazépam marqué par le tritium, MÖHLER et OKADA [42] d'une part et BRASTRUP et SQUIRES [11, 48] d'autre part, parviennent à démontrer l'existence de récepteurs des benzodiazépines dans les broyats de cerveaux de rats.

Leur mise en évidence dans le cerveau humain fut rapidement établie. De plus, on vérifia :

- que les récepteurs sont stéréospécifiques et ne se rencontrent que dans les tissus nerveux [42] ;
- que les liaisons établies sont saturables, impliquant un nombre limité de récepteurs [48] ;
- qu'aucune substance neuromédiatrice, en particulier le GABA ou anxiolytique comme le méprobamate et les barbituriques, ne s'y fixe.

### **V.1.2. – Distribution des récepteurs dans le cerveau**

#### ***V.1.2.1. – Localisation anatomique***

Les résultats obtenus par MÖHLER et OKADA, en 1977, mettent en évidence l'hétérogénéité de la répartition des récepteurs aux benzodiazépines.

La concentration la plus forte se trouve au niveau du cortex cérébral et du cervelet. Ces récepteurs existent en plus faible concentration dans le cortex cérébelleux, l'hypothalamus, l'hippocampe, l'amygdale et le striatum.

La plus faible densité se situe au niveau du pont de la moelle épinière. Enfin, il existe une absence totale des récepteurs au niveau de la substance blanche sous-corticale [55].

#### ***V.1.2.2. – Localisation cellulaire***

Les cultures cellulaires ont permis de mettre en évidence des récepteurs au niveau des cellules nerveuses, mais pour le moment, l'existence de telles structures dans la néurologie (tissu de soutien des neurones) n'est pas encore établie [50].

#### ***V.1.2.3. – Localisation intracellulaire***

Les travaux de MÖHLER et OKADA suggèrent que le site d'action des benzodiazépines se trouve plus à la surface cellulaire qu'à l'intérieur de la cellule elle-même.

**N.B.** : *les benzodiazépines agissent par l'intermédiaire du système GABA d'où l'intérêt de faire un rappel sur ce système avant d'aborder le mécanisme d'action proprement dit.*

## V.2. – Système GABA

Le GABA (acide gamma-amino-butyrique) est exclusivement et largement distribué dans le système nerveux central dont il est le principal neurotransmetteur inhibiteur.

Le GABA est synthétisé dans le cytoplasme neuronal par décarboxylation du glutamate provenant lui-même de deux précurseurs : la glutamine et l'alpha-cétoglutarate issu du cycle de Krebs, sous l'influence de la glutamate décarboxylase (GAD).

Le GABA est ensuite stocké dans des vésicules par un transporteur vésiculaire spécifique. L'équilibre entre le taux de GABA synthétisé au niveau cytoplasmique et le pool vésiculaire est atteint lentement.

Suite à sa libération dans la fente synaptique, le GABA exerce son effet sur ses récepteurs. Une fois le GABA libéré, on observe (**figure 3, page 19**) :

- une fixation au niveau du récepteur GABA post-synaptique ;
- une fixation au niveau du récepteur pré-synaptique ;
- une diffusion en grande quantité hors de la synapse, l'activité va s'étendre à d'autres neurones situés dans son environnement ;
- enfin, le GABA est recapté par le neurone pré-synaptique et de là, il est dégradé par la GABA transaminase mitochondriale.

Le GABA exerce ses effets par l'intermédiaire de deux types de récepteurs : GABA-A, récepteurs canaux à perméabilité anionique et le GABA-B, récepteurs heptahélicoïdaux.

### **V.2.1. – Récepteurs GABA-A**

Les récepteurs GABA-A ont une structure hétéropentamérique et ils sont post-synaptiques.

Sur le plan pharmacologique, ces récepteurs sont caractérisés par leur affinité pour des agonistes ou antagonistes compétitifs des sites de fixation au GABA : les plus connus étant le muscimol, agoniste dérivé d'un champignon hallucinogène et la bicuculline, antagoniste compétitif, alcaloïde utilisé comme outil expérimental.

La stimulation de ces récepteurs entraîne l'entrée des ions chlorures dans la cellule.

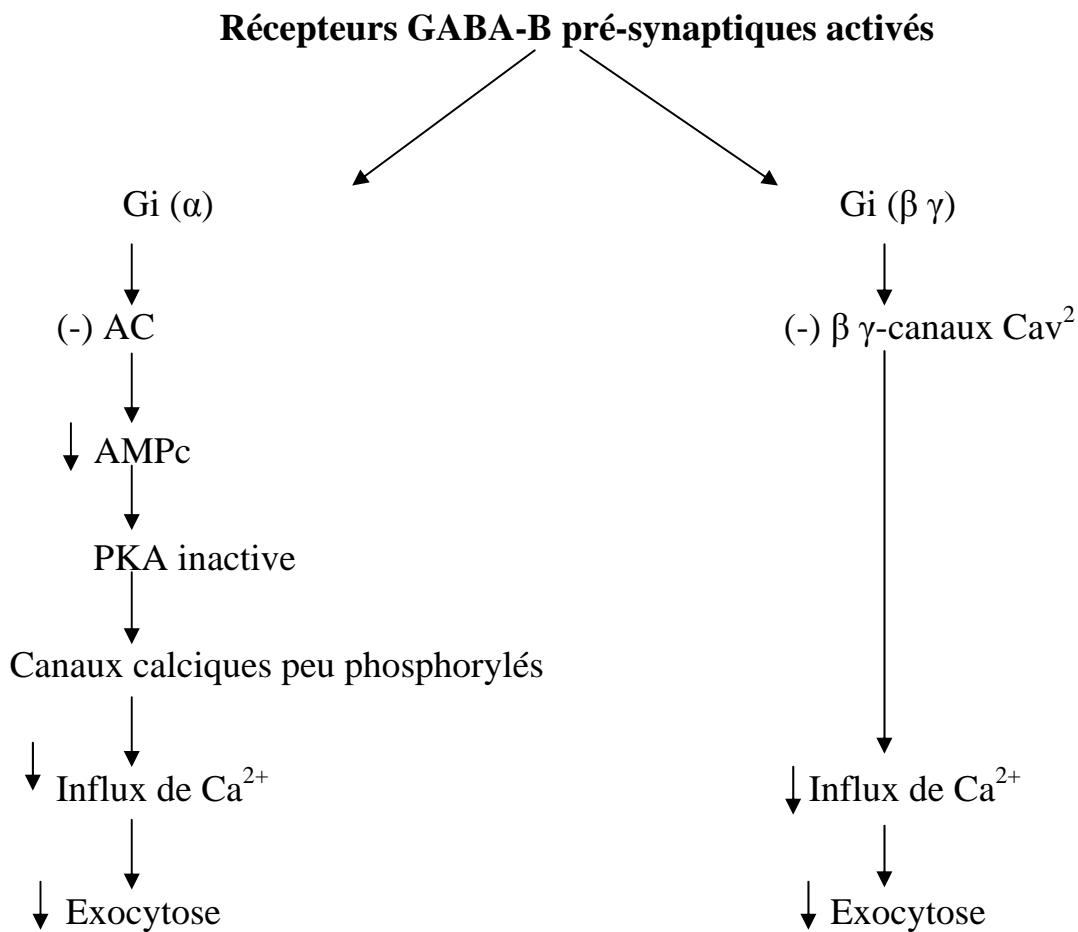
Ces récepteurs présentent un site de liaison pour les benzodiazépines. Ils sont largement distribués au niveau central avec une plus grande densité dans le cortex frontal.

### **V.2.2. – Récepteurs GABA-B**

Il s'agit des récepteurs heptahélicoïdaux couplés aux protéines G. Il existe des récepteurs GABA-B pré-synaptiques et post-synaptiques.

- *Récepteurs GABA-B pré-synaptiques*

Ils ont été mis en évidence sur les terminaisons pré-synaptiques où ils servent d'autorécepteurs. Leur stimulation inhibe l'exocytose du neuromédiateur par diminution de l'entrée du calcium dans la cellule comme indiqué sur le schéma ci-après (*figure 4*).



***Figure 4 : Stimulation des récepteurs GABA-B pré-synaptiques et effets induits.***

AC = adénylyl cyclase ; AMPc = adénosine mono phosphate cyclique ;

PKA = protéine kinase A ; Gi = protéine Gi ;

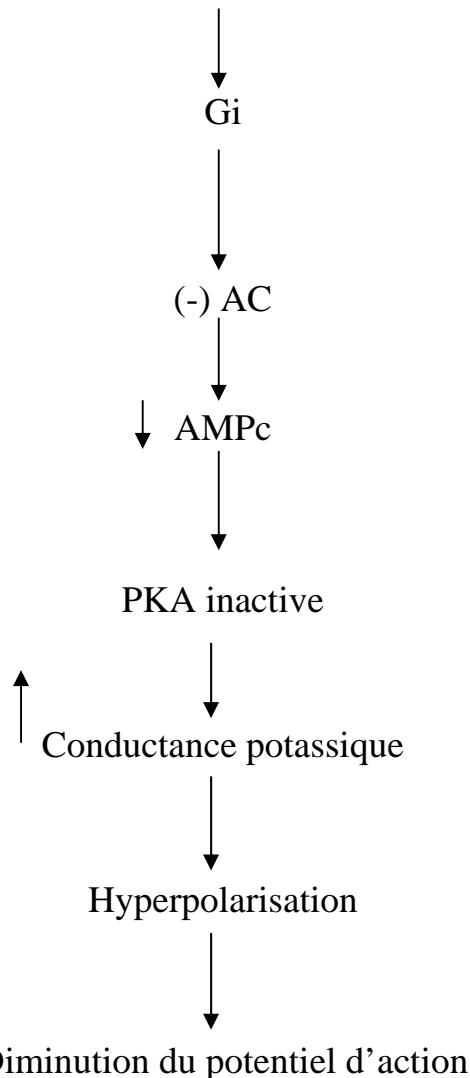
CaV<sup>2</sup> = canaux calciques.

#### • Récepteurs GABA-B post-synaptiques

Après la mise en évidence des récepteurs GABA-B pré-synaptiques, des études ultérieures ont montré la présence de récepteurs GABA-B au niveau post-synaptique sur différents types de neurones. Leur stimulation produit une

hyperpolarisation, donc une inhibition par blocage de l'adénylyl cyclase (AC) (*figure 5*).

### Récepteurs GABA-B post-synaptiques activés



**Figure 5 : Stimulation des récepteurs GABA-B post-synaptiques et effets induits.**

**N.B. :** Les récepteurs GABA-B se distinguent aussi des récepteurs GABA-A par leur capacité à être stimulés sélectivement par le baclofène.

#### V.2.3. – Comparaison des sites récepteurs GABA-A et GABA-B

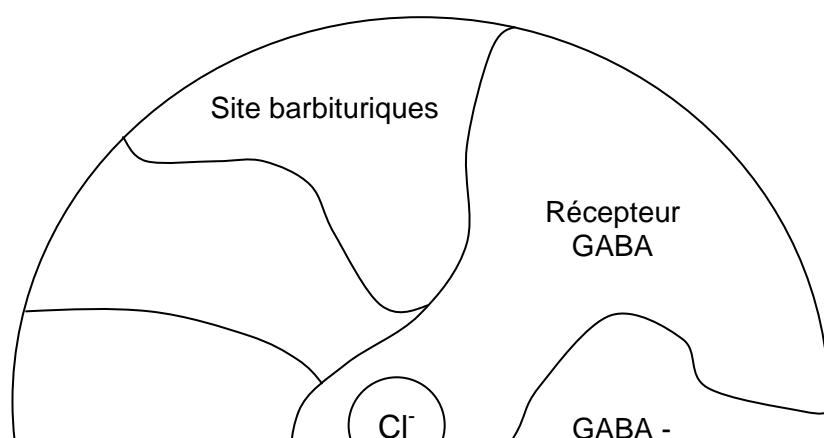
La complexité des sites récepteurs permet de faire leur comparaison dans le but de mettre en évidence leur différence spécifique.

**Tableau I : Comparaison des sites récepteurs GABA-A et GABA-B**

|                                     | <b>GABA-A</b>                  | <b>GABA-B</b>                                |
|-------------------------------------|--------------------------------|--|
| Agonistes directs                   | GABA<br>Muscimol<br>Isoguacine | GABA<br>Muscimol<br>Baclofène                |
| Antagonistes directs                | Bicuculline                    | -  |
| Liaison à l'ionophore chlorure      | Oui                            | Non  |
| GTP                                 | Ne modifie pas l'affinité      | diminue l'affinité<br>(couplé au protéine G) |
| Ca <sup>2+</sup> ; Mg <sup>2+</sup> | Indépendants                   | Dépendants                                   |

Plusieurs études expérimentales ont montré que le récepteur du GABA appartient à un complexe macromoléculaire (mozaïque gabaergique) ayant plusieurs sous-unités (**figure 6, page 23**) :

- une sous-unité protéique capable de fixer le GABA
- la GABA-moduline, protéine qui réguleraient la fixation du GABA
- l'ionophore aux ions chlorures ;
- le site de fixation des benzodiazépines ;
- d'autres sous-unités comme le site de fixation des barbituriques et le site de fixation de la picrotoxine.

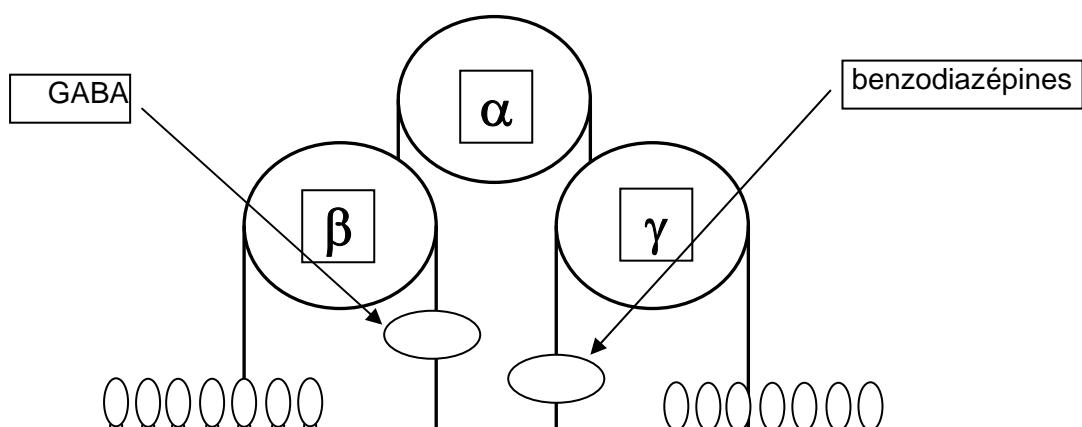


***Figure 6 : Configuration schématique du complexe macromoléculaire du récepteur GABA-A sur la membrane neuronale post-synaptique.***

### V.3. – Mécanisme d'action proprement dit

Il faut remarquer que les récepteurs GABA-A et les récepteurs des BZD ont été considérés longtemps comme des entités distinctes depuis la synthèse des premières benzodiazépines puis au clonage et à l'expression cellulaire des premières sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  du récepteur GABA-A. Il a été proposé que les benzodiazépines interagissaient avec la sous-unité  $\alpha$  et le GABA avec les sous-unités  $\beta$ , la co-expression des deux étant nécessaires à l'activité du canal ionique (figure 7, page24).

C'est ainsi que le récepteur commun au GABA et aux benzodiazépines rejoignit la super-famille des canaux ioniques par un médiateur.



***Figure 7 : Localisation du site de liaison du GABA et du site de liaison des benzodiazépines sur les récepteurs GABA-A***

Deux théories sont énoncées pour le mécanisme d'action proprement dit :

• ***la théorie ancienne***

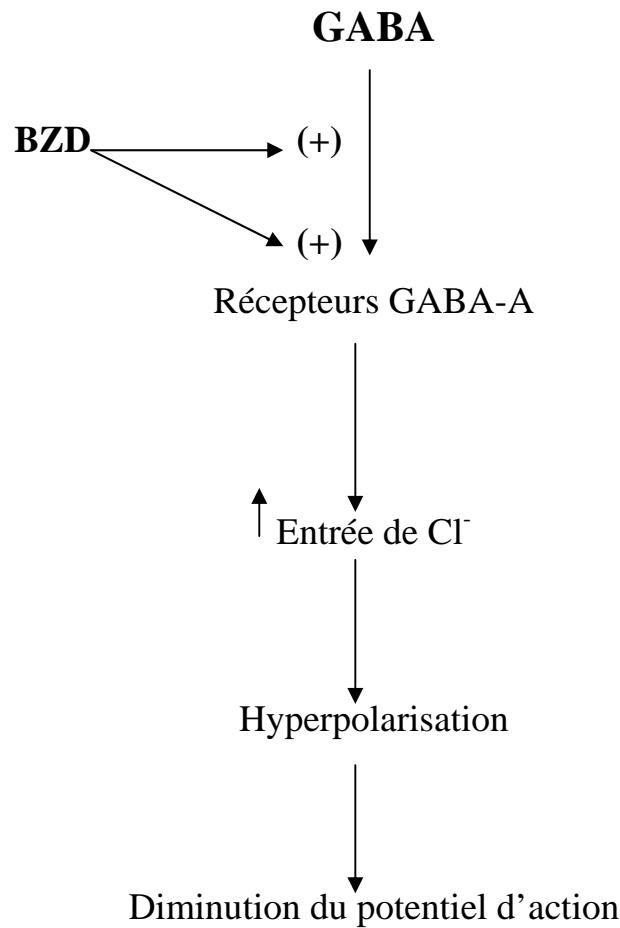
La fixation des benzodiazépines sur leurs sites récepteurs facilitent la transmission GABAergique. Ces produits ne peuvent exercer leurs effets que si le système GABAergique est fonctionnel. Les benzodiazépines augmentent la fréquence d'ouverture du canal chlore sur des cultures des neurones spinaux.

Ce phénomène pourrait s'expliquer par une translocation de la GABA-moduline vers le cytosol, ce qui révèlerait des sites supplémentaires de fixation du GABA.

• ***la théorie actuelle***

La fixation des benzodiazépines sur leurs sites de liaison au niveau des récepteurs GABA-A se traduit par une ouverture des canaux chlorures, une entrée massive des ions dans la cellule.

Cela entraîne une hyperpolarisation de la membrane et par conséquent une diminution de l'excitabilité cérébrale et des convulsions d'une part et d'autre part, une réduction de l'anxiété et du stress (**figure 8**).



**Figure 8 : Stimulation des récepteurs GABA-A par les BZD soit directement, soit par l'intermédiaire du GABA et effets induits.**

#### V.4. – Action des BZD sur les autres transmissions

La noradrénaline et la dopamine voient leur taux de renouvellement diminuer de façon transitoire sous l'effet des benzodiazépines. Cette modification pourrait rendre compte, en partie, de l'activité sédative passagère en thérapeutique [23].

La sérotonine voit également son taux de renouvellement diminuer mais cette fois-ci de façon plus durable [49].

Cette action « antisérotonine » des BZD pourrait être à l'origine de leurs effets anxiolytiques : les BZD agiraient sur l'anxiété en contrebalançant l'action de l'ACTH au niveau des neurones sérotoninergiques du système limbique et de

l'hypothalamus : ces régions sont impliquées dans la régulation de la vie instructive et affective

PHILLIS et collaborateurs [45] ont émis l'hypothèse selon laquelle le mécanisme d'action des benzodiazépines passerait par l'inhibition de la recaptation cellulaire de l'adénosine.

A l'heure actuelle, il semble que cette inhibition ne soit pas le mécanisme fondamental par lequel les benzodiazépines pourraient agir [7].

Néanmoins, la modulation des effets de l'adénosine peut constituer un mécanisme additionnel par lequel certaines benzodiazépines exercent leurs effets et pourrait expliquer les différences de profil d'activités observées pour les différentes benzodiazépines.

Par ailleurs, PHILLIS et collaborateurs [45] ont montré également que les benzodiazépines pourraient diminuer la libération de l'acétylcholine et donc diminuer le niveau d'éveil que provoque cette substance.

Les benzodiazépines étant des substances chimiques exogènes, il doit exister quelques ligands physiologiques destinés à réagir avec les récepteurs des benzodiazépines et qui seraient doués d'une même action benzodiazépinique.

A l'heure actuelle, une douzaine de molécules capables de déplacer les molécules <sup>3</sup>H-BZD de leurs sites de liaisons ont été extraites du cerveau de plusieurs espèces (rat, porc, bœuf...) du LCR et de l'urine de l'Homme [31].

Autant les mécanismes d'action semblent communs pour les différentes benzodiazépines, autant leurs propriétés pharmacocinétiques semblent variées.

## VI – PHARMACOCINETIQUE DES BZD

Actuellement, environ 25 composés de structure benzodiazépinique sont largement utilisés dans le monde. Ils se différencient essentiellement par leur

vitesse d'apparition dans la circulation systémique et leur distribution dans l'organisme, mais aussi par la nature et l'intensité de leur métabolisme. La durée d'action des BZD a été évaluée d'après leur demi-vie à la phase apparente d'élimination.

## VI.1. – Absorption

La résorption des différentes BZD est rapide : 1 à 2 heures ; elle varie selon la voie d'administration.

### VI.1.1. – Voie orale

En effet, il existe une bonne corrélation entre les effets cliniques et la valeur du pic plasmatique dont le délai d'apparition permet de classer les benzodiazépines en trois groupes [16] :

- **groupe 1** : le pic de concentration est obtenu entre une et deux heures après la prise : Diazépam, Flunitrazépam, Estazolam ;
- **groupe 2** : le pic de concentration est obtenu entre deux et quatre heures après la prise : Lorazépam, Oxazépam, Nitrazépam ;
- **groupe 3** : le pic de concentration est obtenu plus de quatre heures après la prise : Prazépam, Chlordiazépoxide.

### VI.1.2. – Voie intramusculaire

Il y a précipitation du produit au contact du muscle et liaison aux protéines. La résorption est très variable et généralement plus lente que per os et varie aussi suivant la nature du solvant organique utilisé pour dissoudre le soluté [8].

### VI.1.3. – Voie intraveineuse

La voie intraveineuse permet d'obtenir des pics de concentration très élevés. Elle est utilisée pour l'obtention d'effets narcotiques et amnésiants

puissants. C'est la voie la plus favorable au passage rapide et massif du produit dans le système nerveux central [34].

#### **VI.1.4. – Voie rectale**

Elle est très utile chez le nouveau-né car la résorption est très rapide à condition d'utiliser le produit non pas en suppositoires mais en solution (commercialisée pour les voies IM ou IV).

### **VI.2. – Distribution**

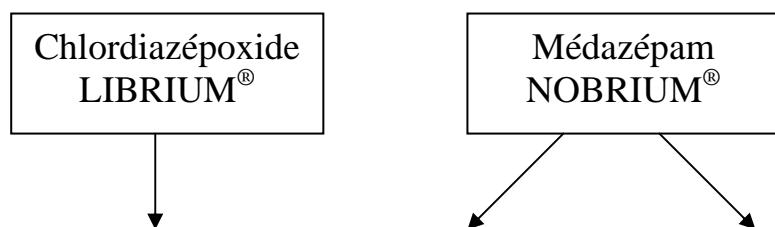
Le pourcentage de liaison aux protéines plasmatiques est toujours très élevé pour toutes les BZD et n'est que peu modifié quand les concentrations des protéines plasmatiques diminuent.

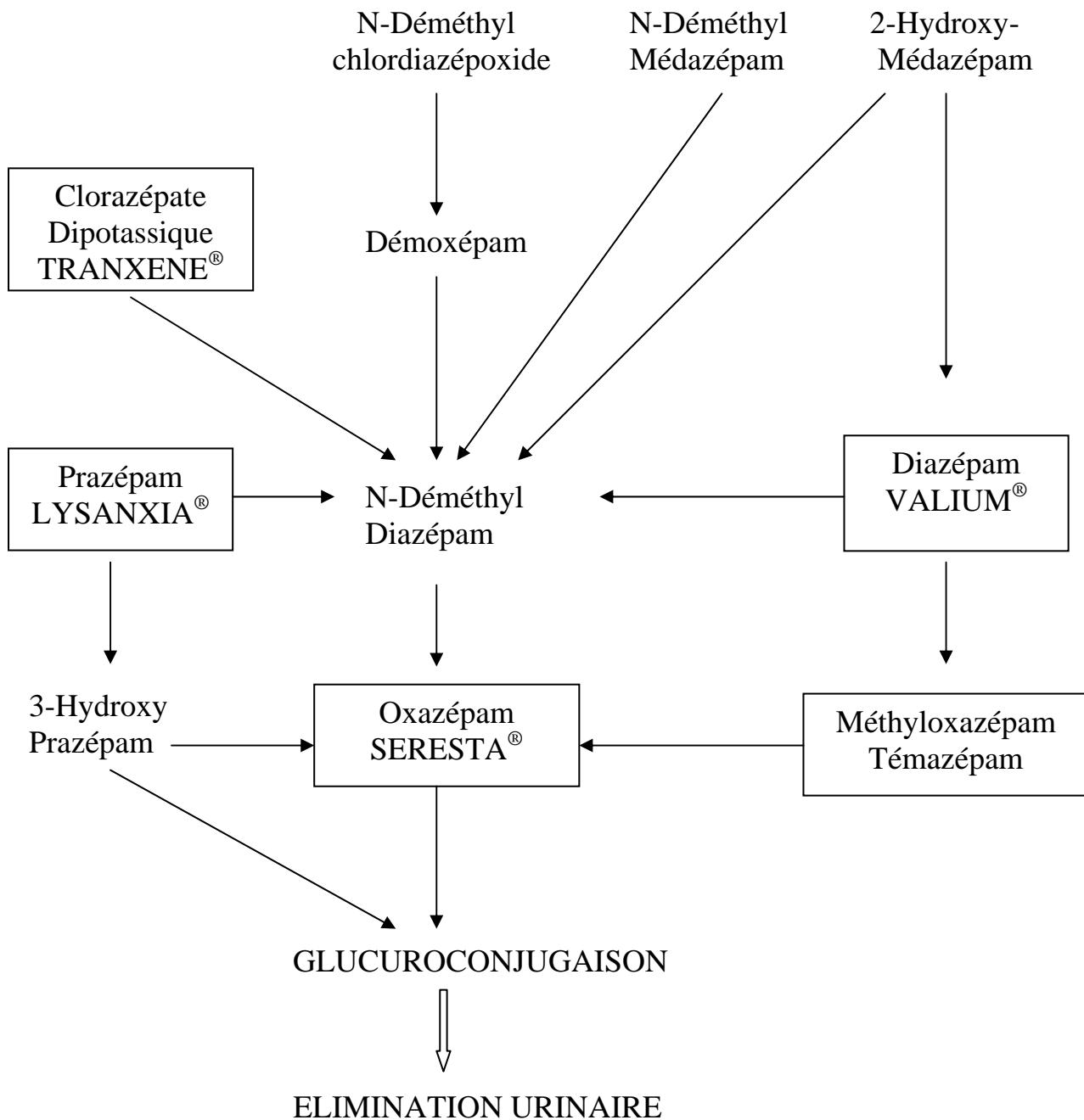
Après liaison aux protéines plasmatiques, la fraction libre diffuse dans les tissus notamment dans les tissus adipeux.

Les benzodiazépines s'accumulent au niveau du foie et franchissent rapidement la barrière hémato-méningée car leur coefficient de partage est très élevé (produits très lipophiles).

### **VI.3. – Métabolisme**

Le métabolisme des benzodiazépines chez l'homme est complexe : chaque dérivé peut donner naissance à un nombre élevé de métabolites possédant leur propre cinétique. Ainsi, parmi les métabolites formés, beaucoup ont une demi-vie d'élimination égale ou supérieure à celle des substances qui leur ont donné naissance ; ils sont souvent actifs (*figure 9*).





**Figure 9 : Principales biotransformations des benzodiazépines**

La biotransformation des BZD est extrêmement active et importante au niveau hépatique à tel point que l'élimination de ces médicaments se fait essentiellement par cette voie.

Les transformations que subissent les BZD mettent essentiellement en jeu des processus d’oxydation :

- soit par N-déalkylation ;
- soit par hydroxylation.

Les biotransformations peuvent également se faire par réduction pour les dérivés nitrés.

Les métabolites des triazolo-BZD sont obtenus par ouverture du noyau diazépine.

Le métabolisme des dérivés 1,5-BZD est différent. En effet, ces dérivés subissent une oxydation qui porte essentiellement sur le noyau phényle.

#### **VI.4. – Elimination**

Les substances à l’état dégradé et leurs métabolites libres ou conjugués sont excrétées par voie rénale et biliaire [10].

L’élimination des métabolites oxydés, glucuroconjugués, aminés ou acétylés se fait par voie rénale. En effet, ces métabolites ne subissent pas la résorption au niveau du tube distal du néphron. Les risques d’accumulation des BZD chez les insuffisants rénaux sont donc faibles. En revanche, en cas d’insuffisance hépatique, la demi-vie de ces médicaments peut être allongée.

La demi-vie d’une benzodiazépine et de ses métabolites est un paramètre pharmacocinétique important ; sa connaissance peut être utile en clinique pour l’évaluation de l’efficacité thérapeutique d’un traitement.

On peut classer les benzodiazépines en trois groupes en fonction de la demi-vie du produit et de ses métabolites :

- **le groupe 1** : comprend les benzodiazépines à demi-vie longue (supérieure à 24 heures). Elles ont tendance à s’accumuler en début de

traitement jusqu'à atteindre une concentration plasmatique stable : TRANXENE® (Clorazépate) et LYSANXIA® (Prazépam) ;

**- le groupe 2 :** comprend les benzodiazépines à demi-vie intermédiaire (comprise entre 6 et 24 heures). La plupart d'entre elles n'ont pas de métabolites actifs : TEMESTA® (Lorazépam) et ROHYPNOL® (Flunitrazépam) ;

**- le groupe 3 :** comprend les benzodiazépines à demi-vie courte (inférieure à 6 heures) qui n'ont pas tendance à s'accumuler. Elles peuvent entraîner plus facilement des phénomènes de dépendance : HALCION® (Triazolam).

## VII – INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES BZD

Les benzodiazépines trouvent leurs applications dans diverses disciplines médicales à cause de la multiplicité de leurs propriétés. Les utilisations cliniques majeures des benzodiazépines sont les suivantes :

- *états anxieux* : ils constituent l'indication principale des benzodiazépines. La pharmacothérapie de ces états doit être complétée par des mesures psychothérapeutiques, chaque fois que cela est possible ;
- *troubles du sommeil* : on utilise les benzodiazépines à courte durée d'action et qui ne donnent pas de métabolites actifs ;
- *épilepsie* : les benzodiazépines injectables sont surtout utilisées dans l'état de mal épileptique. Les inconvénients majeurs sont une sédation excessive et le développement d'une tolérance envers l'action antiépileptique ;
- *en gynécologie obstétrique* : les benzodiazépines comme le diazépam sont préconisées dans l'éclampsie et les menaces d'accouchement prématuré par hypercontractilité utérine ;

► *tétanos* : les propriétés myorelaxantes des benzodiazépines sont mises à profit dans le traitement du tétanos. On utilise des doses très élevées et cela rend nécessaire la mise en place d'une assistance respiratoire.

► *dans l'alcoolisme* : les benzodiazépines sont utilisées dans le traitement du *delirium tremens* et les accidents aigus de sevrage ;

► *action calmante pré-opératoire* : les benzodiazépines améliorent la qualité du sommeil des opérés. En plus, elles peuvent entraîner une amnésie antérograde lors d'interventions chirurgicales ; de ce fait, l'HYPNOVEL® (Midazolam) induit et entretient la narcose en anesthésie générale. Il joue également un rôle important dans la prémédication avant une anesthésie générale.

## VIII –EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS

### VIII.1. – Effets secondaires

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

- *la somnolence* : la somnolence avec apathie, fréquente en début de traitement, s'estompe souvent en quelques jours ;

- *l'effet myorelaxant* : il est parfois responsable de la sensation de jambes coupées, fréquente en début de traitement : on parle de myasthénie ;

- *l'effet euphorisant* : il est au moins classique mais il est certainement à la base de la dépendance physique ;

- *l'effet déshinibiteur* : il se manifeste par des réactions paradoxales à type d'épisodes d'agitation, d'excitation, d'irritabilité et de réactions d'hostilité chez certains patients hystériques, immatures ou psychopathes ;

- *la tolérance* : elle est caractérisée par une diminution des effets thérapeutiques après des prises prolongées nécessitant une augmentation de la

posologie pour obtenir une efficacité comparable ; elle est discutée pour les benzodiazépines mais elle n'est pas démontrée.

- *la dépendance* : les phénomènes de dépendance constatés concernent surtout l'apparition d'un syndrome de sevrage par arrêt brutal à la fin du traitement ou par prise d'un antagoniste spécifique. La dépendance semble donc physique mais peut être écourtée par un arrêt progressif du traitement, surtout après un traitement prolongé [39].

## VIII.2. – Contre-indications

- Les contre-indications officielles sont peu nombreuses et concernent des affections relativement rares : l'insuffisance respiratoire sévère et les antécédents d'allergie à ces produits.

- La myasthénie est une contre-indication absolue.

- Une autre contre-indication s'applique au syndrome d'apnée du sommeil (S.A.S.). Elle concerne au moins 18 % de la population âgée de plus de 65 ans et selon les études 1 à 12 % de la population générale.

- La prudence est de mise chez les femmes enceintes d'une part, lors du premier trimestre et d'autre part, au moment de l'accouchement (passage placentaire).

- Les femmes allaitantes doivent également éviter les benzodiazépines qui passent dans le lait maternel si les concentrations plasmatiques sont importantes.

## IX – POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Il existe deux facteurs déterminants pour évaluer la posologie initiale de la benzodiazépine. Le poids tout d'abord, du fait de la large biodisponibilité du produit et l'importance de l'anxiété ensuite, selon la cotation du clinicien. Ces deux facteurs regroupés ont permis à BOURIN et collaborateurs de proposer une grille posologique (**tableau II**).

Dans cette grille, chaque unité correspond soit à 0,5 mg de Lorazépam, soit à 5 mg de Prazépam.

Dans l'utilisation des benzodiazépines, il existe des équivalences de doses entre les différentes molécules. Le choix du Lorazépam et du Prazépam s'explique par le fait qu'elles sont plus utilisées dans l'anxiété.

**Tableau II : Grille posologique des benzodiazépines en fonction du poids et de la sévérité de l'anxiété [10]**

| Poids          | [40 – 60 kg]         | ]60 – 80 kg] | + de 80 kg |
|----------------|----------------------|--------------|------------|
| Anxiété faible | 1 <sup>(*)</sup> + 1 | 1 + 2        | 1 + 3      |
| Moyenne        | 2 + 1                | 2 + 2        | 3 + 3      |
| Forte          | 3 + 1                | 3 + 2        | 3 + 3      |

<sup>(\*)</sup> = chaque unité correspond à 0,5 mg de Lorazépam ou 5 mg de Prazépam

**N.B. : 1 + 2** par exemple correspond :

- soit à 0,5 mg de Lorazépam le matin et 1 mg de Lorazépam le soir per os
- soit à 5 mg de Prazépam le matin et 10 mg de Prazépam le soir per os

Cette grille ne peut être considérée que comme une aide à la posologie de la première prescription du fait des grandes variabilités individuelles.

Dans la pratique, la posologie n'est souvent obtenue chez un malade donné qu'après des ajustements successifs.

Une dose trop faible peut contribuer à la pérennisation de la pathologie anxieuse.

Une dose trop forte peut conduire à l'interruption rapide du traitement ou à majorer, dans la durée, le risque de dépendance.

## X – INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- Les antiépileptiques (phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne, acide valproïque) peuvent modifier les effets des benzodiazépines par induction enzymatique. Ces interactions sont importantes à connaître car elles peuvent par exemple diminuer l'effet anticonvulsivant des benzodiazépines.
- L'association des benzodiazépines à d'autres dépresseurs du système nerveux central (neuroleptiques, barbituriques, alcool) conduit à une addition des effets sédatifs.
- Les IMAO peuvent potentialiser les benzodiazépines.
- Les anticholinergiques diminuent l'absorption des benzodiazépines.
- Le disulfuram et la cimétidine potentialisent les effets secondaires des benzodiazépines.
- Les benzodiazépines pourraient inactiver les contraceptifs oraux faiblement dosés par induction enzymatique à fortes doses.

## XI – PRESCRIPTION DES BENZODIAZEPINES

La prescription des benzodiazépines a suscité un débat continu depuis plus de 20 ans au sein de la profession médicale (LILGA et LARSSON, 1994) [28] et la littérature à leur sujet s'est focalisée presqu'exclusivement sur la dépendance qu'elles peuvent induire (SARTORIUS, 1993) [28].

Le patient exprime souvent une demande pressante sur la base de ses expériences antérieures voire en raison d'habitudes de consommation déjà installées.

Ainsi, cela a conduit aux associations médicales à émettre des recommandations quant à la prescription des benzodiazépines, puis aux administrations officielles de plusieurs pays à la réglementer.

En Grande Bretagne, le « *Committee on the Review of Medicines* » a préconisé, en 1980, que les benzodiazépines ne soient ordonnées que pour de brèves périodes.

En 1988, le Comité de surveillance des médicaments du Royaume Uni énonce que « les benzodiazépines ne peuvent être prescrites qu'en cas d'insomnie ou d'anxiétés graves handicapantes ou provoquant chez le sujet une souffrance psychologique « extrême », pendant 2 à 4 semaines au maximum.

En juin 1996, l'Office Fédérale de la Santé Publique annonçait que les benzodiazépines étaient dorénavant soumises à l'article 11 de la Loi Fédérale sur les stupéfiants, limitant ainsi les prescriptions en grande quantité à des personnes dépendantes et la durée en général des ordonnances : sauf dérogation, la quantité prescrite ne devrait pas couvrir plus d'un mois de consommation.

En France, l'A.F.S.S.A.P.S. (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé) impose des limitations sur l'utilisation des benzodiazépines :

- 4 semaines pour un effet hypnotique ;
- 12 semaines pour un effet anxiolytique ;
- 14 jours pour le Flunitrazépam et le Triazolam avec un traitement fractionné de 7 jours ;
- le Traxène 50 mg doit être prescrit en toutes lettres sur une ordonnance sécurisée qui se conserve pendant 3 ans par le pharmacien. La durée maximale de prescription est de 28 jours [1].

Au Sénégal, on suit les recommandations qui sont dans le dictionnaire VIDAL. Cependant, il n'existe pratiquement pas de directives nationales sur la prescription des benzodiazépines. Peu de travaux sont également faits sur ces médicaments et c'est ce qui nous a amené à faire cette étude dont nous allons faire à présent la présentation.

## **DEUXIEME PARTIE**

### ***TRAVAIL PERSONNEL***

## I - INTRODUCTION

La prescription des benzodiazépines est devenue de plus en plus délicate ces dernières années, en raison du risque de dépendance, des recommandations et des réglementations officielles, mais aussi de la demande pressante des patients. Des mesures peuvent être prises pour faire évoluer la situation, en précisant les indications, en améliorant la relation médecin-malade et en clarifiant les procédures de prescription.

C'est pourquoi nous avons mené une étude globale sur la prescription des benzodiazépines dans la Région de DAKAR en vue de faire des recommandations pour une utilisation rationnelle de ces médicaments.

## II – MATERIEL ET METHODES

### II.1. – Cadre d'étude

Notre étude s'est déroulée dans la Région de DAKAR. Cette région constitue une presqu'île avec une seule ouverture continentale vers l'Est (Région de Thiès). D'une superficie de 550 km<sup>2</sup>, DAKAR s'est développé sur des formations volcaniques (exemple des Mamelles).

Elle présente une densité de plus de 2800 habitants au km<sup>2</sup> et un taux d'accroissement de la population de 3 % par an. Cette densité humaine fait que DAKAR soit une véritable métropole, une ville macrocéphalique, qui se décompose en plusieurs types de quartiers prolongés par des zones périphériques, véritables points d'union entre DAKAR et la Banlieue.

Sur le plan administratif, la Région de DAKAR est composée de trois départements : DAKAR, PIKINE et RUFISQUE. Ces départements sont divisés en Communes d'Arrondissement, dirigées par des Elus Locaux avec à leur tête des Maires.

La région de DAKAR est confrontée à des contraintes qui peuvent se résumer ainsi :

- une métropole anarchique, grouillante, dangereuse et sans âme du fait d'une urbanisation sauvage et non maîtrisée ;
- une spéculation foncière et des constructions irrégulières dictent leurs lois ;
- des problèmes d'habitat, de transport, de circulation, de l'alimentation, de l'environnement sanitaire avec leur impact socio-économique ;
- une configuration géo-politique qui révèle des caractéristiques d'exiguité physique de sur-population humaine (la population est de 2.444.228 habitants [47], de déficit en eau potable, en énergie de tous ordres, d'insalubrité et de pauvreté urbaine.

A ce seuil de saturation, s'ajoutent la précarité de la sécurité des biens et des personnes et la faiblesse voire la quasi-absence de revenus ; c'est le cas des quartiers comme Pikine, Rufisque et Guédiawaye.

Au plan sanitaire, la Région de DAKAR comporte :

- des centres hospitaliers que sont : l'Hôpital Psychiatrique de Thiaroye ; l'hôpital de Fann ; l'Hôpital Aristide Le Dantec ; l'Hôpital Général de Grand-Yoff et l'Hôpital Abass NDAO qui sont pratiquement tous des Centres Hospitalo-Universitaires ;
- des centres de santé dont 7 à Dakar ; 1 à Guédiawaye ; 1 à Pikine ; 1 à Mbao et 1 à Rufisque. Ces derniers coiffent une centaine de postes de santé ;
- des centres de santé particuliers comme celui de l'ASBEF (Association Sénégalaise pour le Bien-être Familial) ;
- des cliniques et des cabinets médicaux privés ;
- des laboratoires privés d'analyses médicales ;

- des officines de pharmacie ouvertes au public tous les jours ouvrables, avec un système de garde assuré par certaines officines ;
- une Pharmacie Nationale d'Approvisionnement (**P.N.A.**) ;
- une Pharmacie Régionale d'Approvisionnement (**P.R.A.**) ;
- des grossistes-répartiteurs fournisseurs de médicaments aux officines de pharmacie.

## **II.2. – Matériel**

Pour réaliser cette étude, nous avons confectionné un questionnaire comprenant 15 items avec pour chaque item des sous-questions. Les questions ont été souvent fermées (voir *Annexes*).

Ces questions portent essentiellement sur : les indications des benzodiazépines, leurs propriétés pharmacologiques, les benzodiazépines prescrites en première intention, les craintes des prescripteurs, le niveau de formation des praticiens et enfin la disponibilité géographique des benzodiazépines.

Pour répondre aux questions, il suffisait soit de cocher une case choisie, soit de répondre par une réponse personnelle et spontanée. Après avoir répondu aux 15 items, le praticien, dans la limite du possible, pouvait donner ses suggestions éventuelles par rapport à la prescription des benzodiazépines.

## **II.3. – Méthode d'étude**

Notre étude prospective a été réalisée dans deux hôpitaux (hôpital Universitaire de Fann et Hôpital Psychiatrique de Thiaroye) et dans les 11 centres de santé de DAKAR que sont : Institut d'Hygiène Sociale, Gaspard KAMARA, Hann-sur-Mer, Philippe Maguïlène SENGHOR, Ouakam, Nabil Choucair, Parcelles Assainies du département de DAKAR ; Roi Baudouin de

Guédiawaye, Dominique de PIKINE ; Khadimourassoul de MBAO et Youssou Mbargane du département de RUFISQUE.

Le questionnaire a été administré aux médecins spécialistes en Psychiatrie ou en Neurologie (Hôpital Fann et Thiaroye) et aux médecins généralistes des centres de santé de Dakar.

L'étude s'est étendue sur une période de 7 mois allant de Mai à Novembre 2003.

Nous avons interrogé 29 spécialistes sur 35 et 23 généralistes sur 25 qui étaient disponibles au moment de l'enquête. C'est ainsi que nous avons répertorié 52 Médecins. Il s'agit d'un entretien direct avec tous les médecins.

Les résultats sont exprimés essentiellement en pourcentage en s'aidant du Logiciel *EPI-INFO*. La comparaison entre spécialistes et généralistes s'est faite selon le Test de Khi 2. Une différence est considérée significative si  $p < 0,05$ .

### **III - RESULTATS**

Nous présentons dans un premier temps, les résultats globaux et dans un deuxième temps, nous ferons un croisement des variables entre généralistes et spécialistes.

#### **III.1. – Résultats globaux selon les 52 médecins enquêtés**

##### **III.1.1. – Les indications des benzodiazépines**

Selon les médecins enquêtés, les benzodiazépines sont indiquées essentiellement dans : l'épilepsie, l'anxiété, l'insomnie, les agitations, l'hystérie et les névroses, les convulsions et la dépression. L'indication anxiété est relativement la plus citée. Elle représente 24,8 % de l'ensemble des indications qui ont été citées par les 52 médecins. Si l'on tient compte du nombre total des indications, on en a 165, chaque médecin pouvant citer plusieurs indications (**tableau I**).

**Tableau I : Indication des BZD selon les médecins**

| Indications         | Fréquence  | Pourcentage (%) |
|---------------------|------------|-----------------|
| Anxiété             | 41         | 24,8            |
| Insomnie            | 33         | 20              |
| Epilepsie           | 19         | 11,5            |
| Convulsions         | 18         | 10,9            |
| Autres*             | 16         | 9,8             |
| Hystérie et névrose | 15         | 9               |
| Agitation           | 14         | 8,5             |
| Dépression          | 9          | 5,5             |
| <b>Total</b>        | <b>165</b> | <b>100</b>      |

(\*)**Autres** = spasmophilie, angoisse, toxicomanie, trouble de l'humeur, colopathie fonctionnelle, délire chronique, hyperchondrie.

### **III.1.2. – Les benzodiazépines prescrites en première intention pour chaque indication**

Nous avons dans le **tableau II**, les benzodiazépines prescrites en première intention pour chaque indication avec le pourcentage de cette benzodiazépine pour l'ensemble des médecins.

**Tableau II : Benzodiazépines prescrites en première intention**

| Indications         | BZD prescrites en première intention | Pourcentage (%) |
|---------------------|--------------------------------------|-----------------|
| Convulsions         | VALIUM®                              | 34,6            |
| Anxiété             | LYSANXIA®                            | 30,8            |
| Epilepsie           | VALIUM®                              | 28,8            |
| Agitations          | VALIUM®                              | 25              |
| Insomnie            | LYSANXIA®                            | 21,2            |
| Hystérie et névrose | TRANXENE®                            | 11,5            |
| Dépression          | LYSANXIA®                            | 11,5            |

### **III.1.3. – Le nombre de prise des médicaments par unité de temps**

D'après le VIDAL, en ce qui concerne le nombre de prise par unité de temps, 83,6 % des prescriptions sont conformes (**tableau III**).

**Tableau III : Conformité ou non conformité du nombre de prise/unité de temps (n = nombre total des indications pour les 52 médecins = 165)**

| Attitude     | Fréquence  | Pourcentage (%) |
|--------------|------------|-----------------|
| Conforme     | 138        | 83,6            |
| Non conforme | 27         | 16,4            |
| <b>Total</b> | <b>165</b> | <b>100</b>      |

### **III.1.4. – Durée du traitement**

D'après le dictionnaire VIDAL, en ce qui concerne la durée du traitement, 87,3 % des prescriptions sont conformes (**tableau IV**).

**Tableau IV : Conformité ou non conformité de la durée du traitement par les benzodiazépines**

| Attitude     | Fréquence  | Pourcentage (%) |
|--------------|------------|-----------------|
| Conforme     | 144        | 87,3            |
| Non conforme | 21         | 12,7            |
| <b>Total</b> | <b>165</b> | <b>100</b>      |

### III.1.5. – Répartition des prescriptions selon le moment des prises des benzodiazépines

La prise nocturne est la plus importante avec 44,2 % des prescriptions, soit pour 73 prescriptions (**tableau V**).

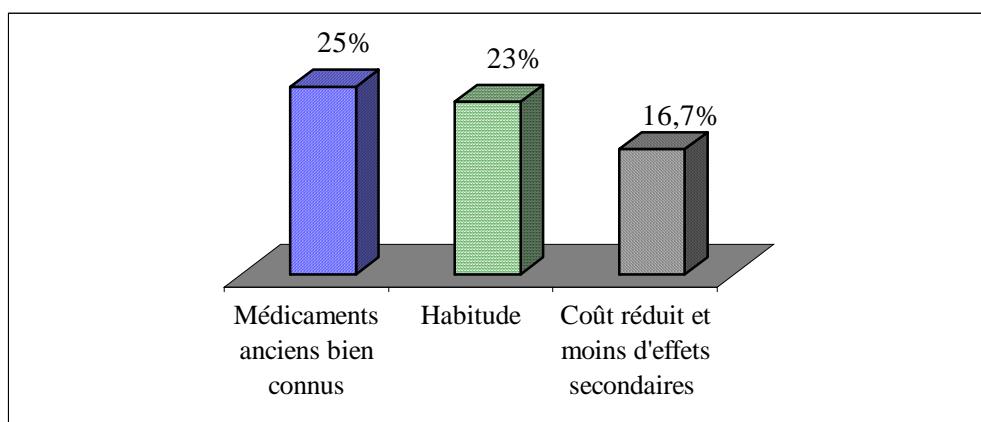
**Tableau V : Répartition des prescriptions selon le moment des prises des benzodiazépines**

| Heures            | Fréquence  | Pourcentage (%) |
|-------------------|------------|-----------------|
| Matin             | 0          | 0               |
| Matin, Midi, Soir | 14         | 8,5             |
| Matin, Soir       | 45         | 27,3            |
| Soir              | 73         | 44,2            |
| Variable (*)      | 33         | 20              |
| <b>Total</b>      | <b>165</b> | <b>100</b>      |

(\*)**Variable** = parce que dès fois, le moment des prises dépend du tableau clinique du patient.

### III.1.6. – Raisons du choix des médicaments prescrits

Chaque prescripteur donne trois raisons principales sur le choix des médicaments. Donc, parmi les 156 raisons recensées, les médicaments anciens bien connus occupent le pourcentage le plus élevé (25 %) (**graphique 1**).



**Graphique 1 : Les raisons du choix des médicaments**

### **III.1.7. – Les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines citées par les médecins**

Tous les prescripteurs se sont prononcés sur les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines. La propriété anxiolytique occupe le pourcentage le plus élevé (75 %). La propriété myorelaxante est la moins connue (**tableau VI**).

**Tableau VI : Degré de connaissance des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines par les 52 médecins**

| Propriétés pharmacologiques | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-----------------------------|-----------|-----------------|
| Anxiolytique                | 39        | 75              |
| Anticonvulsivante           | 36        | 69,2            |
| Sédative                    | 33        | 63,5            |
| Hypnotique                  | 23        | 44,2            |
| Myorelaxante                | 20        | 38,5            |

### **III.1.8. – Craintes lors de la prescription des benzodiazépines**

Lors de la prescription des benzodiazépines, les Médecins rencontrent un certain nombre de craintes (**tableau VII**).

**Tableau VII : Existence ou non de craintes chez les prescripteurs des benzodiazépines**

| Attitude        | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-----------------|-----------|-----------------|
| Craintes        | 50        | 96,2            |
| Pas de craintes | 2         | 3,8             |
| <b>Total</b>    | <b>52</b> | <b>100</b>      |

### **III.1.9. – Existence ou non d'une durée limite d'utilisation des benzodiazépines**

Les résultats montrent que 90,4 % des médecins disent qu'il existe une durée limite d'utilisation des benzodiazépines alors que 9,6 % disent le contraire (**tableau VIII**).

**Tableau VIII : Durée limite d'utilisation des benzodiazépines selon les médecins enquêtés**

|                     | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|---------------------|------------------|------------------------|
| Durée limite        | 47               | 90,4                   |
| Pas de durée limite | 5                | 9,6                    |
| <b>Total</b>        | <b>52</b>        | <b>100</b>             |

Plus de la moitié des médecins (60,7 %) disent que la raison de cette limitation de la durée d'utilisation est d'éviter les risques de dépendance.

### **III.1.10. – Problèmes rapportés par les patients dans la prescription des benzodiazépines**

Dans la prescription des benzodiazépines, les patients rencontrent d'énormes problèmes qui seraient imputables à l'utilisation des benzodiazépines (**tableau IX**).

**Tableau IX : Répartition des prescripteurs selon que leurs patients ont ou n'ont pas de problèmes**

|                          | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|--------------------------|------------------|------------------------|
| Ayant des problèmes      | 35               | 67,3                   |
| N'ayant pas de problèmes | 17               | 32,7                   |
| <b>Total</b>             | <b>52</b>        | <b>100</b>             |

### **III.1.11. – Connaissance de la part des médecins sur les benzodiazépines utilisées pour se droguer**

La plupart des médecins (78,8 %) disent que les benzodiazépines sont dès fois utilisées par les patients pour se droguer (**tableau X**).

**Tableau X : Répartition des médecins en fonction de leur connaissance de l'existence (Oui) ou non (Non) des benzodiazépines utilisées pour se droguer**

| Réponse | Fréquence | Pourcentage (%) |
|---------|-----------|-----------------|
| Oui     | 41        | 78,8            |
| Non     | 11        | 21,2            |

### **III.1.12. – Niveau de formation des prescripteurs sur les BZD**

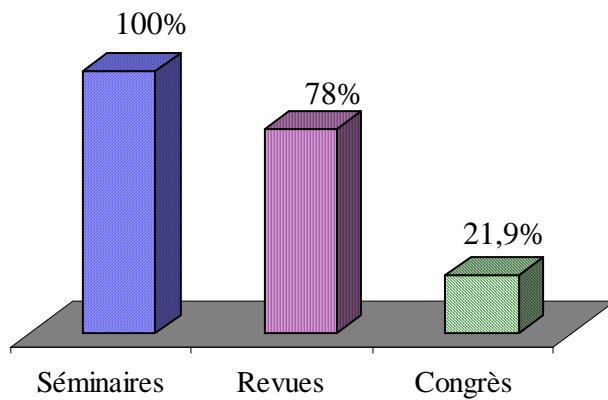
Les résultats de l'enquête montrent que le niveau de formation est faible pour 78,8 % des prescripteurs qui n'ont pas reçu une formation suffisante alors que 21,2 % seulement disent avoir reçu une bonne formation (**tableau XI**).

**Tableau XI : Niveau de formation des prescripteurs**

| Niveau de formation      | Fréquence | Pourcentage (%) |
|--------------------------|-----------|-----------------|
| Formation non suffisante | 41        | 78,8            |
| Bonne formation          | 11        | 21,2            |
| <b>Total</b>             | <b>52</b> | <b>100</b>      |

### **III.1.13. – Suggestions des prescripteurs sur la formation**

Lors de notre enquête, les prescripteurs ont apporté un certain nombre de suggestions dans la formation des prescripteurs concernant les benzodiazépines. En effet, 100 % des médecins estimant que la formation est insuffisante demandent l'organisation de séminaires alors que 78 % pensent qu'il faut s'abonner à des revues et 21,9 % sont pour l'organisation de congrès pour parfaire leur formation (**graphique 2**).



**Graphique 2 : Répartition de la suggestion des médecins en fonction des besoins de formation**

### **III.1.14. – Disponibilité géographique des benzodiazépines selon les prescripteurs**

La majorité des prescripteurs trouvent les benzodiazépines disponibles sur le plan géographique avec 90,4 % des prescripteurs (**tableau XII**).

**Tableau XII : Disponibilité géographique des benzodiazépines selon les prescripteurs**

| Disponibilité géographique | Fréquence | Pourcentage (%) |
|----------------------------|-----------|-----------------|
| Disponible                 | 47        | 90,4            |
| Pas disponible             | 5         | 9,6             |
| <b>Total</b>               | <b>52</b> | <b>100</b>      |

Les 5 médecins trouvent que les molécules suivantes ne sont pas disponibles géographiquement : Bromazépam ; Clobazam ; Clonazépam ; Clorazépate dipotassique.

### **III.1.15. – Nombre de ruptures des benzodiazépines citées par les médecins**

Les résultats de l'enquête montrent que 61,5 % des médecins rencontrent un certain nombre de ruptures des benzodiazépines (**tableau XIII**).

**Tableau XIII : Ruptures des benzodiazépines selon les prescripteurs**

| Attitude       | Fréquence | Pourcentage (%) |
|----------------|-----------|-----------------|
| Ruptures       | 32        | 61,5            |
| Pas de rupture | 20        | 38,5            |
| <b>Total</b>   | <b>52</b> | <b>100</b>      |

### **III.1.16. – Moyenne des ruptures**

Parmi les 32 médecins qui rencontrent des ruptures, on a cherché à connaître le nombre de ruptures par année qui peut aller jusqu'à 4 (**tableau XIV**).

**Tableau XIV : Moyenne des ruptures par an**

| Moyenne des ruptures | Fréquence | Pourcentage (%) |
|----------------------|-----------|-----------------|
| 1 fois dans l'année  | 12        | 37,5            |
| 2 fois dans l'année  | 17        | 53,1            |
| 3 fois dans l'année  | 0         | 0               |
| 4 fois dans l'année  | 3         | 9,4             |
| <b>Total</b>         | <b>52</b> | <b>100</b>      |

Ces prescripteurs trouvent que les molécules suivantes tombent toujours en rupture : Bromazépam ; Clobazam ; Clonazépam ; Clorazépate dipotassique Diazépam. On a constaté à travers nos enquêtes que devant les ruptures, tous les prescripteurs changent la molécule manquante avec une autre molécule dont la demi-vie est sensiblement égale avec la première.

### **III.1.17. – Degré de satisfaction après entretien des prescripteurs avec les autorités sanitaires devant ces ruptures**

Parmi les 32 médecins confrontés à ces ruptures, 22 médecins ont essayé de chercher l'explication de cette situation au niveau des autorités sanitaires. Leur degré de satisfaction a été plutôt bon (**tableau XV**).

**Tableau XV : Degré de satisfaction des prescripteurs s'étant adressés aux autorités sanitaires devant les ruptures**

| Degré de satisfaction | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-----------------------|-----------|-----------------|
| Tout à fait satisfait | 2         | 9,1             |
| Satisfait             | 11        | 50              |
| Assez satisfait       | 5         | 22,7            |
| Pas satisfait         | 4         | 18,2            |
| <b>Total</b>          | <b>22</b> | <b>100</b>      |

### **III.1.18. – Degré de satisfaction après entretien des prescripteurs avec leur chef hiérarchique devant ces ruptures**

Parmi les 32 médecins constatant la rupture de certaines molécules de benzodiazépines, 19 prescripteurs ont interrogé leur chef hiérarchique pour avoir une explication concernant ces ruptures.

Plus de la moitié de ces médecins (63,2 %) ont été assez satisfaits de leur entretien avec leur chef (**tableau XVI**).

**Tableau XVI : Degré de satisfaction des prescripteurs s'étant adressés à leur chef devant les ruptures**

| Degré de satisfaction | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-----------------------|-----------|-----------------|
| Tout à fait satisfait | 0         | 0               |
| Satisfait             | 12        | 63,2            |
| Assez satisfait       | 1         | 5,3             |
| Pas satisfait         | 6         | 31,6            |
| <b>Total</b>          | <b>19</b> | <b>100</b>      |

### **III.1.19. – Avis des médecins sur l’existence ou non d’une politique Pharmaceutique nationale**

La plupart des médecins (82,7 %) pensent qu’il n’existe pas une politique pharmaceutique nationale alors que seulement 17,3% d’entre eux estiment qu’il existe (**tableau XVII**).

**Tableau XVII : Existence d’une politique pharmaceutique nationale concernant les benzodiazépines**

| <b>Réponse</b>      | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|---------------------|------------------|------------------------|
| Politique absente   | 43               | 82,7                   |
| Politique existante | 9                | 17,3                   |
| <b>Total</b>        | <b>52</b>        | <b>100</b>             |

### **III.1.20. – Degré de satisfaction par rapport à cette politique**

Parmi les 9 médecins disant que cette politique existe, on a cherché à juger leur degré de satisfaction. Ils sont 44,5 % à dire qu’ils ne sont pas assez satisfaits de cette politique (**tableau XVIII**).

**Tableau XVIII : Degré de satisfaction par rapport à la politique pharmaceutique nationale des benzodiazépines**

| <b>Satisfaction</b>   | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|-----------------------|------------------|------------------------|
| Tout à fait satisfait | 1                | 11,1                   |
| Satisfait             | 2                | 22,2                   |
| Assez satisfait       | 4                | 44,5                   |
| Pas satisfait         | 2                | 22,2                   |
| <b>Total</b>          | <b>9</b>         | <b>100</b>             |

### **III.1.21. – Disposition de procédure commune de prescription**

A travers notre enquête, on a essayé de savoir s'il existait une procédure commune de prescription devant une pathologie donnée par l'ensemble des prescripteurs d'un même service. Il a été retenu que 76,9 % des médecins ne disposent pas de procédure commune de prescription (**tableau XIX**).

**Tableau XIX : Existence ou non de procédure commune de prescription**

| <b>Disposition</b>  | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|---------------------|------------------|------------------------|
| Pas de procédure    | 40               | 76,9                   |
| Procédure existante | 12               | 23,1                   |
| <b>Total</b>        | <b>52</b>        | <b>100</b>             |

Parmi les 40 médecins disant qu'il n'existe pas de procédure commune de prescription, on a essayé de connaître le pourcentage de prescripteurs qui seraient d'accord pour l'existence d'une telle disposition. Ils sont 75 % à souhaiter cette disposition (**tableau XX**).

**Tableau XX : Avis des médecins sur l'utilité ou non de procédure commune de prescription**

| <b>Réponse</b> | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage (%)</b> |
|----------------|------------------|------------------------|
| D'accord       | 30               | 75                     |
| Pas d'accord   | 10               | 25                     |
| <b>Total</b>   | <b>40</b>        | <b>100</b>             |

### **III.1.22. – Collaboration entre les pharmaciens et les prescripteurs de benzodiazépines de la même structure de travail**

Les résultats révèlent que 57,7 % des prescripteurs disent qu'il existe une collaboration dans la prescription des benzodiazépines avec les pharmaciens et par contre 42,3% des prescripteurs disent le contraire (**tableau XXI**).

**Tableau XXI : Existence ou non de collaboration entre pharmaciens et médecins dans la prescription des benzodiazépines**

| Réponse                 | Fréquence | Pourcentage (%) |
|-------------------------|-----------|-----------------|
| Collaboration existante | 30        | 57,7            |
| Pas de collaboration    | 22        | 42,3            |
| <b>Total</b>            | <b>52</b> | <b>100</b>      |

### **III.1.23. – Degré de satisfaction des médecins dans leur collaboration avec les pharmaciens**

Parmi les 30 médecins disant qu'il existe une collaboration entre eux et les pharmaciens, 56,7 % trouvent que celle-ci est satisfaisante (**tableau XXII**).

**Tableau XXII : Degré de satisfaction des médecins dans leur collaboration avec les pharmaciens**

| Degré de satisfaction dans la collaboration | Fréquence | Pourcentage (%) |
|---|-----------|-----------------|
| Très satisfaisante                          | 8         | 26,7            |
| Satisfaisante                               | 17        | 56,7            |
| Peu satisfaisante                           | 4         | 13,3            |
| Satisfaisante                               | 1         | 3,3             |
| <b>Total</b>                                | <b>30</b> | <b>100</b>      |

### **III.1.24. – La raison du manque de collaboration entre médecins et pharmaciens**

Les résultats montrent que 72,8 % des médecins concernés évoquent une raison inconnue pour ce manque de collaboration (**tableau XXIII**).

**Tableau XXIII : Raison du manque de collaboration entre médecins et pharmaciens**

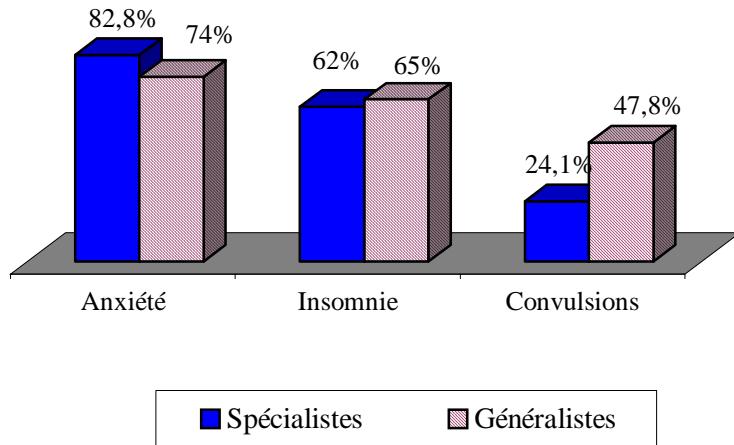
| Raison                           | Fréquence | Pourcentage (%) |
|----------------------------------|-----------|-----------------|
| Raison inconnue                  | 16        | 72,8            |
| Absence de communication         | 3         | 13,7            |
| Demande de benzodiazépine faible | 1         | 4,5             |
| Structure isolée                 | 1         | 4,5             |
| Absence de réunion               | 1         | 4,5             |
| <b>Total</b>                     | <b>22</b> | <b>100</b>      |

## **III.2. - Croisement des variables entre généralistes et spécialistes**

Pour voir si les médecins généralistes prescrivent les benzodiazépines de la même manière que les médecins spécialistes ou de manière différente, nous avons comparé leur manière de prescrire par croisement des principales variables.

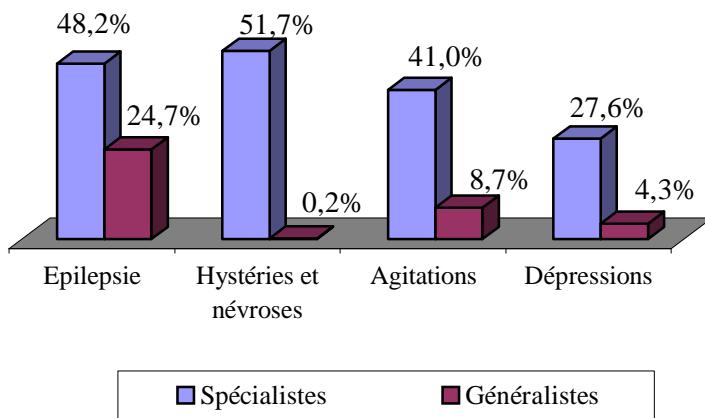
### **III.2.1. - Les indications des benzodiazépines**

Les généralistes utilisent les benzodiazépines pratiquement pour les mêmes indications que les spécialistes en ce qui concerne l'anxiété, l'insomnie et dans les convulsions (*graphique 3<sub>A</sub>*). Aucune différence significative n'est notée. Par contre, la différence est significative en ce qui concerne l'épilepsie, les dépressions, les agitations, les hysteries et les névroses que les spécialistes citent plus que les généralistes (*graphique 3<sub>B</sub>*).



**Graphique 3<sub>A</sub> : Répartition des indications des BZD (anxiété, insomnie et convulsions) selon les spécialistes (n = 29) et les généralistes (n = 23)**

- anxiété :  $p > 0,05$  ; différence non significative ( $p = 0,438$ )
- insomnie :  $p > 0,05$  ; différence non significative ( $p = 0,815$ )
- convulsions :  $p > 0,05$  ; différence non significative ( $p = 0,0715$ )



**Graphique 3<sub>B</sub> : Répartition des indications des BZD (épilepsie, agitations, dépressions, hystéries et névroses) selon les spécialistes (n = 29) et les généralistes (n = 23)**

- épilepsie :  $p < 0,05$  ; différence significative ( $p = 0,048$ )
- hystérie et névroses :  $p < 0,001$  ; différence significative ( $p \sim 0$ )
- agitations :  $p < 0,01$  ; différence significative ( $p = 0,008$ )
- dépression :  $p < 0,05$  ; différence significative ( $p = 0,028$ )

### **III.2.2. - Benzodiazépines utilisées en première intention**

Les benzodiazépines utilisées en première intention sont les mêmes sauf pour l'insomnie pour laquelle les spécialistes prescrivent surtout le Prazépam alors que les généralistes utilisent le Bromazépam (**tableau XXIV**).

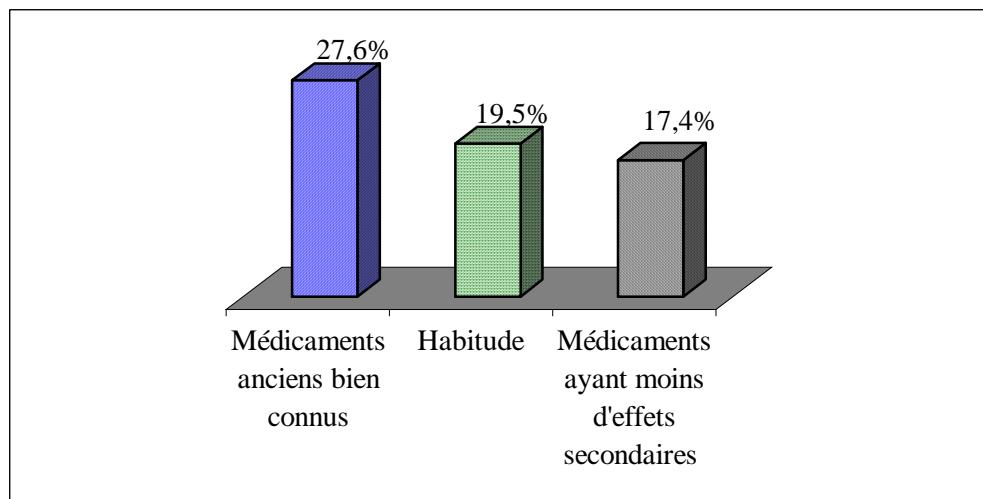
**Tableau XXIV : Benzodiazépines utilisées en première intention par les spécialistes et généralistes**

| <b>Pourcentage pour les spécialistes (%)</b> | <b>Spécialistes</b> | <b>Pathologies</b>    | <b>Généralistes</b> | <b>Pourcentage pour les généralistes (%)</b> |
|--|---------------------|-----------------------|---------------------|--|
| 24,1   | Valium®             | Convulsions           | Valium®             | 47,8   |
| 20,6   | Tranxène®           | Hystéries et névroses | (*)                 | 0  |
| 37,9   | Valium®             | Agitations            | Valium®             | 6,9  |
| 17,2   | Lysanxia®           | Dépression            | Lysanxia®           | 4,3  |
| 24,1   | <u>Lysanxia®</u>    | Insomnie              | <u>Lexomil®</u>     | 21,7   |
| 24,1   | Lysanxia®           | Anxiété               | Lysanxia®           | 39,1   |
| 34,5   | Valium®             | Epilepsie             | Valium®             | 21,7   |

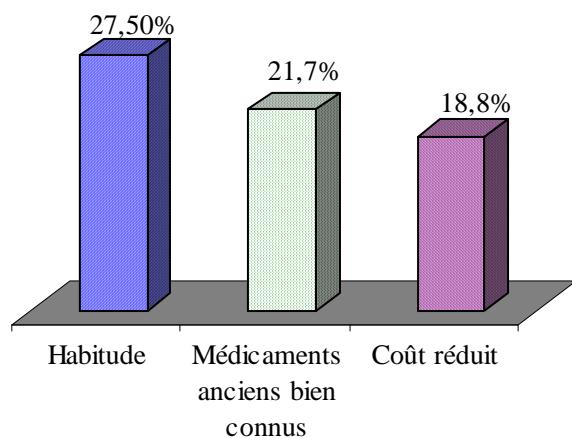
(\*) : *Hystéries et névroses sont des pathologies pratiquement absentes dans la prescription des 23 généralistes enquêtés d'où l'absence de benzodiazépines en première intention.*

### **III.2.3° - La raison du choix dans la prescription des benzodiazépines**

Les trois raisons principales dans le choix des médicaments chez les spécialistes sont : médicaments anciens bien connus ; habitude, médicament ayant moins d'effets secondaires (*graphique 4<sub>A</sub>*) ; alors que chez les généralistes, elles sont : l'habitude, médicaments anciens bien connus, coût réduit des médicaments (*graphique 4<sub>A</sub>*).



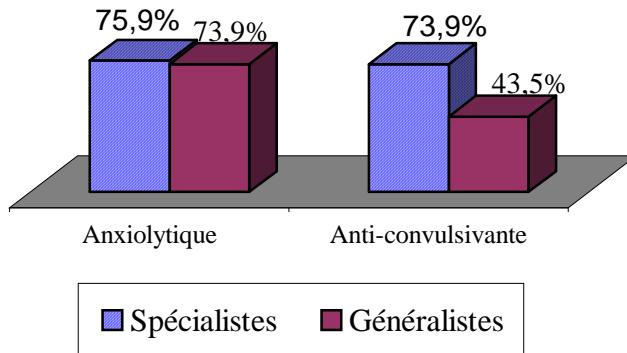
***Graphique 4<sub>A</sub> : Répartition des raisons en fonction du choix des médicaments chez les spécialistes.***



***Graphique 4<sub>B</sub> : Répartition des raisons en fonction du choix des médicaments chez les généralistes***

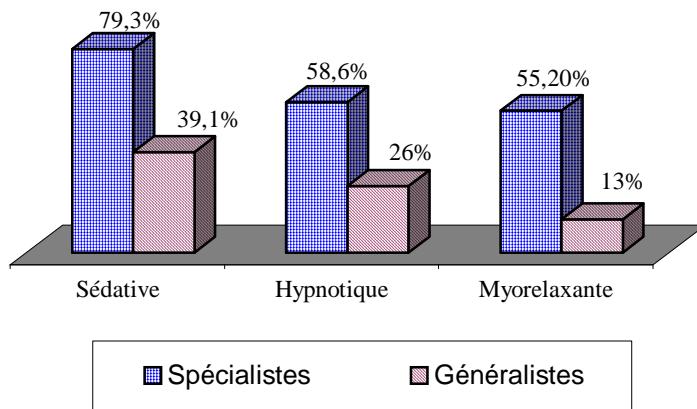
### **III.2.4. - Les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines citées par les spécialistes et les généralistes**

Les résultats montrent que les spécialistes connaissent mieux les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines que les généralistes sauf pour les propriétés anxiolytiques et anticonvulsivantes (*graphiques 5<sub>A</sub> et 5<sub>B</sub>*).



**Graphique 5<sub>A</sub> : Répartition en fonction de la connaissance des spécialistes et généralistes des propriétés pharmacologiques des BZD (anxiolytique et anticonvulsivante)**

- anxiolytique :  $p > 0,05$  ; la différence est non significative ( $p = 0,872$ )
- anticonvulsivante :  $p > 0,05$  ; la différence est non significative ( $p = 0,402$ )



**Graphique 5<sub>B</sub> : Répartition en fonction de la connaissance des spécialistes et généralistes des propriétés pharmacologiques des benzodiazépines (sédative, hypnotique et myorelaxante)**

- hypnotique :  $p < 0,05$  ; la différence est significative ( $p = 0,019$ )
- sédative :  $p < 0,01$  ; la différence est significative ( $p = 0,003$ )
- myorelaxante :  $p < 0,01$  ; la différence est significative ( $p = 0,002$ )

### **III.2.5. - Craintes dans la prescription des benzodiazépines**

La plupart des spécialistes (96,6 %) et des généralistes (95,7 %) disent se confronter à des craintes lors de la prescription des benzodiazépines. Aucune différence significative n'est observée à ce niveau (**tableau XXV**).

**Tableau XXV : Craintes des prescripteurs**

$p > 0,05$  : la différence n'est pas significative ( $p = 0,867$ )

| Type de prescripteurs | Fréquence       |                        | Pourcentage des craintes (%) |
|-----------------------|-----------------|------------------------|------------------------------|
|                       | <i>Craintes</i> | <i>Pas de craintes</i> |                              |
| Spécialistes          | 28              | 1                      | 96,6                         |
| Généralistes          | 22              | 1                      | 95,7                         |

### **III.2.6. - Problèmes rapportés par les patients**

Les résultats montrent que 82,8 % des spécialistes sont confrontés à des problèmes rapportés par leurs patients alors que le pourcentage est de 47,8 % chez les généralistes (**tableau XXVI**).

**Tableau XXVI : Problèmes rapportés par les patients**

*La différence est significative car  $p < 0,01$  ( $p = 0,008$ )*

| Type de prescripteurs | Fréquence        |                         | Pourcentage des problèmes (%) |
|-----------------------|------------------|-------------------------|-------------------------------|
|                       | <i>Problèmes</i> | <i>Pas de problèmes</i> |                               |
| Spécialistes          | 24               | 5                       | 82,8                          |
| Généralistes          | 11               | 12                      | 47,8                          |

### **III.2.7. - Connaissance des benzodiazépines utilisées pour se droguer**

On trouve pratiquement le même pourcentage de spécialistes et de généralistes qui connaissent des benzodiazépines utilisées pour se droguer (**tableau XXVII**).

**Tableau XXVII : Connaissance des benzodiazépines utilisées pour se droguer**

$p > 0,05$  : la différence n'est pas significative ( $p = 0,927$ )

| <b>Type de prescripteurs</b> | <b>Fréquence</b>           | <b>Pourcentage (%)</b> |
|------------------------------|----------------------------|------------------------|
|                              | <i>BZD pour se droguer</i> |                        |
| Spécialistes                 | 23                         | 79,3                   |
| Généralistes                 | 18                         | 78,3                   |

### **III.2.8. - Niveau de formation des spécialistes et généralistes**

Tous les généralistes disent que leur formation concernant les benzodiazépines est non suffisante contre 62,1 % des spécialistes. La différence est significative (**tableau XXVIII**).

**Tableau XXVIII : Niveau de formation des spécialistes et généralistes**

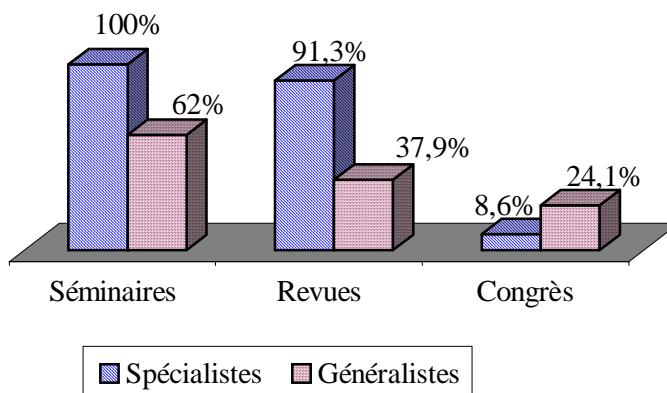
$p < 0,01$  : la différence est significative ( $p = 0,007$ )

| <b>Type de prescripteurs</b> | <b>Niveau de formation</b> | <b>Fréquence</b> | <b>Pourcentage</b> |
|------------------------------|----------------------------|------------------|--------------------|
| Spécialistes                 | Bonne                      | 11               | 37,9               |
|                              | Non suffisante             | 18               | 62,1               |
| Généralistes                 | Bonne                      | 0                | 0                  |
|                              | Non suffisante             | 23               | 100                |

### **III.2.9. - Suggestion pour la formation sur les benzodiazépines de la part des spécialistes et généralistes**

Pour parfaire la formation des praticiens, un certain nombre de suggestions a été émis par les prescripteurs à savoir, l'organisation de séminaires, de congrès

et un abonnement à des revues. Les généralistes ont cité plus fréquemment les séminaires et l'abonnement à des revues (*graphique 6*).



***Graphique 6 : Propositions des spécialistes et généralistes pour parfaire la formation sur les benzodiazépines***

- séminaires :  $p < 0,01$  ; la différence est significative ( $p = 0,009$ )
- revues :  $p < 0,01$  ; la différence est significative ( $p = 0,007$ )
- congrès :  $p > 0,05$  ; la différence n'est pas significative ( $p = 0,402$ )

### **III.2.10. - Politique pharmaceutique nationale**

Treize pour cent (3/23) des généralistes disent qu'il existe une politique pharmaceutique nationale contre 20,7 % des spécialistes (6/29). La différence n'est pas significative.

**Tableau XXIX : Existence ou non d'une politique pharmaceutique nationale**

$p > 0,05$  : la différence n'est pas significative ( $p = 0,469$ )

| Type de prescripteurs | Fréquence                  |                               |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------------|
|                       | <i>Politique existante</i> | <i>Politique inexisteante</i> |
| Spécialistes          | 6                          | 23                            |
| Généralistes          | 3                          | 20                            |

### **III.2.11. - Existence de procédure commune de prescription**

Huit spécialistes sur 29 (27,6 %) et 4 généralistes sur 23 (17,4 %) disent disposer de procédure commune de prescription. La différence n'est pas significative (**tableau XXX**).

**Tableau XXX : Disposition de procédure commune de prescription**

$p > 0,05$  : la différence n'est pas significative ( $p = 0,433$ ).

| <b>Grade</b> | <b>Fréquence</b> |                         |
|--------------|------------------|-------------------------|
|              | <i>Disposent</i> | <i>Ne disposent pas</i> |
| Spécialistes | 8                | 21                      |
| Généralistes | 4                | 19                      |

### **III.2.12. - Collaboration avec le pharmacien**

Les résultats montrent que 82,6 % des généralistes collaborent avec le pharmacien alors que 37,9 % seulement des spécialistes travaillent avec le pharmacien (**tableau XXXI**).

**Tableau XXXI : Collaboration entre prescripteurs et pharmaciens**

$p < 0,01$  : la différence est significative ( $p = 0,001$ )

| <b>Grade</b> | <b>Fréquence</b> |            | <b>Pourcentage (%)</b> |
|--------------|------------------|------------|------------------------|
|              | <i>Oui</i>       | <i>Non</i> |                        |
| Spécialistes | 11               | 18         | 37,9                   |
| Généralistes | 19               | 4          | 82,6                   |

L'ensemble des résultats obtenus suggère une discussion qui devrait nous permettre de présenter des indicateurs clairs sur la prescription des benzodiazépines à DAKAR en vue de proposer éventuellement des recommandations.

## IV – DISCUSSION

Nous avons mené cette étude sur la prescription des benzodiazépines pour examiner les modalités concernant les prescriptions, les bonnes pratiques de la prescription et la différence de prescription entre les généralistes et les spécialistes dans la région de DAKAR.

Chez les spécialistes comme chez les généralistes, l'anxiété occupe la première place des prescriptions avec les pourcentages respectifs de 82,8 % et 73,9 % des prescriptions. Donc, la prescription des benzodiazépines dans l'anxiété chez les spécialistes et les généralistes est pratiquement la même.

Ces résultats s'expliquent en grande partie du fait que la plupart des prescripteurs connaissent cette propriété anxiolytique des benzodiazépines.

L'étude de FELINE [22] en France avait montré que l'anxiété aiguë demeure incontestablement une bonne indication des benzodiazépines. De même, une enquête faite par A. HENRY, D. CARLHAUT, M.A. Le BOT, L. BRESSOLETTE et P. HOUILLON [32] avait révélé que l'indication la plus fréquente des BZD constitue l'anxiété avec 60 % des prescriptions.

Les benzodiazépines utilisées en première intention par l'ensemble des praticiens sont le LYSANXIA® (Prazépam) dans l'anxiété et dans l'insomnie, le VALIUM® (Diazépam) dans l'épilepsie, les convulsions et les agitations et le TRANXENE® (clorazépate dipotassique) dans les hystéries et névroses.

La prescription de ces trois molécules en première intention s'expliquerait par leurs propriétés pharmacologiques selon lesquelles elles ont une demi-vie longue, égale à 70 heures environ. De plus, il y a au niveau de leur métabolisme, la présence de métabolites actifs avec des demi-vies d'élimination égales ou supérieure à celle de leur molécule mère. Les praticiens seraient par ailleurs conscients du risque de dépendance lié à l'utilisation des benzodiazépines dont la demi-vie est courte.

L'utilisation du VALIUM® dans l'épilepsie, dans l'agitation et dans les convulsions s'expliquerait d'une part par la disponibilité du valium injectable au niveau de l'Initiative de Bamako et d'autre part, l'existence quasi-seule du valium injectable dans les benzodiazépines injectables. Il faudrait surtout que les laboratoires pharmaceutiques introduisent d'autres formes injectables des benzodiazépines.

L'étude comparative entre spécialistes et généralistes a donné un résultat selon lequel les benzodiazépines utilisées en première intention sont les mêmes sauf pour l'insomnie pour laquelle les spécialistes prescrivent surtout le Prazépam (LYSANXIA®) et les généralistes, le Bromazépam (LEXOMIL®). Les benzodiazépines utilisées comme hypnotiques ont en commun le fait d'entraîner une diminution du sommeil paradoxal [28].

L'hypnotique idéal doit entraîner un sommeil calme, réparateur ; le lendemain, l'individu doit se réveiller en forme. Il faut éviter le « *Hang over* » c'est-à-dire un effet qui dépasse avec un réveil difficile, désagréable. Ainsi, les benzodiazépines utilisées comme hypnotiques doivent avoir une courte durée d'action et ne pas donner de métabolites actifs. En effet, on devrait prescrire préférentiellement le Nitrazépam, le Flunitrazépam, le Midazolam et éventuellement les apparentés des BZD à savoir le Zopiclone ou IMOVANE® et le Zolpidem ou STILNOX®.

Cette étude montre que les spécialistes prescrivent surtout le LYSANXIA® alors que cette molécule a une demi-vie d'environ 65 heures. Son utilisation sera à l'origine de phénomène de somnolence et de fatigue au réveil même si le produit est pris le soir. Sur ce registre, les généralistes ont fait un meilleur choix en prescrivant surtout le Bromazépam qui a une demi-vie beaucoup plus courte (environ 12 heures). D'ailleurs, une enquête menée à Bordeaux auprès de 4007 patients [38] a montré que le Bromazépam et le Lorazépam étaient les plus prescrites.

Nous ne connaissons pas les raisons qui ont amené les spécialistes à prescrire plus le LYSANXIA® devant une insomnie isolée, mais cela ne répond pas à des critères pharmacologiques et pharmacocinétiques pertinents. On pourrait néanmoins évoquer les risques de dépendance plus faibles avec les benzodiazépines à longue durée d'action.

Le nombre de prises par unité de temps est quasi-conforme pour l'ensemble des prescriptions avec 83,6 %, soit 138 inscriptions contre 16,4 % de prescriptions non conformes, soit 27 prescriptions. Cette conformité du nombre de prise par unité de temps éviterait davantage les échecs thérapeutiques. Cela montre aussi que les prescripteurs maîtrisent relativement bien les posologies.

La durée du traitement est respectée pour 87,3 % des prescriptions contre 12,7 %. Lorsqu'on initie un traitement par une benzodiazépine, le médecin doit soutenir l'idée d'une cure qui ne devrait pas excéder 4 à 12 semaines pour, respectivement, les effets hypnotiques et anxiolytiques (A.F.S.S.A.P.S.).

La posologie préconisée était flexible d'un jour à l'autre et l'administration parfois ponctuelle en fonction de la symptomatologie. Cela montre que les praticiens étaient conscients du risque de dépendance lié à la prise des benzodiazépines en respectant la durée du traitement pour l'ensemble des molécules.

La prise des benzodiazépines se fait la nuit avec 44,2 % des prescriptions, alors que 27,3 % des prescriptions s'effectuent en deux prises quotidiennes (matin et soir) ; 20 % des prescriptions sont variables du tableau clinique du malade. Cette prise nocturne s'expliquerait par un risque de somnolence lié à la prise des benzodiazépines.

Les trois raisons principales pour le choix des médicaments sont : les médicaments anciens bien connus, l'habitude et enfin, le coût réduit ou les médicaments ayant moins d'effets secondaires. On constate ici que les visites des délégués médicaux ne semblent pas influer sur les raisons des choix des

médicaments et les généralistes privilégièrent plus le coût du traitement là où les spécialistes privilégièrent les médicaments ayant moins d'effets secondaires. Il est difficile de sérier les quatre principales raisons qui nous semblent toutes pertinentes même si le critère habitude nous paraît un peu vague.

La propriété anxiolytique est la plus connue avec 75 % des médecins tandis que la propriété myorelaxante est la moins connue avec 38,5 % des médecins ; 63,5 % des médecins connaissent la propriété sédatrice ; la propriété hypnotique est connue par 44,2 % et la moitié des médecins savent que les benzodiazépines ont des propriétés anticonvulsivantes. Il nous paraît curieux que 25 % des médecins ne citent pas la propriété anxiolytique qui est la principale propriété de ces médicaments et que près de 56 % ne connaissent la propriété hypnotique des benzodiazépines. Ces médecins qui ne connaissent pas la propriété hypnotique ne prendront pas sans doute de précaution quand ils prescrivent ces médicaments à des conducteurs de véhicule. Ceci nous paraît extrêmement grave et doit inciter les autorités sanitaires à revoir la formation des prescripteurs. Il est fondamental de maîtriser la pharmacologie des benzodiazépines car elle est la base de leur utilisation judicieuse.

La prescription des benzodiazépines pose beaucoup de problèmes aux praticiens à savoir : un certain nombre de craintes. Ainsi 96,2 % des médecins rencontrent des craintes, alors que 3,8 % seulement disent n'ayant pas de craintes lors de la prescription des benzodiazépines. Ces craintes sont importantes aussi bien chez les spécialistes que chez les généralistes. Cette attitude craintive du praticien semble positive dans la mesure où il prendra plus de précaution pour prescrire ces médicaments.

La plupart des praticiens enquêtés (90,4 %) disent qu'il existe une durée limite d'utilisation des benzodiazépines, alors que 9,6 % seulement disent le contraire. La durée limite d'utilisation des benzodiazépines permettrait de réduire au maximum l'accoutumance voire la dépendance.

Cette méconnaissance de la durée limite d'utilisation des benzodiazépines doit disparaître même si elle reste faible. En effet, cela est clairement indiqué dans les prospectus et dans le Vidal pour l'ensemble des benzodiazépines. Il faudrait que l'autorité de réglementation, le Ministère de la Santé, par le biais de la Direction de la Pharmacie et des Laboratoires (**D.P.L.**) et la Direction de la Santé (**D.S.**) fasse des rappels aux prescripteurs sur l'existence de ces durées d'utilisation et les raisons comme ce qui se fait ailleurs avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (**A.F.S.S.A.P.S.**) par exemple.

Les patients rencontrent d'énormes problèmes qui seraient imputables à l'utilisation des benzodiazépines. En effet, 67,3 % des praticiens disent avoir des patients qui ont des problèmes survenus après la prise des benzodiazépines. Les problèmes néanmoins multiples se résument par un état sommeilleux, une dépendance, une sédation trop forte, un réveil difficile, une baisse de la concentration et une asthénie générale.

Ces problèmes sont liés d'une part, à l'utilisation massive de benzodiazépines à longue durée d'action comme le **LYSANXIA®** qui était utilisé en première intention dans l'insomnie et d'autre part, à l'utilisation prolongée des benzodiazépines chez les médecins ignorant la durée limite d'utilisation de ces médicaments.

L'analyse des résultats montre que 78,8 % des médecins disent que certains patients utilisent les benzodiazépines pour se droguer. Une enquête réalisée en France par un praticien hospitalier au CHRU [33] a montré que 7 % des médecins avaient observé une toxicomanie associée dans l'utilisation des benzodiazépines par les patients. Le Clonazépam (**RIVOTRIL®**) constitue essentiellement la molécule utilisée par les toxicomanes. De ce fait, tous les moyens étaient utilisés par ces derniers pour obtenir une ordonnance prescrivant le **RIVOTRIL®**. En effet, l'utilisation déviée de ce produit fait que la prescription des benzodiazépines avec une valeur élevée sur le marché noir doit

être évitée. On doit éviter le renouvellement automatique des ordonnances sans réévaluation de la justification du traitement. Enfin, les pharmaciens délivrant les benzodiazépines devraient tenir compte de la régularité des ordonnances et identifier les personnes habilitées à prescrire les benzodiazépines mais les médecins doivent bien garder leurs cachets qui peuvent être volés ou confectionnés à leur insu.

Près de 80 % des médecins enquêtés avaient reçu une formation faible sur les benzodiazépines tandis qu'environ 20 % seulement ont reçu une bonne formation. L'étude comparative montre que l'ensemble des généralistes interrogés n'avaient pas reçu une bonne formation alors que 37,9 % seulement des spécialistes avaient reçu une bonne formation.

Pour tenter d'endiguer le tâtonnement dans la prescription des benzodiazépines, des mesures doivent être prises. Il est donc urgent de reformer tous les généralistes et aussi quelques spécialistes. Cette mise à niveau peut se faire sous forme de séminaires, de congrès ou de facilitation aux professionnels de s'abonner à des revues médicales. Il faut en plus de cela renforcer l'enseignement sur les troubles anxieux et du sommeil et leur traitement notamment pour les médecins généralistes.

La disponibilité géographique des benzodiazépines constitue un facteur déterminant en ce qui concerne la prescription des benzodiazépines. Heureusement, les benzodiazépines sont pratiquement accessibles sur tout le territoire dakarois.

Par contre, les ruptures rencontrées par 61,5 % des médecins, constituent un handicap sérieux dans l'application des schémas thérapeutiques. L'attitude des médecins devant ces ruptures en remplaçant le produit concerné par une molécule ayant pratiquement la même demi-vie nous paraît salutaire. En effet, la différence fondamentale entre les benzodiazépines se trouve dans la pharmacocinétique.

La réaction des autorités devant ces ruptures est satisfaisante (63,2 % des médecins satisfaits).

Néanmoins, beaucoup d'efforts restent à faire car les ruptures, comme on l'a constaté dans notre enquête, peuvent survenir quatre fois dans l'année.

Les résultats montrent que 82,7 % des prescripteurs disent qu'une politique pharmaceutique nationale est inexistante, contre 17,3 % qui disent le contraire. Parmi les médecins disant qu'il existe cette politique, 44,5 % sont assez satisfaits de cette politique. Ces résultats devraient pousser l'état plus précisément la DPL à instaurer une véritable assistance à cette classe thérapeutique que constituent les benzodiazépines car, à l'absence de politique pharmaceutique nationale ou de normes, il est difficile de parler de surconsommation et de se prononcer, à leur propos, sur l'existence d'un problème de santé publique.

En dehors des 12 médecins ne disposant pas de procédures communes de prescription, l'enquête montre que 75 % des médecins étaient favorables pour l'existence de grilles thérapeutiques devant une pathologie donnée. Plus de trente ans après la mise sur le marché de ces molécules, il reste difficile d'établir les bases de leur bonne utilisation ; la difficulté d'instaurer des grilles thérapeutiques ou de nosographies, dans le cadre de la médecine générale et des soins primaires, constitue un véritable frein sur la bonne utilisation des benzodiazépines.

Plus de la moitié des médecins enquêtés (57,7 %) collaborent avec les pharmaciens sur la commande et la prescription des benzodiazépines. À travers cette collaboration, 56,7 % des médecins jugent celle-ci intéressante, contre 3,3 %. En effet, l'état à travers la Direction de la Santé et la DPL, devrait disposer dans un futur proche, au niveau des grandes structures sanitaires (Hôpitaux et centres de santé) d'un pharmacien qui participerait à la commande et à la prescription des médicaments. Ce dernier jouerait un rôle de surveillant

médical rapproché des malades sous benzodiazépine tout en fournissant, à chaque fois que le besoin se fait sentir, des informations nécessaires sur la prescription de ces médicaments aux praticiens.

D'après 72,8 % des médecins, qui ne collaborent pas avec les pharmaciens. Cela s'explique par une raison inconnue d'une part et d'autre part, pour 13,3 % par une absence de communication. Il est donc impératif de privilégier la relation médecin-pharmacien en vue de mieux optimiser la prescription des benzodiazépines.

L'ensemble des résultats obtenus dans cette étude montre qu'il y a un certain nombre de problèmes concernant la prescription et l'utilisation des benzodiazépines. Ainsi, il nous semble judicieux de faire quelques recommandations, en continuité d'une étude récente faite à Saint-Louis sur les benzodiazépines [19], pour optimiser l'usage rationnel de ces médicaments.

Compte-tenu de ces problèmes soulevés, nos recommandations vont surtout dans le sens de :

- l'amélioration de la formation des prescripteurs sur les benzodiazépines ;
- leur sensibilisation sur les bonnes pratiques de prescription de ces médicaments ;
- l'institutionnalisation de la relation entre les autorités de réglementation pharmaceutique et les prescripteurs.

### **1° - Amélioration de la formation des prescripteurs sur les benzodiazépines**

Il faudrait organiser régulièrement des formations continues sur ces médicaments surtout pour les médecins généralistes. Il faudrait aussi revoir la formation des prescripteurs durant leurs études universitaires. En effet, l'enquête a montré que les prescripteurs ne connaissent pas toutes les propriétés pharmacologiques des benzodiazépines car 25 % d'entre eux ne connaîtraient

pas leurs propriétés anxiolytiques et 55,8 % leurs propriétés hypnotiques. Ils ne maîtriseraient pas non plus la pharmacocinétique de ces médicaments car le Prazépam qui est une benzodiazépine à très longue durée ne devrait pas être utilisé dans l'insomnie alors qu'il est la molécule la plus prescrite en première intention devant une insomnie isolée. Il est conseillé devant ce type d'insomnie, de prescrire des benzodiazépines à courte durée d'action et qui ne donnent pas de métabolites actifs comme le Nitrazépam, le Flunitrazépam, le Triazolam ou les apparentés comme le STILNOX® (Zolpidem) et l'IMOVANE® (Zopiclone).

## **2° - Sensibilisation des prescripteurs sur les bonnes pratiques de prescription des benzodiazépines**

Les bonnes pratiques de prescription des benzodiazépines consistent à faire une démarche d'orientation envers le patient avant de passer à la prescription [14].

### **2.1. – La démarche**

#### ***2.1.1. – Faire un diagnostic de situation***

Il faut faire un diagnostic de situation, à partir de la plainte du patient, en prenant en compte simultanément :

- la maladie : données biomédicales ;
- le malade, avec sa personnalité et ses représentations, ses capacités d'adaptation, les évènements de vie, les pathologies associées ;
- l'environnement et le retentissement des troubles sur son milieu.

#### ***2.1.2. – Repérer les patients « à risque »***

Il faut repérer les patients « à risque » de dépendance et d'effets secondaires, qui ne seront traités qu'avec beaucoup de précautions ou par d'autres thérapeutiques.

### ***2.1.3. – Repérer les patients pour lesquels le bénéfice thérapeutique des benzodiazépines est incertain***

La prise en charge devra être différente pour ces patients.

### ***2.1.4. – Repérer les patients chez qui une bonne réponse thérapeutique est prévisible avec les benzodiazépines***

### ***2.1.5. – Elaborer une stratégie thérapeutique efficace***

Il a pour objectifs :

- l'amélioration rapide des troubles ;
- l'autonomie du patient ;
- la prévention de la dépendance ;
- l'anticipation de l'arrêt du traitement par l'explication des risques d'un traitement prolongé.

## **2.2. – La prescription**

Les modalités de la première prescription sont décisives pour le suivi à moyen terme de ces traitements.

### ***2.2.1. – La première prescription d'anxiolytiques et d'hypnotiques***

Les règles de bonne prescription sont :

- un début à faible dose, dépendant de l'âge, du poids et des antécédents médicamenteux ;
- une posologie augmentée par paliers jusqu'à obtention du bénéfice thérapeutique ;
- un traitement le plus court possible avec la plus petite dose efficace.

L'arrêt du traitement est facilité dans la mesure où il est préparé en prévoyant d'emblée un terme à la pharmacothérapie.

Dans le cadre des troubles anxieux, la première ordonnance n'excède pas quatre à six semaines. Dans l'insomnie, elle n'excède pas deux semaines.

Une réévaluation régulière est effectuée à la recherche d'une co-morbidité qui peut justifier un changement de stratégie thérapeutique.

### ***2.2.2. – Le renouvellement d'une prescription d'anxiolytiques ou d'hypnotiques***

Le traitement est discuté et réévalué selon la même démarche à chaque renouvellement d'ordonnance, y compris dans le cas d'une prescription initiée par un confrère spécialiste ou généraliste. Dans le cas de fortes dépendances, impliquant un syndrome de sevrage inévitable, un programme approprié est proposé.

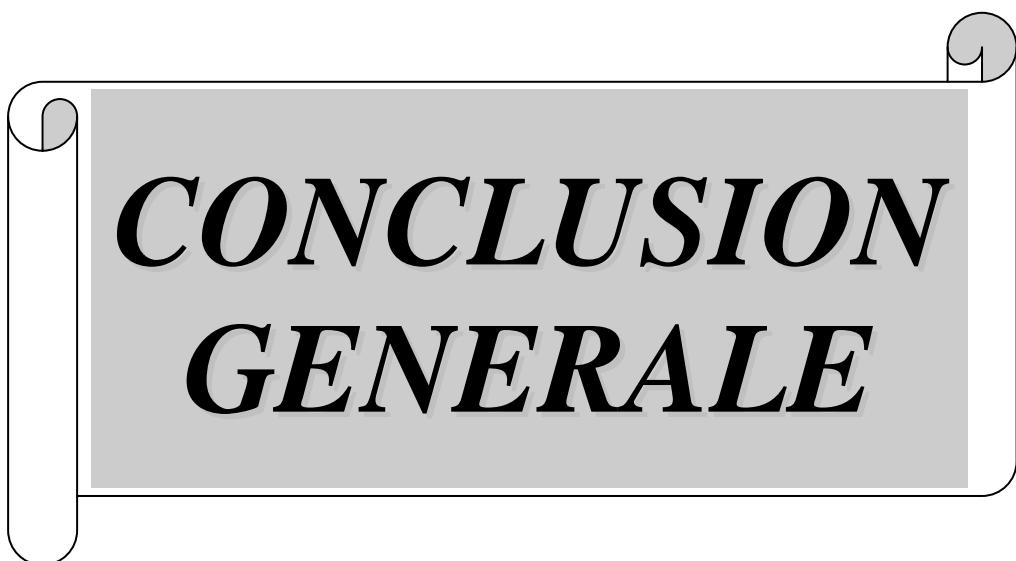
En plus de cette démarche classique, les prescripteurs doivent connaître la réglementation internationale sur la prescription de ces médicaments en retenant surtout leur durée limite d'utilisation en fonction du type de pathologie et les règles d'arrêt du traitement pour éviter autant que possible les phénomènes de dépendance.

### **3° – Institutionnalisation de la relation entre autorités de réglementation pharmaceutique et les prescripteurs**

Les autorités de réglementation pharmaceutique doivent informer régulièrement les prescripteurs sur la réglementation sur les médicaments en général et sur les benzodiazépines en particulier. Cela pourra passer par un bulletin d'information de la Direction de la Pharmacie et des Laboratoires (D.P.L) en collaboration avec la Direction de la Santé (D.S.). Il serait également possible de faire des conférences ponctuelles sur ces médicaments avec les responsables des circuits de distribution comme la PNA, les grossistes-repartiteurs et les pharmaciens. De plus, ces différents acteurs devraient mettre en place une politique d'usage rationnel des benzodiazépines en mettant à la disposition des prescripteurs des grilles de prescription.

On pourrait aussi dire par exemple devant une insomnie isolée, il faut prescrire telle(s) BZD, devant une insomnie avec anxiété, telle ou telle molécule etc... Dans ce dernier registre, il est regrettable de voir que même dans les structures hospitalo-universitaires qu'il n'y ait pas souvent de procédures communes de prescription de ces médicaments.

Enfin, les autorités de réglementation pourraient mener ou commanditer des études de bon usage pour s'assurer que les benzodiazépines sont prescrites selon les directives ou pas sur les résumés des caractéristiques des produits. Et si tel n'est pas le cas, d'apporter les correctifs nécessaires pour éviter l'usage détourné de ces médicaments en toxicomanie.



# ***CONCLUSION GÉNÉRALE***

Actuellement, les benzodiazépines sont largement utilisées tant en Médecine Générale, en Psychiatrie, en Anesthésie - Réanimation qu'en Médecine d'Urgence, du fait de la variété de leurs propriétés pharmacologiques. Cette large utilisation s'explique aussi par leur simplicité d'emploi et le faible risque létal en cas d'abus suicidaire. Cependant, les benzodiazépines administrées pendant une période prolongée, peuvent induire des phénomènes de tolérance, de troubles mnésiques et de pharmacodépendance.

Malgré ces effets indésirables et contrairement aux autres pays d'Europe et d'Amérique, peu de travaux ont été réalisés sur la prescription et l'usage de benzodiazépines dans notre pays.

C'est pourquoi, nous avons réalisé cette étude qui a pour objectif d'évaluer la prescription des benzodiazépines dans la Région de Dakar en vue de proposer éventuellement des recommandations pour une bonne utilisation rationnelle de ces médicaments.

La démarche que nous avons suivie a consisté à faire un rappel bibliographique sur les benzodiazépines avant de présenter nos travaux personnels. Dans la partie bibliographique, les structures chimiques ont été passées en revue pour essayer de comprendre la relation structure – activité des benzodiazépines. Nous avons aussi rappelé les propriétés pharmacologiques que sont : la propriété anxiolytique, hypnotique, sédatrice, anticonvulsivante et myorelaxante et parfois amnésiant. Leur pharmacocinétique a été aussi passée en revue pour comprendre le métabolisme de certaines molécules qui donnent parfois des métabolites actifs dont la demi-vie peut être égale ou supérieure à la molécule mère. Les règles de prescription de ces médicaments ont été également décrites.

Après ce rappel, nous avons eu à faire dans notre travail personnel une étude prospective sur la prescription des benzodiazépines dans la Région de DAKAR.

L'étude a été réalisée au niveau de l'Hôpital de Fann, de l'Hôpital Psychiatrique de Thiaroye et dans les 11 centres de santé de DAKAR que sont : Institut d'Hygiène Social, Gaspard KAMARA, Hann-Sur-Mer, Philippe Maguilène SENGHOR, Ouakam, Nabil Choucair, Parcelles Assainies du département de DAKAR, Roi Baudouin de Guédiawaye, Dominique de PIKINE, Khadimourassoul de Mbao et Youssou Mbargane de RUFISQUE.

Un questionnaire en 15 items a été confectionné dont la plupart des questions étaient fermées. Elles concernaient essentiellement : les indications des benzodiazépines ; la benzodiazépine prescrite en première intention devant une pathologie donnée ; leur disponibilité géographique, la connaissance de leurs propriétés pharmacologiques par les praticiens ; les craintes des prescripteurs ; leur niveau de formation ; l'existence de procédures communes de prescription ; la relation médecin-pharmacien devant la prescription des benzodiazépines.

Ce questionnaire a été administré par entretien direct aux médecins spécialistes en psychiatrie ou en neurologie et aux médecins généralistes des centres de santé. Nous avons ainsi répertorié 52 médecins dont 29 sur 35 spécialistes et 23 généralistes sur 25 qui étaient disponibles au moment de l'enquête.

Les résultats sont exprimés essentiellement en pourcentage. Nous avons présenté dans un premier temps, les résultats globaux et dans un deuxième temps, des croisements entre les différentes variables ont été effectués. La comparaison entre spécialistes et généralistes s'est faite selon le test de Khi 2. Une différence est considérée significative lorsque  $p < 0,05$ .

Les principaux résultats obtenus sont les suivants :

- chez les spécialistes et les généralistes, l'anxiété occupe la première place des prescriptions avec les pourcentages respectifs de 82,8 % et 73,9 %. Cette dominance de l'anxiété dans la prescription des BZD pourrait être liée aux

nombreux problèmes auxquels la population est confrontée notamment une classe sociale défavorisée, un évènement de vie stressant et une situation de précarité ;

- les benzodiazépines utilisées en première intention par l'ensemble des praticiens sont : le LYSANXIA<sup>®</sup> devant une anxiété, une insomnie ou une dépression ; le VALIUM<sup>®</sup> devant une épilepsie ou une convulsion ; le TRANXENE<sup>®</sup> devant les hystéries et névroses. L'utilisation de ces benzodiazépines semblerait se justifier du point de vue pharmacologique sauf pour le LYSANXIA<sup>®</sup> devant une insomnie. Le LYSANXIA<sup>®</sup> avec une durée d'action longue entraîne des phénomènes de somnolence au réveil chez l'insomniaque. Il est recommandé devant une insomnie de prescrire des benzodiazépines à durée d'action courte comme le TRIAZOLAM<sup>®</sup> ou les apparentés des benzodiazépines comme le STILNOX<sup>®</sup> et l'IMOVANE<sup>®</sup>.

- la prise des benzodiazépines se fait la nuit pour 44,2 % des prescriptions, cela suppose que les prescripteurs tiennent bien compte des effets de somnolence liés à l'utilisation de ces produits ;

- la propriété anxiolytique est la plus connue avec 75 % des médecins tandis que la propriété myorelaxante est la moins connue avec 38,5 % des médecins ; 44,2 % des médecins connaissent la propriété hypnotique ; la propriété sédative est citée par 63,5 % des médecins et la moitié des médecins utilisent les BZD pour sa propriété anticonvulsivante. La connaissance des propriétés pharmacologiques pose beaucoup de problèmes car il nous paraît curieux que 25 % des médecins ne connaissent la propriété anxiolytique qui est la principale propriété des benzodiazépines et 55,8 % la propriété hypnotique. Ceci doit inciter aux autorités sanitaires de revoir la formation des prescripteurs ;

- presque 10 % des prescripteurs ignorent l'existence d'une durée limite d'utilisation des BZD. En effet, cette situation favoriserait une durée de consommation relativement longue dont le risque est d'entraîner une véritable

pharmacodépendance. Il faudrait que l'autorité de réglementation, le Ministère de la Santé, par le biais de la Direction de la Pharmacie et des Laboratoires, fasse des rappels aux prescripteurs sur l'existence de la durée limite d'utilisation comme ce qui se fait ailleurs avec l'Association Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé par exemple.

L'ensemble des résultats nous incitent à faire quelques recommandations qui doivent permettre d'éviter une prescription excessive, une utilisation abusive et de minimiser les effets secondaires. Il faudrait ainsi :

- améliorer la formation des professionnels sur les BZD ; renforcer l'enseignement sur les troubles anxieux et du sommeil et leur traitement, notamment pour les médecins généralistes ;
- sensibiliser les prescripteurs sur les bonnes pratiques de prescription des BZD ;
- enfin, institutionnaliser la relation entre les autorités de réglementation pharmaceutique et les prescripteurs en introduisant par exemple, au niveau de chaque service, des grilles thérapeutiques.



## ***REFERENCES***

**1. A.F.S.S.A.P.S.-**

Journal officiel de la République Française du 8 Janvier 2004.

*http://agmed.santé.gouv.fr/htm/10\_pharma/pharma\_6.htm.*

**2. ANSSEAU M.-**

Les benzodiazépines

*Revue Médicale de Liège*, 1996 ; 51 (1) :70-77.

**3. ARCHINARD M., BALANT L.P.-**

Prescrire les benzodiazépines : de l'ambiguïté au désarroi.

*Cahiers Psychiatriques*, 1996 ; 21 : 251-264.

**4. BALESTRIEN M., BORTOLOMASI M., GALLETTA M.,****BELLAUTUONO C.-**

Hypnotic drugs in a population. Prescriptions by the specialist and the general practitioner.

*Recente Prog. Med.*, 1998, 89 (1) : 3-6.

**5. BASHIR K., KING M., ASHWORTH M.-**

Controlled evaluation of brief intervention by general practitioner to reduce chronic use of benzodiazepines.

*Br. J. Gen. Pract.*, 1994 ; 44 (386) : 408-12.

**6. BENDAOUD Y.-**

Epilepsie et benzodiazépines.

*Thèse Pharmacie*, Dakar, 1990 ; n°14.

**7. BENOIT O.-**

Bénéfices et inconvénients des hypnotiques.

*Neurophysiol. Clin.*, 1991 ; 21 : 245-65.

**8. BOULANGER J.P.-**

Mécanisme d'action des benzodiazépines : Données biologiques nouvelles.

*Nouv. Press. Méd.*, 1979 ; 8 (31) : 2513-2518.

**9. BOURIN M.-**

*In Pharmacologie générale et pratique.*

*2<sup>ème</sup> Edition Ellipses*, Paris, 1994 : 160 p.

**10. BOURIN M.-**

*In Les benzodiazépines : de la pharmacocinétique à la dépendance.*

*Collection « Les Grands Médicaments »*, 1989 : 160p.

**11. BREASTRUP C., SQUIRES R.F.-**

Specific BZD receptors in rat brain characterized by high affinity <sup>3</sup>H-diazepam binding.

*Proc. Nat. Acad. Sci.*, 1977; 74 : 3804-3809.

**12. BREASTRUP C., SQUIRES R.F.-**

Brain specific benzodiazepines receptors.

*Brit. J. Psychiatry*, 1978; 133 : 249-260.

**13. CHAOUL M.-**

Sommeil et Benzodiazépines

*Thèse Pharmacie*, Dakar, 1990, n°15

**14. CLARKE C., NICHOLSON A.N.-**

Performance studies with antihistamines.

*Brit. J. Psychiatry*, 1978; 6 : 31-35.

**15.CONFERENCES DE CONSENSUS.-**

Anxiété et insomnie

*Montpellier*, 10, 11 et 12 Novembre 1994.

**16.DEHEN H., DORDAIN G.-**

In : Neuropharmacologie clinique.

*Doins Editeurs*, Paris, 1989 : 5-7.

**17.DELUERMOZ S., LEMOINE P.-**

Bien prescrire les psychotropes : anxiété et anxiolyse.

*Concours Médical*, 1992 ; 114 (30) : 2575-2578.

**18. DICTIONNAIRE VIDAL.-**

*Edition Vidal*, 2002, 76<sup>ème</sup> édition : 5402-5410.

**19.DIEYE A.M., SY B., DIARRA M., FAYE B.-**

Evaluation de la prescription et l'utilisation des benzodiazépines dans la Commune de Saint-Louis du Sénégal : Enquête auprès des patients.

*Ann. Pharm. Fr.*, 2004 ; 62 : 133-137.

**20.DUVAL D.-**

In *Atlas de poche de Pharmacologie*

2<sup>ème</sup> édition *Flammarion*, Paris, 1998 : 376 p.

**21.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.

**22.FELINE A., LE GOC I.-**

Les benzodiazépines. Prescription, consommation, addiction.

*Semaine des Hôpitaux*, 1985 ; 61 (45) : 3171-3176.

**23. FUXE R., AGUATI L.F. et al.-**

The possible involvement of GABA mechanisms in the action of benzodiazepins on central catecholamine nervous.

*Advanc. Biochem. Psychopharmac., 1996 ; 14 : 45-61.*

**24. FRAJERMAN S.-**

Prescrire les médicaments psychotropes ; Prescrire.

*Psychiatrie Française, 1994 ; 25, HS : 96-110.*

**25. GOLDENBERG, LEYGONIE F.-**

Benzodiazépines et sommeil.

*Rev. Méd., 1997; 18 : 203-207.*

**26. GORWOOD P., FELINE A., BOURGEOIS MAR.-**

Prescription des benzodiazépines.

*Confrontations psychiatriques ; 1995 ; 36 : 335-362.*

**27. GORWOOD P., LEJOYEUX M.-**

Proper and improper use of benzodiazepins.

*Rev. Prat.; 1994 ; 44 (77) : 2320-2323.*

**28. GOURION D.-**

Troubles anxieux en médecine générale.

*Annales Médico-Psychologiques ; 2003 ; 161-25.*

**29. GUILLARD J.M.-**

Pharmacologie du sommeil chez l'homme.

*Confrontations Psychiatriques, 1977 ; 15 : 103-150.*

**30. HALVORSEN T.M.-**

Use of benzodiazepins in hospitals... a frustration of general practitioners.

*TidssKr vor Laegeforen*, 1993 ; 113 (1) : 66-69.

**31. HAMON M.-**

Où on est à la recherche de ligands des récepteurs des benzodiazépines.

*Encéphale*, 1983 ; 9 : 131-142.

**32. HENRY A., CARLHAUT, Le BOT M.A., BRESSOLETTE, HOUILLON P., GORWOOD, KOUPERNI K.-**

A propos d'une enquête auprès des généralistes : quelques réflexions sur la dépendance aux tranquillisants. Discussion.

*Annales Médico-Psychologiques*, 1993 ; 151 (10) : 711-714.

**33. KATZUNG G.B.-**

In Pharmacologie fondamentale et clinique.

*Editions Piccin*, Italie, 1996 : 381-398.

**34. KING M.B., GATE J., WILLIAMS P., RODRIGO E.K.-**

Long term use of benzodiazepines : the views of patients.

*Br. J. Gen. Pract.*, 1990; 40 (334) : 194-196.

**35. KIRLY M., DENIHAU A., BRUCE I., RADIC, COAKLEY D., LAWLOR B.A.-**

Benzodiazepines use among the elderly in the community.

*Int. J. Geriatr. Psychiatry*, 1999 ; 14 (4) : 280-284.

**36. KROGSAETER D., STRA and J.-**

Benzodiazepines....quality assurance of prescriptions in own general practices.

*TidssKr Nor Laegeforen*, 2000; 120 (26) : 3121-3125.

**37.LANDRY Y., GIES J.P.-**

In Pharmacologie moléculaire : mécanisme d'action des médiateurs et des médicaments.

*MEDSI/MC, Graw-Hill, 1990, 184-187.*

**38.MESTRE L.-**

Consommation des benzodiazépines dans la population générale.

*Bulletin d'Information de Pharmacologie, 2002 ; 8 (2) : 5-8.*

**39.MELAND E.-**

Benzodiazepines...attitude and prescription practice among general practionners and psychiatrists.

*Tidsskr nor Laegeforen, 1991 ; 111 (24) : 2998-2999.*

**40.MELDRUM B.S.-**

GABA and the search for anticonvulsivant drugs.

*Lancet, 1978 ; 2 : 304-306.*

**41.MOHLER H., OKADA T.-**

Benzodiazepines receptors : demonstration in the central nervous system.

*Science, 1977 ; 199 : 849-851.*

**42.MOHLER H., OKADA T.-**

Biochemical identification of the site of action benzodiazepines in human brain by  $^3\text{H}$ -diazepam binding.

*Life Sce, 1978; 22 : 985-996.*

**43.MONNIER M.-**

Mécanisme biochimique d'action des hypnotiques.

*Thérapie, 1976 ; 31 : 27-42.*

**44. OLSEN R.W., TICKU M.E., VAN NESS N.-**

Effets des drings sur les récepteurs gamma-aminobutyrique : uptake, release et synthèse in vivo.

*Brain Res.*, 1978 ; 139 : 273-294.

**45. PHILLIS J., MICHEL L.-**

Les benzodiazépines : aspects pharmacodynamiques.

*J. Pharma Belg.*, 1985; 40 : 135-154.

**46. PICHENE C., MILLET F., LAXENAIRE M., DEMOGEOT C.-**

Influence de la pharmacocinétique sur la prescription des benzodiazépines.

*Annales Médicales de Nancy et de l'Est*, 1985 ; 24 : 399-402.

**47. RECENSEMENT GENERAL DE LA POPULATION ET DE L'HABITAT 2002.-**

*Atlas ECO*, 2002.

**48. SQUIRES R., BREASTRUP C.-**

BZD receptors in rat brain.

*Nature*, 1977; 266 : 732-734.

**49. STEIN L., BLLUZ Z.J.D., WISE C.D.-**

BZD behavioural and neurochemical mechanisms.

*Am. J. Psychiatr.*, 1977; 534 : 665-669.

**50. SYAPIN P.J., SKONICK P.-**

Characterization of benzodiazepines binding sites in cultured cells of neural origin.

*J. Neurochemie*, 1979 ; 32 : 1047-1051.

**51.TALLEY J.H.-**

But what if a patient gets hooked ? Fallacies about long-term us of benzodiazepines.

*Post Grad Med.*, 1990; 87 (1) : 187-203.

**52.VANDEL S., NEZELOF S., BONIN B., BIZOUARD P.-**

Consommation de BZD dans un centre hospitalo-universitaire.

*Encéphale*, 1992; 18 (4) : 401-405.

**53.VOEGELI J.P., BROERS B.-**

Benzodiazépines et abus de substances.

*Revue Médicale de la Suisse Romande*, 2001 ; 121 : 881-884.

**54.VOEGELI J.P., BROERS B.-**

Benzodiazépines et abus de substances : Polytoxicomanie et médecin praticien.

*Revue Médicale*, 2001 ; 121 (12) : 881-884.

**55.YOUNG W.S., KUHAR M.J.-**

Autoradiography localization of BZD receptors in the brain of human and animals.

*Nature*, 1979; 280 : 393-394.

**56.YVES L., JEAN PIERRE G.-**

In Des cibles vers l'indication thérapeutique.

*Edition Dunod*, Graw-Hill, 2003 : 405-432.



# ***ANNEXES***