

INTRODUCTION	
PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR	
LES BENZODIAZEPINES.....	
I- DEFINITION	
II- HISTORIQUE.....	
III- RELATION STRUCTURE-ACTIVITE.....	
3-1- Substitutions affectant le cycle benzénique.....	
3-2- Substitutions affectant le cycle diazépinique	
IV) MECANISME D’ACTION DES BZD.....	
4-1 Récepteurs des benzodiazépines	
4-1-1 Mise en évidence des récepteurs.....	
4-1-2 Distribution des récepteurs.....	
4-2 Interaction entre le récepteur aux BZD et différents systèmes neuronaux.....	
4-2-1 L’acide gamma-aminobutyrique (GABA).....	
4-2-1-1 La synthèse et la dégradation du GABA.....	
4-2-1-2 Les récepteurs GABAergiques	
4-2-1-3 Fonctionnement de la synapse gabaergique	
4-2-1-4 Potentialisation de l’action du GABA par les BZD.....	
4-3 Les ligands des récepteurs à benzodiazépines.....	

4-3-1 Recherche de ligands endogènes	
4-3-2 Classification pharmacologique de ligands des récepteurs aux benzodiazépines.....	
4-3-2-1 Les agonistes complets non spécifiques du récepteur central à BZD.....	
4-3-2-2 les agonistes complets spécifiques du récepteur central à BZD.....	
4-3-2-3 Les agonistes partiels non spécifiques du récepteur central à BZD.....	
4-3-2-4 Les agonistes partiels spécifiques du récepteur central à BZD	
4-3-2-5 Les agonistes inverses partiels du récepteur central à BZD.....	
4-3-2-6 Les agonistes du récepteurs périphérique à BZD (Récepteur MDRC).....	
4-3-2-7 Les antagonistes du récepteur central à BZD.....	
V) PHARMACODYNAMIE DES BZD.....	
5-1 L'action anxiolytique	
5-2 L'action sédatrice	
5-3) L'effet Hypnotique.....	
5-4) L'action myorelaxante	

5-5) L'action anticonvulsivante

5-6) L'effet amnésiant

5-7) L'effet oréxigène.....

VI) CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES

BENZODIAZEPINES :

6-1) Résorption

6-2) Distribution

6-3) Métabolisme

6-4) Elimination.....

6-5) Autres cause de variation des paramètres pharmacocinétiques.

VII) INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES BZD

7-1 L'anxiété

7-2 Les troubles du sommeil

7-3 Epilepsie.....

7-4 Indications due aux propriétés myorelaxantes

VIII) EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS DES

BZD

8-1 Effets secondaires.....

8-1-1 Effets secondaires liés aux propriétés thérapeutiques

8-1-2 Effets secondaires somatiques.....

8-1-2-1- Effets susceptibles d'avoir une incidence clinique.....

8-1-2-2- Effets rares ou mineurs.....	
8-1-3 Le sevrage et la soumission chimique.....	
8-2 Contre-Indications des benzodiazépines.....	
8-2-1 Contre-Indications absolues.....	
8-2-2-Contre-Indications relatives.....	

IX- PRECAUTIONS D'EMPLOI ET INTERACTIONS

MEDICAMENTEUSES DES BZD.....

9-1 Précautions d'emploi	
9-2 Interactions médicamenteuses.....	

X) PRESCRIPTIONS DES BENZODIAZEPINES.....

10-1 Détermination de la posologie optimale.....	
10-2 Détermination de la fréquence des prises.....	
10-3 Détermination de la durée de prescription	

DEUXIEME

PARTIE :

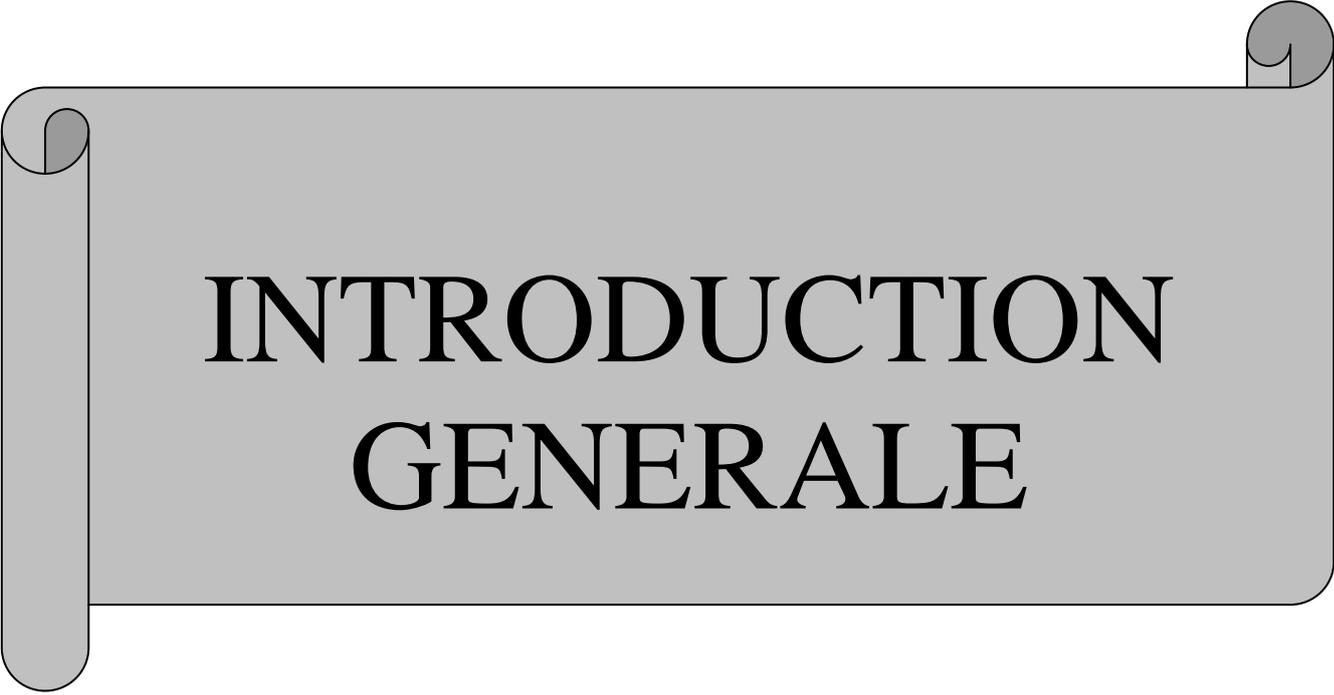
TRAVAIL PERSONNEL

I- MATERIEL ET METHODES.....

1-1 Présentation de la zone d'étude.....	
1-1-1- Relief	
1-1-2- Découpage administratif	
1-1-3- Le réseau routier	
1-1-4- Les Principales ressources de la région.....	
1-1-5- Population.....	

1-1-6- Situation sanitaire.....	
1-1-7- Personnel de santé.....	
1-1-7-1-Personnel médical.....	
1-1-7-2- Personnel Infirmier.....	
1-1-7-3- Personnel de Service.....	
1-2 Méthode d'étude.....	
II- RESULTATS.....	
1-DONNEES SUR LA POPULATION ETUDIEE.....	
1-1 Sexe.....	
1-2 Age.....	
1-3 Statut marital.....	
1-4 Statut professionnel	
2- DIFFERENTS TYPES DE PRESCRIPTEURS.....	
3-DUREE DE LA CONSOMMATION DES BZD.....	
4-ACCESSIBILITE FINANCIERE DES BZD.....	
5-ACCESSIBILITE GEOGRAPHIQUE DES OFFICINES DE PHARMACIE.....	
6-DEGRE DE SATISFACTION.....	
7- REGULARITE DE LA CONSOMMATION DES BZD	
8- REPARTITION DES PATIENTS SELON LE MOMENT DES PRISES DES BENZODIAZEPINES INDIQUE SUR	

L'ORDONNANCE.....	
9-ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE AVEC LES BZD....	
10-MOTIFS DE LA PRESCRIPTION.....	
11-EFFETS SECONDAIRES.....	
12-DIFFERENTS PRODUITS PRESCRITS.....	
III- DISCUSSION.....	
CONCLUSION GENERALE.....	
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	
ANNEXES.....	



INTRODUCTION GENERALE

Les benzodiazépines encore appelés «les pilules de bonheur» sont les psychotropes les plus prescrits dans le monde entier où elles figurent encore à ce jour sur une majorité d'ordonnances.

Leur succès s'explique par leur simplicité d'emploi, leur efficacité et le faible risque léthal en cas d'abus suicidaire . Néanmoins, les indications les plus pertinentes des BZD ainsi que les modalités de surveillance et d'arrêt de traitement ne sont pas toujours bien connues, amenant parfois à des renouvellements systématiques des BZD initialement prescrites. Cette large utilisation entraîne malheureusement une pharmacodépendance.

Pour mieux connaître les réalités de cette consommation massive, l'étude des prescriptions délivrées dans les pharmacies d'officine constitue une approche intéressante.

Nous avons ainsi entrepris ce travail sur la prescription et l'utilisation des BZD dans la ville de Fès dans le but de faire l'état des lieux et de proposer éventuellement des recommandations pour une situation rationnelle de ces médicaments. Mais avant de parler et de discuter les résultats de notre travail personnel qui consiste en une enquête prospective auprès des malades recevant des BZD, nous ferons un rappel bibliographique sur ces médicaments.

PREMIERE PARTIE
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE SUR
LES BENZODIAZEPINES

Les benzodiazépines forment une famille homogène du fait de leur étroite parenté structurale qui pourrait expliquer leur propriétés thérapeutiques communes. Il est important de définir ces produits avant de retracer leur histoire, puis de faire une classification selon leur structure chimique, l'étude de la relation structure activité et de terminer par leur étude pharmacologique.

I) DEFINITION

- Les benzodiazépines qui ont vu le jour en 1957, appartient à la classe des anxiolytiques ou tranquillisants mineurs qui se fixent sur les récepteurs spécifiques (récepteurs benzodiazépines) et facilitent la transmission gabaergique. Ce sont des agents psycholeptiques qui ne sont ni des neuroleptiques, ni des hypnotiques ayant une action directe sur le sommeil. Ils ont en commun des propriétés anxiolytiques, sédatives, anticonvulsivantes, myorelaxantes et amnésiantes (27).

II) HISTORIQUES

- Le bromure et le chloral représentent les premières molécules utilisées à visée anxiolytique. En 1954, **Berger** décrit les propriétés de méprobamate (equanil^R), synthétisé en 1950, en insistant notamment sur ses effets tranquillisants. Il est initialement prescrit pour les états de tension et d'anxiété des névrosés, sur la tension prémenstruelle, les vomissements de la grossesse et dans le but d'une myorelaxation (21).

Quelques années plus tard, **Sternbach** met en évidence chez la souris les effets sédatifs, hypnotiques et antistrychniques du chlordiazépoxyde (Librium^R) molécule dérivant des benzodiazépines isolées dès 1935 et commercialisés en 1960. Son effet, proche des carbamates mais ayant plus de spécificités, permet de définir une nouvelle classe de tranquillisants : les benzodiazépines (21).

- La synthèse de nombreux analogues a permis des études de structure activité et de reconnaître que la structure chimique nécessaire et suffisante pour avoir une activité pharmacologique est le noyau 1,4 – benzodiazépine avec un chlore en position 7 et un groupe phényl en position 5.

Tous les produits réalisés sur ce modèle ont des propriétés comparables en qualité mais ils se différencient par leur intensité.

Les recherches sur les benzodiazépines se poursuivent intensivement dans les laboratoires Roche et parmi les dérivés synthétisés, le diazépam (Valium[®]) apparut sur le marché en 1964, le Nitrazépam (Mogadon[®]) en 1966, le bromazépam (Lexomil[®]) en 1974, le clomazépam (Rivotril[®]) en 1975 et le Flunitrazepam (Rohypnol[®]) en 1976.

D'autres laboratoires investirent également cette voie de recherche, notamment les laboratoires :

→ **WYETH** : avec la commercialisation de :

- Oxazépam (Seresta[®]) en 1966
- Lorazépam (Temesta[®]) en 1971

→ **CLIN – MIDY** : avec la commercialisation de

- Clorazepate (Tranxène[®]) en 1971

→ **UPJOHN** : avec la commercialisation de :

- Triazolam (Halcion[®]) en 1977
- Alprazolam (Xanax[®]) en 1982 (3)

La classe thérapeutique des benzodiazépines est en perpétuelle évolution, de nouvelles molécules dont les imidazopyridines, arrivent régulièrement sur le marché, ayant des spécificités toujours plus grandes pour les récepteurs oméga qui provoquent l'anxiolyse, sans générer d'effets dits indésirables. Ces

molécules de deuxième génération se proposent comme des tranquillisants non-benzodiazépines. Les études réalisées à l'heure actuelle ne permettent pourtant pas encore de savoir si l'on peut distinguer de manière formelle des benzodiazépines.

- Quoi qu'il en soit, les BZD représentent actuellement la classe d'anxiolytiques la plus prescrites dans le monde. Elles possèdent des caractéristiques biologiques qui doivent être connues par les prescripteurs pour en optimiser l'usage (21).

III-) RELATIONS STRUCTURE – ACTIVITE

Le terme «azépine» désigne un cycle ayant sept sommets dont deux sont occupés par un atome d'azote (d'où «di-az», deux azotes). Selon leur position, il sera possible de distinguer trois groupes de benzodiazépines (figure 1) :

- les 1,4-BZD , réalisant la structure la plus courante tel le clorazépatate (Tranxéne) ;
- les 1,5-BZD (exemple : le clobazam) ;
- les 3,4-BZD

Le terme «benzo», quant a lui, désigne le cycle aromatique benzénique greffé sur le cycle azépine. Il n'est pas indispensable à l'activité : ainsi, un cycle aromatique type thiophène la préserve parfaitement (exemple : clotiazépatate, vératran).

D'importantes modifications structurales peuvent être tolérées modulant l'activité pharmacologique des divers dérivés.

3-1) Substitutions affectant le cycle benzénique

L'absence de substitution ou une substitution sur les positions 6,8 ou 9 du cycle diminuent considérablement l'activité. Tous les produits commercialisés sont substitués sur le carbone 7, l'électronégativité de ce

substituant croissant avec l'activité de la molécule. Un radical nitro (-NO₂) augmente considérablement l'activité de la molécule (effet hypnotique à faible dose : nitrazépam), alors qu'un atome de chlore ou de brome induit une activité moins importante. La molécule est alors seulement anxiolytique aux doses thérapeutiques (7).

3-2) Substitutions affectant le cycle diazépine

- Substitutions sur l'azote 1 : l'alkylation, non constante, accroît l'activité dans la mesure où l'encombrement stérique n'est pas important (méthyle, éthyle, cyclopropyle).
- Substitutions sur le carbone 2 : elles sont variables et non obligatoires : le chlordiazépoxyde porte un reste methylamino et les benzodiazépines les plus anciennes un reste carboxylique.
- Substitutions sur la position 3 : généralement non substituée, cette position peut néanmoins être hydroxylée (rendue porteuse d'une fonction alcool OH : oxazépam, lorazépam, témazépam), carboxylée (rendue porteuse d'un reste acide organique-COOH) et alors salifiée (chlorazépate salifié en sels de potassium : chlorazépate dipotassique) ou estérifiée (loflazépate d'éthyle).
- Liaison éthylénique 4-5 : c'est une liaison insaturée entre deux carbones. Sa réduction induit une importante diminution de l'activité.
- Adjonction d'un hétérocycle supplémentaire : cette cyclisation implique obligatoirement l'un des deux azotes. Le cycle ajouté est de type triazole ou imidazole. Les structures ainsi obtenues présentent des analogies stériques avec des bases puriques (hypoxanthine, inosine) expliquant certaines nuances d'effets.
- Substitutions sur la position en 5 : cette position porte un cycle benzénique ou un cycle isostère au benzène indispensable à

l'activité. Ce cycle peut lui-même porter en position ortho un atome d'halogène augmentant la puissance de la molécule (chlore dans le cas du lorazépam, fluor dans celui d'un hypnotique, le flunitrazépam) (3).

Figure 1 : structure des principales benzodiazépines

IV) MECANISME D'ACTION DES BZD :

Les benzodiazépines possèdent des propriétés pharmacodynamiques très homogènes, une telle similitude d'action a conduit à la découverte d'une activité neurobiochimique commune. Ainsi s'est dégagée la notion de site acceptateur aux benzodiazépines selon le même mode de pensée qui avait permis de découvrir les récepteurs aux morphiniques (10).

La plupart des BZD exercent leur action pharmacologique en agissant sur les récepteurs centraux couplés au système Gabaergique.

4-1) Récepteurs des benzodiazépines

4-1-1) mise en évidence des récepteurs

En 1977, grâce à l'utilisation de diazépam marqué par le tritium, MOHLER et OKADA en suisse (18,38) et BRAESTRUP et SQUIRES au Danemark (18,51) mettent en évidence la fixation préférentielle des benzodiazépines sur des sites spécifiques membranaires des neurones couplés aux récepteurs gamma-aminobutyriques ($GABA_A$) (21).

Paradoxalement, l'utilisation de tissus périphériques comme témoins négatifs de liaison spécifique du diazépam sur des sites externes au SNC a permis la découverte d'un second type de récepteur aux benzodiazépines non couplé au récepteur $GABA_A$ dite PBR : récepteurs périphériques des BZD, définissent ainsi les deux classes de sites de liaison dits centraux et périphériques chez l'homme (32).

La mise en évidence de deux sites distincts de fixation de BZD suggère l'existence de différents mécanismes d'action. Les propriétés permettant de distinguer les deux types de récepteurs des BZD sont résumées (dans le tableau 1, page 8)

	Type périphérique	Type central
Distribution tissulaire	Ubiquitaire (tissus périphériques et dans les cellules gliales	Neuronale
Localisation subcellulaire	Membrane externe mitochondriale principalement et membrane plasmique	Membrane plasmique
Ligands synthétiques	PK 11195, benzodiazépines (diazépam, Ro5, 4864),FGIN 1-27)	Benzodiazépines (clonazépam, diazépam)
Composition moléculaire	Pk 18, VDAC, ANT, pk10 (protéine inconnue)	Hétérogène (sous-unités α et γ du récepteur au GABA)
Mécanisme effecteur	Transport de cholestérol /prolifération cellulaire/physiologie mitochondriale	Règle le flux de Cl en modulant la fixation de GABA sur son récepteur

La majorité des actions pharmacologiques des BZD sont exercées grâce à un point d'impact hautement spécifique au niveau des récepteurs GABAergique de type A.

4-1-2) Distribution des récepteurs

⇒ **au niveau central**

- La localisation neuronale des récepteurs aux BZD dans le cerveau est confirmée par plusieurs résultats :

* leur nombre est réduit chez l'animal soumis à l'administration de l'acide Kaïmique (substance neurotoxique induisant des lésions neuronales (13,50).

* la concentration des récepteurs aux BZD est diminuée chez l'homme par la chorée de Huntington (maladie de dégénérescence des neurones du cervelet) (50).

- Les Récepteurs se répartissent au sein du SNC avec des variations de densité suivant la région considérée. En effet MÖHLER et OKADAT (37,38) ainsi que YOUMG et KUHAR (57) ont montré l'absence totale de récepteurs dans la substance blanche sous corticale et une prédominance des récepteurs dans le cortex cérébral et plus particulièrement dans le cortex frontal, le cervelet, le système limbique, les noyaux gris centraux et dans le tronc cérébral (11).

⇒ **au niveau périphérique :**

- Les PBR ont été initialement découverts dans tous les tissus périphériques, et ont également été mis en évidence au niveau des cellules gliales du système nerveux.

- Les études pionnières de liaison, fondées sur l'utilisation de ligands radiomarqués sur des coupes de tissus, ont montré que les PBR sont localisés au niveau de la membrane externe des mitochondries (2).

Leur taux d'expression varie largement, les tissus glandulaires (glandes surrénales, l'épithélium nasal et les testicules) et endocrines sont particulièrement riches en PBR. Mais leur répartition tissulaire n'est pas homogène. Ainsi, dans la glande surrénale, les PBR sont absents dans la médulla, et très abondants au niveau du tube contourné distal et de la branche ascendante de l'anse de Henlé (15).

4-2) Interaction entre le récepteur aux BZD et différents systèmes neuronaux.

Les BZD modifient l'activité de nombreux systèmes neurochimiques. Des études cliniques et pharmacologiques avaient révélé que les BZD interféraient avec plusieurs systèmes neuronaux mais l'action pharmacologique s'explique essentiellement à partir du système Gabaergique.

4-2-1) l'acide gamma-aminobutyrique (GABA)

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) a été découvert en 1950 et représente le neuromédiateur inhibiteur le plus répandu du SNC. La concentration tissulaire de GABA est très supérieure à celle des monoamines, d'un facteur d'environ 1000. Le GABA provoque une diminution de l'excitabilité neuronale par hyperpolarisation membranaire. Il est présent dans 30% des synapses centrales et participe au contrôle de nombreuses fonctions (motricité, sécrétions neuro-endocrines) et comportements (anxiété, dépression) (39).

4-2-1-1) La synthèse et la dégradation du GABA

Le GABA est synthétisé à partir de l'acide glutamique (un acide aminé exciteur), par l'acide glutamique décarboxylase (GAD). Après libération dans la fente synaptique le GABA, recapté dans la terminaison nerveuse par des transporteurs spécifiques, est réutilisable pour la neurotransmission.

Le GABA recapté par les cellules gliales est métabolisé par la GABA – alpha-oxoglutarate transaminase (GABA – T), puis, au travers d'une partie du cycle de Krebs (GABA Shunt), du GABA est synthétisé à nouveau. (39).

4-2-1-2) Les récepteurs GABAergiques

- Les récepteurs au GABA sont de deux types :

- **Récepteurs GABA_A :**

Excitation post-synaptique, l'inhibition résultante s'accompagne d'une augmentation de la conductance aux ions chlorures . Le GABA et le muscimol sont agonistes, la bicuculline antagoniste compétitif, la picrotoxine antagoniste non compétitif, les benzodiazépines et les barbituriques potentialisateurs. Il existe une relation remarquable entre les effets

pharmacologiques des benzodiazépines et les récepteurs GABA_A. Ces molécules majorent l'effet physiologique du GABA en se fixant préférentiellement sur un site accessoire du récepteur GABA_A, réalisant une modulation allostérique (35).

Ces récepteurs GABA_A se trouvent au niveau de nombreux neurones périphériques du système nerveux autonome où le GABA n'a plus de rôle de neuromédiation. Il est intéressant de constater alors l'absence d'effet potentialisateur des benzodiazépines.

Le clonage du récepteur GABA_A a été réalisé : la protéine réceptrice du récepteur GABA_A est un oligomère composé de plusieurs chaînes polypeptidiques ($\alpha, \beta, \gamma, \delta, \rho$), chacune de ces chaînes pouvant présenter des isoformes, d'où l'éclatement actuel des récepteurs GABA_A.

L'action des benzodiazépines nécessite la présence de l'unité γ , le GABA lui-même se fixant sur l'unité β .

- **Récepteurs GABA_B :**

Excitation pré-synaptique, l'inhibition résultante s'accompagne d'une augmentation de la conductance aux ions potassiques et d'une diminution de la conductance aux ions calciques. Le GABA et le baclofen sont agonistes. Le récepteur GABA_B, moins bien connu sur le plan moléculaire, est insensible aux ligands du GABA_A (1).

4-2-1-3) fonctionnement de la synapse GABAergique

La stimulation du neurone GABA-ergique entraîne comme pour tous les neuromédiateurs une libération massive de la molécule par le mécanisme calcium dépendant dans la fente synaptique. Une fois le GABA libéré, on observe (figure 2, page 12) :

- Une fixation au niveau du récepteur GABA post—synaptique avec formation d'AMPcyclique ;
- Une fixation au niveau d'un récepteur présynaptique ; ce site a pour rôle de régulariser la libération du GABA dans la synapse. Il s'agit d'un feed-back négatif ;
- Une diffusion en grande quantité hors de la symapse, l'activité inhibitrice va s'étendre à d'autres neurones situés dans son environnement (53).
- Enfin, le GABA est recapté dans la terminaison nerveuse par des transporteurs spécifiques, est réutilisable pour la neurotransmission (21).

Figure 2 : Schéma de la transmission gabaergique

4-2-1-4) Potentialisation de l'action du GABA par les BZD :

Les benzodiazépines augmentent la liaison du GABA à son récepteur par effet allostérique. Elles entraînent ainsi l'accroissement de l'entrée d'ions chlorures dans la cellule. Ceci correspondrait à une augmentation de la fréquence du canal chlore (36) ; contrairement aux barbituriques qui augmentent les effets inhibiteurs du GABA par un accroissement de temps d'ouverture du canal chlore.

Les benzodiazépines se fixeraient sur des sites spécifiques qui font partie inhérente du récepteur $GABA_A$ nommées oméga1 : ω_1 , provoquant la translocation d'une protéine fixé sur les membranes synaptiques : GABA moduline, ce dernier fonctionne comme un inhibiteur non compétitif de la fixation du GABA sur son récepteur spécifique, permettant ainsi une augmentation de la fixation du GABA sur son récepteur (45). Le récepteur aux benzodiazépines joue donc un rôle modulateur du récepteur $GABA_A$.

La fixation du GABA sur son récepteur entraîne l'activation et la transformation stéréo-chimique d'une protéine membranaire (l'ionophore). L'activation de celle-ci ouvre un pore ne laissant passer que l'ion chlorure suivant son gradient électrochimique.

Cette entrée massive d'ions chargés négativement produit une augmentation du potentiel du membrane et une hyperpolarisation de la membrane cellulaire, ce qui diminue la fréquence de décharge du neurone et par conséquence une diminution de l'excitabilité du neurone (figure 3 page 14).

Figure 3 : Mécanisme d'action des benzodiazépines.

4-3) Les ligands des récepteurs à benzodiazépines

4-3-1) Recherche de ligands endogènes :

La recherche de ligands endogènes du récepteur central à benzodiazépines a mené à la découverte du « Diazépam Binding Inhibitor » (DBI), une protéine endogène d'une centaine d'acides aminés. Le DBI, comme certaines bêta-carbolines exogènes, est un agoniste inverse, par opposition aux benzodiazépines « classiques », qui sont des agonistes. Les effets des agonistes inverses sont opposés à ceux des benzodiazépines : ils sont épiléptogènes, anxiogènes, hypermnésiants, et stimulent la contraction musculaire. Le DBI est par ailleurs un agoniste du récepteur périphérique à benzodiazépines (53)

4-3-2 Classification pharmacologique de ligands des récepteurs aux benzodiazépines :

On peut classer ces ligands selon leur actions sur les récepteurs GABAergiques et d'autres récepteurs. Les BZD et ses ligands peuvent être spécifiques ou non des sous-types de récepteurs GABA_A et peuvent agir à ce niveau comme des agonistes complets ou partiels. Par agoniste partiel s'étend la possibilité de déplacer un agoniste complet, donc d'avoir un effet antagoniste partiel. La combinaison de ces critères de classification est illustrée ci-dessous

4-3-2-1) Les agonistes complets non spécifiques du récepteur central à BZD

Ces agonistes se fixent sur les sous unités alpha₁, alpha₂, alpha₃. Le Diazépam (Valium^R) et les autres benzodiazépines dans le commerce appartiennent à cette classe.

4-3-2-2) Les agonistes complets spécifiques du récepteur central à BZD :

Comme le zolpidem (stilnox) qui se fixe sur les sous unités alpha₁ essentiellement .

4-3-2-3 Les agonistes partiels non spécifiques du récepteur central à BZD :

Comme le brétazénil qui se fixe sur les sous-unités alpha₁, alpha₂, alpha₃ et alpha₅ du récepteur à benzodiazépines.

4-3-2-4 Les agonistes partiels spécifiques du récepteur central à BZD :

Comme l'abécarnil qui est un agoniste partiel, spécifique des sous unités α_2 et α_5 du récepteur central à benzodiazépines.

4-3-2-5 Les agonistes inverses partiels du récepteur central

à BZD :

Comme les dérivés des bêta carbolines.

4-3-2-6 Les agonistes du récepteurs périphérique à benzodiazépines

(Récepteur MDRC)

Comme le FGIN-1-27 et le PK-11195 qui influencent à leur tour le récepteur $GABA_A$ en modifiant la stéroïdogénèse cérébrale.

4-3-2-7 Les antagonistes du récepteur central à benzodiazépines :

Ces molécules, dont le seul représentant commercialisé est le flumazénil (Anexate^R), se fixent sur toutes les sous-unités alpha. Il ne s'agit pas d'un anxiolytique. Le flumazénil bloque les effets des agonistes inverses, des agonistes complets et ceux des agonistes partiels du récepteur central à BZD(5).

V) PHARMACODYNAMIE DES BZD :

Les propriétés essentiels de ces molécules reposent sur leurs effets :

- anxiolytiques et désinhibiteurs
- anticonvulsivants
- myorelaxants
- sédatifs.

Les diverses benzodiazépines possèdent à des degrés variables ces propriétés, ceci étant fonction en particulier de leur caractéristiques pharmacocinétiques propres. C'est ainsi que certaines molécules seront

utilisées essentiellement comme anxiolytiques, d'autres comme sédatifs hypnotiques d'autres encore comme anticonvulsivants (49).

5-1) L'Action anxiolytique :

Elle diminue les manifestations anxieuses par la suppression des réponses émotionnelles psychiques et somatiques (variation de la tension artérielle et du rythme cardiaque).

5-2) L'Action sédativ

Elle limite les manifestations d'excitation psychomotrice.

5-3) Effet hypnotique

Il ne se manifeste qu'à partir d'une certaine dose variable selon la puissance des composés. Il induit le sommeil par différents effets (41) :

- diminution du temps de latence du sommeil ou temps d'endormissement,
- augmentation de la durée totale du sommeil avec surtout une forte augmentation du sommeil lent de stade 2,
- L'anxiolyse et la myorelaxation qu'elles induisent favorisent l'endormissement,
- Diminution du nombre et la durée des éveils nocturnes,
- Réduction du temps de sommeil lent profond (sommeil réparateur). - Diminution de sommeil paradoxal (période de reprogrammation de l'individu, de fixation des connaissances, de sécrétions d'hormones, de synthèse protéique....)

5-4) L'Action myorelaxante :

Elle s'observe avec des posologies importantes (17).

5-5) L'Action anticonvulsivante :

Un déficit central de la transmission GABA-ergique se révèle souvent induire des crises d'épilepsie et les substances facilitant cette transmission s'avèrent donc manifester des propriétés anticonvulsivantes, faisant l'objet d'applications cliniques soulignant l'intérêt du clobazam (urbany1) (23).

5-6) Effet amnésiant :

C'est un effet indésirable se traduisant par de possibles pertes de mémoire. La lipophilie des BZD intervient dans la rapidité de l'apparition de l'amnésie, cette dernière est liée à un pic plasmatique précoce (T_{max} court) et à une pénétration cérébrale rapide, indépendante de la demi-vie du produit. La prise d'alcool et d'autres psychotropes accentue les effets amnésiants qui sont réversibles sous flumazénil, antagoniste des récepteurs aux benzodiazépines (43).

5-7) Effet orexigène :

Peu important, il entraîne une augmentation de l'appétit.

VI) CARACTERISTIQUES PHARMACOCINETIQUES DES BENZODIAZEPINES : (TABLEAU II , PAGE 20).

Les caractéristiques cinétiques des benzodiazépines présentent de nombreux points communs. Il s'agit de substances dont la résorption orale est satisfaisante, qui sont fortement catabolisées au niveau hépatique et éliminées par voie urinaire.

La principale différence cinétique entre les composés est le délai d'action dépendant de la lipophilie de la molécule.

6 -1) Résorption

La forte lipophilie des benzodiazépines leur permet de bien diffuser à travers les parois membranaires, hémato-méningée notamment, mais aussi foétale et hépatique.

* **Voie orale** : L'absorption des BZD est presque toujours complète. Elle est très rapide avec un pic plasmatique obtenu chez l'adulte entre 0,6 et 4 heures après l'ingestion. Ce pic est plus précoce chez les enfants, plus tardif chez les sujets âgés. Il est aussi plus précoce si la benzodiazépine a été donnée en solution.

* **Voie intramusculaire (IM)** : plus rapidement absorbé per os que par voie IM, le diazépam ne devrait pas être administré par cette dernière voie, en raison d'une absorption erratique et incomplète. Si une injection IM s'avère indispensable, le site d'injection idéal est le muscle deltoïde (14). Seul le lorazépam est rapidement et complètement absorbé par voie IM.

* **Voie intraveineuse (IV)** : Elle est immédiate après injection intraveineuse, mais cette voie d'administration irrite les parois veineuses et entraîne un effet dépressur respiratoire contre-indiquant les intraveineuses rapides en dehors de l'anesthésiologie (2).

* **Voie rectale** : aucune différence significative de la cinétique d'absorption n'a été mise en évidence entre la forme rectale liquide et celle solide. Chez l'enfant, une solution rectale permet d'atteindre en 20 à 30 minutes une concentration plasmatique intéressante.

6-2) Distribution

La distribution des BZD se fait généralement en une phase, mais certains composés comme le flunitrazépam (rohypnol, hypnotique) sont distribués en deux phases successives, l'une rapide, l'autre lente.

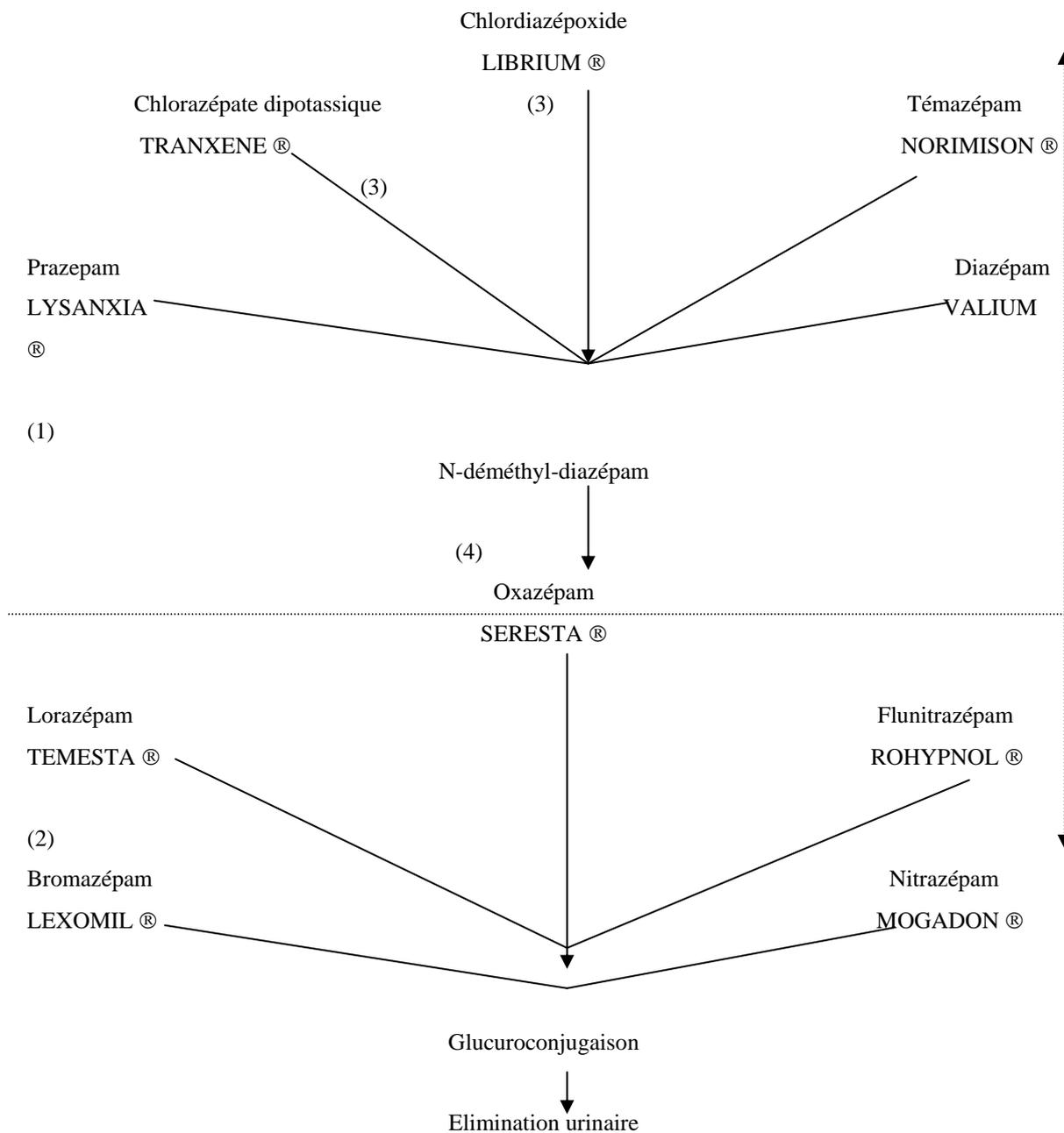
La liaison aux protéines plasmatiques est généralement importante (supérieure à 90%, essentiellement sur l'albumine) et semble peu modifiée lorsque les taux sériques augmentent ou lorsque la protéinémie diminue car le volume apparent de distribution est élevé (30).

Tableau II : Principales caractéristiques pharmacocinétiques des benzodiazépines

DCI	Spécialité	Vitesse d'absorption	Distribution		Elimination	Métabolite	
		T. Max : h	Liaison(%)	VD kg-1	T ½ : h	Actifs	T ½ : h
Chlordiazépoxyde	Librax	5	94—97	0.26-0.58	6-28	Nordiazépam	30-90
Diazépam	Valium Diazépam ratiopharm Novazam	0,5-1,5	96-98	0.95-2	15-60	Nordiazépam	30-90
Clorazépate	Tranxène/ Noctran	0,5-1,5	97	0.93-1.27	2	Nordiazépam	30-90
Prazépam	Lysanxia	2,5-6			43-65	Nordiazépam	
Clobazam	Urbanyl	1-4	87-90	0.87-1.37	11-31	Norclobazam	36-40
Clonazépam	Rivotril	3-12		1.8-4.4	19-40		
Flunitrazépam	Rohypnol/ Noriel	1-1,5	78-80	2.8	15-30		
Nitrazépam	Mogadon	2	86-87	1.5-2.76	18-30		
Lorazépam	Témestra	1-2	85	0.7-1	10-20		
Oxazépam	Sérestra	2-4	87-90	0.6	5-10		
Estazolam	Nuctalon	1-1,5			18		
Triazolam	Halcion	0,5-1	89	0.79-1.30	3-4	Hydroxytgriazolam	3-10
Témazépam	Normison	0,5-1,4	96	1.4	5-8	Oxazépam	5-10
Midazolam	Hypnovel	0,1-1	98	0.90-1.30	2-4	Hydroxytgriazolam	1.5+0,5
Alprazolam	Xanax	0,7-2,1	70	1.02-1.20	7-18	Hydroxytgriazolam	
Loprazolam	Havlane	0,5-5,5	80		3.3-14.8		
Bromazépam	Lexomil	1-4	70		18-20	3 hydroxybromazépam	Très rapide
Loflazépate d'éthyle	Victan	1,5			77	Fluoro-clorazépate Fluoro-N-déméthyl diazépam	30-90
Tofisopam	Sériel	2			8		
Clotlazépam	Vératran	0,5-1,5	98	3.5	4		
Nordazépam	Nordaz	1,5	97		65	Oxazépam	
Lormétazépam	Noctamide	2-3	85		10		

6-3) Métabolisme

La plupart des molécules –sauf les 1-4 benzodiazépines (oxazépam, lorazépam, témazépam) qui sont déjà hydroxylées en position 3 et directement glucuroconjuguées- subissent des réactions de déméthylation et/ou d'hydroxylation au niveau hépatique ; les métabolites obtenus sont soit inactifs, soit plus actifs que la molécule mère (figure 4, page 21)



(1) Formation de métabolites actifs; (2) Absence de métabolites actifs; (3) N-déméthylation ou N-déalkylation, (4) Hydroxylation

Figure 4 : Schéma de la biotransformation de certaines benzodiazépines

Les différentes étapes métaboliques se déroulent à des vitesses très différentes. Il est possible de diviser les benzodiazépines en trois groupes en fonction de leurs biotransformations :

- **groupe 1** : Celles qui ne se transforment pas en métabolites actifs et ont leur activité propre, leur demi-vie est courte excepté le Flunitrazépam et le Nitrazépam dont les demi-vies sont supérieures à 20 H.

- **groupe 2** : Les médicaments qui ne sont pas actifs par eux-mêmes (prodrogues) et qui donnent des métabolites actifs.

Nous avons le cas du prazépam qui donne le déméthyl diazépam qui a une durée de vie d'environ 70H ;

- **groupe 3** : Les produits qui sont actifs par eux-mêmes (Diazépam) mais se métabolisent aussi en déméthyl diazépam ou dans le cas du clobazam en déméthylclobazam qui sont les métabolites actifs.

6-4) Elimination

Elle est essentiellement urinaire : après glucurono-conjugaison, les métabolites deviennent hydrosolubles et sont excrétés par filtration glomérulaire. Une partie beaucoup plus faible est éliminée par les fécès, ce qui implique une excrétion par voie biliaire. Certaines BZD sont excrétés par voie lactée, notamment les médicaments liposolubles.

6-5) Autres causes de variation des paramètres pharmacocinétiques :

- **l'âge** : -Chez les personnes âgées, il est fréquent de noter un ralentissement de l'absorption digestif et de l'excrétion rénale
 - Chez les nouveau-nés, la biotransformation est perturbée et la filtration glomérulaire est très faible en raison de l'immaturation du parenchyme hépatique.

- **l'ethnie** : le polymorphisme génétique des individus permet d'expliquer certaines variations lors du métabolisme.

- **les interactions médicamenteuses** :

- Les antiacides et l'imipramine entraînent une diminution de la forme non ionisée des BZD donc retarde l'absorption de ces derniers.

- La cimétidine, l'érythromycine et de nouveaux antidépresseurs sérotoninergiques (fluoxétine, fluvoxanine) entraînent une diminution de la biotransformation de toutes les BZD métabolisées par inhibition enzymatique (34, 40, 56).

- **Les pathologies associées** :

Il existe une hypoalbuminémie au cours de l'insuffisance rénale responsable d'une augmentation de la fraction libre des BZD susceptible de franchir la barrière hémato-cérébrale (52).

VII) INDICATIONS THERAPEUTIQUES DES BZD :

Toutes les BZD possèdent, en fait les mêmes propriétés pharmacologiques, mais d'un point de vue thérapeutique, elles ont été différenciées les uns des autres selon la prédominance clinique d'un ou de plusieurs de leurs effets.

7-1) L'Anxiété

Jusqu'en 1987, les indications des BZD inscrites dans le Vidal® étaient très vagues : « L'anxiété sous toutes ses formes ».

A l'heure actuelle les meilleures indications des BZD dans les troubles anxieux sont (26) :

- le trouble panique avec agoraphobie,
- le trouble panique sans agoraphobie,

- l'agoraphobie sans antécédents de trouble panique,
- la phobie sociale,
- la phobie simple (spécifique)
- le trouble anxieux non spécifié,
- le trouble obsessionnel-compulsif,
- l'état de stress post-traumatique (trouble)
- les situations de crise à pronostic vital (infarctus de myocarde).

En ce qui concerne les troubles paniques et l'agoraphobie, les traitements médicamenteux à base de BZD sont efficaces. Mais leur efficacité disparaît à l'arrêt du traitement.

7-2) Les troubles du sommeil :

Les BZD sont indiqués pour les patients souffrant de troubles du sommeil qui se plaignent :

- d'avoir du mal à s'endormir ou de se réveiller pendant la nuit,
- d'avoir un sommeil agité, superficiel, non récupérateur,
- d'avoir une durée de sommeil insuffisante,
- de perdre le contrôle du sommeil, de ne plus pouvoir dormir.

Les BZD sont rapidement efficaces et bien tolérés. En revanche, leur utilisation prolongée peut modifier la structure du sommeil, diminuer les performances et peut rendre dépendant.

7-3) Epilepsie

Les indications principales sont représentées par certains cas de « petit mal », de myoclonies et d'autres formes d'épilepsie chez l'enfant. Les BZD

sont utilisées par voie veineuse ou rectale pour le traitement des états de mal, par voie orale pour le traitement des épilepsies rebelles.

Le diazepam, par voie parentérale, avec une seringue spéciale est le médicament de choix pour traiter en urgence les convulsions fébriles de l'enfant et du nourrisson (7) .

7-4) Indications dues aux propriétés myorelaxantes :

* **Neurologie** : contractions neurologiques, spasticité post-traumatique, spasticité tumorale du SNC, hémiplégie

* **Obstétricité** : le diazepam facilite le travail lors de l'accouchement et normalise les contractions utérines. Mais cette indication doit mettre en balance les effets obtenus et les conséquences qu'il peut avoir sur le fœtus : hypotonie musculaire, dépression respiratoire, hypothermie, asphyxie, surtout si les BZD ont été utilisées pendant la grossesse.

VIII) EFFETS SECONDAIRES ET CONTRE-INDICATIONS DES BZD

8-1) Effets secondaires

Les effets secondaires des BZD (46) et molécules apparentées dépendent de la dose ingérée et de la sensibilité de l'individu. Ils apparaissent généralement assez tôt au cours de la prise de BZD. Les accidents graves, notamment lors d'intoxications aiguës pures aux BZD, sont rares d'autant qu'il existe un antidote : le flumazénil (Anexate^R).

8-1-1) Effets secondaires liés aux propriétés thérapeutiques :

- Somnolence résiduelle
- Diminution des performances psychomotrices

- Amnésie antérograde
- Comportements paradoxaux
- Phénomènes de rebond (21).

8-1-2) Effets secondaires somatiques

8-1-2-1) Effets susceptibles d'avoir une incidence clinique :

- Dépression respiratoire
- Réactions allergiques et phénomènes de photosensibilisation
- Thrombophlébites
- Troubles cardiovasculaires

8-1-2-2) Effets rares ou mineurs :

- Céphalées bénignes et vertiges
- Troubles sexuels, souvent méconnus car non évoqués par les patients ; troubles du cycle ovarien.
- Troubles d'appétit avec anorexie ou boulimie
- Tremblements fins des extrémités

8-1-3) Le sevrage et la soumission chimique

- ❖ Le traitement chronique par les BZD provoque une désensibilisation gabaergique. L'arrêt brutal de la prise de BZD entraîne ainsi une réduction importante de l'inhibition gabaergique qui se manifeste par une hyperexcitabilité du SNC conduisant ainsi à des troubles fonctionnels (syndrome de sevrage). Les signes de sevrage apparaissent après une phase de latence de 3 à 10 jours. Le tableau clinique est variable (tableau 3, page 27).

Tableau 3 : Symptômes de sevrage

Très fréquents	Classiques	Rares
Anxiété	Nausée	Psychose
Insomnie	Coryza	Convulsions

Excitation	Transpiration	Acouphènes persistants
Agitation	Apathie	Confusion
Irritabilité	Hyperacousie	Délire paranoïde
Tension musculaire	Douleurs Dépression Vision floue Cauchemars Hyper-réflexie Ataxie Illusions perceptives	Hallucinations.

Ils associent toujours des troubles du sommeil (insomnie, cauchemars) à une majoration de l'anxiété, et durent de 8 à 10 jours (24).

❖ La soumission chimique est un mode nouveau d'agression, souvent méconnu du milieu médical et du grand public. Les BZD sont administrés à l'insu de la victime, la rendant vulnérable. Lagier (29). décrit deux tableaux cliniques possibles :

- Les victimes endormies (sédation, troubles de la conscience...) autorisant vols et agressions sexuelles,

- Les victimes actives, conscientes mais commettant des actes contre leur volonté propre, sous le contrôle de l'agresseur (vols, signatures chèques...).

Le triazolam (Halcion^R) et le flunitrazepam (Rohypnol^R) sont mis en cause dans des cas de soumission chimique .

8-2) Contre- Indications des benzodiazépines :

8-2-1) Contre- Indications absolues :

- L'hypersensibilité à l'un des composants,
- Myasthénie

- Insuffisance hépatique sévère,
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Syndrome d'apnée du sommeil,
- Enfants moins de 15 ans (flunitrazépam, triazolam).

8-2-2) Contre- indications relatives :

- Le sujet âgé,
- La femme en premier trimestre de grossesse,
- La femme allaitante,
- Enfants de moins de 15 ans (témazépam, lormétazépam).

IX) PRECAUTIONS D'EMPLOI ET INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES DES BZD

9-1) Précautions d' emploi :

- Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption même progressive. Le patient doit aussi être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

- Chez l'enfant et l'adolescent : la prise en charge psychothérapeutique est préférable au traitement médicamenteux.

- Chez le sujet âgé : le vieillissement s'accompagne de modifications physiologiques à l'origine d'une perturbation des propriétés

pharmacocinétiques des médicaments. Il convient de diviser la posologie de BZD par 2 ou 3.

Les composés à demi-vie longue ne seront administrés qu'une fois par jour, et ceux à demi-vie courte 2 à 3 fois par jour.

- chez l'insuffisant hépatique : les conséquences d'une insuffisance hépatique sur la cinétique d'un médicament varie selon la molécule (son type de métabolisme hépatique, son volume de distribution...). Il est conseillé de prescrire des médicaments ne subissant pas de catabolisme hépatique (lorazépam, oxazépam) et de réduire les posologies (demi-dose) des BZD et ses analogues.

- Chez l'insuffisant respiratoire : il convient de prendre en compte l'effet dépresseur de BZD à très fortes doses.

L'utilisation des BZD est contre-indiquée, il faut privilégier alors le recours aux antihistaminiques et aux analogues aux BZD.

- Chez la femme enceinte ou allaitante : la prescription de BZD est contre-indiquée pendant le premier et le dernier trimestre de la grossesse lorsque le rapport bénéfice/risque n'est pas favorable. Compte tenu du passage placentaire et dans le lait maternel, la prise de BZD pendant le premier et le dernier trimestre de la grossesse est déconseillée.

En pratique clinique, il est possible d'administrer certaines BZD lors du travail. Chez les femmes enceintes toxicomanes, il est intéressant d'administrer des anxiolytiques pour leur permettre de mieux supporter le sevrage de leurs drogues.

- D'une manière générale, les BZD possèdent un effet sédatif gênant, conduisant à certaines précautions chez les conducteurs de véhicules et dans

l'utilisation de machine. La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances médicamenteuses.

9-2) Interactions médicamenteuses :

Les BZD, par leur activité inhibitrice non spécifique au niveau du système nerveux central, ont de nombreuses interactions avec les autres médicaments dont l'efficacité est liée à des modifications au niveau cérébral. Il s'agit d'associations médicamenteuses déconseillées ou à prendre en compte (55). (Tableau IV page 30)

Tableau n°4 : Interactions médicamenteuses des BZD

	Médicaments	Mécanisme, remarque et conseils
BZD	Alcool	Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des BZD et altération de la vigilance. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.
BZD	Morphine et opiacés	Prolongation du sommeil
BZD	Amphétamines	Augmentent la gravité de l'intoxication aiguë
BZD	Barbituriques	Potentialisation des effets
	Hypnotiques	Potentialisation des effets
	Antidépresseurs	Interactions variables, les BZD pourraient antagoniser l'activité sérotoninergique des antidépresseurs.
	Neuroleptiques	Prolongation des effets des neuroleptiques
	Carbamates	Potentialisation des effets
	Clozapine	Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et / ou cardiaque
BZD anxiolytique	Clozapine	Majoration de la dépression du système nerveux central
BZD	Buprénorphine	Risque de dépression respiratoire

X) PRESCRIPTION DES BENZODIAZEPINES

10-1) Détermination de la posologie optimale :

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 COL (10) de proposer une grille posologique (tableau V page 31).

**Tableau 5 : Grille posologique de benzodiazépine
En fonction du poids et de la sévérité de l'anxiété**

Poids	40 - 60 Kg	60 - 80 kg	+ de 80 Kg
Anxiété			
Faible	1* + 1	1 + 2	1 + 3
Moyenne	2 + 1	2 + 2	2 + 3
Forte	3 + 1	3 + 2	3 + 3
* = Chaque unité correspond à 0,5 mg de Lorazépam ou 5 mg de Prazépam			

Les équivalences des doses permettent d'extrapoler ces propositions pour les autres molécules (tableau VI page 32).

Tableau 6 : Equivalences posologiques des diverses benzodiazépines

Nom chimique	Nom commercial	Milligrammes
Alprazolam	Xanax	0,375
Bromazépam	Lexomil	3
Triazolam	Halcion	0,25
Lorazepam	Temesta	1
Clorazepate	Tranxène	15
Chlordiazépoxyde	Librium	15
Clobazam	Urbanyl	20
Diazepam	Valium	5
Loflazepate d'éthyl	Victan	2
Prazépam	Lysanxia	20
Témazépam	Normisson	10
Oxazépam	Seresta	10
Nitrazépam	Mogadon	2,5
Loprazolam	Havlane	1
Flunitrazépam	Rohypnol	0,5

Dans la pratique, la posologie optimale 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.

10 -2) Détermination de la fréquence des prises :

La fréquence des prises dépend de plusieurs facteurs :

→ **la demi-vie du produit** : on choisira une fréquence d'une fois par jour pour les demi-vies longues, et de 2 à 3 fois par jour pour les demi-vies plus courtes.

→ **L'effet recherché** : l'hypnotique est prescrit en une fois et l'anxiolytique en 1 à 3 fois par jour.

→ **La vitesse de résorption** : les BZD à vitesse de résorption rapide sont indiquées pour les traitements itératifs, par exemple au cours des attaques de panique.

On préférera la prescription initiale d'une dose unique à la recherche d'effet idiosyncrasique, plutôt que la prescription des doses croissantes. En effet, la plus grande rapidité d'apparition des effets indésirables des BZD sur l'effet anxiolytique n'est pas prouvée, et de plus, fait perdre plusieurs jours avant d'obtenir la posologie optimale (21).

10-3) Détermination de la durée de prescription :

Lorsque un traitement par une benzodiazépine est initié, le médecin doit soutenir l'idée d'une cure qui ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines y compris la période de réduction de la posologie. La posologie pouvant être flexible d'un jour à l'autre et l'administration si possible ponctuelle en fonction de la symptomatologie anxieuse.

- Dans l'anxiété réactionnelle, il faut un traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses ou de l'anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse. La durée du traitement est de 4 à 12 semaines, y compris la période de diminution de la posologie.

- Dans l'anxiété généralisée : traitement au long cours après avis d'un spécialiste.
- En cas de crise d'angoisse : traitement bref.
- Lors de sevrage alcoolique : traitement de 3 à 6 semaines entourant le sevrage.
- Après utilisation prolongée, l'arrêt du traitement doit être progressif avec décroissance de la posologie sur plusieurs semaines.

DEUXIEME PARTIE

TRAVAIL PERSONNEL

Les benzodiazépines, anxiolytiques ou hypno-inductrices, sont les psychotropes les plus fréquemment prescrits, en particulier en médecine de premier recours, leur succès s'explique par leur simplicité d'emploi, leur efficacité, le faible risque léthal en cas d'abus suicidaire et, contrairement à ce qu'on observe pour les antidépresseurs et surtout les neuroleptiques, la forte demande des patients eux-mêmes.

Pourtant, ces dernières années, la prescription est devenue de plus en plus délicate, en raison du risque de dépendance, des recommandations et des réglementations officielles, mais aussi de la demande des patients.

Pour mieux connaître les réalités de cette consommation massive, l'étude des prescriptions délivrées quotidiennement dans les pharmacies d'officine constitue une approche intéressante.

Une enquête prospective a été menée auprès d'un réseau de vingt quatre pharmacies issues d'un échantillon représentatif de la ville de Fès.

Nous allons dans un premier temps, donner le matériel et les méthodes d'études avant de livrer les résultats, suivi de la discussion et de terminer par une conclusion générale.

I- MATERIEL ET METHODES

1- 1) Présentation de la zone d'étude

Présentation de la Région de Fès (mis à jour le 24/01/2003)

1-1-1) RELIEF

Le territoire régional est d'une superficie de 7400 km².

Il est constitué de :

- 4/5 de zones montagneuses
- 1/5 de plaines

1-1-2) DECOUPAGE ADMINISTRATIF

La Région de Fès est constituée de :

- 5 préfectures :
 - Fès-Médina
 - Fès Jdid Dar- dbibagh
 - Zouagha My Yacoub
 - Sèfrou
 - Boulemane
- 8 Cercles
- 15 Communes urbaines
- 48 Communes rurales

1-1-3) LE RESEAU ROUTIER

Le territoire de la Région est traversée par :

- La R.P. (Fès- Casa)
- La R.P. (Fès- Taza)
- La R.P. (Fès- oujda)
- La Route secondaire reliant Fès- Imouzzer

R.P. : route principale

1-1-4-) LES PRINCIPALES RESSOURCES DE LA REGION

- L'agriculture
- L'élevage
- Le tourisme
- L'artisanat
- L'industrie de transformation d'emballage, textile et de conditionnement

1-1-5-) POPULATION

Année : 2003

- Population totale : 1.483.000
- Population urbaine : 1.317.000
- Population rurale : 411.000

1-1-6-) SITUATION SANITAIRE**Couverture sanitaire****En milieu rural :***** Stratégie fixe**

- Centres de santé ruraux : 38
- Dispensaires ruraux : 30
- Maisons d'accouchement : 06

*** Stratégie mobile**

- Equipes mobiles : 11
- Infirmiers itinérants : 42
-

En milieu urbain :

- Hôpital général : 04
- Centre de Référence : 03
- Centre de diagnostic polyvalent : 06
- Laboratoire d'épidémiologie : 03
- Laboratoire de diagnostic : 01
- Centres de santé urbains : 14
- Maisons d'accouchement urbaines : 06

1-1-7-) PERSONNEL DE SANTE : (situation du 31/12/1999)**1-1-7-1-) Personnel médical :**

Spécialité	Nombre
ANATOMIE PATHOLOGIE	05
ANESTHESIE REANIMATION	15
BIOLOGIE	20
CARDIOLOGIE	10
CHIRURGIE GENERALE	12
CHURURGIE INFANTILE	03
DERMATOLOGIE	12
ENDOCRINOLOGIE	05
GASTRO- ENTEROLOGIE	14
GYNECO- OBSTETRIQUE	33
MEDECINE DE TRAVAIL	03
MEDECINE INTERNE	05
NEPHROLOGIE	14
NEURO- CHIRURGIE	04
NEUROLOGIE	10
OPHTALMOLOGIE	17
ORL	17
PEDIATRIE	29
PNEUMOLOGIE	10
PSYCHIATRIE	09
RADIOLOGIE	06
REANIMATION MEDICALE	09
SANTE PUBLIQUE	08
TRAUMATO- ORTHOPEDIE	06

RHUMATOLOGIE	09
UROLOGIE	07
CHURURGIE DENTAIRE	111
TOTAL	403

1-1-7-2) Personnel Infirmier

Grade	Nombre
ASB	707
ASDE	140
ASDES	568
TOTAL	1415

1-1-7-3) Personnel de Service :

Grade	Nombre
AGENTS PUBLICS	75
AGENTS DE SERVICE	242
ATP	69
TOTAL	386

ASB : adjoint de santé breveté

ASDE : adjoint de santé diplômé d'état

ASDES : adjoint de santé diplômé d'état spécialiste

ATP : agent temporaire permanent

1-2) Méthode d'étude

Notre étude prospective a été réalisée dans vingt quatre officines de pharmacie qui avaient accepté de participer à l'étude. Pour chaque patient en possession d'une prescription présentée contenant au moins une benzodiazépine et acceptant de répondre aux questions, une « fiche patient » nominative (annexe n°1) était remplie par le pharmacien au cours d'un bref entretien avec le malade concerné. L'étude s'est étendu sur une période de 4 mois, allant de janvier à Avril 2003.

II- RESULTATS

L'analyse porte sur 378 fiches remplies, soit une moyenne de près de 17 personnes interrogées par pharmacie participante. Le nombre moyen de malades interrogés par pharmacie variait peu, par rapport à la taille de la commune ou le département d'implantation des pharmacies.

1- Données sur la population étudiée

1-1) Sexe

La fréquence d'utilisation des benzodiazépines variait en fonction du sexe avec 69,58% pour les femmes et 30,42 % pour les hommes (tableau 7)

Tableau 7 : Utilisation des benzodiazépines selon le sexe

Sexe	Fréquence
Masculin	115
Féminin	263
Total	378

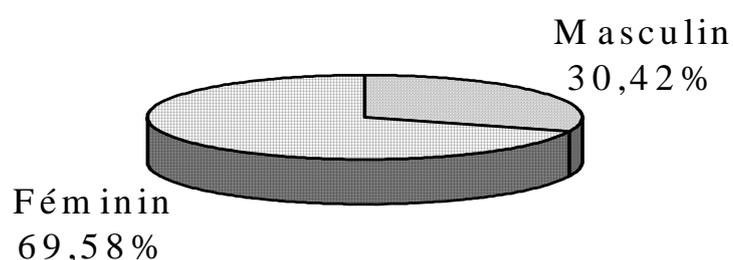


Figure 5 : Utilisation des benzodiazépines selon le sexe

1-2) Age

Les résultats de l'enquête nous ont montré que la classe d'âge la plus consommatrice de benzodiazépines était celle de 36-55 ans avec près de la moitié des malades (47 pour cent) (tableau 8, Fig 6)

Chez les moins de 35 ans, qui représentaient 23 pour cent des malades interrogés, la répartition homme/femme était équilibrée (Sex ratio : 0,92).

Tableau 8 : Répartition des patients selon l'âge (n=357)

Tranche d'âge \ Sexe	Sexe		Total (%)
	Féminin (%)	Masculin (%)	
20 – 35 ans	12	11	23
36 – 55 ans	34	13	47
56 – 70 ans	23	7	30

Pourcentage

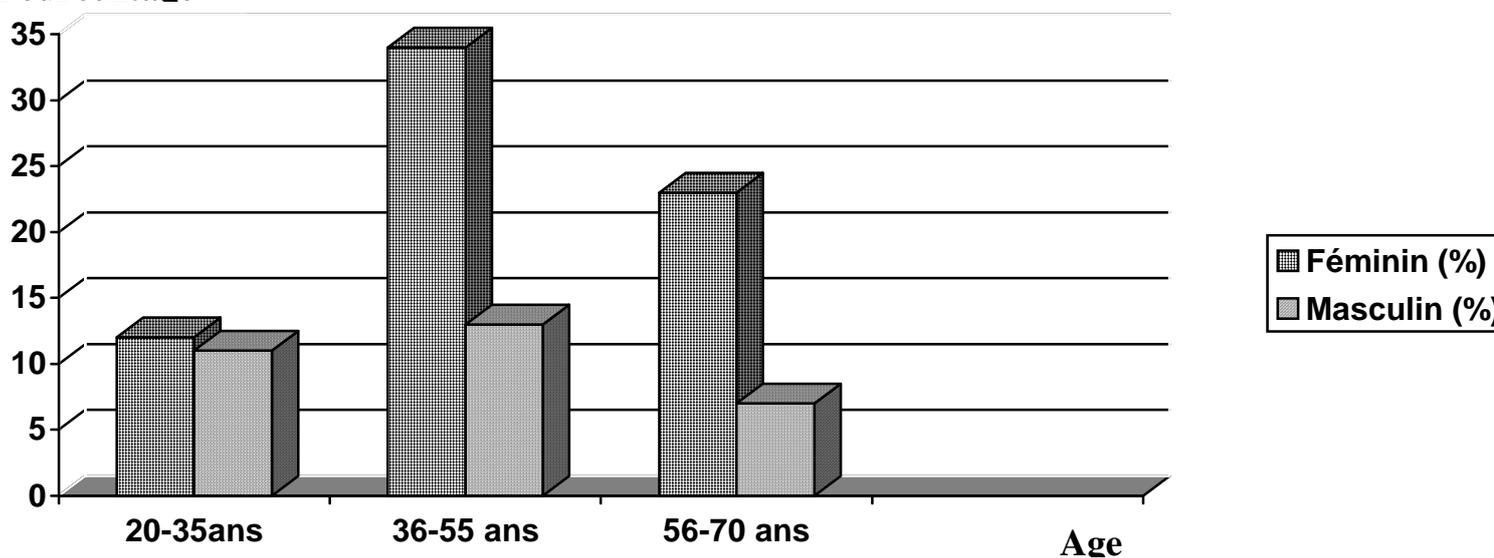


Figure 6 : Répartition des patients selon l'âge (n=357)

1-3) Statut marital

Les résultats de l'enquête montrent que les consommateurs sont le plus souvent des personnes mariées avec 72,75% des patients qui sont mariées ou ayant une famille dont 52,62% étaient de sexe féminin tandis que les personnes célibataires étaient représentées par 27,25% dont 17% étaient des femmes (tableau 9)

Tableau 9 : Répartition de la Population selon le statut marital

Sexe	Féminin	Masculin	Pourcentage
Statut Marital	(%)	(%)	(%)
- mariées ou ayant une famille	52,62	20,13	72,75
- Célibataires	17	10,25	27,25

Pourcentage

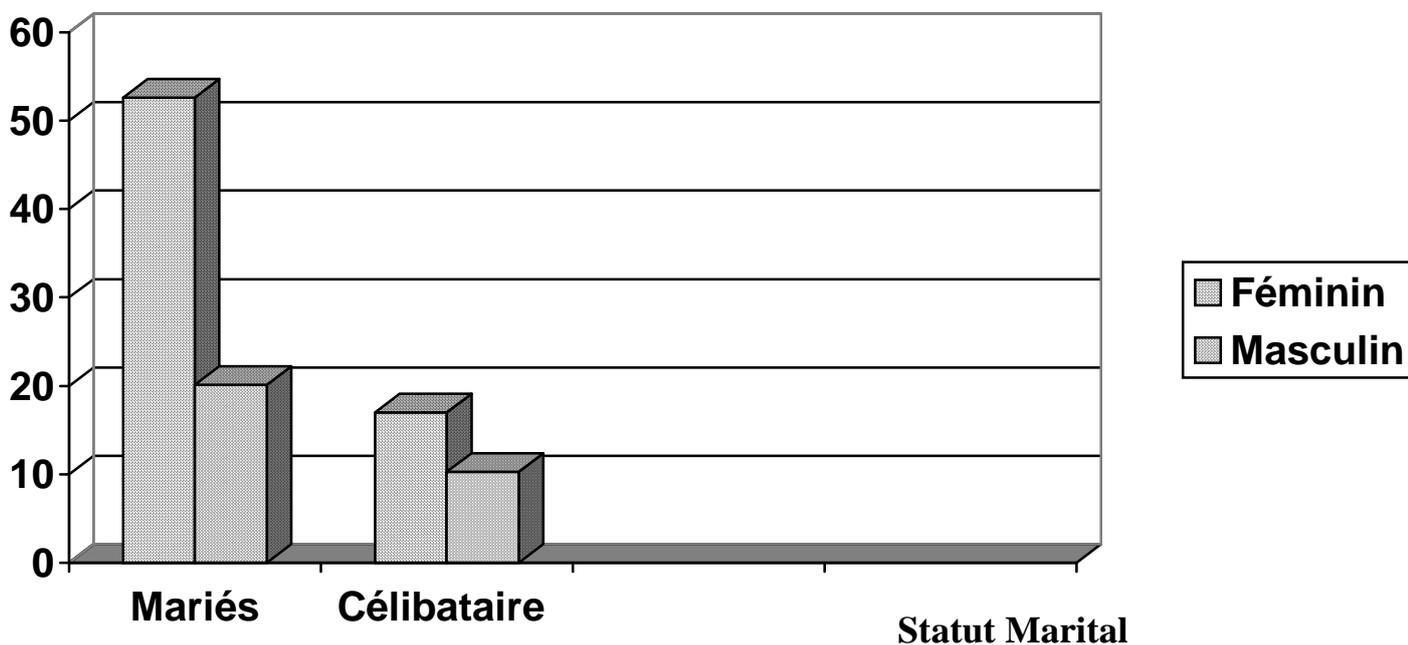


Figure 7 : Répartition de la population selon le statut marital

1.4-) Statut Professionnel

Les chômeurs, les commerçants et les agriculteurs sont majoritaires avec respectivement 39,41% ; 21,42 % et 19,60% (Tableau 10)

Tableau 10 : Répartition des patients selon leur activité quotidienne

Activités	Fréquence	Pourcentage (%)
Etudiants	44	11,64
Enseignants	30	7,93
Commerçants	81	21,42
Chômeurs	149	39,41
Agriculteurs	74	19,60
TOTAL	378	100

2- DIFFERENTS TYPES DE PRESCRIPTEURS

Les médecins spécialistes constituent le plus grand nombre de prescripteurs des benzodiazépines.

En effet 251 prescriptions, soit 66,4% étaient le fait de médecins spécialistes (les psychiatres, les neurologues, les gynécologues et les ORL étaient responsables avec respectivement 26,7% - 23,3% - 11% et 5,4% alors que les médecins généralistes ont assuré 33,6% des prescriptions. Aucune prescription provenant des chirurgiens dentistes n' été notée (Figure 8)

Tableau 11 : Répartition des ordonnances en fonction de la qualité du prescripteur

Qualité du Prescripteur	Pourcentage de Prescription
Généralistes	33,6 %
Psychiatres	26,7 %
Neurologues	23,3 %
Gynécologues	11 %
ORL	5,4 %
Dentistes	0 %
TOTAL	100%

Pourcentage

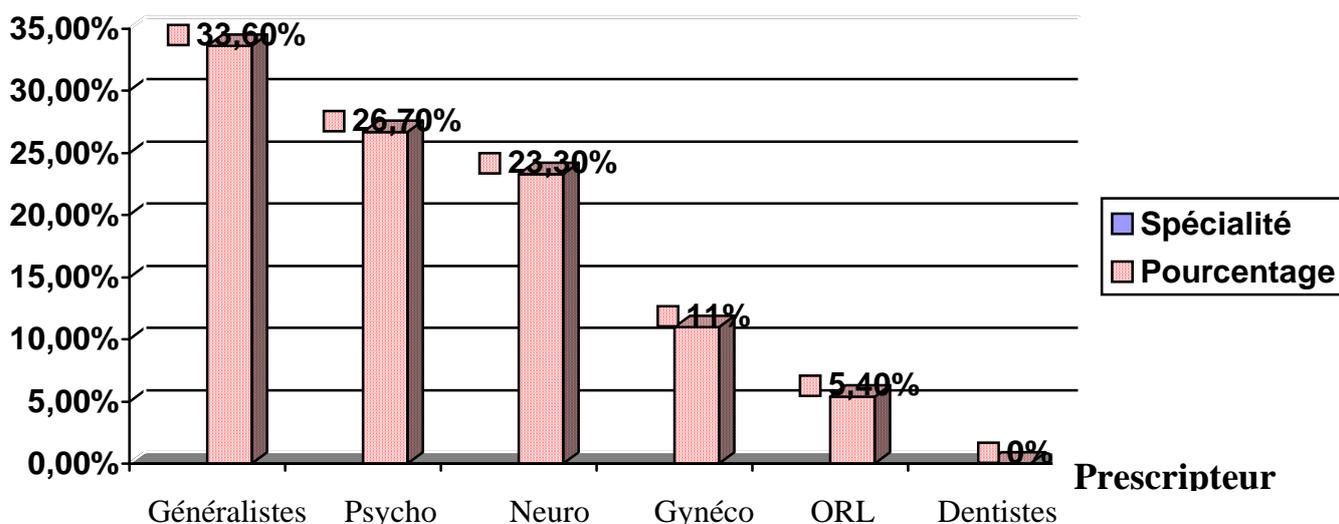


Figure 8 : Répartition des ordonnances en fonction de la qualité du prescripteur

3- DURÉE DE LA CONSOMMATION DES BZD

Les benzodiazépines prescrites ont été utilisées depuis plus d'un an par 39,69% des patients sans compter 15 réponses imprécises de type « plusieurs années », 25,13% depuis 3 mois à un an alors que seulement 12,17 % des patients en étaient à leur première utilisation (Tableau 12).

Tableau 12 : Durée d'utilisation des BZD par les patients.

Durée	Fréquence	Pourcentage (%)
Réponses imprécises	15	3,97
1 ^{er} prescription	46	12,17
[1-2 mois[22	5,82
[2-3 mois[50	13,22
[3 mois- 1 an[95	25,13
1ans – 5 ans	128	33,86
6 à 10 ans	22	5,83
Total	378	100

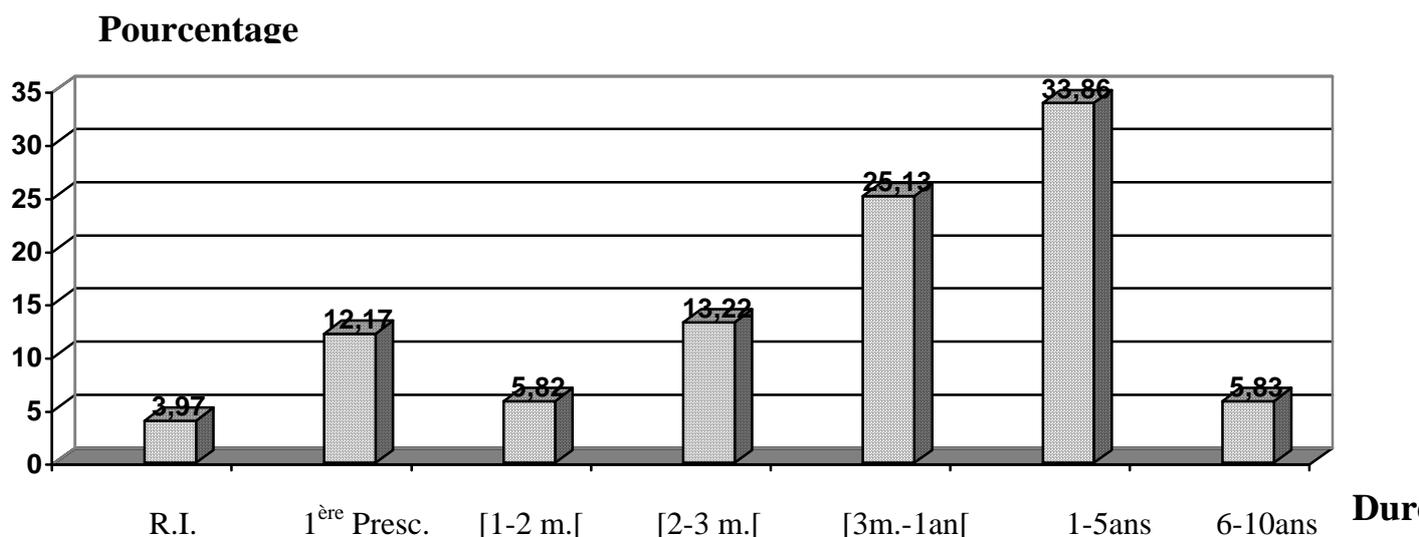


Figure 9 : Durée d'utilisation des BZD par les patients.

4- ACCESSIBILITÉ FINANCIERE DES BZD

Dans la majorité des cas, les benzodiazépines étaient accessibles financièrement puisque 33,86% des patients ont trouvé les benzodiazépines comme assez accessibles ; 27,24% comme très accessibles et 15,07 % comme tout à fait accessibles (tableau 13).

Tableau 13 : Accessibilité financière des BZD

Accessibilité financière	Fréquence	Pourcentage %
Pas accessible	28	7,43
Pas assez accessible	62	16,40
Assez accessible	128	33,86
Très accessible	103	27,24
Tout à fait accessible	57	15,07
TOTAL	378	100

Pourcentage

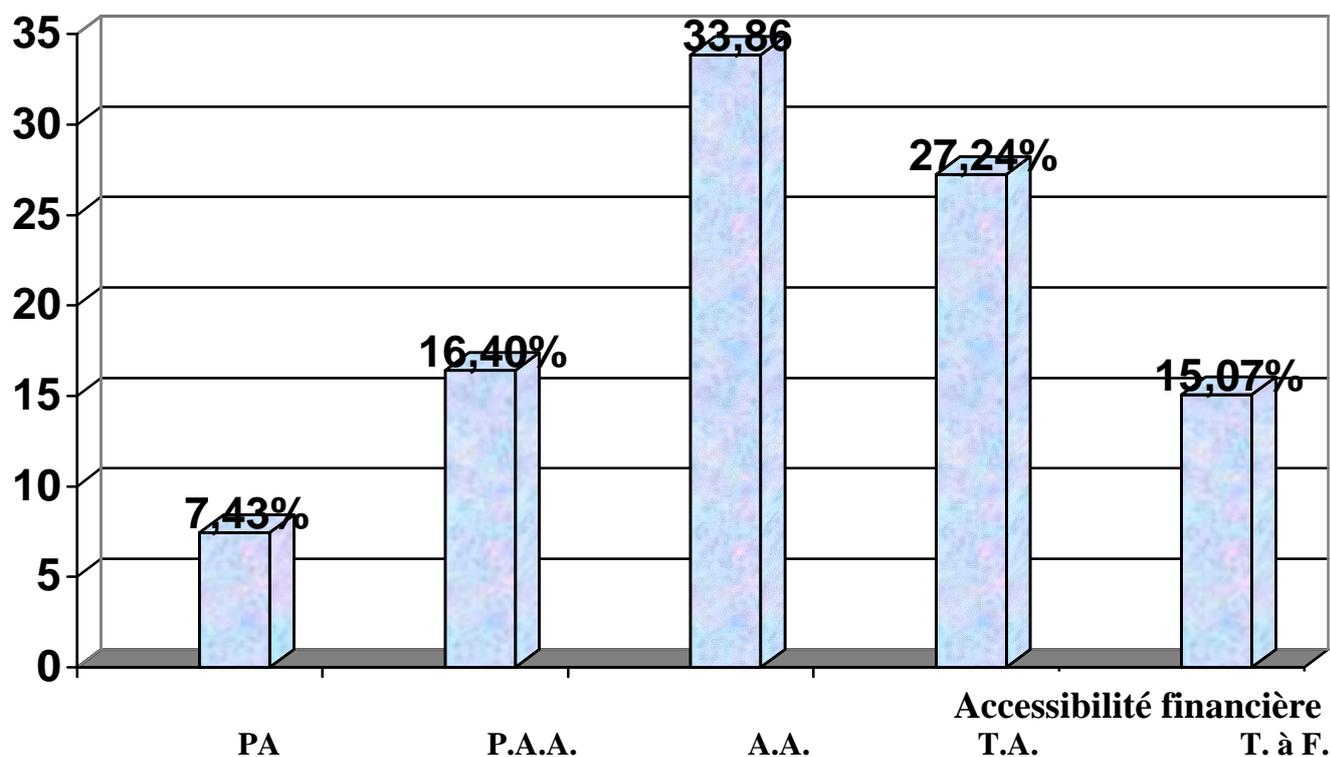


Figure 10: Accessibilité financière des BZD

N.B :

P.A = Pas accessible = ceux qui achètent les médicaments au minimum une semaine après la prescription.

P.A.A. = Pas assez accessible = ceux qui achètent dans 3 à 4 jours

A. A. = Assez accessible = ceux qui achètent dans les 2 jours

T.A. = Très accessible = ceux qui achètent le jour même.

T à F. A. = Tout à fait accessible = ceux qui peuvent acheter à tout moment en cas de besoin.

5- ACCESSIBILITÉ GÉOGRAPHIQUE DES OFFICINES DE PHARMACIE.

La majorité des patients avaient trouvé les officines accessibles avec 64,02% des patients pour qui les officines sont très accessibles, 13,5% comme tout à fait accessibles et 12,16% comme assez accessibles (tableau 12).

Tableau 13 : Accessibilité des officines de pharmacie par rapport au lieu d'habitation des patients.

Accessibilité géographique	Fréquence	Pourcentage (%)
Pas du tout accessible	12	3,18
Pas accessible	27	7,14
Assez accessible	46	12,16
Très accessible	242	64,02
Tout à fait accessible	51	13,5
TOTAL	378	100

Pourcentage

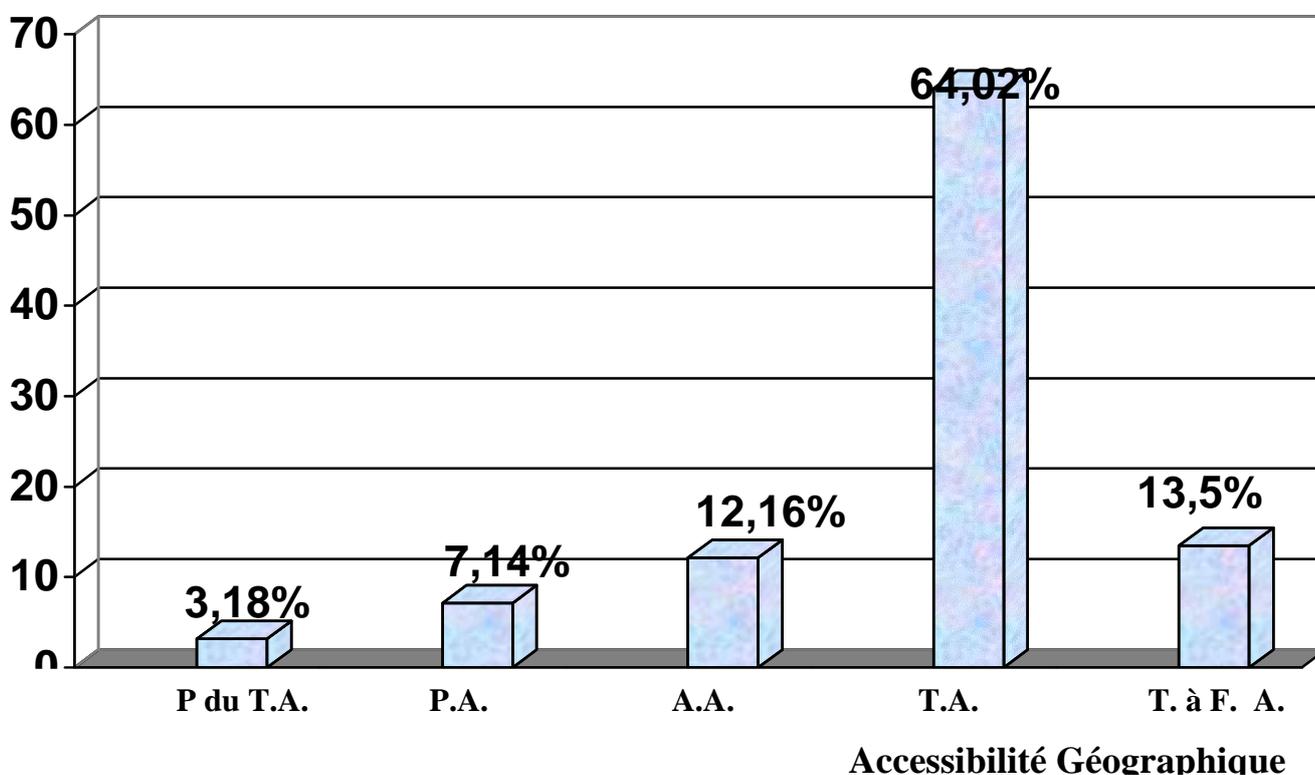


Figure 11 : Accessibilité des officines de pharmacie par rapport au lieu d'habitation des patients.

N.B :

- * **P. du T. A.** = Pas du tout accessible = ceux qui habitent à 2 km ou plus d'une officine
- * **P.A.** = Pas accessible = ceux qui habitent à environ 1 km d'une officine
- * **A. A.** = Assez accessible = ceux qui habitent à 600 mètres .
- * **T. A.** Très accessible = ceux qui habitent à moins de 400 mètres
- * **T. à F. A.** = Tout a fait accessible = ceux qui habitent à moins de 200 mètres d'une officine.

6- DEGRÉ DE SATISFACTION

En dehors des 46 patients qui en étaient à leur première utilisation (impossible d'évaluer leur degré de satisfaction car n'ayant pas encore utilisé les médicaments), la majorité des patients restants semblent satisfaits de leur traitement et estiment le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines largement positif et soulignent l'absence d'alternative thérapeutique.

7- REGULARITÉ DE LA CONSOMMATION DES BZD

La régularité a été définie en fonction de la prise quotidienne du médicament pendant la période du traitement, c'est ainsi que 93,07 % des patients consommaient les benzodiazépines d'une manière tout à fait régulière alors que seulement 6,93% des patients avaient une consommation non régulière (figure 12). Là aussi, nous n'avons pas évalué la régularité chez les 46 malades qui n'avaient pas encore utilisé les médicaments.

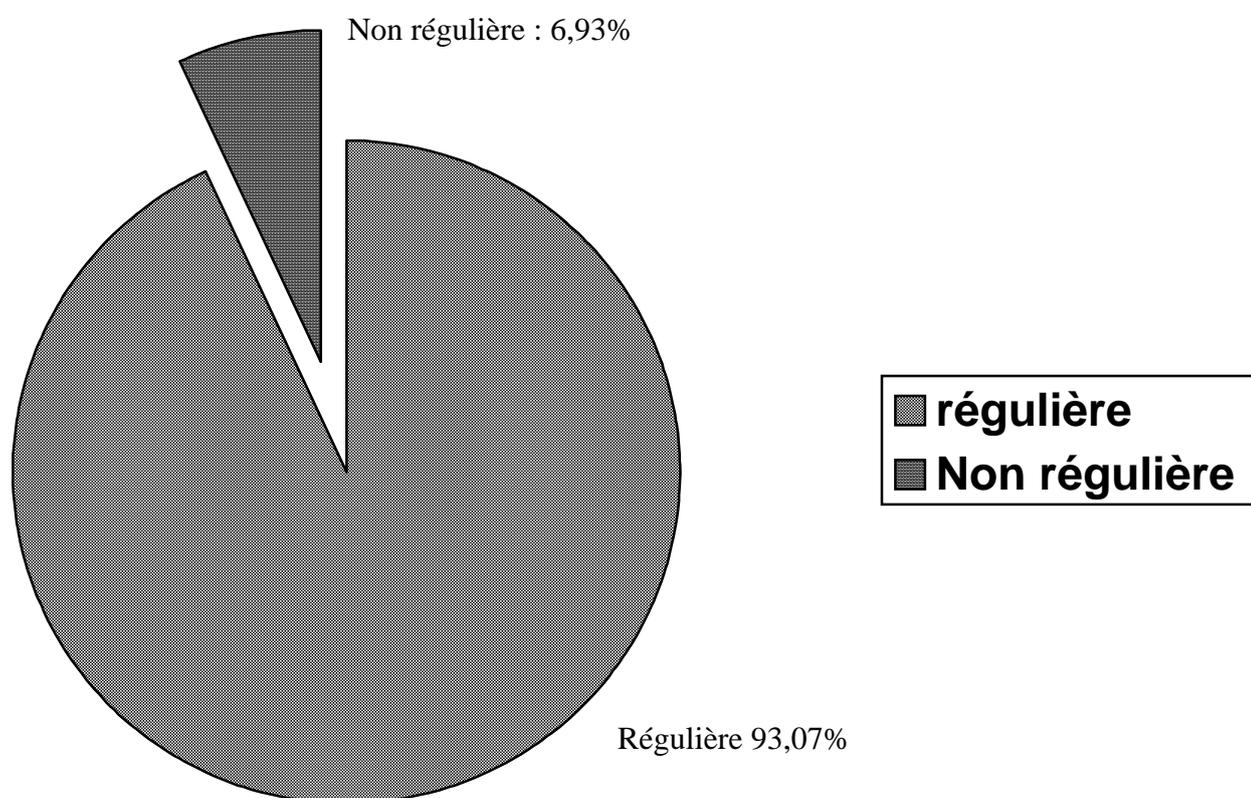


Figure 12 : Régularité de la consommation des BZD par les patients

8- REPARTITION DES PATIENTS SELON LE MOMENT DES PRISES DES BENZODIAZEPINES INDIQUE SUR L'ORDONNANCE

En ce qui concerne le moment des prises des benzodiazépines, la prise nocturne est la plus importante avec 78,83% des ordonnances, soit pour 298 patients (tableau 15, figure 13).

Tableau 15 : Répartition des patients selon le moment des prises de la benzodiazépine indiqué sur l'ordonnance.

Heures	Fréquence	Pourcentage %
Matin	04	1,06
Matin, Midi, Soir	17	4,50
Matin, Soir	59	15,61
Soir	298	78,83
Total	378	100

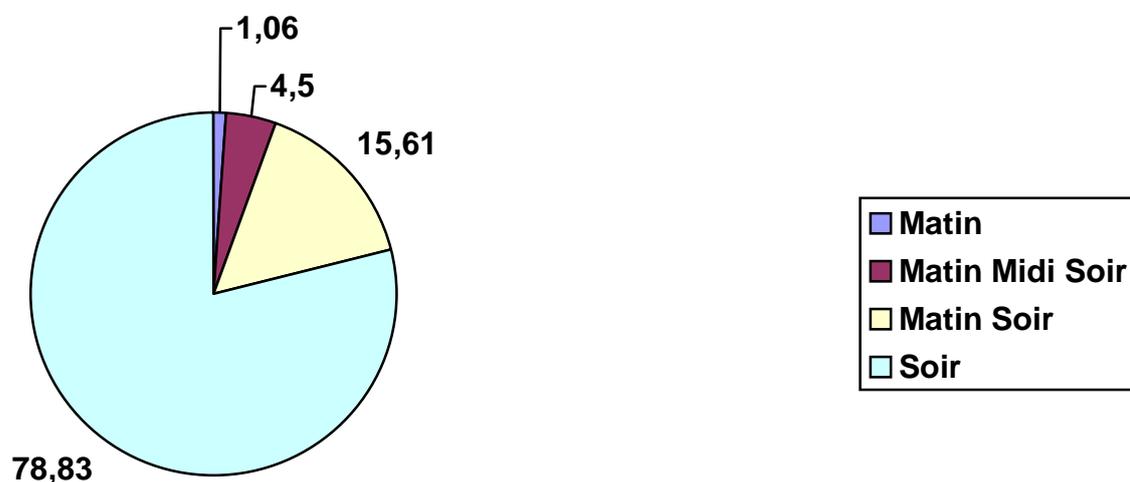


Figure 13 : Répartition des patients selon le moment des prises de la benzodiazépine indiqué sur l'ordonnance.

9- ASSOCIATION MEDICAMENTEUSE AVEC LES BZD

Les benzodiazépines ont été prescrites en monothérapie chez 118 patients, soit 31,22% alors que 42,86% des patients prenaient en plus d'une benzodiazépine, un autre psychotrope (tableau16, figure 14).

Tableau 16 : Association médicamenteuse avec les BZD

Types d'association	Fréquence	Pourcentage (%)
Benzodiazépines seules	118	31,22
Benzodiazépine + Autre psychotropes	162	42,86
Benzodiazépines + Autres	98	25,92
TOTAL	378	100

N.B : Parmi les psychotropes, nous avons noté surtout les antidépresseurs (16,5%) et les neuroleptiques (26, 36%).

Autres : Antibiotiques

Antalgiques et antimigraineux

Antidiabétiques

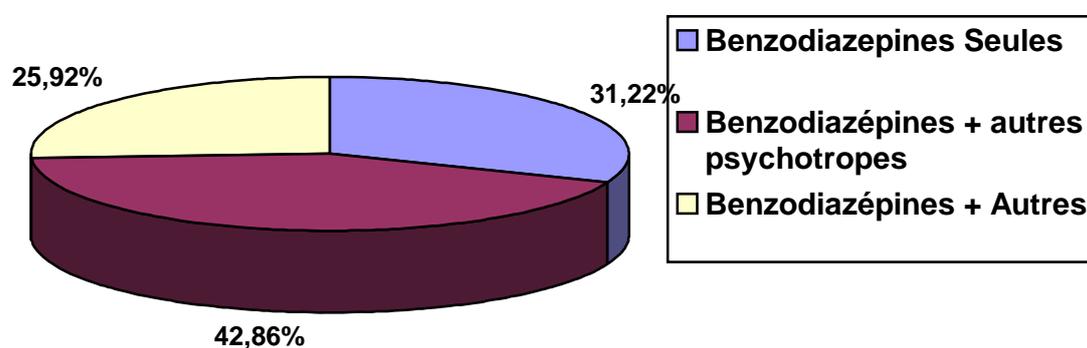


Figure 14 : Association médicamenteuse avec les BZD

10- MOTIFS DE LA PRESCRIPTION

Les motifs de prescription étaient essentiellement l'anxiété (n=176/46,56%) et l'insomnie (n=106/28,04%) ou les deux associées (n = 27 / 7,14 %). Les autres motifs évoqués étaient : les douleurs musculaires (22 cas) et l'épilepsie (14 cas) (tableau 17).

Tableau 17 : Motif de la prescription des BZD

Motifs de la prescription	Fréquence	Pourcentage %
L'anxiété	176	46,56
L'insomnie	106	28,04
Anxiété + insomnie	27	7,14
Epilepsie	14	3,70
Douleurs musculaires	22	5,83
Réponse imprécise	33	8,73
Total	378	100

11- EFFETS SECONDAIRES

Sur un total de 332 patients qui étaient à la leur première renouvellement, nous avons noté chez 59 patients (17,76%) des effets secondaires à type de somnolence, troubles de vigilance, confusions, et hypotonie. Alors que chez 273 patients aucun effet secondaire n'a été enregistré. (figure 15).

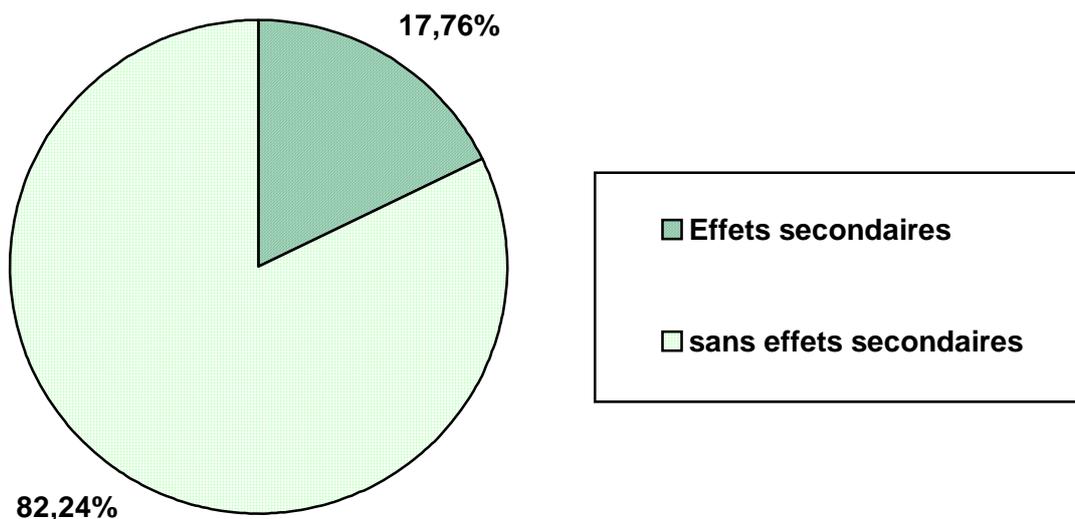


Figure 15 : Répartition des consommateurs selon les effets secondaires rencontrés.

12- DIFFERENTS PRODUITS PRESCRITS

La prescription a été surtout notée pour le bromazépam (Lexomil^R) avec

25,13% des prescriptions et le lorazépam (Temesta^R, Lorans^R) avec 21,96 %.

Le clorozépate dipotassique (Tranxene^R) avec 17,19% et l'Alprazolam (Xanax^R) avec 12,96 % (figure 16)

D.C.I.

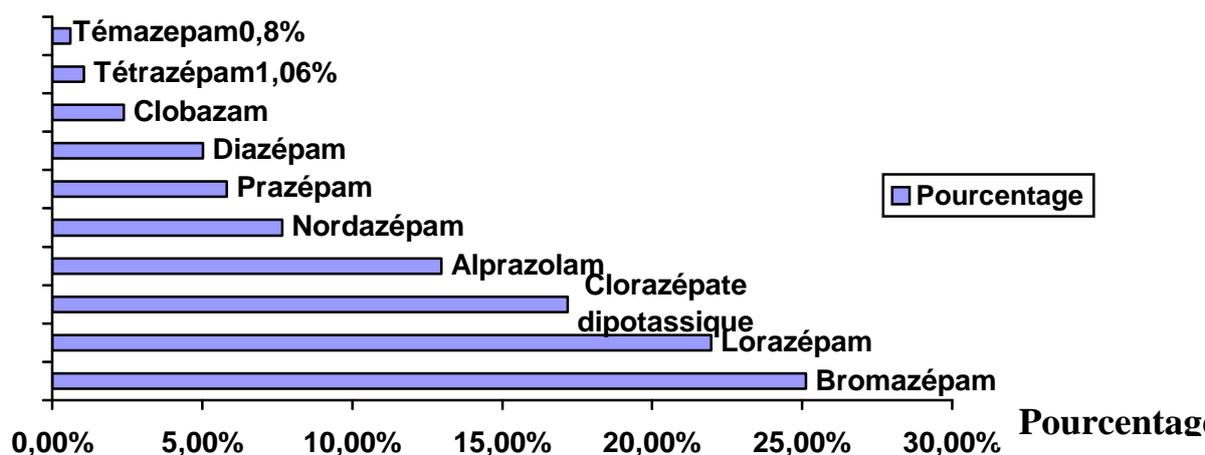


Figure 16 : Benzodiazépines prescrites (n=378)

L'ensemble des résultats obtenus suggère une discussion qui devrait nous permettre de présenter des indicateurs clairs sur la prescription des BZD à Fès.

III) DISCUSSION

Notre étude sur les BZD avait pour but d'examiner les caractéristiques concernant la prescription et la consommation des BZD dans la ville de Fès.

Les résultats de cette enquête nous ont montré que toutes les tranches d'âge à partir de 20 ans, sont consommatrices de benzodiazépines, mais la consommation s'accroît nettement avec l'âge et notamment à partir de l'âge de 36ans. C'est ainsi que nous avons noté que 47% des patients avaient entre 36 et 55 ans et que 30% avaient entre 56 et 70 ans. Les jeunes consommateurs (20-35 ans) avaient 23% comme le montre la figure 6, page 41.

Ces résultats vont dans le même sens que l'étude de Picot et al (1996) (44) montre que l'utilisation s'accroît nettement avec l'âge et surtout après 45 ans. Quel que soit l'âge considéré, la consommation est davantage féminine avec 69,58% pour les femmes soit 263 patientes contre 30,42% d'hommes, soit 115 patients (tableau 7, page 40). Ces résultats sont identiques à l'ensemble des études de consommation sur les médicaments hypnotiques et anxiolytiques. Les consommateurs de BZD sont surtout des consommatrices (19, 24, 54). L'étude de picot et al. (1996) révèle que les femmes consomment 2 fois plus de benzodiazépines que les hommes, et occasionnellement 3 fois plus.

En cela, le profil général, selon l'âge et le sexe des consommateurs de benzodiazépines rappelle celui des consommateurs de médicaments toute classe confondue, comme le décrivent les études en population générale où la proportion de consommateurs augmente avec l'âge à partir de 20 ans et est plus élevée chez les femmes (22).

- Les consommateurs sont le plus souvent des personnes mariées, et/ou ayant une famille, en effet 72,75% sont mariées contre 27,25% qui sont célibataires ou veuves comme le montre le tableau 9, page 42.

- Les consommateurs qui sont le plus souvent sans emploi représentaient 39,41% des patients contre 21,42% pour les commerçants et 19,60 % pour les agriculteurs (tableau 10, page 43). Le niveau de vie socio-économique peu favorable pourrait expliquer le recours à cette médication benzodiazépinique.

Nos résultats diffèrent ou coïncident avec d'autres données de la littérature. Picot et al (44) ne retrouvent pas de différence significative de consommation de BZD selon le statut marital même si la consommation est plus importante chez les femmes divorcées ou les veuves. De même le statut professionnel ne semble pas influencer significativement la consommation de médicaments.

Au contraire, l'enquête Australienne (Howes et al. 1996) (25) démontre une augmentation de la consommation des BZD chez les personnes chômeurs seules, divorcées ou veuves.

La prescription des benzodiazépines était l'apanage des médecins spécialistes qui représentaient 66,40% des prescriptions (les psychiatres, les neurologues, les gynécologues et les ORL étaient responsables avec respectivement 26,7% ; 23,3% ; 11% et 5,4%), alors que les médecins généralistes ont assuré 33,6% des prescriptions. Aucune prescription provenant des chirurgiens dentistes n'a été notée figure 8, page 44.

A travers le tableau 12, page 45, nous avons constaté que 39,69% des patients ont eu à consommer les benzodiazépines depuis plus d'un an, sans compter les 15 réponses imprécises de type « plusieurs années », 25,13%

depuis 3 mois à un an alors que seulement 12,17% des patients ont été à leur première utilisation.

L'usage chronique est, au vu de cette enquête, largement majoritaire, posant le problème du respect des recommandations actuelles et la dépendance. Celle-ci semble s'inscrire dans une certaine habitude « la dépendance tranquille » communément admise par les professionnels de santé (16) et les malades eux-mêmes (28).

Les benzodiazépines étaient accessibles financièrement pour la plupart des patients comme le montre le tableau 13, page 46. En effet 33,86% des patients considèrent les benzodiazépines comme assez accessibles ; 27,24% comme très accessibles et 15,07% comme tout à fait accessibles.

Les officines de pharmacie ont été considérées comme très proches des lieux d'habitation des patients comme le montre le tableau 14. Page 48 avec 64,02% des patients pour qui les officines sont très accessibles, 13,05% des patients considèrent les officines comme tout à fait accessibles et 12,16% des patients considèrent les officines comme assez accessibles.

L'accessibilité financière des benzodiazépines et la proximité des officines de pharmacie constituent un facteur déterminant en ce qui concerne le renouvellement des benzodiazépines.

Les résultats de cette enquête montrent que la quasi-totalité des patients était satisfaite du traitement aux benzodiazépines en dehors des 46 patients qui étaient à leur première utilisation. Ce niveau élevé de satisfaction pourrait constituer un facteur favorisant l'utilisation des benzodiazépines. En effet, plus de 78% des patients consommaient les BZD depuis deux mois ou plus.

Cette forte satisfaction pourrait être tout d'abord liée au bon rapport efficacité/tolérance noté par prescripteurs et patients. Ainsi la connaissance

des caractères pharmacologiques et quelques principes simples de prescription devraient permettre d'optimiser la prescription et la consommation de ce qui reste le meilleur traitement de certains troubles anxieux.

La consommation des benzodiazépines a été régulière chez les patients avec 93,07% des patients qui ont eu à les consommer de manière régulière et 6,93% pour une consommation non régulière (figure 12, page 50).

Cependant, cette consommation régulière pose une fois de plus le problème de la dépendance ; en effet les patients auront du mal à arrêter la consommation ce qui conduit fatalement à la pharmacodépendance.

La prise des benzodiazépines s'effectuait pratiquement la nuit avec 78,83% des patients selon le tableau 15, page 51, alors que 15,61% des malades faisaient deux prises quotidiennes : le matin et le soir ; 4,5% utilisaient les benzodiazépines le matin, à midi et le soir et 1,06 % pour une prise unique matinale.

Ces résultats ont montré que les prescripteurs étaient conscients du risque de somnolence et des troubles de vigilance lié à la prise des benzodiazépines, en ordonnant la prise nocturne pour 78,03% des patients.

La monothérapie benzodiazépinique a été constaté pour 31,22% alors que 42,86% des prescriptions comportent outre une benzodiazépine, un autre psychotropes (neuroleptiques ou antidépresseur) et 25,92 % des prescriptions associant, une benzodiazépine avec des médicaments des autres classes thérapeutiques (antibiotiques, antalgiques et les antidiabétiques) (figure 14, page52).

Il n'existe à l'heure actuelle aucune donnée permettant d'affirmer qu'une association systématique de benzodiazépines aux antidépresseurs est

plus efficace qu'une monothérapie anti-dépressive dans quelque forme de dépression que ce soit.

Le tableau 17, page 53 montre que les motifs de prescription étaient essentiellement l'anxiété (46,56%) et l'insomnie (28,04%) ou les deux associées (7,14%). Les autres motifs évoqués étaient : les douleurs musculaires (22 cas) et l'épilepsie (14 cas). Nous avons noté que 8,73% ne savaient pas les raisons pour lesquelles ils ont eu à utiliser les benzodiazépines. Les résultats de cette étude laissant envisager trois grands types de prise de benzodiazépines :

- La consommation chronique au long cours de BZD à visée anxiolytique et /ou hypnotique
- La prise ponctuelle ou occasionnelle pour ces mêmes indications.
- La prise de BZD à visée myorelaxante dans des traitements de courte durée.

La figure 16, page 54 montre que 17,76 % des consommateurs ont eu à constater des effets secondaires en utilisant les benzodiazépines ; ces effets sont à type de somnolence, troubles de vigilance, confusion et d'accoutumance.

Les 378 fiches totalisent 378 prescriptions de benzodiazépines, ce qui confirme la prescription d'une seule benzodiazépine pour chaque malade. Ces prescriptions concernaient 12 spécialités différentes dont une seule spécialité générique (Lorazépan^R) soit 10 molécules de benzodiazépines différentes (figure 17, page 55). Le bromozépan (Lexomil^R) était la benzodiazépine la plus prescrite avec 25,13% des prescriptions, suivi du lorazépan (Temesta^R) avec 21,96% et du clorazépanate dipotassique (Tranxene^R) 17,19%. Le clobazam (Urbanyl^R), le tétrazépan (Myolastan^R) et le témazépan

(Levanxol^R) représentent respectivement 2,38% ; 1,06% et 0,8% des prescriptions.

Le Rohypnol^R (Flunitrazepam) et l'Halcion^R (triazolam) n'ont pas été prescrits. Ces deux médicaments hypnotiques sont impliqués dans des phénomènes de dépendance, de toxicomanie, et de soumission chimique. Leur utilisation doivent être limités et contrôlée.

En effet, l'utilisation déviée de ces produits fait qu'au niveau des officines, les pharmaciens éprouvent d'énormes difficultés pour déceler les ordonnances falsifiées.

Il ressort de notre enquête que les benzodiazépines étaient utilisées pour une durée assez longue. En effet beaucoup de patients sont des utilisateurs chroniques qui se situe dans une classe d'âge très consommatrice de médicaments.

Cette forte consommation de benzodiazépines pourraient être tout d'abord liée au bon rapport efficacité/tolérance noté par les prescripteurs et patients. Ainsi, la connaissance des caractères pharmacologiques et quelques principes simples de prescriptions devraient permettre d'optimiser la prescription et la consommation de ce qui reste le meilleur traitement de certaines troubles anxieux. L'accrochage est bien réel ainsi que le syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal et ce d'autant plus que la prise est ancienne .

Entre un attachement à la benzodiazépine face à une anxiété chronique réelle ou au besoin d'un certain bien-être et une dépendance physique importante qui s'illustre à travers des sevrages difficiles, il semble que le consommateur chronique préfère poursuivre sa prise. En plus les croyances du patient en rapport avec les effets indirects des benzodiazépines jouent également un rôle important dans leur aptitude à réussir leur sevrage : un

pourcentage élevé des consommateurs de longue durée tendent à penser que le médicament favorise leur socialisation et, par conséquent, que son abandon les réduirait à un isolement relationnel intolérable. Cela étant, il convient de noter que les ressources des patients, lorsqu'on leur fournit une aide adéquate, leur permettent plus souvent qu'on ne le croit parfois, de reprendre le contrôle de leur consommation de benzodiazépines.

Cette surconsommation pose un réel problème de santé publique en particulier vis-à-vis de la consommation chronique et de la dépendance.

Pour tenter d'endiguer ce flot croissant des consommations abusives de ces médicaments, des mesures ont été prises par l'Union Européenne limitant ainsi la durée de prescription des benzodiazépines pour une durée de 2 à 4 semaines pour les benzodiazépines anxiolytiques (31).

Cette mesure n'était pas suffisante puisque les études réalisées en Angleterre et aux Etats-Unis ont montrés que la réduction du nombre de consommateurs occasionnels a été régulière, mais le nombre de patients consommant des benzodiazépines pendant plus d'un an est resté stable tandis que les prescriptions des antidépresseurs et des neuroleptiques ainsi que les autres tranquillisants non benzodiazépines ont augmenté (44).

Ce problème de santé publique doit inciter les médecins à réguler eux mêmes au mieux leur prescription de benzodiazépines et à valoriser les capacités d'adaptation des patients par des conseils. La relation médecin/malade est, dans ce domaine comme dans beaucoup d'autres, plus efficace que les contrôles imposées de prescriptions.

1) Les conseils aux patients.

⇒ donner aux insomniaques des conseils d'hygiène de vie : éviter les excitants, stimulants (thé, café, tabac), faire un repas léger le soir, avoir une activité physique régulière, dormir dans une pièce fraîche, à l'abri du bruit et de la lumière, respecter l'heure d'endormissement physiologique.....

⇒ ne pas vouloir recourir au traitement hypnotique et/ou anxiolytique de façon systématique,

⇒ privilégier la prise en charge psychologique pour les anxiétés et insomnies passagères,

⇒ en cas de traitement médicamenteux, le concevoir comme un contrat thérapeutique conclu entre le patient et le médecin qui doit en expliquer la durée, les avantages, les risques, et les limites.

⇒ proscrire toute association de BZD et éviter l'association à d'autres substances elles-mêmes additives,

⇒ maintenir la posologie la plus réduite possible, éviter l'escalade posologique,

⇒ informer les patients susceptibles de pâtir d'une éventuelle somnolence diurne ou d'épisode d'amnésie,

⇒ évaluer l'impact du traitement en évaluant régulièrement la qualité du sommeil,

⇒ adapter le traitement au terrain (sujet âgé, enfant, femme enceinte ou allaitant, pathologies associées....).

2) Améliorer la relation prescripteur-malade

Alors que la demande des patients est souvent pressante et que les conditions d'exercice de la médecine deviennent de plus en plus difficiles, la prescription des benzodiazépines place le médecin traitant dans une position délicate. Il s'agit donc presque toujours, que ce soit pour une demande initiale d'anxiolytiques ou pour la mise en route d'un sevrage, de situations réputées « difficiles ». Le médecin doit les aborder avec toute son expérience, mais aussi son sens de négociation.

Différentes stratégies sont disponibles pour ce type de négociation :

⇒ l'information et l'éducation du patient : dont l'impact sur son système de représentations va dépendre notamment de la capacité du médecin à reconnaître les besoins de son interlocuteur ;

⇒ le recours à un membre de l'entourage affectif du malade, susceptible de le rassurer et de le soutenir par exemple au début du sevrage ;

⇒ la négociation d'un compromis plus large, sur la définition du problème qui avait nécessité initialement la prescription de tranquillisants ;

⇒ la proposition de faire des essais (par exemple de diminution de la posologie), de durée limitée, suivie d'une évaluation ;

⇒ Le partage du contrôle du sevrage (avec des réductions hebdomadaires ou bi-mensuelles, dont la progression peut être déterminée par le patient) ;

⇒ et enfin, en particulier lorsque le sevrage ne progresse plus, la confrontation qui, dans une atmosphère empathique, permet de redéfinir le contrat thérapeutique (31).

3) Régularité de la prescription

L'étude de piper (46) a établi que la grande majorité des patients anxieux chroniques qui semblaient ne pas répondre à une posologie considérée comme adéquate, prenaient en réalité des doses inférieures à celles qui leur avaient été prescrites. Lorsque ces dernières ont été respectées, l'anxiolyse s'est révélée efficace.

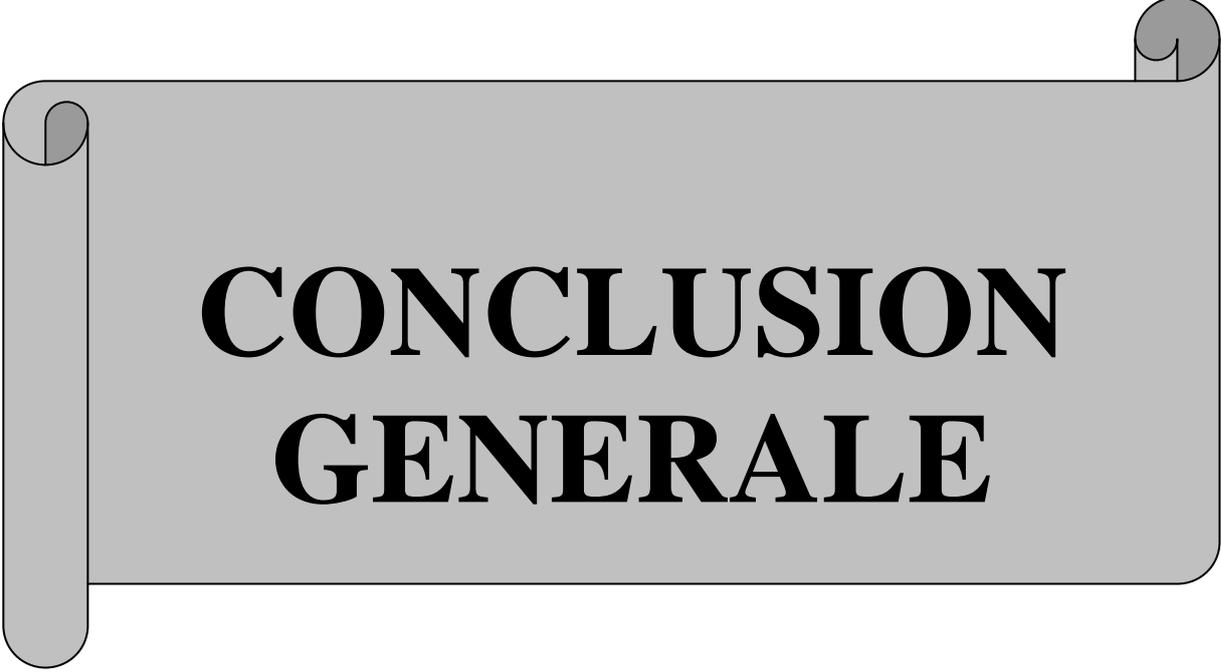
En principe le traitement devrait comporter deux phases : celle du traitement actif, et celle du retrait programmé et accompagné du médicament.

La première demande un schéma de prescription fixe, avec des « fenêtres », mais ne devrait pas être informé de la nécessité de suivre ce schéma avec régularité, à l'instar des autres traitements médicamenteux, en insistant sur le risque de voir réapparaître les symptômes en cas d'interruption prématurée, non préparée ni planifiée.

Il convient ensuite d'aborder la phase de retrait progressif, selon une procédure individuelle, lorsque la condition générale du patient le permet.

Lorsque le médecin assume clairement la responsabilité de la prescription régulière, il contribue à l'atténuation de l'ambivalence du patient à l'égard de son traitement.

Cette attitude suppose naturellement que le praticien ait la possibilité de négocier régulièrement la poursuite de la prise en charge et que d'autres moyens d'intervention thérapeutique soient mis en œuvre parallèlement (thérapies corporelles ou référence à un spécialiste de la santé mentale, par exemple)



**CONCLUSION
GENERALE**

Dès 1960, les benzodiazépines encore appelés «*les pilules du bonheur*» sont les psychotropes les plus prescrites dans le monde entier où elles figurent à ce jour sur une majorité d'ordonnances. leur succès s'explique par leur simplicité d'emploi, leur efficacité symptomatique rapide et le faible risque léthale en cas d'abus suicidaire.

Néanmoins, les indications les plus pertinentes des benzodiazépines ainsi que les modalités de surveillance et d'arrêt de traitement ne sont pas toujours bien connues, amenant parfois à des renouvellements systématiques des benzodiazépines initialement prescrites qui peuvent aboutir à une véritable pharmacodépendance.

Pour mieux connaître les réalités de cette consommation massive, l'étude des prescriptions délivrées quotidiennement dans les pharmacies d'officine constitue une approche intéressante.

C'est dans ce contexte que nous avons eu à faire une étude prospective sur la prescription et l'utilisation des benzodiazépines dans la région de Fès au Maroc. L'étude a été réalisée au niveau de vingt quatre pharmacies issues d'un échantillon représentatif de la région de Fès, durant une période de 4 mois, de janvier à avril 2003.

Pendant cette période, 378 «*fiche-patient*» nominative étaient remplies par les pharmaciens au cours d'un bref entretien avec des patients possédant une ordonnance à base de benzodiazépines et acceptant de répondre aux questions.

Ainsi, au terme de notre étude, nous avons obtenu les résultats suivant :

Toutes les tranches d'âge à partir de 20 ans, sont consommatrices de benzodiazépines, mais la consommation s'accroît nettement avec l'âge et notamment à partir de l'âge de 36 ans. Quelque soit l'âge considérée, la

consommation est d'avantage féminine avec 69,58% pour les femmes contre 30,42% d'hommes. cette utilisation féminine pourrait être liée aux nombreux problèmes auxquels elles sont confrontées notamment les violences physiques et morales.

Les personnes mariées constitueraient les consommateurs privilégiés des benzodiazépines ; en effet, 72.75% de nos patients étaient mariés alors que 27.25% seulement étaient célibataires.

La prescription des benzodiazépines a été totalement notée au niveau des médecins avec 33,6% pour les médecins généralistes et 66,4% pour les médecins spécialistes.

La quasi-totalité des patients était satisfaite du traitement aux benzodiazépines cette forte satisfaction peut expliquer le problème de durée d'utilisation des benzodiazépines puisque 36,69% des patients consommaient les benzodiazépines depuis plus d'un an et 25,13%. Depuis 3 mois à un an, alors que la durée d'utilisation des benzodiazépines ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines y compris la période de réduction de la posologie. Cette durée de consommation relativement longue risque d'entraîner une véritable pharmacodépendance.

La monothérapie benzodiazépinique a été constaté pour 31,22% alors que 42,86% des prescriptions comportent outre une benzodiazépine, un autre psychotrope et 25,92% associant une benzodiazépine avec des médicaments des autres classes thérapeutique.

93,07% des patients consommaient la benzodiazépines d'une manière tout à fait régulière, ce fort pourcentage peut être due à la forte accessibilité financière des benzodiazépines mais également à l'accessibilité géographique des officines de pharmacie.

Les motifs de prescription étaient essentiellement l'anxiété (45,56%) et l'insomnie (28,04%) ou les deux associés (7,14%).

Les prescripteurs étaient conscients du risque de somnolence et des troubles de vigilance liés à la prise des benzodiazépines en ordonnant la prise nocturne pour 78,03% des patients.

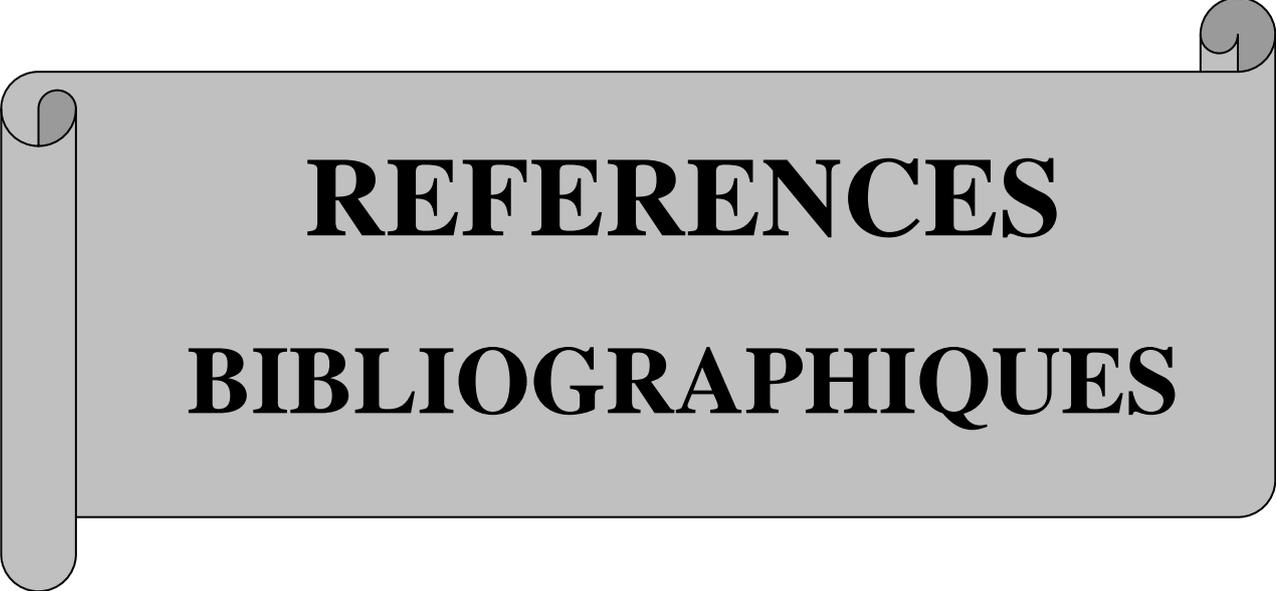
Les prescriptions comportent 12 spécialités différentes dont une seule spécialité générique (Lorazépam) soit 10 molécules de benzodiazépines différentes. Ainsi le Bromazépam était la benzodiazépine la plus prescrite avec 25,13% des prescriptions, suivi du Lorazépam avec 21,96%. Mais avec l'utilisation des benzodiazépines à demi-vie longue notamment le clorazépate dipotassique (Tranxène^R) et le Nordazépam (Nordaz^R) avec respectivement 17,19% et 7,67% des prescriptions, des effets secondaires peuvent apparaître. C'est ainsi que nous avons noté chez 17,76% des patients des cas types de somnolence et d'accoutumance.

Cette surconsommation pose un réel problème de santé publique en particulier vis-à-vis de la consommation chronique et dépendance.

Pour tenter d'endiguer ce flot croissant, des mesures peuvent être prises :

- Inciter les médecins à réguler eux-mêmes aux mieux leur prescription de benzodiazépines ;
- Valoriser les capacités d'adaptation des patients par des conseils surtout pendant l'instauration du traitement;
- Améliorer les relations Médecin-Malade qui est dans ce domaine comme dans beaucoup d'autres, plus efficaces que les contrôles imposées de prescriptions.

- Enfin il faut encourager les prescripteurs à l'utilisation d'un papier à entête pré-imprimé, ce qui permettrait d'éviter les prescriptions falsifiées et faciliter le contrôle de la régularité technique de l'ordonnance par le pharmacien.



REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

1- ALLAIN H., BENTUE-FERRER D.-

Du récepteur au médicament

In thérapeutique psychiatrique, Hermann,

Editeurs des sciences et des Arts. 1995 : 21-58

2- ANHOLT RRH. SOUZA EBD.-

The peripheral –Type benzodiazépines receptor.

Biol chem 1986 ; 261 : 576 – 583

3- ANSSEAU M.-

Les benzodiazépines

Revue médicale de liège 1996 ; 51 : 70-77

4- BAKTI G., FISH U., KARLAGANIS G. Et al.-

Mechanism of the excessive sedative reponse of cirrhotics
to benzodiazepines : model experiments with triazolam

Hepatology 1987; 7: 629-638.

5- BALANT.-

La pharmacologie des benzodiazépines : perspectives de
nouveaux anxiolytiques

Cahiers psychiatriques, 1996 ; 21 : 34-36

6- BEAUCHET O., TERRAT C.-

Facteurs explicatifs de la chute du sujet âgé,

Motif d'admission en médecine aiguë

Press Méd 2000 ; 28 : 1544–1547

7- BENCHEKROUN F.-

Les benzodiazépines

Thèse pharmacie, Rabat ; 1991, n° 78

8- BENDAOU D Y.-

Epilepsie et benzodiazépines

Thèse pharmacie, Dakar ; 1990, n° 14

9- BOUQUETS., COURTOIS Ph., RICHARD D.-

Les médicaments psychotropes. Les benzodiazépines (II)

Les actualités pharmaceutiques, 1983 ; 202 : 20-32

10- BOURIN M.-

In Pharmacologie générale et pratique

2^{ème} Edition ellipses ; Paris, 1994 : 160p

11- CHAOUI M.-

Sommeil et benzodiazépines

Thèse pharmacie ; Dakar, 1990, n° 15

12- CHAUVIN M.-

La prémédication

In « Anesthésie réanimation chirurgicale »

Flammarion, Paris, 1995 ; 2 : 349-353

13- DANTLO C.B, LENOBLE P.-

Effet anticonvulsivant des benzodiazépines

In : « Les benzodiazépines en anesthésie réanimation »

J.E.P.U, 1984 ; 2 : 51-57

14- DIVOLL M., GREEN BLATT D.J.,

Absolute bioavailability of oral and intramuscular

Diazepam : effets of age and sex
Anesth. Analg., 1983 ; 62 : 1-8

15- DRUGAN RC.-

Peripheral BZD receptors : molecular pharmacology to possible
physiological significance in stress-induced hypertension.
clin neuropharmacol 1996 ; 19 : 475-496.

16- EDWARDS JG.

Medicolegal aspects of benzodiazepine dependance Duties
and responsibilities of doctors.
Med J Aust 1992 ; 156 : 733-737.

17- 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.

18- ESSAM C.P.E

Place des tranquillisants non benzodiazépiniques dans le traitement
des insomnies chez les personnes âgées.
Thèse Pharmacie, Dakar, 1991, n°40.

19- Fourrier A., Letenneur L., Dartigues J.F

Benzodiazépine Use in an elderly community- dwelling population.
Eur Jclion Pharmacol 2001 ; 57 : 419-425

20- FUXE R., AGUATIL. F. Et al-

The possible involvement of GABA mechanisms in the action
benzodiazépines an central catecholamine nervous.

Advanc. Biochem, Psychopharmaco., 1996 ; 14 : 45-61.

21- GORWOOD P. , Féline A.-

Prescription des benzodiazépines

Confrontation psychiatrique, 1995 ; 36 : 336-356.

22- GRAND fils N., Mizrahi A. –

Santé, Soins et protection sociale en 1994

Paris : CreDES, 1995

23- HAE FELY W.-

Anxiolytiques – Sédatifs – hypnotiques

In pharmacologie des concepts fondamentaux aux
applications thérapeutiques.

2éme édition Frison – Roche ; Paris, 1992 ; 24 : 337 – 353.

24- HANTSON P. –

Démarche diagnostique et principes thérapeutiques des
intoxications médicamenteuses volontaires

Med Ther, 1999 ; 5 : 25-29.

25- HOWES J., RYAN J. , HOWES L.

Benzodiazépine prescribing in a sydney teaching hospital.

Med J Aust 1996 ; 165 : 305-308

26- HUBERT W.

Les psychothérapies : quelle thérapie pour quel patient ?

Nathan universités, Tours, 1993 : 250 p

27- KETTANI N.

Le Guide pratique des médicaments au Maroc, 1997 ; 2 : 1262 P

28- KING MB, GABE J., WILLIAMS P.

Long-Term use of benzodiazépines : the views of patients.

Br J Gen Pract 1990 ; 40 : 194-196.

29- LAGIER G.

Soumission chimique : à connaître et à reconnaître

Médecine légale Hospitalière 1996 ; 6 : 113-114.

30- LAURIJSSENS B.E. , GREEN BLATT D.J

Pharmacokinetic – Pharmacodynamie relationships for benzodiazépines.

Clin. Pharmacokin, 1996 ; 30 : 52-76.

31- LAZARE A.

The Interview as a clinical negotiation the medical interview.

New York. 1995. chap 4 : 50-62

32- LEHMANN J.

Peripheral benzodiazépine receptors / escape shutt the box testing.

Brain. 1999 ; 85 : 141-147.

33- LENHARTS. , BUYSSE D

Treatment of insomnia en Hospitalised patients

Ann Pharmacol 2001 ; 35 : 1449-1457.

34- LUURILA H., OLKKOLA KT., NEUVONEN P.J.

Interaction between erythromycin and the benzodiazépine diazepam and Flunitrazépan.

Pharmacol. Toxicol. , 1996 ; 78 : 117-122.

35- MALIZIA A.L., NUTT DJ.

Psychopharmacology of benzodiazépines

An Update. Hum. Psychopharmacol.

Clin. Exp., 1995 ; 10 : 1-14.

36- MARK J.-

In les benzodiazépines : usage légitime, usage excessif et mésusages, abus

2éme édition Roche ; Paris, 1986 : 171 P

37- MÖHLER H., OKADAT .-

Biochemical identification of the site of action BZD in Human brain by 3H- diazépam binding

Life science, 1978 ; 22 : 985-996.

38- MÖHLER M., OKADAT.-

BZD receptors : demonstration in the central Nervous system

science 1997 ; 199 : 849-851.

39- MÖHLER M. PAYSON J. Et al. –

Heterogeneity of GABA_A receptors : Cell specific expression,
Neurochemistry Research 1995 ; 20 : 631-636.

40- NEMEROFF C.B., DEVANE C.L, POLLOCK B.G.

Newer antidepressants and the cytochrome P 450 system
Amer – J. Psychiat. , 1996 ; 153 : 311 – 320.

41- NEWELL D., MAZUMDARS., KUPFER D.

Benzodiazépines and zolpidem from chronic insomnia,
a meta-analyse and treatment efficacy
JAMA 1997 ; 278 : 2170-2177.

42- PERETTICS, DANION JM.

Effects of haloperidol and amisulpride on motor and cognitive
skill learning in healthy volunteers.
Psychopharmacology 1997 ; 131 : 329-338.

43- PHILLIS J., MICHELL.-

Les benzodiazépines : aspects pharmacodynamiques.
J. pharma Belg., 1985 ; 40 : 135-154.

44- PICOT M.C, ABBAR M., CHEVALIER A.

Consommation de psychotropes et facteurs associés.

Encéphale 1996 ; 22 : 403-408.

45- PIERI F., KIRKIACHARION S.-

In pharmacologie et thérapeutique

Ellipses ; Paris, 1992 : 26-34.

46- PIPER. A

Addiction to Benzodiazépines – How Common ?

Arch. Fam Med 1995 ; 4 : 964-970

47- RAFAITIN F., CUCHE H.

Les benzodiazépines – perspectives pharmacologiques

l'information psychiatrique, 1983 ; 59 : 735-743

48- SENON J.L., RICHARD D.

Anxiolytiques et hypnotiques

In thérapeutique psychiatrique, Hermann,

Editeurs des sciences et des Arts, 1995 : 227-268

49- SOUBRIE PH.

Aspects fonctionnels de l'interaction des benzodiazépines
avec leurs récepteurs centraux.

L'encéphale, 1983 ; 9 : 183 – 190.

50- SQUIRES R., BREASTRUPC.-

BZD receptors in rat brain

Nature , 1977 ; 266 : 732 – 734

51- TIULA E., ELFVING S.

Serum protein binding of phenytoin, diazepam and propranolol

in age related decrease in renal function

Ann. Clin. Res., 1987 ; 19 : 163 – 169.

52- VALLI M., PRINGUEY D.

Actualités concernant le mécanisme d'action biochimique
des benzodiazépines.

Thérapie 1980 ; 35 : 561-569

53- VANDEL S., NEZELOFS., BIZOUARDP.

Consommation de BZD dans un C.H.U

Encéphale, 1992 ; 173 : 401-405.

54- VIDAL

Le dictionnaire vidal Ed. 2001

55- YASUIN., OTANI K., KANKO S. et al.

A Kinetic and dynamic study of oral alprazolam with
and Without erythromycin in humans. In vivo Clin pharmacol.

Ther., 1996 ; 59 : 514-519.

56- YOUNG W.S., KUCHAR M.J.-

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

Nature, 1979 ; 280 : 393-394.

57- ZISTERER DM, Williams DC.

Peripheral type bezodiazépine receptors.

Gen pharmacol 1997 ; 29 : 305-314.

QUESTIONNAIRE

1°- Sexe

Masculin

Féminin

année.....

Age en

Localité.....

Profession.....

2°- Niveau d'étude

- primaire

- secondaire

- universitaire

- non scolarisé

3°- Statut Marital

- célibataire ou veuve

- Marié ou ayant une famille

4°- Prescripteur

- Médecin généraliste

- Spécialiste préciser de quoi.....

- Infirmier

- Sage-femme

- Autres (à préciser)

5°- Noms spécialités ou génériques (avec éventuellement la forme pharmaceutique et le dosage pour les benzodiazépines) de tous les médicaments figurant sur l'ordonnance.

.....

....

6°- Posologie de la benzodiazépine

.....

7°- a) connaissez-vous la raison pour laquelle la benzodiazépine vous a été prescrite ?

OUI

NON

b) si oui précisez
la.....

8°- a) l'heure de la prise vous a-t-elle été précisée sur l'ordonnance ?

OUI Préciser le moment ou

l'heure.....

NON

9°- Durée d'utilisation de la ou des Benzodiazépines en année et /ou mois
si

nécessaire.....
.....
.....

10°- Principaux effets

secondaires.....

.....
.....

11°- Utilisez-vous les benzodiazépines parce que vous :

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

12°- Quel est votre degré de satisfaction ?

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

13°- 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'1 à 5 jours.....

- de 5 à 10 jours.....
- de plus de 10 jours.....

14°- Sur le plan financier, trouvez-vous le prix des benzodiazépines :

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

15°- Sur le plan géographique, le lieu d'achat des benzodiazépines vous paraît :

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

16°- a) avez-vous des suggestions à faire par rapport à ces médicaments ?

OUI Préciser

les.....

NON