

**ACADEMIE D'ORLEANS-TOURS
UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »**

Année 2021

N° 12

**THESE D'EXERCICE
Pour le
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

Par
Gwénaëlle TOSTIVIN
Née le 23 septembre 1995, à BLOIS (41)

**PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE
25 MARS 2021**

**Prévenir et détecter les dépendances aux
Benzodiazépines et Apparentés – L'enjeu de
l'accompagnement des patients en officine**

JURY

Président : Madame Véronique MAUPOIL, Professeur et Doyen, UFR Pharmacie - TOURS

Membres : Monsieur Jérôme BACHELLIER, Médecin Psychiatre Addictologue - CHRU Bretonneau - TOURS

Monsieur Pierre BREDELOUX, Maître de Conférence Pharmacologue, UFR Pharmacie – TOURS

Madame Gwennaëlle WITTEVRONGEL, Pharmacien titulaire - SAINT-GAULTIER

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

3 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

1 DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 PAST

JOYEUX	Vincent	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

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

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Le 25 Mars 2021

TOSTIVIN Gwénaëlle

Le Doyen de la Faculté Professeur Véronique MAUPOIL

Remerciements,

A Madame Véronique MAUPOIL,

Merci d'avoir accepté de me faire l'honneur de présider ce jury. Votre implication et dévouement à vouloir faire de nous de meilleurs pharmaciens ont toujours été moteur pour moi.

Au Docteur Jérôme BACHELLIER,

Pour m'avoir accompagnée lors de l'écriture de cette thèse je tiens à vous dire merci... Mais avant toute chose merci d'être vous, cette personne pleine d'humanité. Vous avez fait résonner en moi tant de bienveillance... Je suis heureuse que nos chemins se soient croisés...

A Monsieur Pierre BREDELOUX,

Merci d'avoir pris le temps de suivre l'évolution de mon travail, de m'avoir apporté votre regard professionnel et vos conseils quant à la réalisation de cette thèse.

A Mesdames WITTEVRONGEL,

Je vous remercie de m'avoir donnée l'opportunité de commencer ma vie professionnelle au sein de votre officine. Et merci de ne pas vous être battues pour décider laquelle de vous ferez partie de mon jury.

A ma mère,

Merci pour tous ces moments où tu m'as soutenue, consolée, conseillée, écoutée... Il est temps que chacune d'entre nous écrive un nouveau chapitre de notre histoire personnelle tu ne crois pas ?

A mon père,

Tu auras connu le sujet de ma thèse et tu m'auras vu débiter son écriture.... J'espère que tu aurais été fier de moi et de mon parcours...

A Matthieu, mon frère,

Les samedis soir passés ensemble resteront à jamais gravés dans ma mémoire... Merci d'avoir pris soin de moi, de m'avoir embêtée, de m'avoir fait rigoler. Saches que tu es une très belle personne... Sois en convaincu...

A mes grands-parents,

Merci d'être vous, d'avoir été là à chaque instant par votre présence, votre soutien, pour m'avoir fait sourire et rire même dans les moments compliqués... Vous êtes très important pour moi... J'espère qu'un jour je pourrais vous exprimer tout l'amour et la tendresse que je vous porte.

A Anthony,

Merci d'être entré dans ma vie... Merci de me soutenir, de toujours me tirer vers le haut en faisant ressortir le meilleur de moi-même. Ta présence à mes côtés m'est plus que précieuse. Tu es devenu l'un des piliers de ma vie... Cette thèse, cette soutenance signifie beaucoup pour nous...

A mes copines de fac,

Pour tous ces moments qu'on a partagés ensemble, nos inquiétudes, nos doutes, nos fous rires, nos soirées ensemble, il était indispensable de penser à vous et à nos beaux souvenirs toutes ensemble.

Au « Monsieur »,

Vous qui ne lirez jamais cette thèse, je voulais vous remercier pour tout ce que vous m'avez apporté. Merci pour votre écoute, votre esprit ouvert. Merci de m'avoir fait comprendre que « oui, j'ai le droit... », que l'humanité qui m'habite et mon côté « zèbre » reste une part entière de la personne que je suis et une force.

Aux inconnus que j'ai croisé, aux inconnus qui sont devenus connus,

Merci.... C'est grâce à vous que je suis devenue la personne que je suis aujourd'hui.

Notre vie s'accompagne d'instantanés heureux, joyeux, difficiles, tristes, de doutes et d'incertitudes... Tout cela nous permet de mieux nous connaître, d'en sortir grandis avec plus de maturité qu'auparavant. Saisissons-nous de la chance que nous avons et allons de l'avant pour nous, pour les autres.

Table des matières

Table des abréviations.....	10
Table des figures et des tableaux.....	11
Introduction.....	14
I- Dépendance et addiction aux Benzodiazépines et Apparentés.....	15
a. Dépendance et addiction : notions proches mais dissociables.....	15
i. Dépendance.....	15
1 Etymologie.....	15
2 Point de vue neurobiologique	15
3 Evolution de la notion de dépendance.....	16
ii. Addiction	18
1 Etymologie.....	18
2 Point de vue neurobiologique	18
iii. Les détecter	18
b. Mécanisme de la dépendance.....	19
i. Mise en place d'une dépendance.....	19
1 Facteurs liés à l'individu lui-même.....	20
2 Facteurs liés à l'environnement	20
3 Facteurs liés à la substance elle-même	21
4 Mécanismes biologiques (14).....	21
ii. Impact de la génétique dans la mise en place d'une dépendance (18,19)	23
II- Benzodiazépines et apparentés - Généralités.....	26
a. Historique et définition	26
i. Historique	26
ii. Définition.....	28
b. Rappel.....	29
i. Classification.....	29
ii. Pharmacocinétique.....	32
1 Absorption et Distribution.....	32
2 Métabolisme et Elimination	32
iii. Mécanisme d'action et effets pharmacologiques	34
iv. Indications	36
1 Manifestations psychologiques et somatiques de l'anxiété mineure à sévère et/ou invalidante	36
2 Insomnie occasionnelle ou transitoire (56).....	36

3	Autres indications des benzodiazépines	37
v.	Contre-indications, Précaution d'emploi et interactions médicamenteuses.....	37
1	Contre-indications	38
2	Précaution d'emploi	38
3	Interactions médicamenteuses	39
c.	Evolution de la consommation des Benzodiazépines et Apparentés	40
i.	Caractéristiques de la consommation des Benzodiazépines	40
ii.	En France	42
1	Evolution (61)	42
2	Plans d'actions visant à réduire le mésusage des benzodiazépines (61)	44
iii.	Comparaison de la consommation entre différents pays	45
1	Comparaison de la consommation française à celle de pays européens (66)	45
2	Moyens mis en place par certains pays en vue de réduire la consommation de benzodiazépines (68).....	48
iv.	Comparatif.....	49
d.	Enjeux de la (sur)consommation de Benzodiazépines et Apparentés	51
i.	Enjeux économiques	51
ii.	Enjeux pour la santé publique	51
iii.	Enjeux pour la santé individuelle et conséquences à long terme	52
1	Impact des effets indésirables.....	52
2	Accidents de la route (73)	53
3	Démence.....	54
4	Chutes et fractures	56
5	Perte de mémoire et de concentration	57
e.	Tolérance et dépendance aux Benzodiazépines et Apparentés	63
f.	Recommandations pour l'arrêt d'un traitement par benzodiazépines.....	64
i.	Modèle de prise en charge de l'arrêt des benzodiazépines.....	65
ii.	Prise en charge des syndromes de sevrage.....	66
III-	Place du pharmacien d'officine dans le réseau de soin : conseils et alternatives thérapeutiques, accompagnement des patients	73
a.	Règles hygiéno-diététiques	73
i.	Règles hygiéno-diététiques dans la gestion du stress et de l'anxiété.....	73
ii.	Règles hygiéno-diététiques et troubles du sommeil.....	75
b.	Aromathérapie	76
i.	Huile essentielle de Lavande vraie (<i>Lavendula officinalis</i> , <i>Lavendula angustifolia</i>).....	76
ii.	Huile essentielle de Petit Grain Bigaradier <i>Citrus aurantium L. spp. Amara</i>	83

iii. Huile essentielle d'Oranger doux <i>Citrus sinensis</i>	88
iv. Huile essentielle d'Ylang Ylang <i>Cananga odorata</i>	91
c. Phytothérapie.....	94
i. Passiflore	94
ii. Mélisse.....	100
iii. Euphytose®	103
d. Homéopathie.....	105
e. Mélatonine	108
f. Prévenir les dépendances aux benzodiazépines : La place du pharmacien d'officine.....	110
i. Prévention des dépendances	110
1 Prévention primaire (136)	110
2 Prévention secondaire (136)	111
ii. Livret explicatif des benzodiazépines à destination des patients	112
1 Livret concernant les benzodiazépines anxiolytiques	112
2 Livret concernant les benzodiazépines hypnotiques et apparentés.....	115
g. Détecter les dépendances : La place du pharmacien d'officine.....	118
i. Echelle ECAB	118
ii. Réseau interprofessionnel entre médecin et pharmacien.....	119
h. Ecouter et accompagner	120
i. Enjeux de l'entretien motivationnel.....	121
1 L'entretien motivationnel c'est quoi ? (138).....	121
2 Etat d'esprit et attitudes à adopter	121
3 Grands principes de l'entretien motivationnel (144).....	123
4 Quatre outils de base « OuVER » (144)	125
ii. Livret récapitulatif à destination des équipes officinales.....	126
Conclusion	130
Bibliographie.....	132

Table des abréviations

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ATC : Anatomical Therapeutical Chemical

BZD : Benzodiazépine

CSAPA : Centre de Soins et d'Accompagnement en Addictologie

CSP : Code de Santé Publique

DDJ : Doses Définies Journalières

DS : Depression Scale

DSM : Diagnostic and Statistical manual of Mental disorders

ECAB : Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines

Echelle CDB : Cognitive Dependence to Benzodiazepines scale

Echelle CGI : Clinical Global Impression scale

Echelle HAD : Hospital Anxiety and Depressive scale

Echelle SDS : Sheehan Disability scale

EEG : ElectroEncéphaloGramme

EMG : ElectroMyoGramme

EOG : ElectroOcculoGramme

GABA : Acide Gamma-AminoButyrique

HAMA : Hamilton Anxiety Scale

HAS : Haute Autorité de santé

HE : Huile Essentielle

HV : Huile Végétale

IC : Intervalle de Confiance

Loi HPST : Loi Hôpital, Patients, Santé, Territoire

NHS : National Health Service

OR : Odds Ratio

PSQI : Pittsburg Sleep Quality Index

RCP : Résumé des Caractéristiques Produit

REM : Rapid Eye Movement sleep

SCL 90 R : Symptom Checklist 90 Revised

SF 36 : 36 items short form health survey questionnaire

SNC : Système Nerveux Central

SWS : Slow wave sleep

T1/2 : Temps de demi-vie

TAG : Troubles Anxieux Généralisés

Test MINI : Mini International Neuropsychiatric Interview

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

Table des figures et des tableaux

Figure 1 : Echelle ECAB

Figure 2 : Mise en place d'une dépendance, circuit de la récompense

Figure 3 : Structure de base des différentes molécules synthétisées

Figure 4 : Modifications chimiques aboutissant à la synthèse de dérivés de benzodiazépines

Figure 5 : Structure de base des benzodiazépines

Figure 6 et 7 : Schémas structuraux des récepteurs au GABA

Figure 8 : Diagramme représentant le pourcentage des ventes de benzodiazépines selon leur classification

Figure 9 : Histogramme représentant la prévalence des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en 2015 selon l'âge et leur fréquence d'utilisation

Figure 10 : Evolution de la consommation totale des benzodiazépines et apparentés de 2000 à 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Figure 11 : Evolution de la consommation de Clonazépam entre 2000 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Figure 12 : Evolution de la consommation de Benzodiazépines anxiolytiques entre 2000 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Figure 13 : Evolution de la consommation de Benzodiazépines hypnotiques et apparentés entre 2000 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Figure 14 : Histogramme représentant les niveaux de consommation de benzodiazépines dans huit pays européens entre 2012 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Figure 15 : Histogramme représentant les niveaux de consommation de benzodiazépines anxiolytiques dans huit pays européens entre 2012 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Figure 16 : Histogramme représentant les niveaux de consommation de benzodiazépines hypnotiques dans huit pays européens entre 2012 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Figure 17 : Association entre l'utilisation récente de benzodiazépines et le risque de développement de démence au sein de l'étude PAQUID

Figure 18 : Association entre l'utilisation récente de benzodiazépines et le risque de développement de démence sur 5 ans

Figure 19 : Risque de chute associé à la prise de médicaments psychotropes selon trois méta-analyses

Figure 20 : Résultats de l'étude menée sur la Scopolamine et le Lorazépam concernant leurs impacts sur les capacités psychomotrices, la mémoire et l'humeur

Figure 21 : Evolution des scores obtenus à l'épreuve de rappel de prose

Figure 22 : Schéma de la méta-analyse effectuée comprenant les stratégies menées lors d'arrêt de l'utilisation des benzodiazépines à long-terme

Figure 23 : Schéma de l'étude ayant pour objectif de montrer deux interventions sur l'arrêt de consommation de benzodiazépines

Figure 24 : Impact de l'arrêt des benzodiazépines à 36 mois sur la qualité de sommeil des patients, leur anxiété et dépression

Figure 25 : Histogramme reprenant les résultats de l'étude quant à l'évolution du score HAMA selon le traitement donné

Figure 26 : Histogramme reprenant les résultats de l'étude quant à l'évolution du score HAMA selon le traitement donné

Figure 27 : Impact de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier sur la présence des souris dans les bras ouverts du labyrinthe

Figure 28 : Impact de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier sur le nombre d'entrées des souris dans les bras ouverts du labyrinthe

Figure 29 : Impact de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier et du Diazépam sur la présence des souris dans les bras ouverts du labyrinthe

Figure 30 : Impact de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier et du Diazépam sur le nombre d'entrées des souris dans les bras ouverts du labyrinthe

Figure 31 : Effets anxiolytiques de l'extrait de Passiflore sur la présence de souris sur les bras ouverts du labyrinthe

Figure 32 : Synthèse du temps passé par chaque animal dans les différents stades de vigilance

Figure 33 : Histogramme présentant le temps passé par les rats dans chacun des stades

Figure 34 : Graphiques montrant l'impact de l'extrait de Mélisse officinale chez les patients ayant des troubles anxieux et des troubles du sommeil

Figure 35 : Histogramme présentant l'évolution du score HAMA en fonction de la prise d'Euphytose®

Figure 36 : Diagrammes représentant l'évolution de l'anxiété et des troubles dépressifs des patients ainsi que leur consommation médicamenteuse suivant leur groupe

Figure 37 : Schéma représentant l'esprit de l'entretien motivationnel

Tableau 1 : Classification des dépendances selon le NHS File

Tableau 2 : Récapitulatif des différentes Benzodiazépines et apparentés, de leur structure et classification

Tableau 3 : Récapitulatif des temps de demi-vie des Benzodiazépines et apparentés

Tableau 4 : Prévalence de l'usage des molécules anxiolytiques et hypnotiques au sein de quatre pays durant les années 1990

Tableau 5 : Durée moyenne de prescription des molécules anxiolytiques et hypnotiques au sein de ces quatre pays

Tableau 6 : Répartition des sujets ayant participé à l'étude ESEMed

Tableau 7 : Tableau de prévalence annuelle d'usage des psychotropes au cours de l'étude ESEMed

Tableau 8 : Tableau de prévalence de la consommation des benzodiazépines et antidépresseurs en France et dans les six autres pays étudiés dans l'étude ESEMed

Tableau 9 : Tableau récapitulatif de l'étude menée par A. PELISSOLO étudiant le profil des patients sous benzodiazépines

Tableau 10 : Récapitulatif d'une étude menée sur les différentes propriétés amnésiantes de deux benzodiazépines à demi-vie semblable

Tableau 11 : Récapitulatif d'une étude étudiant les effets de la Scopolamine et du Lorazépam sur la mémoire, les capacités psychomotrices et sur l'humeur

Tableau 12 : Résultats de l'étude visant à mesurer l'impact de mesures d'accompagnement sur l'arrêt de benzodiazépines

Tableau 13 : Récapitulatif de l'étude menée sur les effets anxiolytiques de l'huile essentielle de Lavande dans la spécialité Silexan®

Tableau 14 : Résultats de l'étude menée sur le Silexan®

Tableau 15 : Récapitulatif de l'étude menée sur les effets anxiolytiques de l'huile essentielle de Lavande dans la spécialité Silexan® en comparaison à un placebo

Tableau 16 : Récapitulatif de l'étude menée sur les effets anxiolytiques de l'huile essentielle de Lavande dans la spécialité Silexan® en comparaison au Lorazépam

Tableau 17 : Récapitulatif de l'étude menée sur les effets anxiolytiques de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier

Tableau 18 : Récapitulatif de l'étude menée sur les potentiels effets anxiolytiques de l'huile essentielle d'Orange douce

Tableau 19 : Récapitulatif de l'étude menée sur les potentiels effets anxiolytiques de l'huile essentielle d'Orange douce

Tableau 20 : Récapitulatif de l'étude menée sur l'impact de l'huile essentielle d'Ylang-Ylang

Tableau 21 : Récapitulatif de l'étude menée sur les effets anxiolytiques de l'extrait de Passiflore

Tableau 22 : Récapitulatif de l'étude menée sur l'impact de l'extrait de Passiflore sur le sommeil

Tableau 23 : Récapitulatif de l'étude menée sur l'impact de l'extrait de Passiflore sur les troubles anxieux et troubles du sommeil

Tableau 24 : Récapitulatif de l'étude menée sur l'efficacité de l'utilisation de l'Euphytose®

Introduction

Aujourd'hui, comme il y a quelques années, la question de la consommation de benzodiazépines et apparentés benzodiazépines en France fait débat et grand bruit. Ce fait est souligné par l'implication des autorités de santé quant à cette consommation ainsi que par des moyens mis en place pour la ralentir voire la diminuer. Au cours de cette thèse, la notion de benzodiazépines et apparentés benzodiazépines sera, par soucis de lisibilité, simplifiée au seul terme de « benzodiazépines ».

Le pharmacien, du fait de ses différentes missions comprenant la prévention et le maintien de la santé des patients, a et doit prendre sa place en tant que professionnel de santé. Notre profession place le patient au cœur de notre pratique. Nous sommes garants du bon usage et de la bonne compréhension des médicaments et traitements.

Ainsi, quelle est la place du pharmacien dans cet enjeu de santé publique que sont les benzodiazépines ? Comment prendre à part entière notre rôle de pharmacien, professionnel de santé ?

Afin de comprendre et souligner la place du pharmacien d'officine comme acteur dans le réseau de soin, nous commencerons par définir ce qu'est une dépendance et une addiction d'un point de vue neurobiologique. Ces notions seront ensuite développées plus globalement du point de vue de l'individu, de la substance de l'environnement, puis de la génétique.

Ensuite, nous reverrons les généralités concernant les benzodiazépines, l'évolution et les enjeux de leur consommation.

Dans une troisième partie nous développerons des exemples de conseils et d'alternatives thérapeutiques en aromathérapie, phytothérapie et homéopathie que nous pouvons proposer au comptoir aux patients en demande d'aide, de conseils et de soutien au sevrage. Ces différentes alternatives seront associées à des études évaluant la pertinence de celles-ci.

Pour terminer, nous ferons une synthèse et soulignerons la place, non négligeable, du pharmacien dans chacune des étapes du parcours de soin comprenant la prévention, la détection et l'accompagnement des patients. Ceci sera complété par la création d'un livret explicatif à destination des patients concernant leur traitement ainsi que d'un livret à destination des équipes officinales sur les moyens à notre disposition pour accompagner nos patients. Le tout sera accompagné d'un point sur l'entretien motivationnel permettant une meilleure prise en charge des patients.

I- Dépendance et addiction aux Benzodiazépines et Apparentés

Paru en Juillet 2009 au Journal Officiel, la loi n°2009-879 (1) portant sur la réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires fait état dans l'article L.1411-11 (2) que l'accès aux soins et à la prise en charge continue des patients comprend « la prévention, le dépistage, [...] et le suivi des patients », « le conseil pharmaceutique », « l'orientation dans le système de soins » et « l'éducation pour la santé ».

a. Dépendance et addiction : notions proches mais dissociables

Les notions de dépendance et d'addiction sont proches, à tel point qu'elles sont régulièrement employées dans un même but, à la fois par les patients et professionnels de santé. Cependant, ces deux termes sont malgré tout distincts et n'impliquent pas les mêmes processus de mise en place ni les mêmes conséquences pour les patients.

i. Dépendance

1 Etymologie

Etymologiquement, dépendance est la combinaison de deux termes : « de » et « pendere » (3) c'est-à-dire « dépendre de ».

Ainsi, au cours du temps et des concepts, plusieurs définitions ont été attribuées à ce mot. Certaines de ces définitions, recueillies dans le dictionnaire Littré ou encore dans le dictionnaire de l'Académie Française et celui du Trésor de la langue française, peuvent nous intéresser :

- « Sorte de rapport qui fait qu'une chose dépend d'une autre » (4) ;
- « Subordination, sujétion » (4) ;
- « Fait d'être conditionné, d'être déterminé par quelque chose » (5) ;
- « Se dit des rapports qui lient certaines choses, certains êtres et qui les rendent nécessaires les uns aux autres » (6).

Dans le Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux IV (DSM IV), le terme « dépendance » était défini comme une tolérance accrue à une substance. Cette tolérance était associée à un comportement compulsif, une perte de contrôle et un usage continu malgré des conséquences physiques et psychologiques néfastes associées à cette consommation (7). Depuis la parution du DSM V, la dépendance a été incluse à une notion de « troubles liés à une substance et aux addictions » comprenant également l'abus de substances.

2 Point de vue neurobiologique

Le développement d'une dépendance (8,9) survient lors de la consommation régulière d'une substance. Cette consommation régulière entraînera au cours du temps un phénomène de tolérance, c'est-à-dire une neuro-adaptation progressive chez le patient. Celui-ci aura ainsi besoin de consommer une quantité plus importante de la même substance afin d'en ressentir le même effet que précédemment. Le corps s'adapte donc à la présence de la substance créant ainsi un nouvel état de « fausse » homéostasie. Ce nouvel état d'homéostasie engendre, en cas d'arrêt de la substance ou de sevrage, une sensation de malaise, de troubles psychiques et physiques désagréables. Ces phénomènes ressentis ont pour conséquence la consommation de la substance afin de soulager ces sensations désagréables. Il y a ainsi une perte de liberté du patient vis-à-vis de la substance.

3 Evolution de la notion de dépendance

Depuis plusieurs années, un changement de point de vue a lieu concernant les abus, dépendances et addictions aux substances.

Dans les années 1970, Jean BERGERET (10) voit la dépendance comme une tentative inconsciente de régler une dette. Pour lui, la dépendance à la substance pourrait être soignée en cherchant dans le passé du patient la carence, souvent affective, qui aurait pu amener à développer cette dépendance.

Suivant la même lignée de pensées, S. RADO (10) explique que « la drogue et l'addiction représenteraient une tentative de défense et de régulation contre les déficiences et les failles narcissiques du sujet ».

Professeur de Psychologie clinique et de Psychopathologie, J-L PEDINIELI (11) a, en 1997, pris le parti de dire qu'une conduite, qu'elle soit ou non addictive d'emblée, engendre un soulagement. Le patient découvre ainsi une nouvelle forme de jouissance, une diminution des tensions et une résolution de sa souffrance. Peu à peu, cette conduite devient la solution, la réponse aux problèmes et difficultés quotidiennes. Cette conduite, employée à répétition, devient par la suite une « solution unique et exclusive » voire même contraignante car occupant toute la sphère psychique. En 2000, il développe son raisonnement en ajoutant que cette conduite, cette dépendance, ferme le psychisme à tout autre chose réduisant ainsi les expériences subjectives à des sensations, des besoins et la diminution de la tension ressentie.

De son côté, Stanton PEELE (10) fait évoluer le concept de dépendance. Au centre de la dépendance, il place trois variables différentes : la personne, la substance et le milieu. Ce concept sera repris par Claude OLIVENSTEIN expliquant que la mise en place d'une dépendance est la rencontre entre une personnalité, un produit et un moment socioculturel spécifique. C'est la conjonction de ces trois variables qui construit l'expérience qu'un individu donné aura et retiendra de sa consommation sans pour autant devenir dépendant.

La structure seule de la substance ne permet pas de prévoir le pouvoir addictogène qu'elle pourra avoir sur les individus.

George B. GREAVES (10) définit la « Théorie existentielle de la dépendance ». L'individu rechercherait à travers la substance un état lui accordant des « gratifications de [ses] perceptions sensorielles [...] et supprimant les états de conscience négatifs ». Avec un toxique, quel qu'il soit, il n'y a pas de relation de réciprocité. Ainsi aucune blessure narcissique par le rejet n'est à craindre. Seules les gratifications psychosensorielles et la baisse de l'anxiété préexistante ne sont à apprécier avec la substance. Il demeure une dimension auto-thérapeutique dans ce phénomène : la substance est à la fois poison et remède.

Le DSM V, paru en Mai 2013 a revu sa classification. Ainsi, à la suite de la révision du DSM IV, les notions de dépendance et d'abus de substances, jusqu'alors dissociées, ont été regroupées sous une seule et même notion « les troubles liés à une substance ». L'intensité de ceux-ci peut être définie comme étant légère, modérée ou sévère selon le nombre de critères propres au patient. Une des autres différences majeures entre le DSM IV et DSM V est la disparition du critère diagnostic concernant les répercussions « judiciaires récurrentes liées à la consommation de la substance ».

Le NHS File (12) a divisé les dépendances aux benzodiazépines en trois catégories différentes (en fonction de l'usage et de la posologie en équivalent de Diazépam) présentant des caractéristiques distinctes (cf. *Tableau 1*).

Classification des dépendances selon le NHS File	
Types de dépendance	Caractéristiques
Dépendance à dose thérapeutique (posologie < 30mg de Diazépam)	<ul style="list-style-type: none"> • Prise de benzodiazépines à faibles doses, prescrites pendant plusieurs mois ou années. • Besoin de benzodiazépines afin de mener des activités normales de la vie quotidienne. • Poursuite du traitement bien que l'indication initiale ne soit plus d'actualité. • Symptômes de sevrage ressentis lors d'arrêts ou de réductions antérieures. • Contact fréquent avec le prescripteur pour des renouvellements d'ordonnances. • Augmentation de la posologie depuis l'ordonnance initiale. • Anxiété ressentie en cas de retard à la prochaine prescription. • Symptômes d'anxiété, d'insomnie, de panique et d'augmentation des symptômes physiques malgré la poursuite des benzodiazépines.
Dépendance à haute dose (posologie > 30mg de Diazépam)	<ul style="list-style-type: none"> • Le patient cherche à convaincre le médecin de modifier les doses à la hausse ou le nombre de comprimés sur la prescription. • Consommation associée à de l'alcool en quantité excessive ou d'autres médicaments sédatifs. • Caractère très anxieux et dépressif du patient pouvant aller jusqu'à des troubles de la personnalité. • Pas d'association à des drogues illicites mais le patient cherche à obtenir des benzodiazépines par son entourage.
Usage à dose illicite ou récréative	<ul style="list-style-type: none"> • Patient présentant souvent une poly toxicomanie et cherchant à renforcer l'action des autres produits consommés. • Une très haute tolérance se développe. • Prise de très hautes doses de benzodiazépines. • Fréquemment concomitant à une consommation élevée d'alcool.

Tableau 1 : Classification des dépendances selon le NHS File

ii. Addiction

1 Etymologie

Le terme addiction vient du latin « ad-dicere » signifiant « dire à » qui fait référence à une notion de soumission, d'absence d'indépendance (8).

Le dictionnaire Larousse fait état « d'un processus par lequel un comportement humain permet d'accéder au plaisir immédiat tout en réduisant une sensation de malaise interne » (13).

2 Point de vue neurobiologique

L'addiction (8,9), contrairement à la dépendance, se caractérise par un besoin irrésistible de consommer la substance malgré les conséquences négatives engendrées par cette consommation. Il y a la mise en place de comportements compulsifs et automatiques envers la prise et la recherche de substance, la survenue de craving (pensées obsédantes sur le produit) et une perte du contrôle conscient.

C'est en 1990 que le psychiatre A. GOODMAN (10) définit quant à lui les caractéristiques cliniques de l'addiction comprenant :

- Une impossibilité répétée à résister aux impulsions d'un comportement, de la prise d'une substance ;
- Une sensation augmentée de tension avant la mise en place du comportement, avant la prise de substances ;
- Un soulagement pendant la réalisation de l'acte ou la prise de substance ;
- Une perte de contrôle durant le comportement ou la prise de substance.

Cependant, il faut garder à l'esprit qu'une dépendance à une substance n'engendre pas nécessairement par la suite une addiction.

iii. Les détecter

Les différents critères du DSM V (14) permettant de définir, de diagnostiquer, si une personne a développé une addiction à une substance sont :

- Un besoin impérieux et irrésistible de consommer la substance (craving) ;
- Une perte de contrôle sur la quantité et le temps dédié à la prise de substance ;
- Beaucoup de temps consacré à la recherche de substances ;
- Augmentation de la tolérance au produit ;
- Présence d'un syndrome de sevrage ;
- Incapacité à remplir des obligations importantes ;
- Usage même lorsqu'il y a un risque physique ;
- Problèmes personnels ou sociaux ;
- Désirs ou efforts persistants pour diminuer les doses ;
- Activités réduites au produit consommé ;
- Poursuite de la consommation malgré les dégâts physiques ou psychologiques.

Il existe un questionnaire nommé ECAB (*cf. Figure 1*). Il permet de définir s'il y a attachement, addiction aux benzodiazépines. Le diagnostic permettra de détecter :

- Une addiction faible s'il y a la présence de deux à trois des critères cités ci-dessous ;

- Une addiction modérée si le patient a répondu favorablement à quatre ou cinq de ces critères ;
- Une addiction sévère si six critères voire plus ont été remplis.

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

Figure 1 : Echelle ECAB (15)

Cependant, bien que professionnels de santé, les pharmaciens d'officine ne peuvent poser un diagnostic, cela va à l'encontre de nos fonctions. Pourtant, certains actes et « indices » peuvent nous faire suspecter un trouble lié à l'usage de substances. En cas de doute, nous pouvons d'après l'article L.1110-4 du Code de Santé Publique (16) relatif au secret professionnel, échanger avec d'autres professionnels de santé prenant en charge un patient donné, des informations le concernant pour une bonne coordination, continuité des soins et à son suivi médico-social. Cet échange doit être fait dans le respect de la vie et de la personne humaine et ce, si le patient ne s'y oppose pas.

b. Mécanisme de la dépendance

i. Mise en place d'une dépendance

Dans un tout premier temps, il est important de rappeler que la mise en place d'une dépendance, quelle qu'elle soit, ne correspond pas à un manque de volonté de la personne concernée. En effet, la mise en place d'une dépendance correspond à la rencontre de trois facteurs interconnectés :

- L'individu lui-même ;
- L'environnement socio-culturel de cet individu ;
- La substance concernée.

C'est « la rencontre entre un produit, une personnalité (un individu) à un moment culturel donné » qui crée un terrain propice au développement d'une dépendance comme le dit le Docteur OLIVENSTEIN (8).

1 Facteurs liés à l'individu lui-même

Un individu, quel qu'il soit, commence à consommer une substance dans un but bien précis : recherche de sensations, de désinhibition, but récréatif, recherche d'un soulagement physique et/ou psychique etc.

Ainsi, nous pouvons distinguer deux grands types de consommation :

- La consommation à but d'automédication permettant de soulager des souffrances, diminuer une anxiété existante empêchant la réalisation d'activités quotidiennes ... ;
- La consommation à but de recherche de sens : recherche de sensations, recherche d'un groupe d'appartenance, par provocation etc.

Malgré tout, la consommation de substance, quelle que soit la consommation qui en est faite, aura une dimension rassurante du fait qu'elle s'inscrit dans une routine et que ses effets demeurent prévisibles.

Certains individus à la recherche constante de sensations fortes ou de nouvelles expériences sont plus susceptibles que d'autres de développer une dépendance à un produit. Ceci s'expliquerait par un besoin d'excitation de leurs récepteurs plus élevé que la population générale : il leur faudrait des stimuli plus élevés afin d'obtenir un niveau d'excitation équivalent à une personne lambda avec un stimulus plus faible. De même une personne avec un manque de narcissisme est plus à risque de dépendance.

De manière opposée, les personnes à la recherche d'une diminution des ressentis émotionnels et sensoriels, de la pression cognitive ou à la recherche de l'oubli peuvent être tout autant sujet au développement d'une dépendance.

Tout dépendra du but premier recherché lors de la consommation de substances.

2 Facteurs liés à l'environnement

Par les facteurs liés à l'environnement, nous entendons le milieu socio-culturel et familial dans lequel évolue le sujet.

Ces différents milieux vont engendrer la connotation propre que chacun peut avoir sur telle ou telle substance et donc influencer les consommations faites. En plus de l'image que chacun a de la substance par son milieu socio-culturel, aux valeurs associées (convivialité et alcool par exemple), la dépendance à celle-ci va également être liée à la quantité de substance circulante, disponible et accessible.

Il a lieu, au cours du cursus éducatif des jeunes, des réunions d'informations préventives et éducatives. Cependant, en lien avec ce qui a été décrit précédemment et les deux grands « types » d'individus plus susceptibles d'être dépendant, les jeunes adolescents à la recherche de sensations ou dans une phase de rébellion peuvent être « incités » à consommer par le message donné, la manière dont il a été délivré et l'image donnée à la substance.

Au cours du temps, des périodes, des courants sociétaux, il y a eu une évolution des tendances des substances consommées. En est-il de même pour les benzodiazépines du fait de la pression exercée par la société actuelle ? Ceci se vérifiera ou non au cours des prochaines années.

Ainsi, l'environnement socioculturel et familial du fait de leur rigidité, de l'image des substances véhiculée etc peut inciter certaines personnes à consommer des substances au risque par la suite qu'ils développent une dépendance.

3 Facteurs liés à la substance elle-même

Nous pouvons classer les substances psychoactives en différentes catégories :

- Psycholeptiques : alcool, morphines, benzodiazépines ... ;
- Psychoanaleptiques : nicotine, amphétamines, cocaïne ... ;
- Psychodysléptiques : hallucinogènes, cannabis ...

Les substances consommées, quelle que soit leur classe pharmacologique, vont venir modifier la perception que nous avons de notre environnement et ce, en agissant au niveau biochimique de notre cerveau, des systèmes régulant nos émotions et le plaisir que nous ressentons en consommant la substance. Le système de récompense (*cf. Figure 2*) va être le premier système perturbé entraînant une modification des processus de motivation. Ces modifications vont entraîner au cours du temps un shunt cortical, une usurpation du circuit donnant une place plus importante à la recherche du produit et à la satisfaction de besoins immédiats.

La rencontre avec l'objet de la dépendance se fait le plus souvent au moment de la recherche d'une solution d'apaisement d'une situation compliquée. Elle permet de se soustraire aux situations quotidiennes qu'elles soient relationnelles ou non. Contrairement aux relations, aux situations compliquées et évolutives, la substance permettra de manière constante et régulière de soulager ; elle aura un caractère sécurisant et satisfaisant par sa continuité d'action.

4 Mécanismes biologiques (14)

Le lieu central de mise en place d'une dépendance concerne le circuit de récompense (*cf. Figure 2*). Ce circuit, complexe, implique à la fois le système limbique, comprenant l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe, l'aire tegmentale ventrale ainsi que les noyaux accumbens entrant dans le renforcement des comportements, et les neurones dopaminergiques dont les corps cellulaires sont présents dans l'aire tegmentale et se projetant dans les noyaux accumbens.

Lors d'une situation nouvelle positive, une libération de dopamine a lieu dans les noyaux accumbens entraînant la répétition du comportement dans le même contexte, c'est-à-dire un apprentissage par le biais d'un renforcement positif.

Il se fait une régulation complexe au sein de notre cerveau. Ce système de récompense est régulé via les neurones dopaminergiques, eux même régulés via des neurones gabaergiques entre autres, ainsi que par le cortex préfrontal ayant un rôle à la fois d'activateur et d'inhibiteur de ce circuit mais également dans la prise de décisions conscientes.

Toutes substances addictives libèrent de la dopamine à chaque prise. Cependant la quantité de dopamine libérée est plus élevée que les taux libérés naturellement dans l'organisme attribuant ainsi à la substance une « importance » plus élevée entraînant une balance décisionnelle favorable pour la substance.

Ainsi, une dépendance se caractérise par :

- Une motivation augmentée à consommer la substance dans un but de recherche de plaisir ;
- Un état émotionnel négatif entraînant la recherche de soulagement ;
- Une diminution de la capacité à se contrôler avec une perte de contrôle vis-à-vis de la consommation de la substance (suite au shunt cortical).

Dans un premier temps, lors des premières consommations, la prise de substance entraîne un ressenti de plaisir par des modifications électrochimiques au sein du cerveau. Une libération de dopamine, neurotransmetteur associé au plaisir, a lieu au sein du noyau accumbens. Associée à cette libération accrue de dopamine, il a lieu une libération augmentée de sérotonine ainsi qu'une activation de récepteurs aux endorphines accentuant ainsi la sensation de bien-être pouvant être ressentie.

Dans un certain nombre de cas, la consommation d'une substance est associée à un rituel spécifique (lieu propre, moment identique etc.). Ce rituel spécifique et répété peut générer l'activation de la libération de dopamine avant la prise de substance. Ceci peut donc accentuer le besoin de prendre cette même substance et accentuer le craving pouvant être ressenti et créant la dépendance physique.

Cependant, lors d'une consommation chronique et répétée de substance, la libération naturelle et physiologique d'endorphines diminue à la suite d'une stimulation répétée des récepteurs. De ce fait, le plaisir ressenti par une activité « naturelle » n'est plus suffisant, il est jugé insuffisant pour générer un plaisir adéquat. Seule la substance consommée peut amener à ressentir un plaisir suffisant.

Ceci est à mettre en parallèle d'une plasticité synaptique qui serait modifiée en cas de prise de substance et qui induirait une modification de la perception de l'expérience vécue à la suite de la prise de celle-ci. Il y a une tolérance qui se met en place avec un « seuil » de plaisir de plus en plus élevé que seule la prise de substance peut atteindre. C'est cet état qui induira une sensation de manque, de mal être à l'arrêt de prise de substance.

Cette prise régulière en plus d'élever le seuil de plaisir, va venir modifier certains réseaux neuronaux engendrant une recherche constante de plaisir, par la perturbation du réseau dopaminergique. La prise de substance permettra ainsi d'atteindre le seuil de plaisir et d'entrer dans un état de bien-être. Cependant, outre la recherche d'un état émotionnel positif (renforcement positif), il y a également l'évitement d'un état émotionnel négatif (renforcement négatif) caractérisé par des sensations inconfortables dues au sevrage entraînant un craving, c'est-à-dire une pensée obsédante sur le produit, motivant à la recherche du produit.

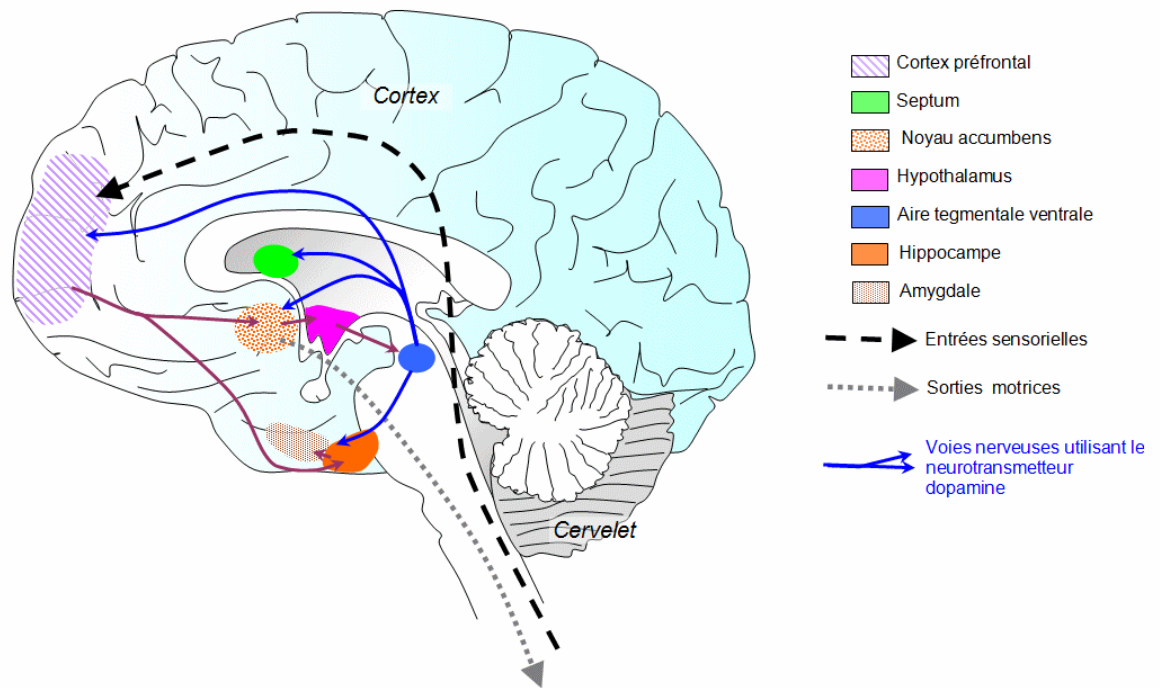


Figure 2 : Mise en place d'une dépendance, circuit de la récompense (17)

ii. Impact de la génétique dans la mise en place d'une dépendance (18,19)

Associer le mot génétique à dépendance peut paraître ambigu de prime abord. Pour beaucoup, la dépendance, l'addiction est un état entièrement du fait du patient lui-même. Or, associer le mot « génétique » sous-entend qu'il n'y a pas que les facteurs environnementaux, individuels et liés à la substance qui vont être impliqués dans la mise en place de la dépendance. Il y aurait des causes plus insidieuses de vulnérabilité face à la survenue de dépendance en général (et non à une addiction en particulier) : les gènes. Ces derniers, ayant subi une modification au sein de leur séquence nucléotidique à la suite de mutations, peuvent être impliqués de différentes manières dans le processus de dépendance :

- **Leur action sur le métabolisme de substance** : Influence sur le temps et la qualité de la dégradation des molécules ;
- **Leur action sur les effets « récompensants »** suite à la prise de substance : Influence sur la génération et la dégradation de dopamine etc.

L'un des gènes, parmi les plus étudiés, concerne celui codant le deuxième des cinq récepteurs de la dopamine (20) (neurotransmetteur impliqué dans la mise en place des dépendances). Le récepteur D2 a un rôle dans la régulation de la synthèse et sécrétion de la dopamine au niveau de la fente synaptique. Dans le même temps, les patients présentant l'allèle A1 du récepteur D2 auraient une hyposensibilité des récepteurs à la dopamine. L'allèle A1 de ce récepteur serait donc un facteur de risque de recherche d'expériences de consommation de toxique, comportements impulsifs etc. Ces expériences permettraient de synthétiser plus de dopamine et ainsi stimuler plus fortement les récepteurs D2 qui entraînent, de par l'hyposensibilité des récepteurs, un déficit du système de récompense.

Afin de souligner l'impact des gènes sur le développement de dépendances, nous pouvons citer le gène codant le transporteur à la dopamine (DAT) permettant la recapture de la dopamine au niveau de la fente synaptique et donc de contrôler la concentration de ce neurotransmetteur dans celle-ci. La particularité de ce gène est qu'il présente un polymorphisme de répétition et est associé à une diminution de 22% de la disponibilité du transporteur de la dopamine des sujets ayant l'allèle à 9 répétitions. Cet allèle est fréquemment présent chez les patients alcoolodépendants avec des antécédents de complications sévères de sevrage (épilepsie par exemple).

Ainsi, une multitude de gènes peut être impliquée dans le développement d'une dépendance tout en ayant chacun un rôle mineur dans celle-ci. Chaque gène va s'influencer pour augmenter, moduler la vulnérabilité de chaque individu à la consommation de substances et à la survenue de dépendance.

Outre leur implication sur l'absorption, distribution, métabolisation et élimination des principes actifs et sur la régularisation des neurotransmetteurs, les gènes peuvent également être impliqués dans certains traits de caractère tels que la réponse au stress, la recherche de sensation etc. pouvant rendre également plus sensible à la survenue d'une dépendance.

Ainsi l'addiction semble être multi-génétique mais, ces gènes de vulnérabilité ne sont pas nécessairement présents afin de développer une dépendance. Dans le même temps, l'absence de ceux-ci n'est pas un facteur de protection vis-à-vis du développement d'une dépendance.

Encore une fois, la dépendance et l'addiction restent des pathologies multifactorielles avec différents facteurs de vulnérabilité face à celles-ci :

- Facteurs environnementaux ;
- Facteurs liés à l'individu ;
- Facteurs liés à la substance ;
- Facteurs génétiques.

L'impact des facteurs génétiques dans la survenue de dépendance a été évalué par le biais de différentes études étudiant la survenue d'addiction au sein de familles ou de paires de jumeaux où l'un des membres est déjà atteint. Les résultats obtenus par ces différentes études ont été pour :

- L'addiction à l'alcool (21,22) :
 - o Une fréquence de 2 à 5% d'alcoolisme dans la population générale ;
 - o Une fréquence de 10 à 50% dans les familles où un membre est alcoolique.
- Le cas des jumeaux (23) :
 - o Dépendance à la nicotine : La part de vulnérabilité serait de 70% si le jumeau est addicte ;
 - o Dépendance à l'alcool (24) : La part de vulnérabilité serait de 48 à 66% ;
 - o Dépendance aux opiacés : La part de vulnérabilité serait de 23 à 54% ;
 - o Une telle variabilité entre les résultats peut s'expliquer par la définition propre du terme dépendance utilisée dans chacune des études.

Ce qui rend subtil l'identification et l'impact des gènes dans la mise en place de dépendance est qu'outre les mutations de gènes irréversibles (suite à des modifications de séquences d'ADN), il existe des modifications épigénétiques, via l'environnement, qui elles sont réversibles (25). Ces facteurs environnementaux, principalement l'alimentation et le stress, engendrent, par une mauvaise lecture de nos gènes, une synthèse moindre ou de pauvre

qualité des protéines en résultant. Ainsi, certains événements traumatisants de nos vies, des troubles affectifs etc. augmentent le risque de consommation de substances dites psychoactives ainsi que la dépendance qui peut en découler du fait de leur proportion à pouvoir réduire l'anxiété générée.

Là où le problème se complexifie encore, les substances elles-mêmes créent des altérations épigénétiques. En effet, d'après des études menées chez l'animal, il y aurait une plus forte méthylation des histones (séquence d'ADN codant une protéine) et des balises de lecture (ciblant le début et la fin des zones de lectures pour la génération de protéines correspondantes) entraînant une modification de l'activité transcriptionnelle des gènes concernés. Ces modifications induisent des conséquences pouvant concerner le système de récompense qui devient plus sensible. De même, la tolérance, les effets provoqués par le manque ainsi que la vulnérabilité individuelle de la mise en place de la dépendance elle-même peuvent être impactés.

Il y aurait donc une interconnectivité dans la relation « gène-environnement ».

De ce fait, les différents facteurs génétiques et environnementaux pouvant avoir une incidence sur nos gènes, ont un impact non négligeable sur les différences interindividuelles dans notre proportion à être plus ou moins vulnérable face au risque d'initier une consommation et, par la suite de développer une dépendance aux produits.

Ainsi, comme nous l'avons vu précédemment, la mise en place d'une dépendance correspond à la réunion de différents facteurs : des facteurs individuels, environnementaux et des facteurs liés à la substance prise et ce, associés à des mécanismes biologiques et génétiques complexes.

Nous allons donc, en lien avec cette thèse, nous intéresser par la suite à ces « substances », ces benzodiazépines et apparentés.

Les benzodiazépines sont connues pour être à l'origine d'un risque de développement d'une dépendance. Mais en quoi un traitement par benzodiazépines peut-il induire le développement d'une dépendance à plus ou moins long-terme et quels en sont les risques ?

Tout ceci sera développé ci-dessous afin de mettre l'accent sur les benzodiazépines elles-mêmes mais également sur notre système de soins.

II- Benzodiazépines et apparentés - Généralités

a. Historique et définition

i. Historique (26)

L'histoire des benzodiazépines commence aux alentours des années 1950 avec l'arrivée des psychotropes. (27)

En 1952, il a été montré par DELAY, DENIKER et HARL, que la Chlorpromazine avait de fortes propriétés tranquillisantes. A partir de cette constatation, STERNBACH, dans le but de chercher de nouvelles molécules actives, a exposé que les composés recherchés devaient répondre à différents critères tels que :

- Une accessibilité facile ;
- Une multitude de variation chimique possible sur le noyau de base ;
- Une structure de base relativement inexplorée.

Dès 1953, l'équipe d'HOFFMANN - LA ROCHE a synthétisé de nombreuses molécules remplissant les critères cités précédemment. Il s'est avéré que les produits synthétisés étaient tous composés d'oxydes de quinazoline sur lesquels étaient fixés des branches Z différentes (cf. Figure 3).

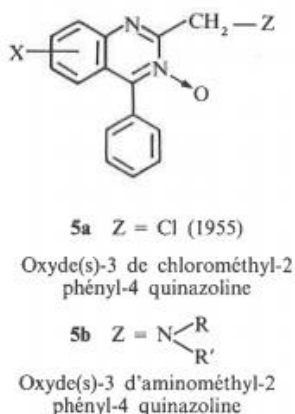


Figure 3 : Structure de base des différentes molécules synthétisées

Malheureusement, ces travaux furent arrêtés en 1955 pour d'autres projets, suite au peu d'intérêt pharmacologique des molécules synthétisées.

Il s'est avéré, au cours de l'histoire, que certaines des plus grandes découvertes ont été faites suite à de la sérendipité, c'est-à-dire suite à la conjonction entre le hasard d'une découverte et l'aptitude du chercheur de saisir cette découverte et de l'exploiter (28).

Cette notion de sérendipité a été au cœur de la découverte des benzodiazépines. Lors du rangement du laboratoire, un chercheur, Earl READER, nota la présence de centaines de milligrammes d'une base et de son chlorhydrate cristallisé. L'attention portée sur ces cristaux a montré qu'il s'agissait de molécules résultant de l'action de méthylamine sur l'oxyde de quinazoline chlorométhylée. Malgré l'intention première d'abandonner tout projet, il a été décidé d'envoyer, par acquis de conscience, ce sel aux essais pharmacologiques afin de le tester et savoir s'il possédait des propriétés tranquillisantes.

En mai 1957, les résultats obtenus étaient plus que favorables vis-à-vis des barbituriques :

- Effets tranquillisants ;
- Moins d'effets sédatifs ;
- Toxicité plus faible que les molécules de référence de l'époque (méprobamate, réserpine, chlorpromazine).

Après reprise de la structure du sel testé, il a été montré qu'il s'agissait en réalité d'une benzodiazépine 1-4 N-oxyde (cf. Figure 4) obtenue par le réarrangement de la quinazoline de départ au cours de la substitution de l'atome de chlore par la méthylamine.

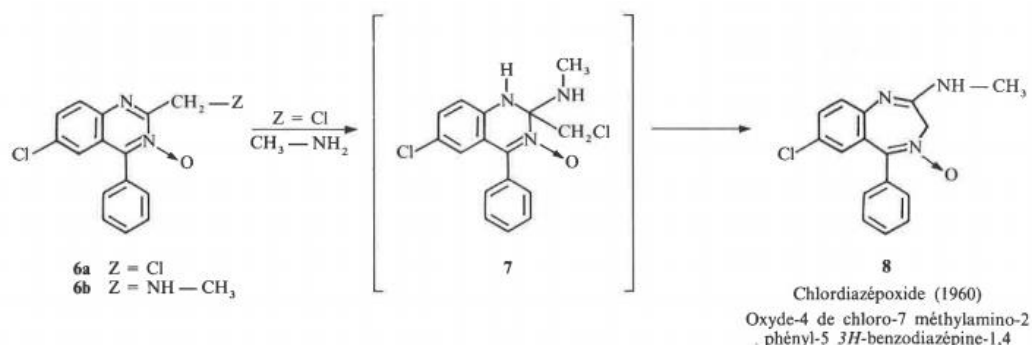


Figure 4 : Modifications chimiques aboutissant à la synthèse de dérivés de benzodiazépines

Dès 1960, après toutes les études faites, cette molécule devient un médicament dénommé Chlordiazépoxyde (Librium®). La toute première benzodiazépine est née.

A partir de cette molécule, de nouvelles ont été créées, présentant des propriétés pharmacologiques semblables à celles du Librium®. Ainsi, en 1963, le Diazépam, dérivé plus actif que le Librium®, est lancé sous le nom de Valium®.

Cette grande quantité de molécules créée a permis d'identifier les éléments structuraux les plus favorables à l'activité des molécules. Ainsi, la structure de base (cf. Figure 5) de ces molécules repérées est :

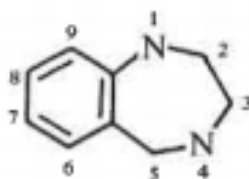
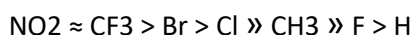


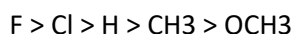
Figure 5 : Structure de base des benzodiazépines

La présence en position 7 d'un substituant attracteur d'électrons est favorable à l'activité. Celle-ci sera d'autant plus élevée selon le groupe attracteur choisi :



Il a été noté que les dérivés nitrés sont principalement rencontrés au sein des molécules prescrites à visée hypnotique (Nitrazépam, Flunitrazépam) ou anticonvulsivante (Clonazépam).

Également dans le but d'améliorer l'activité, la nature du substituant en ortho en position 5 va influencer sur l'activité. L'ordre de préférence pour amplifier l'activité est :



Dans le même temps, il est intéressant de préciser que le phényle exocyclique n'est pas indispensable à l'action de ces molécules. Sa perte entraîne tout de même une diminution de l'activité. A la place de ce cycle, il est possible de placer une pyridine (permettant d'obtenir le Bromazépam) ou encore un cyclohexényle (obtention du Tétrazépam).

Ainsi, l'histoire des benzodiazépines est partie d'une sérendipité. Celle-ci a donné naissance, par l'identification du noyau de base, à la première des benzodiazépines. Par la suite, l'ajout de ramifications a permis la découverte et la mise sur le marché de nombreuses benzodiazépines.

Les apparentés benzodiazépines, de leurs côtés, n'apparaîtront que durant les années 1980. Bien qu'ayant des similitudes d'action d'un point de vue hypnotique, leur structure chimique sera quant à elle différente de celle des benzodiazépines (*cf. Tableau 2*).

ii. Définition

En 1957, un psychiatre du nom de Jean DELAY a donné la définition suivante du mot psychotrope : « une substance chimique d'origine naturelle ou artificielle, qui a un tropisme psychologique, c'est-à-dire qui est susceptible de modifier l'activité mentale, sans préjuger du type de cette modification » (29).

La définition donnée par Jean DELAY a inspiré la classification ATC Anatomical Therapeutical Chemical qui a été adoptée au cours du congrès mondial de psychiatrie en 1961. Cette classification a permis de différencier différents psychotropes (30) :

- Les psycholeptiques : Anxiolytiques, hypnotiques, sédatifs et antipsychotiques ;
- Les psychoanaleptiques : Antidépresseurs et psychostimulants ;
- Les psychodysleptiques : Substances hallucinogènes n'ayant pas d'indication thérapeutique historiquement mais qui aujourd'hui voient des possibilités de prescription (tel que la Ketamine dans le cas de douleurs chroniques ou de dépression résistante).

Ainsi, les benzodiazépines appartiennent au groupe des psycholeptiques comprenant pour ce qui nous intéresse :

- [Les benzodiazépines « anxiolytiques »](#) : Molécules actives visant à la réduction des états anxieux par l'induction d'une sédation. Les indications thérapeutiques sont symptomatiques et cherchent donc à réduire la présence de symptômes indépendamment du trouble et diagnostic sous-jacent. Les effets recherchés surviennent rapidement après l'administration de la substance mais ne perdurent pas dans le temps à la suite de l'élimination de la substance ;
- [Les benzodiazépines « hypnotiques »](#) : Molécules actives visant à l'induction et/ou au maintien du sommeil. Les indications thérapeutiques sont symptomatiques et cherchent donc à réduire la présence de symptômes indépendamment du trouble et diagnostic sous-jacent.

Les benzodiazépines ont d'autres effets thérapeutiques en plus de ceux cités précédemment. En plus des effets anxiolytiques et hypnotiques, les benzodiazépines possèdent des effets myorelaxants, anticonvulsivants, sédatifs.

Chacune des benzodiazépines possède tous ces effets mais dans des proportions différentes. Ainsi, en fonction de l'activité majoritaire de telle ou telle benzodiazépine, elle aura une indication à visée anxiolytique, hypnotique, myorelaxante ou anti-convulsivante.

b. Rappel

i. Classification

Aujourd'hui la référence, afin de classer les médicaments, reste le système ATC. Ce système permet de diviser les médicaments en différents groupes (31) selon :

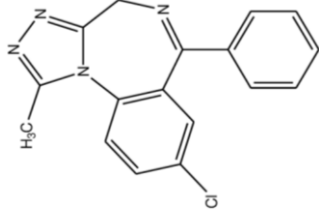
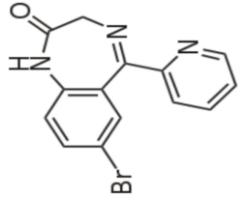
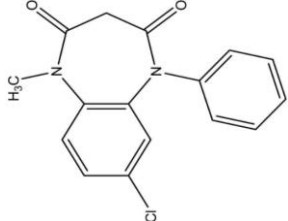
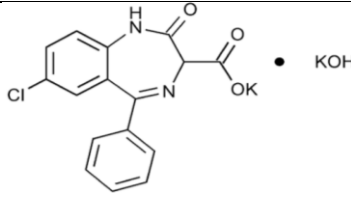
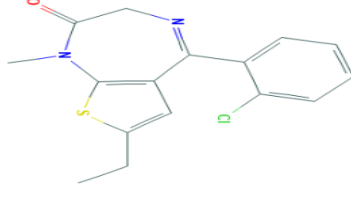
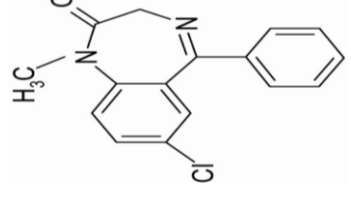
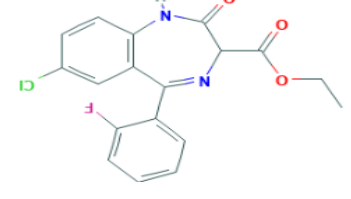
- L'organe, le système où il agit ;
- Ses propriétés chimiques ;
- Ses propriétés pharmacologiques ;
- Ses propriétés thérapeutiques.

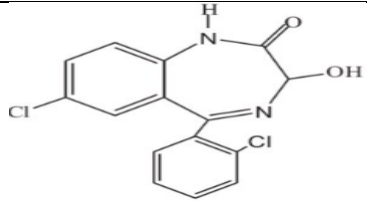
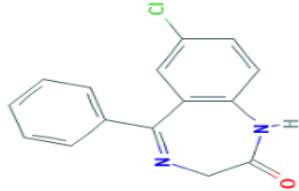
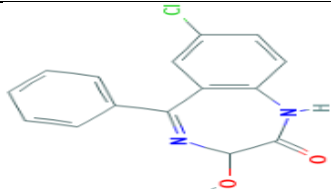
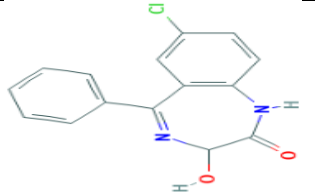
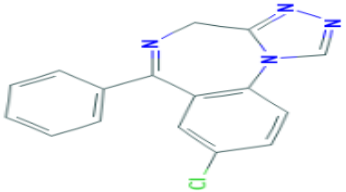
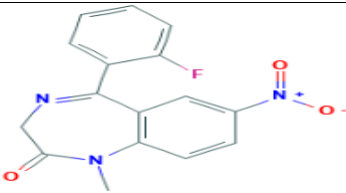
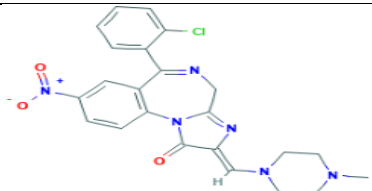
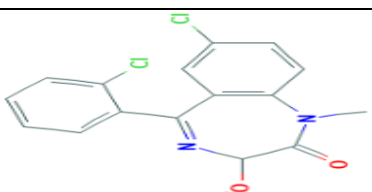
Le premier niveau de ce système correspond à l'organe ou système impliqué. Prenons l'exemple du système cardio-vasculaire associé au C ou encore le système nerveux associé au N. Le deuxième niveau associé correspondra aux sous-groupes thérapeutiques (par exemple 05), le troisième niveau aux sous-groupes pharmacologiques (par exemple C), le quatrième niveau aux groupes chimiques (nommé avec un D par exemple) et enfin, le cinquième niveau correspondant aux substances chimiques (caractérisé par un chiffre tel que 01).

Ainsi prenons un exemple :

- Premier niveau : N -> Système nerveux
- Deuxième niveau : **N05** -> Psycholeptiques
- Troisième niveau : **N05B** -> Anxiolytiques
- Quatrième niveau : **N05BA** -> Dérivés des benzodiazépines
- Cinquième niveau : **N05BA01** -> Diazépam

Le tableau suivant (*cf. Tableau 2*) reprendra les différentes benzodiazépines et apparentés, leur classification selon le système ATC ainsi que leur structure chimique.

	Substances actives	Spécialités	Classifications	Structures
Benzodiazépines anxiolytiques	Alprazolam (32)	Xanax®	N05BA12	
	Bromazépam (33)	Lexomil®	N05BA08	
	Clobazam (34)	Urbanyl®	N05BA09	
	Clorazépate potassique (35)	Tranxene®	N05BA05	
	Clotiazépam (36)	Veratran®	N05BA21	
	Diazépam (37)	Valium®	N05BA01	
	Loflazépate d'éthyle (38)	Victan®	N05BA18	

	Lorazépam (39)	Temesta®	N05BA06	
	Nordazépam (40)	Nordaz®	N05BA16	
	Oxazépam (41)	Seresta®	N05BA04	
	Prazépam (42)	Lysanxia®	N05BA11	
Benzodiazépines hypnotiques	Estazolam (43)	Nuctalon®	N05CD04	
	Flunitrazépam (44)	Rohypnol®	N05CD03	
	Loprazolam (45)	Havlane®	N05CD11	
	Lormetazépam (46)	Noctamide® ; Hypnovel®	N05CD06	

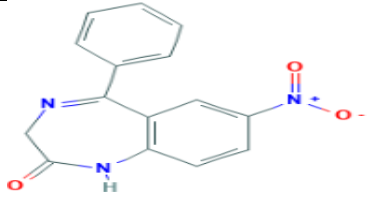
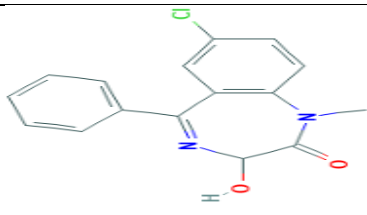
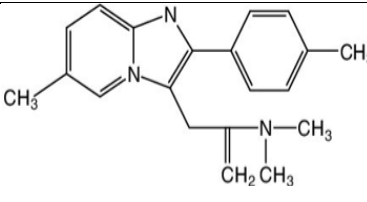
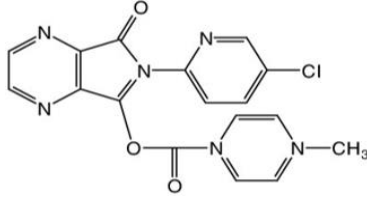
	Nitrazépam (47)	Mogadon®	N05CD02	
	Temazépam (48)	Normison®	N05CD07	
Apparentés benzodiazépines	Zolpidem (49)	Stilnox®	N05CF01	
	Zopiclone (49)	Imovane®	N05CF02	

Tableau 2 : Récapitulatif des différentes Benzodiazépines et apparentés, de leur structure et classification

ii. Pharmacocinétique (50)

Les benzodiazépines, comme tout médicament, ont une pharmacocinétique propre comprenant diverses étapes : Absorption, Distribution, Métabolisme et Elimination.

1 Absorption et Distribution

L'absorption des benzodiazépines, suite à une prise par voie orale, est rapide. En effet, les molécules hypnotiques, pour lesquelles nous cherchons à avoir une action rapide, sont absorbées dans les 30 minutes à deux heures suivant la prise. Pour les benzodiazépines à visée anxiolytique, l'absorption se fait quant à elle dans les deux à quatre heures.

Du point de vue de leur distribution, ces molécules sont liposolubles expliquant leur distribution tissulaire. De même, elles traversent la barrière hématoencéphalique et la barrière placentaire, d'où des précautions à mettre en place au cours d'une grossesse.

2 Métabolisme et Elimination

Le métabolisme des benzodiazépines a lieu au niveau du foie. Cette biotransformation hépatique survient grâce aux cytochromes P450, plus particulièrement le CYP3A4, puis par des glucuroconjuguaisons.

Le métabolisme oxydatif passe par différentes réactions :

- Une N-déalkylation de l'azote en position 1 ;
- Une hydroxylation du carbone en position 3 ;
- Une réduction de groupements nitrés en groupements aminés suivi de leur acétylation ;
- Une ouverture par hydrolyse du cycle B.

Ces étapes du métabolisme peuvent permettre d'aboutir à des métabolites eux-mêmes actifs.

Par suite, les métabolites obtenus sont éliminés principalement par voie urinaire. Chaque molécule présente une durée d'élimination « totale » différente correspondant à 5 demi-vies ($T_{1/2}$) (cf. *Tableau 3*). Ainsi, nous distinguerons :

- Les benzodiazépines anxiolytiques à demi-vies courtes : $T_{1/2}$ [5 ; 24 heures] ;
- Les benzodiazépines anxiolytiques à demi-vies longues : $T_{1/2}$ > 24 heures ;
- Les benzodiazépines hypnotiques à demi-vies courtes : $T_{1/2}$ [5 ; 10 heures] ;
- Les benzodiazépines hypnotiques à demi-vies longues : $T_{1/2}$ [15 ; 30 heures].

	Substance active	Temps de demi-vie (en heures)
Benzodiazépines anxiolytiques Temps de demi-vie court <24h Temps de demi-vie long >24h	Alprazolam	10-20 h
	Bromazépam	20 h
	Clobazam	20 h
	Clorazépate potassique	30-150 h
	Clotiazépam	4 h
	Diazépam	32-47 h
	Loflazépate d'éthyle	77 h
	Lorazépam	10-20 h
	Nordazépam	30-150 h
	Oxazépam	8 h
	Prazépam	30-150 h
Benzodiazépines hypnotiques Temps de demi-vie court <10h Temps de demi-vie long >10h	Estazolam	17 h
	Flunitrazépam	16-35 h
	Loprazolam	8 h
	Lormetazépam	10 h
	Nitrazépam	16-48 h
	Temazépam	5-8 h
Apparentés benzodiazépines	Zolpidem	0,7-3,5 h
	Zopiclone	5 h

Tableau 3 : Récapitulatif des temps de demi-vie des Benzodiazépines et apparentés

iii. Mécanisme d'action et effets pharmacologiques (51)

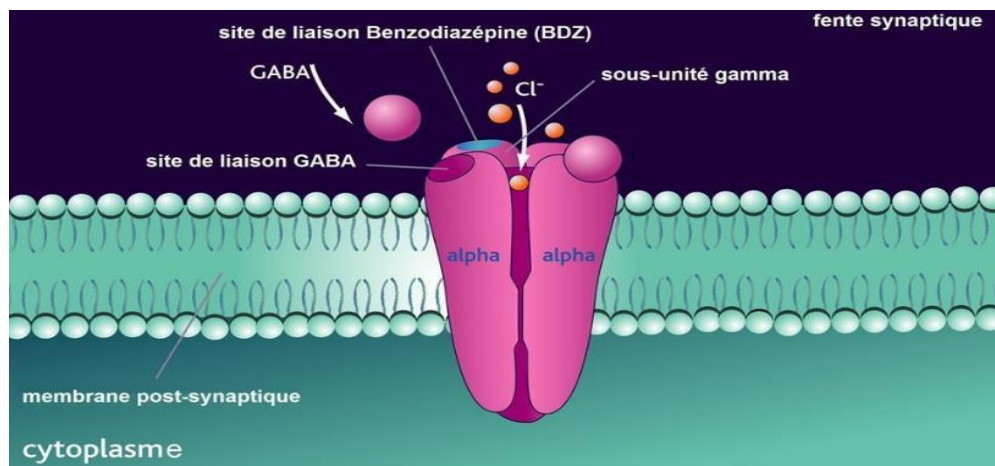
Les benzodiazépines possèdent un mécanisme d'action propre mais néanmoins complexe. Elles exercent leur action par le biais de leur liaison à des sites allostériques modulateurs se situant au niveau des récepteurs GABA_A postsynaptiques.

Le récepteur GABA_A est un récepteur canal perméable aux ions chlorures (*Figure 6*).

L'activation de ce récepteur est contrôlée par le neurotransmetteur GABA (Acide Gamma-AminoButyrique) ce qui entraîne le passage d'ions chlorures au travers du canal. Cette entrée d'ion chlorure à l'intérieur du neurone postsynaptique génère un potentiel post-synaptique inhibiteur, le rendant ainsi moins excitable. En se fixant sur leur site de liaison distinct de celui du GABA, les benzodiazépines augmentent la fréquence d'ouverture du canal induite par le GABA et potentialisent ainsi ses effets.

Le récepteur GABA_A (52) est formé de cinq sous-unités (*Figure 7*) comprenant deux sous-unités alpha (portant le site de liaison des benzodiazépines), deux sous-unités bêta et une sous-unité gamma. Chacune de ces chaînes peut présenter différents sous-types d'où l'obtention possible de multiples combinaisons.

Ainsi, la sous-unité alpha1 est principalement présente au niveau du SNC, dans le tronc cérébral favorisant la sédation contrairement à la sous-unité alpha2 qui est présente majoritairement dans le système limbique et qui engendre des phénomènes anxiolytiques et myorelaxants.



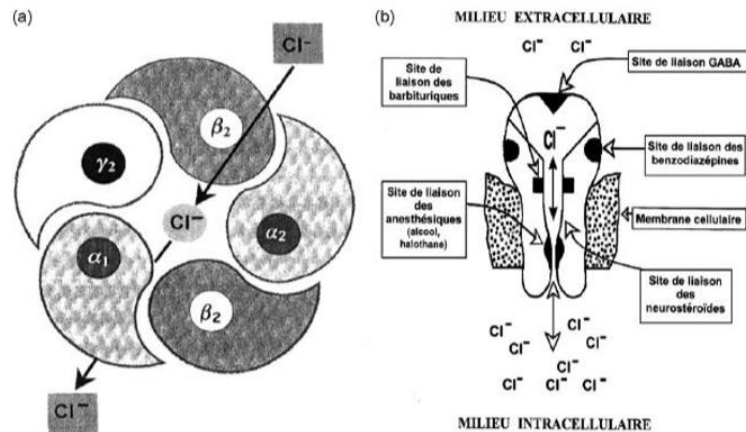


Fig. 1. Représentation schématique du récepteur GABA_A. (a) Organisation en rosette du récepteur. (b) Vue latérale du récepteur et sites de liaison de différents médicaments.

Figure 6 et 7 : Schémas structuraux des récepteurs au GABA

Les benzodiazépines, quelles qu'elles soient, présentent des effets pharmacologiques communs. La proportion de chacun de ces effets définira l'indication principale de celles-ci.

Ainsi, les différents effets pouvant être rencontrés sont :

- [Une activité anxiolytique](#) : Elle engendre l'amélioration des manifestations psychiques et physiques liées au stress et à l'anxiété (sensations de craintes, de tension, douleurs spasmodiques, sensations d'étouffements etc.). La prise de benzodiazépines va permettre de diminuer ces manifestations. Cette amélioration d'état va être vécue et ressentie comme positive par le patient engendrant ainsi une reconduction du comportement.
- [Une activité sédatrice et hypnotique](#) : Une prise de benzodiazépines provoquera un état de somnolence à l'origine de l'action hypnotique de celles-ci. Cet état peut être recherché en cas d'insomnie ponctuelle mais doit être associé à des précautions en cas de conduite de véhicule. Cependant, la sédation ressentie s'atténue rapidement (en quelques jours) correspondant à la mise en place d'une tolérance rapide expliquant les recommandations des autorités de santé d'une utilisation inférieure à un mois de traitement.
- [Une action amnésiante](#) : Cet effet amnésiant ne touche pas tous les types de mémoire ; la mémoire à court terme et sémantique ne sont pas touchées contrairement à la mémoire épisodique où l'étape d'acquisition de l'information ne se fait pas de manière optimale. Cet état est accentué chez les personnes âgées.
- [Une action anticonvulsivante](#) : Celle-ci permet d'augmenter les seuils épileptogènes ou d'empêcher l'apparition des convulsions. En cas de sevrage trop rapide aux benzodiazépines, c'est cet effet qui peut entraîner des crises convulsives.
- [Une action myorelaxante](#) : Une diminution du tonus musculaire a lieu suite à la prise de benzodiazépines entraînant une mauvaise coordination motrice en cas de prise d'une forte dose de benzodiazépines.

Un autre des effets pour lequel il faut être vigilant est leur propriété de dépresseurs respiratoires. Cet effet doit engendrer une vigilance particulière chez les patients insuffisants respiratoires.

iv. Indications

Nous allons développer les deux principales indications des benzodiazépines, celles qui nous concernent ici.

1 Manifestations psychologiques et somatiques de l'anxiété mineure à sévère et/ou invalidante

L'anxiété (53) est une émotion que nous ressentons comme étant désagréable lors d'un ressenti plus ou moins conscient d'un danger. Ce ressenti est normal chez chacun d'entre nous. Il sera considéré comme pathologique (« troubles anxieux ») lorsqu'il ne sera plus contrôlé et deviendra source de détresse pour le sujet. Cette anxiété revêtira un caractère excessif comprenant (54) :

- Des peurs intenses et durables ;
- Des sentiments d'angoisse par anticipation vis-à-vis de situations ou d'objets vagues ;
- Des pensées anxieuses très fréquentes et envahissantes ;
- Des comportements anxieux dont l'évitement des situations anxiogènes, les compulsions permettant de diminuer l'angoisse ressentie par la répétition d'actes répétitifs et ritualisés.

On considère ainsi différents troubles anxieux :

- [L'anxiété aiguë](#) associée à un fait récent et ponctuel, elle s'améliorera en quelques semaines ;
- [L'anxiété chronique](#) comprenant les troubles anxieux généralisés (TAG), les troubles paniques ;
- [L'anxiété « symptôme »](#) d'états dépressifs des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou de pathologies psychotiques.

L'anxiété, portant atteinte à la qualité de vie des personnes en souffrant, peut faire l'objet d'un traitement par benzodiazépines à visée anxiolytique ou encore par antidépresseurs. (55)

Les benzodiazépines anxiolytiques utilisées pour cette indication ont pour particularité une durée de prescription maximale de trois mois.

2 Insomnie occasionnelle ou transitoire (56)

L'insomnie est une plainte à laquelle nous sommes fréquemment confrontés à la pharmacie, que cela soit par le biais d'une ordonnance présentant un médicament hypnotique ou à la suite d'une demande de conseil par un patient au comptoir.

Les troubles du sommeil concerneraient 37% de la population française contrairement à l'insomnie qui toucherait 15 à 20% de la population. La proportion de personnes souffrant d'insomnie augmente avec l'âge et chez les femmes, pouvant ainsi expliquer que nous

rencontrons fréquemment des ordonnances de médicaments hypnotiques chez les personnes âgées.

L'insomnie correspond à une insuffisance de sommeil en termes de quantité ou qualité et ce, bien que les conditions environnementales soient favorables au sommeil. Nous pouvons catégoriser les insomnies en deux types distincts :

- [Les insomnies primaires](#) (57) : Elles sont associées à des facteurs liés au stress, à des troubles de la perception du sommeil (les patients ont le sentiment de se réveiller plusieurs fois au cours de la nuit alors qu'il n'en est rien) ou à des conditionnements développés progressivement comprenant une activité mentale exacerbée lors du coucher, une angoisse du sommeil etc.
Ces insomnies comprennent les insomnies occasionnelles (suite à des décalages horaires par exemple), des insomnies transitoires (survenant par des problèmes personnels ponctuels) ou des insomnies chroniques caractérisées par des insomnies survenant au moins trois nuits par semaine durant plus de quatre semaines ;
- [Les insomnies secondaires](#) (57) : Ces insomnies sont quant à elles liées à une pathologie psychiatrique ou non sous-jacente ou à la consommation de substances fragmentant le sommeil.

Les patients souffrant d'insomnie se plaignent fréquemment de difficultés d'endormissement, de réveils nocturnes, de réveils précoces, de sensation d'un sommeil non-récupérateur. Au long cours, cette insomnie diminue la qualité de vie des personnes en souffrant. Ceci s'explique par la survenue de difficultés de concentration, de fatigue ou somnolence en cours de journée.

Les benzodiazépines à visée hypnotique utilisées ont pour particularité une durée maximale de prescription de quatre semaines. Le Zolpidem doit, quant à lui, être prescrit sur une ordonnance sécurisée avec inscription à l'ordonnancier des stupéfiants et ce, depuis Avril 2017 (58).

3 Autres indications des benzodiazépines

Les autres indications pouvant être rencontrées quant à l'usage de certaines benzodiazépines sont :

- La prévention du délirium tremens et des manifestations de sevrage alcoolique ;
- L'anesthésie en prémédication ;
- Le traitement de l'épilepsie (principalement en cas de crises épileptiques) ;
- L'effet myorelaxant.

v. Contre-indications, Précaution d'emploi et interactions médicamenteuses (59)

Comme tout médicament, les benzodiazépines possèdent des contre-indications, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses en fonction de leur mécanisme d'action et propriétés.

1 Contre-indications

- Absolues :

- Insuffisance respiratoire sévère ;
- Insuffisance hépatique sévère aiguë ou chronique ;
- Syndrome d'apnée du sommeil ;
- Myasthénie ;
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des constituants du médicament.

- Relatives :

- Personnes âgées (risque de chute), il faudra privilégier la prise de benzodiazépines à temps de demi-vie courte ;
- En cas de consommation d'alcool ou de prise de médicaments déprimeurs du SNC (potentialisation des effets sédatifs) ;
- Antécédents de dépendance et d'addiction ;

2 Précaution d'emploi

- Il n'est pas recommandé de prescrire en monothérapie des benzodiazépines chez les patients souffrant d'un syndrome dépressif caractérisé car seules, elles peuvent maintenir voire majorer le risque suicidaire inhérent ;
- La balance bénéfice/risque est à évaluer chez les enfants avant la mise en place d'un traitement et si un traitement est mis en place, sa durée devra être la plus courte possible ;
- Chez les insuffisants respiratoires, il faut prendre en compte l'effet déprimeur respiratoire pouvant avoir lieu suite à la prise de benzodiazépines et apparentés (déprimeurs du SNC) ;
- Chez les insuffisants rénaux et hépatiques il y a un risque d'accumulation de benzodiazépines et de ses métabolites dans l'organisme nécessitant une réduction posologique en conséquence ;
- Chez les sujets âgés, les benzodiazépines sont à utiliser avec prudence du fait de la somnolence pouvant survenir ainsi que de leurs propriétés myorelaxantes augmentant le risque de chute pouvant avoir des conséquences graves chez cette catégorie de population ;
- Chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou d'autres types de dépendances du fait du caractère addictif des benzodiazépines et apparentés ;
- Chez les conducteurs de véhicules et/ou machines du fait du risque de somnolence diurne inhérente ;
- Un arrêt progressif du traitement doit être fait suite au risque de survenue de crises convulsives en cas de sevrage brutal du traitement. Tout souhait d'arrêt de traitement devra faire l'objet d'un avis médical ;

- Certaines personnes peuvent être sujettes à des troubles du comportement et de la mémoire, à type d'amnésie, désinhibition, agitation, agressivité etc imposant l'arrêt et la réévaluation du traitement ;
- Une amnésie antérograde peut survenir dans les heures suivant la prise de benzodiazépines.

3 Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses peuvent ici être séparées en deux catégories distinctes comprenant :

- [Les interactions pharmacodynamiques](#) : Dues au mécanisme d'action des molécules. Ceci engendre une majoration de la somnolence ressentie, une modification de la vigilance etc... du fait de leurs propriétés de dépresseur du SNC ;
- [Les interactions pharmacocinétiques](#) : Impliquant les substrats ainsi que les inducteurs et inhibiteurs du cytochrome P450. Ceci implique un risque de sur ou sous-dosage.

[Interactions pharmacodynamiques :](#)

- L'alcool, majorant l'effet sédatif des benzodiazépines ;
- Les dérivés morphiniques et traitements de substitution, augmentant le risque de dépression respiratoire ;
- Les principes actifs à effets sédatifs marqués comprenant certains antidépresseurs, les antihistaminiques H1 (Hydroxyzine) ;
- L'association à d'autres benzodiazépines entraînant une augmentation du risque d'effets indésirables et délétères ;
- Les antiépileptiques barbituriques (phénobarbital et primidone) augmentant le risque de dépression respiratoire ;
- Autres principes actifs anxiolytiques et/ou hypnotiques n'étant pas des benzodiazépines.

[Interactions pharmacocinétiques :](#)

- [Par les inhibiteurs du cytochrome P450 \(60\)](#) : Ceux-ci engendrent une augmentation des concentrations plasmatiques des principes actifs. Ceci entraîne potentiellement une majoration des effets indésirables ou un surdosage en principe actif. Les principaux inhibiteurs du CYP3A4 sont le pamplemousse, les macrolides, les antifongiques azolés, l'Amiodarone, la Cimétidine (à une dose supérieure à 800mg/j) etc ;
- [Par les inducteurs du cytochrome P450 \(60\)](#) : Ceux-ci vont entraîner un métabolisme hépatique plus rapide des benzodiazépines. Cela engendre une diminution de l'effet recherché suite à leur prise. Une dose supérieure de benzodiazépine doit être prise afin d'avoir les effets attendus. Cependant, en cas d'arrêt de l'inducteur enzymatique, il y a un risque non négligeable de surdosage en benzodiazépines. Les principaux inducteurs du CYP3A4 sont le millepertuis, les anticonvulsivants, certains antibiotiques (par exemple la Rifampicine), les antirétroviraux (comme l'Efavirenz, Ritonavir...) etc.

c. Evolution de la consommation des Benzodiazépines et Apparentés

i. Caractéristiques de la consommation des Benzodiazépines

Au cours de ces dix dernières années, environ 20% de la population française a consommé au moins une fois une benzodiazépine qu'elle soit anxiolytique ou hypnotique. Ceci correspond environ à 120 millions de boîtes vendues sur une année (*cf. Figure 8*) et se répartissant en moyenne à :

- 56 % de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques ;
- 43.5 % de boîtes de benzodiazépines hypnotiques et apparentés ;
- Les 0.5% restant correspondent aux ventes de benzodiazépines à visée antiépileptique.

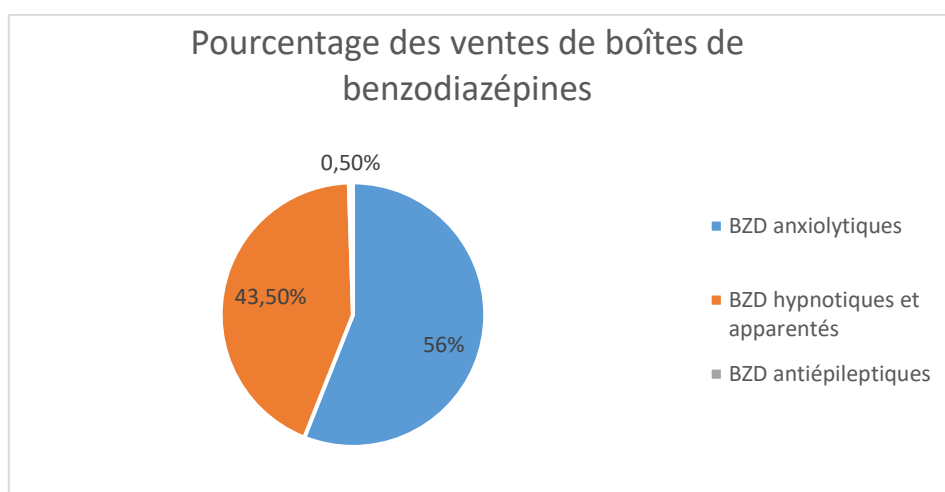


Figure 8 : Diagramme représentant le pourcentage des ventes de benzodiazépines selon leur classification

Les différents « Etats des lieux de consommation de benzodiazépines » faites par l'ANSM ont permis d'extraire différentes données caractéristiques de la consommation de benzodiazépines :

- Les primo-prescriptions se font à 90% par des médecins libéraux et 90% sont des médecins généralistes ;
- Environ 60 - 65 % des consommateurs de benzodiazépines sont des femmes (61) (62). L'étude ESMed (63) montre que les femmes étaient deux fois plus susceptibles de souffrir d'anxiété que les hommes ;
- La consommation de benzodiazépines augmente avec l'âge et d'autant plus chez les femmes ;
- L'âge médian chez les consommateurs de benzodiazépines est 56 – 57 ans (61). Malgré tout, toutes les classes d'âge à partir de 20 ans sont concernées par la prise de benzodiazépines avec une augmentation chez les plus de 60 ans (*cf. Figure 9*) ;
- Les utilisateurs de médicaments hypnotiques sont retrouvés majoritairement chez les sujets âgés (âge médian de 60 ans).

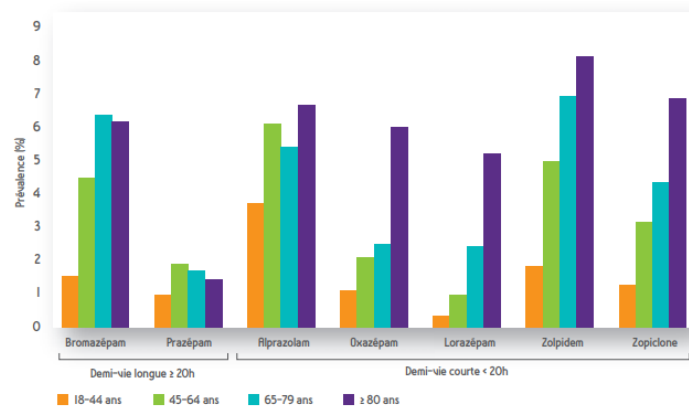


Figure 9 : Histogramme représentant la prévalence des benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en 2015 selon l'âge et leur fréquence d'utilisation

- 12% des utilisateurs de benzodiazépines de moins de 65 ans, quelle que soit leur indication, sont affiliés à la Complémentaire Santé Solidaire C2S.

La conclusion établie par l'étude ESMed (63), menée dans six pays européens a été que les personnes plus sensibles à développer des troubles anxieux étaient :

- Les femmes ;
- Les chômeurs ;
- Les personnes handicapées.

Le recueil de données qu'ils ont effectué a permis de montrer :

- Une utilisation concomitante de plusieurs benzodiazépines chez environ 30% des patients traités ;
- Une association de benzodiazépines et antidépresseurs dans environ 25% des cas.

Cependant, d'après une étude menée (64), la comorbidité entre dépression et troubles anxieux s'élèverait entre 33 et 85% selon le trouble anxieux associé. Cette étude a montré qu'un traitement antidépresseur seul pouvait être suffisant dans ce cas et, qu'en aucun cas, une monothérapie par benzodiazépines n'est à envisager. Les benzodiazépines doivent ainsi être utilisées en association avec un traitement antidépresseur. Leur association présente des points positifs tels que :

- Un contrôle plus rapide des symptômes anxieux ;
- Une amélioration de l'observance des traitements antidépresseurs en particulier lors de leur introduction.

On observe un pic de consommation d'anxiolytiques parmi la population des personnes âgées de plus de 70 ans. Dans cette catégorie de population, il y aurait d'après les données de l'assurance maladie un tiers de consommateurs chroniques de benzodiazépines anxiolytiques. D'autant que la co-prescription benzodiazépines anxiolytiques/hypnotiques est retrouvée dans 15 à 28% des prescriptions et que les troubles du sommeil restent une plainte fréquente des personnes de cette classe d'âge.

ii. En France

1 Evolution (61)

Depuis les années 2000, la consommation de benzodiazépines a globalement diminué (cf. Figure 10) comme nous le montre le diagramme diffusé dans le rapport de 2017 de l'ANSM concernant les benzodiazépines.

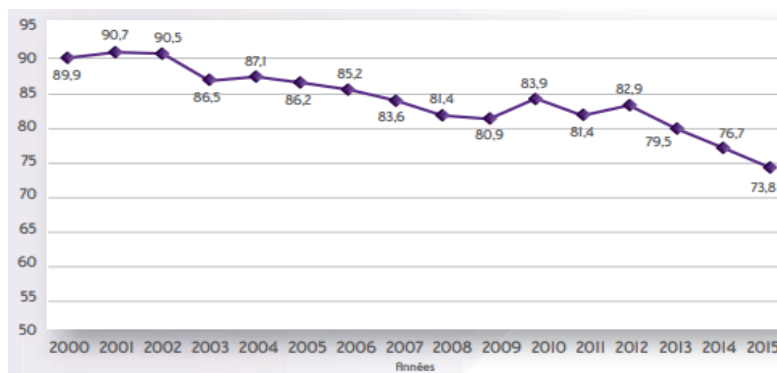


Figure 10 : Evolution de la consommation totale des benzodiazépines et apparentés de 2000 à 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Cette diminution de consommation n'a pas été constante : en 2010 et 2012 celle-ci a été à la hausse pour diminuer par la suite.

Cette diminution de la consommation est à mettre en relief avec différentes mesures prises :

- En 2010 a eu lieu une chute nette de la consommation de Clonazépam (Rivotril®) (cf. Figure 11) s'expliquant par une modification de la durée maximale de prescription passant à 12 semaines, la nécessité d'une ordonnance sécurisée pour la prescription et la délivrance de celui-ci. Cependant, c'est en 2010 qu'il y a eu un pic de consommation des autres benzodiazépines pouvant s'expliquer par un « basculement » des patients traités par Clonazépam vers un traitement par d'autres benzodiazépines.
- Le même type de phénomène s'est produit en 2012, année durant laquelle est devenue obligatoire une prescription initiale et un renouvellement annuel par un médecin neurologue ou pédiatre.

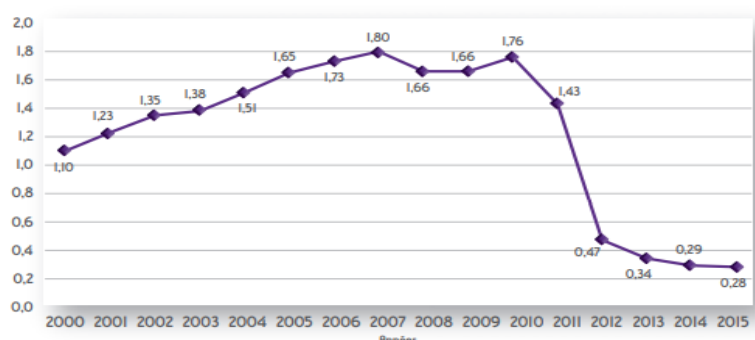


Figure 11 : Evolution de la consommation de Clonazépam entre 2000 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Dans le détail :

- La consommation de benzodiazépines à visée anxiolytique a globalement diminué (cf. Figure 12) depuis les années 2000 malgré un rebond de consommation durant les années 2010 et 2012.

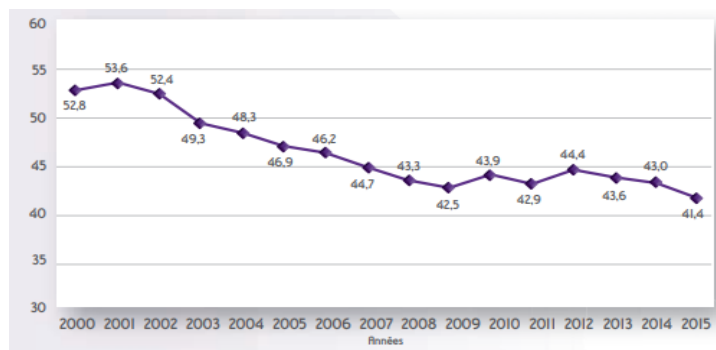


Figure 12 : Evolution de la consommation de Benzodiazépines anxiolytiques entre 2000 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

- Dans le même temps, la consommation de benzodiazépines et apparentés à visée hypnotique est globalement restée stable (cf. Figure 13). Cependant, en 2017 a eu lieu le passage du Zolpidem sur ordonnance sécurisée. Ainsi, nous pouvons nous attendre, comme avec le Clonazépam, à un glissement de la patientèle prenant du Zolpidem vers d'autres benzodiazépines à visée hypnotique.

Un article de 2019 a étudié l'impact de cette modification de réglementation (65). Il a été noté une diminution de 44% des ventes de Zolpidem issues de la prescription de ville contre 54% au niveau hospitalier. Cependant, dans le même temps, il a été montré une augmentation significative du taux de délivrance d'autres molécules à visée hypnotique mais ne compensant pas totalement la diminution établie par le Zolpidem.

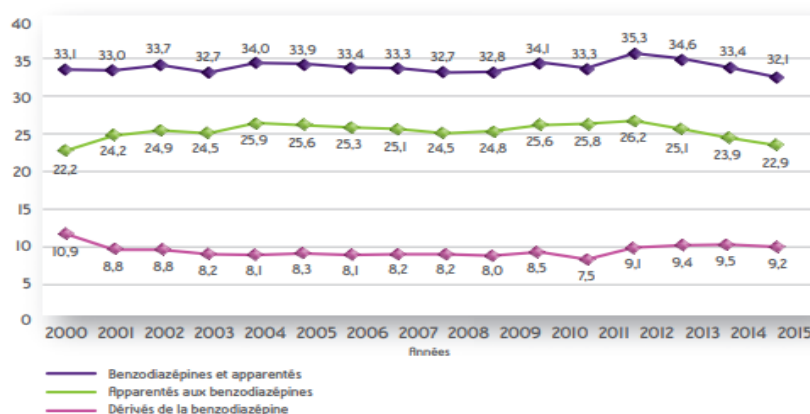


Figure 13 : Evolution de la consommation de Benzodiazépines hypnotiques et apparentés entre 2000 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

2 Plans d'actions visant à réduire le mésusage des benzodiazépines (61)

2.1. Actions déjà menées par l'ANSM

Une surveillance sanitaire

Les organismes de pharmacovigilance et d'addictovigilance travaillent de concert quant à la surveillance et au suivi des benzodiazépines.

Le Rivotril® (Clonazépam) a bénéficié, grâce à cette surveillance, d'un plan de gestion des risques à la suite de signalements d'abus, de dépendances et de détournements à des fins de soumissions chimiques entre autres. Ce plan a consisté en la réduction de la durée maximale de prescription à 12 semaines et à la prescription de ce médicament sur une ordonnance sécurisée en toutes lettres avec inscription à l'ordonnancier des stupéfiants. Le tout est associé à une prescription initiale et à un renouvellement annuel par un neurologue ou pédiatre.

Dans le même temps, l'impact de l'usage des benzodiazépines sur la conduite automobile est étudié par le biais d'études pharmaco-épidémiologiques. Celles-ci ont montrées un lien significatif entre la prise de benzodiazépines et le taux d'accidents de la route.

Encadrement et sécurisation de la prescription et délivrance

La durée de prescription est limitée à :

- 12 semaines pour les benzodiazépines anxiolytiques ;
- 4 semaines pour les benzodiazépines hypnotiques ;
- 14 jours pour le Rohypnol® avec une ordonnance sécurisée ;
- 12 semaines pour le Rivotril® avec une ordonnance sécurisée.

En plus de ces notions de durée de prescription, la notice et le RCP ont été harmonisés pour chacune des benzodiazépines en 2004. Ceci a permis d'y associer la notion de pharmacodépendance.

Amélioration de l'information à destination des patients et professionnels de santé

Afin d'améliorer l'information des patients, il a été mis depuis 2005 un pictogramme sur les boîtes de médicaments afin d'informer les patients quant au risque d'altération des capacités de conduite par une modification de la vigilance.

A destination des professionnels de santé, il a été rédigé des lettres d'informations ainsi que des communiqués diffusés sur le site de l'ANSM le tout étant d'informer le plus grand nombre de professionnel et ce, le plus régulièrement possible.

Mesures réglementaires

Il a été décidé de mettre en place une nouvelle réglementation pour la rédaction d'ordonnance pour certaines benzodiazépines. Dorénavant, le Rivotril® et le Zolpidem nécessite une ordonnance sécurisée afin d'être délivrés.

2.2. Idées de futures actions à mener par l'ANSM

Sécurisation des prescriptions

L'ANSM a prévu d'étendre la prescription sur ordonnance sécurisée à toutes les benzodiazépines. La concrétisation de cette piste sera faite en fonction des résultats des études menées sur l'impact des ordonnances sécurisées sur le taux de dispensation des benzodiazépines déjà impactées.

Il est également prévu d'interdire leur prescription et leur délivrance au-delà de 3 mois afin d'éviter la chronicité de prise.

Réduction de la taille des conditionnements

Afin de répondre au mieux aux prescriptions de courtes durées et d'être en accord avec la durée maximale de prescription, il est envisagé de réduire la taille des conditionnements.

Suivi de la surveillance des benzodiazépines

Il faut poursuivre la surveillance de la consommation de benzodiazépines par les données de remboursement de l'Assurance Maladie, les réseaux d'addictovigilance, pharmacovigilance. De même, du fait du lien suspecté entre la prise de benzodiazépines et la survenue de la maladie d'Alzheimer, une synthèse des études doit être faite afin de mettre les données à jour concernant ces molécules et ajuster les RCP au niveau français et européen. Une fois ce lien établi, il faudra établir la diffusion de ces informations à destination des praticiens et des patients.

iii. Comparaison de la consommation entre différents pays

1 Comparaison de la consommation française à celle de pays européens (66)

Un rapport de l'assemblée nationale a été commandé pour pouvoir positionner la France parmi d'autres pays européens en termes de consommation de benzodiazépines.

Dans cette étude, la prévalence d'usage de médicaments psychotropes a été évaluée dans quatre pays (l'Allemagne, la France, l'Italie, le Royaume-Uni) durant les années 1990 (cf. *Tableau 4*).

Les résultats obtenus ont été ceux-ci :

	Moyenne de prévalence des quatre pays	France	Allemagne	Italie	Royaume-Uni
	%	%	%	%	%
Hypnotiques	1.5	2.5	0.7	0.7	1.6
Anxiolytiques	4.3	9.0	0.7	5.8	0.6

Tableau 4 : Prévalence de l'usage des molécules anxiolytiques et hypnotiques au sein de quatre pays durant les années 1990

En parallèle de ces taux de consommation de benzodiazépines, la consommation de neuroleptiques et d'antidépresseurs a été semblable dans chacun des pays étudiés.

Ainsi, nous pouvons remarquer que la France a le plus fort taux de consommation de molécules hypnotiques et anxiolytiques en comparaison des autres pays et ce de manière significative.

En plus de la prévalence de consommation, il a été étudié la durée de prescription (*cf. Tableau 5*) de ces molécules. Cependant, les résultats n'ont pas été dissociés en fonction des pays.

	< 1 mois	1mois à 1 an	1 à 5 ans	> 5 ans
	%	%	%	%
Hypnotiques	8.8	19.7	35.4	36.1
Anxiolytiques	8.4	22.2	31.1	38.4

Tableau 5 : Durée moyenne de prescription des molécules anxiolytiques et hypnotiques au sein de ces quatre pays

Ce tableau récapitulatif permet cependant de montrer, que dans la très large majorité des cas, la durée d'utilisation des benzodiazépines, qu'elles soient anxiolytiques ou hypnotiques, se fait au-delà de la durée recommandée d'utilisation par les autorités de santé.

Ainsi, outre un taux de consommation en benzodiazépines supérieur en France comparé à d'autres pays, la durée d'utilisation est elle aussi inadaptée au vu des recommandations évoquées pour ces médicaments.

L'étude ESMed 2000 (66,67) a été menée dans 6 pays européens (l'Allemagne, la Belgique, l'Espagne, la Hollande, la France et l'Italie) au cours des années 2001-2003 (*cf. Tableau 6*). Cette étude a permis de mettre en relief la place de la France au sein de ces pays quant à la prévalence annuelle et durées de traitement par benzodiazépines entre autres (*cf. Tableau 7 et Tableau 8*).

Cette étude a permis d'extrapoler les informations obtenues chez 21425 sujets.

Nombre de participants (n) au sein de l'étude					
Allemagne	Belgique	Espagne	France	Hollande	Italie
n=3555	n=2419	n=5473	n=2894	n=2372	n=4712

Tableau 6 : Répartition des sujets ayant participé à l'étude ESMed

Les résultats obtenus concernant les participants français ont été :

- 21% des sujets ont pris au moins une fois un psychotrope dans l'année dont 21% d'anxiolytique/hypnotique ;

	Prévalence annuelle en %	OR avec un IC à 95%
France	21.4	3.0 (2.4-3.8)
Espagne	15.5	2.3 (1.9-2.9)
Italie	13.7	2.0 (1.6-2.5)
Belgique	13.2	1.9 (1.4-2.6)
Pays-Bas	7.4	1.0 (ref)
Allemagne	5.9	0.8 (0.6-1.0)

Tableau 7 : Tableau de prévalence annuelle d'usage des psychotropes au cours de l'étude ESMed

	France (n=2894)			Six pays (n=21425)		
	Nombre de jour de traitement			Nombre de jour de traitement		
	N	%	Moyenne (écart-type)	n	%	Moyenne (écart-type)
Au moins une prise dans les 12 derniers mois						
Anxiolytique ou hypnotique	511	18.6	105 (175)	2329	10.2	127 (187)
Antidépresseur	180	6.0	182 (167)	856	3.5	202 (168)
Au moins une prise dans les 30 derniers jours						
Anxiolytique ou hypnotique	320	11.3	158 (196)	1697	7.0	175 (191)
Antidépresseur	138	4.9	211 (176)	661	2.7	241 (162)

Tableau 8 : Tableau de prévalence de la consommation des benzodiazépines et antidépresseurs en France et dans les six autres pays étudiés dans l'étude ESMed

- Au sein des sujets ayant consommé des anxiolytiques/hypnotiques, les durées de traitement ont été :
 - 44% pour une durée de 1 à 15 jours ;
 - 13% pour une durée de 16 à 30 jours ;
 - 14% pour une durée de 1 à 3 mois ;
 - 6% pour une durée de 3 à 6 mois ;
 - 23% pour une durée de plus de 6 mois.
- Paradoxalement, chez les sujets répondant à des critères de troubles dépressifs, la consommation d'anxiolytiques était supérieure à celle d'antidépresseurs.

L'étude fait état, en comparaison des autres pays entrés dans l'étude, que :

- La prévalence annuelle quant à l'usage des anxiolytiques et hypnotiques est plus élevée en France qu'ailleurs ;
- La durée moyenne de prise de ces médicaments est plus courte en France.

Ainsi, la prévalence élevée présente en France est à mettre en relief avec les durées de prescription et les prescriptions elles-mêmes. Il y a possiblement un taux de prescription plus important en France que dans les autres pays étudiés sans pour autant qu'elles ne donnent lieu à des renouvellements de prescription au-delà des recommandations des hautes autorités de santé. La forte prévalence française quant à la consommation de benzodiazépines pourrait ainsi ne pas être du fait des caractéristiques individuelles de la population française mais la conséquence des méthodes et habitudes de prescriptions des médecins français.

2 Moyens mis en place par certains pays en vue de réduire la consommation de benzodiazépines (68)

En Australie, dans les années 1990, a été menée une très large campagne publicitaire sur les effets néfastes de l'usage de benzodiazépines au long cours. Cette campagne s'est basée sur deux axes majeurs :

- La rédaction d'un nouveau guide de recommandations, la promotion de messages clés au sujet des benzodiazépines aux professionnels de santé ;
- Un effort de sensibilisation de la population.

Les résultats obtenus par cette campagne ont été une diminution globale du taux de prescription de benzodiazépines. Cependant, dès l'arrêt de cette campagne, il a été noté une augmentation continue du taux de consommation de benzodiazépines (21%) en particulier chez les plus de 65 ans et les personnes à faible revenus.

En partant de cette constatation, une méta-analyse a été effectuée à partir d'études de différents pays anglophones (l'Angleterre, l'Australie, l'Ecosse, les Pays-Bas, Washington aux Etats-Unis, la Suisse etc.) afin de voir l'évolution et l'amélioration quant à la consommation de benzodiazépines.

Comme précédemment, une campagne de sensibilisation de la population s'est déroulée par :

- L'envoi d'un e-mail, d'une lettre du médecin traitant ou du pharmacien des patients prenant des benzodiazépines, leur demandant de diminuer leur consommation tout en leur donnant des conseils de base pour y parvenir. Cette méthode a permis une diminution de 22 à 30% par rapport à la dose initiale prise ;
- La visite du patient à son médecin au cours de laquelle le médecin lui demandait de réduire la dose de benzodiazépines prise. Ceci a permis d'obtenir une diminution de consommation semblable au groupe précédemment cité ;
- La mise en place de groupe d'éducation aux patients consommateurs de benzodiazépines ayant permis une diminution de 69% de la consommation de benzodiazépines et, l'élaboration d'un groupe de soutien. Ce dernier point a fait état d'une diminution de 59% de la consommation.

Ainsi, les différents points ayant permis le succès des différentes campagnes menées ont été :

- Des conseils individuels donnés aux patients soit par lettre ou en face à face ;
- Des consultations de suivis ;
- La mise en place de groupe de soutien aux patients diminuant leur consommation de benzodiazépines ;
- Favoriser les relations interprofessionnelles entre médecins et pharmaciens en alertant sur les possibles prescriptions inadaptées de benzodiazépines, poly-prescription/prescripteur, les difficultés ressenties par le patient etc. Ces relations interprofessionnelles peuvent également impliquer par exemple les infirmiers allant au domicile des patients dans le cadre de la réalisation de soins ou de piluliers ;
- Faire un retour aux médecins sur les différentes études menées permettant de démontrer l'intérêt de méthodes d'accompagnement des patients.

iv. Comparatif

La consommation de benzodiazépines concerne tous les pays. Bien que le niveau de consommation varie entre les pays, chaque pays est plus ou moins concerné par cette problématique. En l'occurrence, au niveau européen (cf. Figure 14), la France, dans un panel de huit pays, se situe à la deuxième place des pays de consommation de benzodiazépines (toutes benzodiazépines confondues) et ce, derrière l'Espagne.

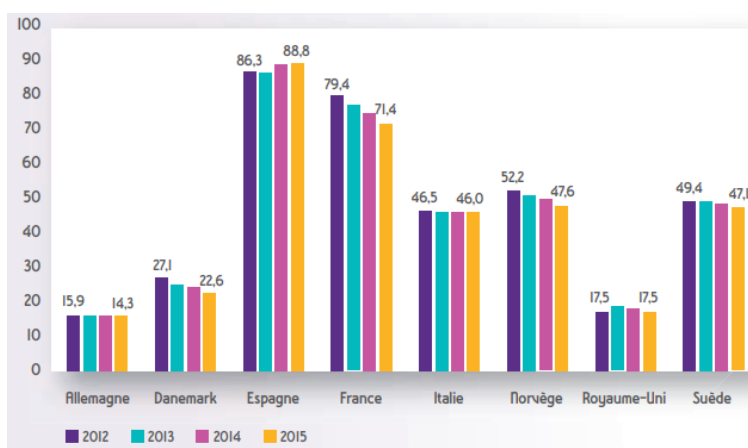


Figure 14 : Histogramme représentant les niveaux de consommation de benzodiazépines dans huit pays européens entre 2012 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Ce que nous pouvons remarquer et qu'entre les années 2012 et 2015, la consommation de benzodiazépines a globalement diminué dans chacun des pays à l'exception de l'Espagne.

Cependant, ces résultats sont à mettre en perspectives vis-à-vis de la consommation de benzodiazépines anxiolytiques d'une part et de benzodiazépines à visée hypnotique d'autre part.

Pour ce qui est des benzodiazépines anxiolytiques (cf. Figure 15), la tendance reste à la diminution de l'usage de ces molécules dans tous les pays sauf en Espagne. La France reste en deuxième position en terme de consommation.

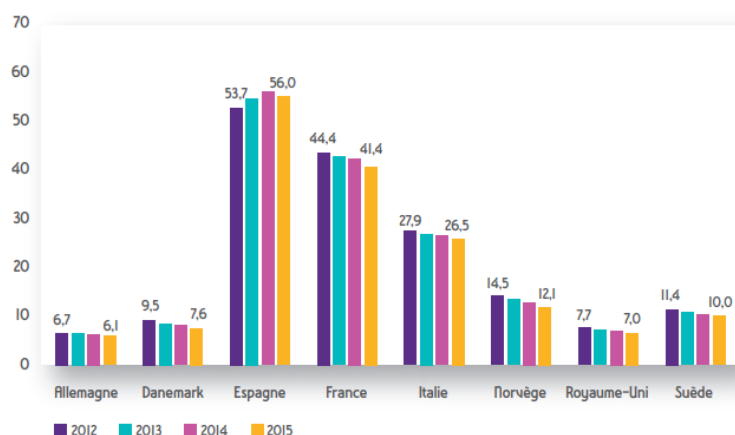


Figure 15 : Histogramme représentant les niveaux de consommation de benzodiazépines anxiolytiques dans huit pays européens entre 2012 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Cependant, lorsque nous prenons le niveau de consommation des molécules hypnotiques (cf. Figure 16) dans les différents pays, d'autres constatations peuvent être faites :

- Sur les huit pays, quatre voient leur consommation diminuer (dont la France), trois augmenter et un rester stable ;
- La France est à la troisième place au niveau de son usage d'hypnotiques derrière la Suède et la Norvège.

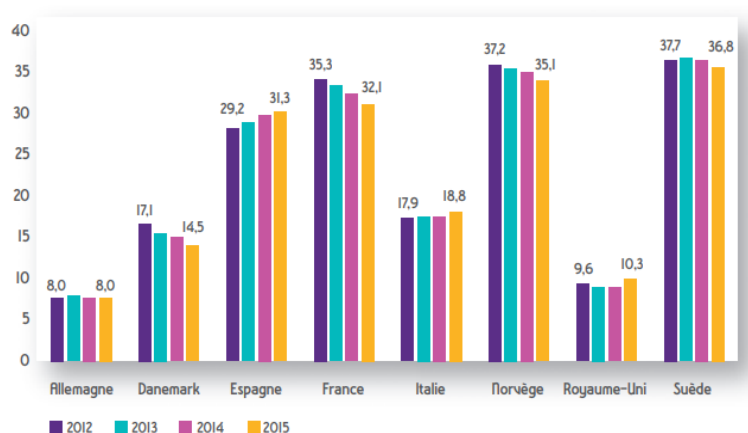


Figure 16 : Histogramme représentant les niveaux de consommation de benzodiazépines hypnotiques dans huit pays européens entre 2012 et 2015 en DDJ/1000 habitants/jour

Ainsi, la question de la forte consommation de benzodiazépines ne se limite pas à la France mais est étendue à d'autres pays. Certains pays présentent une forte consommation globale de benzodiazépines, d'autres une consommation majoritaire de molécules hypnotiques et enfin, d'autres une consommation majeure de molécules hypnotiques.

Chaque pays a sa propre problématique que nous pouvons assimiler, au vu de l'hétérogénéité de la consommation, à des habitudes de prescription des médecins des différents pays et aux différentes campagnes de sensibilisation faites dans ceux-ci. Comme nous l'avons cité précédemment, la campagne menée en Australie sur plusieurs années a

amené à une baisse générale de la consommation de benzodiazépines ; ce phénomène s'étant par la suite inversé suite à l'arrêt de celle-ci.

Ainsi, une action continue et maintenue sur le long terme comprenant des campagnes de promotion de la santé à destination des professionnels de santé et patients, pourrait permettre de modifier en profondeur les habitudes de prescriptions des médecins et d'inciter les patients à réduire leur consommation de benzodiazépines.

d. Enjeux de la (sur)consommation de Benzodiazépines et Apparentés

i. Enjeux économiques

Au sein de l'officine, la délivrance de benzodiazépines reste une importante part de notre activité.

D'après le rapport de l'ANSM sur la consommation française de benzodiazépines en 2015, il a été vendu en officine 111.6 millions de boîtes de benzodiazépines dont (69) :

- 64.6 millions de boîtes de benzodiazépines anxiolytiques soit 84% de la consommation totale d'anxiolytiques ;
- 46.1 millions de boîtes de benzodiazépines hypnotiques ou apparentés correspondant à 81.4% de la consommation totale d'hypnotiques et sédatifs.

La part de marché détenue par les génériques de cette classe de médicament est de 60%.

La consommation de benzodiazépines représente environ 4% de la consommation totale de médicaments sur cette période représentant un chiffre d'affaire de 118 millions d'euros soit 0.6% des ventes totales de médicaments en officine.

Les benzodiazépines sont majoritairement remboursées à 65% par la Sécurité Sociale engendrant un coût pour celle-ci d'environ 77 millions d'euros par an.

ii. Enjeux pour la santé publique

La consommation de benzodiazépines est élevée en France comme nous le montre les chiffres cités précédemment et ce, malgré les recommandations de prescription de ces molécules sur de courtes périodes. Ces recommandations font suite au faible rapport bénéfices/risques de l'usage chronique des benzodiazépines au cours de nombreux troubles anxieux. Ceci s'explique par le fait que la consommation chronique de benzodiazépines a :

- Une efficacité limitée au long cours ;
- Des effets de tolérance individuelle : perte d'efficacité du traitement entraînant une augmentation des posologies pour ressentir les mêmes effets que précédemment ;
- Des phénomènes de dépendance ;
- Des symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement ;
- Des effets indésirables physiques et psychiques pouvant avoir un impact négatif sur la qualité de vie des patients.

Une étude parue en 2007 et menée par A. PELISSOLO (55), a étudié le « profil » des patients prenant des benzodiazépines (*cf. Tableau 9*) et leur intérêt de prescription.

Spécialités étudiées	Protocole	Résultats
Molécules de la classe des Benzodiazépines	<p><u>Etude</u> : menée sur un échantillon n = 4425 patients</p> <p><u>Recrutement</u> : patients consommant régulièrement depuis au moins six mois des benzodiazépines. Il a été effectué différentes échelles cliniques pour évaluer leurs symptômes anxieux et dépressifs.</p> <p><u>Outils</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Echelle HAD -Echelle CGI -Echelle SDS -Echelle CDB -Test MINI 	<p>2.2% des sujets n'avaient pas de symptômes anxieux ni dépressifs (score HAD < 8).</p> <p>73.2% des patients avaient un score CGI > 5 notant une impression d'être malade voire extrêmement malade.</p> <p>40% des sujets souffraient de handicap social ou familial du fait de leur état (évalué par l'échelle SDS).</p> <p>Environ 50% des sujets avaient un score au test CDB notant une dépendance aux benzodiazépines.</p> <p>D'après les tests MINI effectués, 85% des patients présentaient un diagnostic de désordres affectifs comprenant :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Episodes dépressifs majeurs (60%) ; -Troubles d'anxiété généralisée (61.2%) ; -Troubles paniques (22.5%). <p>Une comorbidité entre anxiété et syndrome dépressif a été trouvée dans 41.9% des cas.</p>

Tableau 9 : Tableau récapitulatif de l'étude menée par A. PELISSOLO étudiant le profil des patients sous benzodiazépines

Un des résultats importants de cette étude est qu'une majorité des sujets avait une symptomatologie significative d'épisodes dépressifs caractérisés et de troubles anxieux généralisés. Cependant, à l'heure actuelle, il est recommandé d'utiliser un traitement à base d'antidépresseur lors de la survenue de ces pathologies et non des benzodiazépines.

Ainsi, une évaluation diagnostic est nécessaire chez les patients consommant des benzodiazépines depuis plus de trois mois afin de juger de la pertinence de ce traitement ou de l'intérêt d'un passage sous un traitement chronique par antidépresseur.

iii. Enjeux pour la santé individuelle et conséquences à long terme

1 Impact des effets indésirables

Les personnes âgées, du fait de leur âge et du vieillissement naturel des organes et processus physiologiques, sont plus à risque de ressentir des effets indésirables. Ceci s'explique par une accumulation de métabolites actifs des benzodiazépines. Les principaux effets ressentis seront des effets myorelaxants, de la somnolence, de la confusion etc. Ces effets sont ressentis plus fréquemment lors d'une consommation chronique de ces traitements et en particulier en cas d'association de molécules (70,71).

Chez les personnes âgées, ces effets sont favorables à la survenue de chutes et donc de fractures pouvant être à l'origine de complications à type de dégradation de l'état de santé (syndrome de glissement pouvant aboutir à une perte d'autonomie), isolement et un coût financier pour le patient comme pour la sécurité sociale.

Un autre des effets indésirables pouvant avoir un impact important est l'effet dépresseur respiratoire. Outre une contre-indication quant à leur utilisation chez les insuffisants respiratoires sévères, leur prise peut favoriser voire permettre de détecter des apnées du sommeil par exemple en les majorant. L'apnée du sommeil se caractérise principalement par un sommeil de mauvaise qualité pouvant s'accompagner de ronflement et de céphalées diurnes (72). Ainsi, il serait intéressant, avant toute prescription de benzodiazépines hypnotiques ou apparentés, de s'interroger sur la présence de facteurs de risque à l'apnée du sommeil et de symptômes pouvant y référer. Ceci permettrait si tel est le cas de traiter la cause sous-jacente aux troubles du sommeil et non pas de prescrire un traitement qui amplifierait ce problème de santé.

Un autre des effets indésirables cités dans le RCP des benzodiazépines et pouvant avoir un impact néfaste sur le quotidien des personnes en souffrant est l'effet amnésiant. Outre l'impact au quotidien, l'AFSSAPS a fait part dans un de ses rapports (69) de l'usage de benzodiazépines dans des cas de soumission chimique. Les deux principales molécules rencontrées ont été le Bromazépam et le Zolpidem.

Un autre aspect qui sera traité ultérieurement, et qui fait grand bruit, est le lien qui peut être rencontré entre la prise de benzodiazépines et la survenue de la maladie d'Alzheimer.

2 Accidents de la route (73)

En décembre 2017, a eu lieu un accident qui a ébranlé la population française. A cette période, un bus scolaire est percuté par un TER à Millas entraînant le décès de six enfants. La conductrice du bus, mise en cause dans cet accident, prenait au long cours du Zopiclone. Des expertises ont déclaré que cette prise de Zopiclone n'a pas eu d'impact sur la survenue de l'accident du fait du délai entre le moment de prise et l'heure de l'accident.

Une prise de benzodiazépine et apparentés peut-elle tout de même entraîner un risque majoré d'accident de la route ?

Comme nous l'avons vu précédemment, les benzodiazépines ont pour effet d'induire une sédation plus ou moins importante pouvant être associée à des troubles de la vigilance. Ces effets expliquent la mise en place d'un pictogramme représentant le niveau de risque « d'altérer les capacités à conduire un véhicule » sur les boîtes de benzodiazépines. Les benzodiazépines et apparentés présentent un niveau de risque désigné comme 2 et 3 c'est-à-dire les niveaux de risques les plus élevés (74).

Il a été publié en 2010, une étude épidémiologique (75) les résultats de 66 études comparatives portant sur l'impact de la prise de benzodiazépines et les accidents de la route. Ainsi, il a été montré que l'exposition aux benzodiazépines est liée à un risque augmenté d'accident de la route. Plus précisément, il a été montré que le risque d'accident de la route est d'autant plus majoré que :

- Les benzodiazépines présentent une demi-vie longue ;
- Les posologies de benzodiazépines sont élevées ;
- Le traitement est récent (risque accru durant les premières semaines d'utilisation).

3 Démence

Depuis plusieurs années déjà, il est suspecté un lien entre la prise de benzodiazépines au long cours et le développement de démence au cours de la vie des sujets exposés. À la suite de cette suspicion d'association entre l'augmentation de l'incidence de survenue de démence et la prise de benzodiazépines, plusieurs études ont été menées afin de vérifier cette hypothèse.

Etude 1 : Prise de benzodiazépines et risque de démence : étude prospective (76)

Cette étude, faite sur une période de 20 ans, a inclus à T0 : 3777 participants.

À T5 (après 5 ans), il a été fait une nouvelle sélection parmi ces patients. Ceux présentant déjà une démence ou ayant consommé des benzodiazépines avant T3 ont été exclus. Ainsi, seules 1063 personnes, dont l'âge moyen était 78 ans, ont continué l'étude à partir de T5. Parmi ces patients, 95 avaient pris des benzodiazépines entre T3 et T5. Les critères utilisés afin de catégoriser ou non la démence ont été issus du DSM-III-R.

Première analyse :

Durant les 15 années qui ont suivies, 253 cas de démence ont été confirmés. L'incidence a été :

- 4.8 pour 100 personnes exposées aux benzodiazépines ;
- Contre 3.2 chez les personnes non exposées.

De même, la prise de benzodiazépines par les patients entre T3 et T5 a montré un risque augmenté de démence avec un OddsRatio de 1.60 pour un intervalle de confiance à 95% de [1.08 ; 2.38]. (cf. Figure 17)

Table 2| Association between new use of benzodiazepine with Incident dementia in PAQUID study. Values are numbers (percentages) unless stated otherwise

	Incident dementia (n=253)	No dementia during follow-up (n=810)	Hazard ratio (95%CI)
Analysis adjusted for age*			
Benzodiazepine non-users	223 (88)	745 (92.0)	1.00
Benzodiazepine new users	30 (12)	65 (8.0)	1.59 (1.09 to 2.34)
Main analysis†	(n=240)	(n=766)	
Benzodiazepine non-users	211 (88)	708 (92.4)	1.00
Benzodiazepine new users	29 (12)	58 (7.6)	1.60 (1.08 to 2.38)
Complementary analysis‡	(n=231)	(n=752)	
Benzodiazepine non-users	203 (88)	695 (92.4)	1.00
Benzodiazepine new users	28 (12)	57 (7.6)	1.62 (1.08 to 2.43)

*At baseline (T₀).

†Adjusted for age, sex, schooling duration, singleness, wine consumption, use of antihypertensive drugs, use of antidiabetic agents, use of statins, use of platelet inhibitors or oral anticoagulants, and mini-mental state examination evolution between inclusion (T₀) and three year follow-up visit (T₃).

‡Adjusted for significant depressive symptoms according Center for Epidemiologic Studies depression scale (score ≥17 for men; ≥23 for women) at baseline (T₀).

Figure 17 : Association entre l'utilisation récente de benzodiazépines et le risque de développement de démence au sein de l'étude PAQUID

Deuxième analyse :

Dans un second temps, il a été créé plusieurs catégories au sein de l'étude comprenant une « non consommateur de benzodiazépines » et une « nouveau utilisateur de benzodiazépines ». Ces groupes ont eu des suivis à T8, T10, T13 et T15. (cf. Figure 18)

Cette étude a permis d'étudier l'association entre l'utilisation récente de benzodiazépines et le risque de développement de démence. Les résultats obtenus ont montré un risque de démence augmenté avec un Odds Ratio de 1.40 avec un intervalle de confiance à 95% [1.06 ; 1.85].

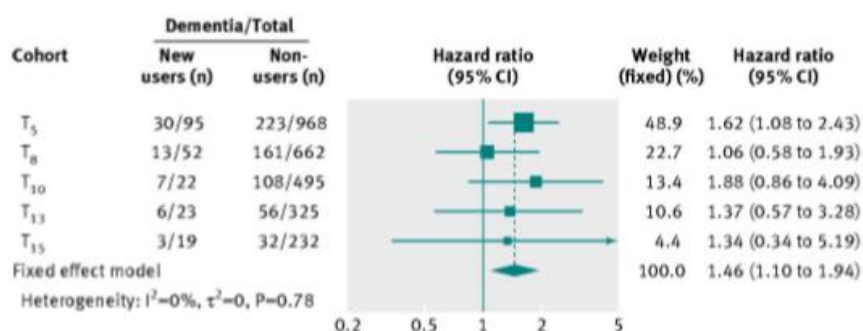


Figure 18 : Association entre l'utilisation récente de benzodiazépines et le risque de développement de démence sur 5 ans

Troisième analyse :

La troisième partie de l'étude permet d'étudier les cas imbriqués.

Cette partie de l'étude débute à T8. A cette date, les patients ont été divisés en deux groupes distincts : ceux ayant eu un épisode de démence à partir de T8 (le groupe « cas ») et ceux sans diagnostic de démence (groupe « contrôle »). Cette étude reste dynamique dans le sens où un patient débutant l'étude en étant « contrôle » pourra par la suite devenir un « cas » suite au développement d'une démence.

Dans chacun de ces groupes, les patients ont été caractérisés selon leur consommation de benzodiazépines :

- Consommateurs : au moins une utilisation avant la date de début d'étude ;
 - o Récent consommateur : deuxième déclaration de prise de benzodiazépines dans le parcours de suivi ;
 - o Ancien consommateur : prise de benzodiazépines effective sur au moins trois des derniers suivis effectués.
- Jamais consommateurs.

Cette étude a permis de montrer que :

- Les consommateurs de benzodiazépines ont un risque augmenté de démence avec un OR de 1.55 avec un intervalle de confiance à 95% [1.24 ; 1.95] ;
- Les récents consommateurs de benzodiazépines n'ont pas présenté un résultat significatif quant à l'association de prise de benzodiazépines et de développement de démence (l'intervalle de confiance de l'OR comprenant 1) ;

- Les consommateurs plus anciens de benzodiazépines ont quant à eux présenté un résultat significatif quant à l'association de ces deux paramètres avec un OR de 1.56 et un intervalle de confiance à 95% [1.23 ; 1.98].

En conclusion, cette étude montre bien une association entre la prise de benzodiazépines et le développement de démences dans le futur.

D'autres études faites ont abouti au même résultat :

- Une étude taiwanaise ayant inclus des patients de plus de 45 ans a montré que les usagers chroniques de benzodiazépines (c'est-à-dire consommant des benzodiazépines depuis plus de six mois) présentent un risque augmenté de développement de démence. Ceci est montré par un OR à 1.24 avec un intervalle de confiance à 95% de [1.01 ; 1.53]. Dans le même temps, les consommateurs actuels de benzodiazépines présenteraient également un risque plus important avec un OR de 2.71 avec un intervalle de confiance à 95% de [2.46 ; 2.99] (77,78) ;
- Une étude française étudiant des patients de plus de 65 ans a démontré une augmentation du risque de démence chez les anciens utilisateurs de benzodiazépines avec un OR de l'étude de 2.3 avec un intervalle de confiance à 95% de [1.2 ; 4.5] (79).

4 Chutes et fractures

Les personnes âgées sont de grands consommateurs de benzodiazépines. Or, avec l'âge, ils sont susceptibles de prendre plusieurs médicaments et ainsi être polymédiqués. Les médicaments fréquemment rencontrés sur leurs ordonnances sont des médicaments antidiabétiques, antihypertenseurs, des médicaments anxiolytiques et hypnotiques. L'association de plusieurs de ces classes de médicaments augmente le risque de chutes et donc de fractures, traumatismes crâniens. Ceci s'explique par l'addition de leurs actions propres :

- Effet hypotenseur, hypotension orthostatique ;
- Risque d'hypoglycémie ;
- Effet myorelaxant, sédatif, hypnotique.

Ainsi, il serait intéressant de diminuer, si possible, certains de ces médicaments, en particulier les benzodiazépines, pour diminuer le risque inhérent à leur consommation chez les patients âgés qui sont plus à risques de chutes, de complications et d'isolement.

Etude 2 : Méta-analyses évaluant l'association entre la prise de différents médicaments et le risque de chute (80)

Cette étude compare trois méta-analyses (*cf. Figure 19*) faites à des périodes différentes :

- Méta-analyse de Leipzig et coll. : Elle reprend des études, menées entre 1966 et 1996, portant sur le rôle des sédatifs, hypnotiques, antidépresseurs et neuroleptiques sur le risque de chute des personnes de plus de 60 ans ;
- Méta-analyse de Woolcott et coll. : Elle reprend des études, menées entre 1996 et 2007 ;
- Méta-analyse de Bloch et coll. : Elle reprend elle aussi des études, menées entre 1996 et 2007.

	Risque de chute associé à la prise de psychotropes selon la méta-analyse OR [IC 95%]		
	Leipzig et coll., 1999a (1966 à 1996)	Woolcott et coll., 2009 (1996 à 2007)	Bloch et coll., 2011 (1996 à 2007)
Type de molécules			
Médicament psychotrope	1,73 [1,52-1,97]	–	1,78 [1,57-2,01]
Antidépresseur	1,66 [1,40-1,95]	1,72 [1,40-2,11]	1,59 [1,46-1,73]
Benzodiazépine	1,48 [1,23-1,77]	1,60 [1,46-1,75]	1,39 [1,24-1,54]
Hypnotique	1,54 [1,40-1,70]	1,31 [1,14-1,50]	1,54 [1,40-1,69]
Neuroleptique	1,50 [1,25-1,79]	1,71 [1,44-2,04]	1,50 [1,32-1,71]

Figure 19 : Risque de chute associé à la prise de médicaments psychotropes selon trois méta-analyses

Chaque étude exposée nous montre un risque augmenté de chute à la suite de la prise de benzodiazépines et d'hypnotiques.

5 Perte de mémoire et de concentration

D'autres effets indésirables fréquemment cités suite à la prise de benzodiazépines sont les troubles mnésiques en particulier des amnésies antérogrades (81) c'est-à-dire des amnésies touchant la mémoire à court terme. Il reste cependant difficile de dire à proprement parler si ces troubles mnésiques sont « réellement » dus à la prise de benzodiazépines. En effet, les troubles anxieux et les troubles du sommeil engendrent une diminution du niveau de performance intellectuelle ainsi que des troubles de l'attention pouvant expliquer ces troubles de mémoire ressentis. De même, les benzodiazépines par leur action sur le système nerveux central, peuvent engendrer ces mêmes troubles.

Certaines études ont montré que la prise de benzodiazépines influençait la mémoire à court terme. En effet, il a été démontré qu'une information donnée à des sujets après la prise d'une dose unique de benzodiazépine était retenue moins efficacement par le sujet qu'une information donnée antérieurement à la prise de cette même molécule. En parallèle, les études menées sur la mémoire à long terme n'ont montré aucune influence de la prise de benzodiazépines.

[Etude 3 : Etude sur les différentes propriétés amnésiantes de deux benzodiazépines à temps de demi-vie similaire \(82\)](#)

Ce tableau (*cf. Tableau 10*) recense une synthèse de l'étude effectuée afin de mesurer l'impact du Lorazépam et de l'Oxazépam sur les capacités mnésiques des sujets de cette étude.

Substances étudiées	Protocole	Résultats
Placebo Oxazépam (15 et 30mg) Lorazépam (1 et 2mg)	Etude en double aveugle 45 volontaires répartis en groupes distincts de manière randomisée et ayant effectué des tests avant l'administration de substance, 1h30 après et 3h après l'administration. Paramètres étudiés : -Test d'attention -Vitesse motrice de la main -Niveau de sédation ressentie	Cette étude a montré plusieurs résultats distincts : <ul style="list-style-type: none"> - L'Oxazépam et le Lorazépam ont montré des effets similaires au niveau de l'attention, de la vitesse motrice, de la sédation ressentie des sujets ; - Aucune de ces deux molécules n'a montré un effet néfaste sur la mémoire à long terme ; - Chacune des deux molécules a entraîné une amnésie antérograde mais pas de manière dose dépendante : la prise de doses faibles avait des effets similaires aux fortes doses malgré des états plus importants sous Lorazépam 2mg vis-à-vis de l'Oxazépam 30mg. Cependant, le Lorazépam permettrait la récupération des informations apprises plus facilement.

Tableau 10 : Récapitulatif d'une étude menée sur les différentes propriétés amnésiantes de deux benzodiazépines à demi-vie semblable

Ainsi, ces deux benzodiazépines à temps de demi-vie similaire, ont des effets semblables au niveau cognitif : sur l'attention, les amnésies associées à la prise etc.

Etude 4 : Comparaison entre les effets de la Scopolamine et du Lorazépam sur la mémoire, les capacités psychomotrices et l'humeur (83)

La mesure des différents impacts de ces molécules sur les capacités des sujets a été mesurée (*cf. Tableau 11*) par le biais de la réalisation de divers tests.

Substances étudiées	Protocole	Résultats																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
Scopolamine (0.3mg ; 0.6mg) en injection intramusculaire	Etude en double-aveugle 36 volontaires (24 femmes et 12 hommes âgés entre 21 et 49 ans) répartis en 12 groupes distincts et de manière randomisée (chaque groupe comprenant 6 femmes et 3 hommes) et ayant effectué des tests de 50 minutes au total avant l’administration puis 1h et 3h après l’administration de la substance. Tests effectués : <ul style="list-style-type: none">- Mémoire du travail- Fonction psychomotrice- Mesures psychophysiologiques- Ressentis personnels	<table><tr><th colspan="13">Table 1. Group means pre-drug (0), 1 h and 3 h post-drug administration</th></tr><tr><th></th><th colspan="3">Placebo</th><th colspan="3">Lorazepam 2 mg</th><th colspan="3">Scopolamine 0.3 mg</th><th colspan="3">Scopolamine 0.6 mg</th></tr><tr><th></th><th>0</th><th>1 h</th><th>3 h</th><th>0</th><th>1 h</th><th>3 h</th><th>0</th><th>1 h</th><th>3 h</th><th>0</th><th>1 h</th><th>3 h</th></tr><tr><td>Baddeley reasoning task (RT's) (s)</td><td>3.01</td><td>2.80</td><td>2.52</td><td>3.52</td><td>4.49</td><td>4.21</td><td>3.72</td><td>3.60</td><td>3.39</td><td>3.40</td><td>3.44</td><td>3.46</td></tr><tr><td>Mental rotation: RT normal stimulus</td><td>908</td><td>807</td><td>683</td><td>754</td><td>875</td><td>784</td><td>999</td><td>1017</td><td>833</td><td>1059</td><td>1093</td><td>1020</td></tr><tr><td>RT mirror reversed stimulus (ms)</td><td>1056</td><td>835</td><td>781</td><td>1080</td><td>1090</td><td>1151</td><td>1215</td><td>1143</td><td>1015</td><td>1356</td><td>1147</td><td>1256</td></tr><tr><td>Digit span</td><td>7.7</td><td>8.2</td><td>7.7</td><td>8.6</td><td>7.9</td><td>7.8</td><td>7.2</td><td>7.8</td><td>7.8</td><td>8.1</td><td>6.8</td><td>7.4</td></tr><tr><td>Paired associate task: A-B</td><td>13.9</td><td>12.5</td><td>11.7</td><td>14.2</td><td>11.2</td><td>9.7</td><td>14.9</td><td>11.3</td><td>11.9</td><td>13.7</td><td>10.0</td><td>12.0</td></tr><tr><td>A-C</td><td>13.6</td><td>13.0</td><td>13.2</td><td>13.7</td><td>10.6</td><td>8.6</td><td>12.4</td><td>12.0</td><td>11.2</td><td>12.8</td><td>9.8</td><td>12.3</td></tr><tr><td>Intrusions</td><td>1.3</td><td>1.2</td><td>1.3</td><td>1.3</td><td>2.2</td><td>2.3</td><td>1.9</td><td>2.1</td><td>2.8</td><td>1.6</td><td>2.1</td><td>1.4</td></tr><tr><td>Prose recall: immediate</td><td>28.0</td><td>28.6</td><td>26.6</td><td>26.6</td><td>24.0</td><td>17.6</td><td>27.3</td><td>19.7</td><td>21.4</td><td>29.3</td><td>17.7</td><td>18.3</td></tr><tr><td>delayed</td><td>27.4</td><td>25.7</td><td>25.0</td><td>24.9</td><td>21.1</td><td>8.7</td><td>25.8</td><td>16.6</td><td>18.3</td><td>28.0</td><td>9.6</td><td>16.3</td></tr><tr><td>DSST</td><td>73.0</td><td>73.6</td><td>71.7</td><td>77.3</td><td>67.1</td><td>63.7</td><td>66.9</td><td>60.6</td><td>65.4</td><td>75.3</td><td>61.7</td><td>66.7</td></tr><tr><td>SCT</td><td>178.0</td><td>183.7</td><td>182.3</td><td>178.4</td><td>160.6</td><td>156.6</td><td>164.4</td><td>153.4</td><td>158.0</td><td>180.1</td><td>158.6</td><td>167.3</td></tr><tr><td>Intertap interval (ms)</td><td>174.4</td><td>172.7</td><td>181.1</td><td>165.7</td><td>175.6</td><td>181.1</td><td>167.2</td><td>185.2</td><td>180.2</td><td>167.4</td><td>198.5</td><td>185.3</td></tr><tr><td>Cancellation (s)</td><td>42.5</td><td>40.4</td><td>40.2</td><td>43.2</td><td>47.8</td><td>52.7</td><td>56.0</td><td>55.4</td><td>54.9</td><td>40.6</td><td>49.0</td><td>47.2</td></tr><tr><td>Pursuit rotor: trial 1</td><td>13.5</td><td>18.3</td><td>18.9</td><td>13.9</td><td>15.5</td><td>13.9</td><td>16.4</td><td>13.7</td><td>16.0</td><td>17.2</td><td>9.5</td><td>13.0</td></tr><tr><td>trial 2</td><td>17.8</td><td>21.6</td><td>20.5</td><td>18.0</td><td>16.0</td><td>13.7</td><td>17.2</td><td>15.8</td><td>18.7</td><td>22.5</td><td>10.4</td><td>15.9</td></tr><tr><td>Word fluency: letter</td><td>22.2</td><td>22.1</td><td>24.7</td><td>24.1</td><td>24.3</td><td>23.9</td><td>23.3</td><td>23.3</td><td>25.3</td><td>23.2</td><td>22.0</td><td>21.6</td></tr><tr><td>category</td><td>21.6</td><td>20.9</td><td>22.8</td><td>22.9</td><td>20.7</td><td>21.8</td><td>21.3</td><td>21.3</td><td>21.1</td><td>22.2</td><td>19.2</td><td>19.2</td></tr><tr><td>Salivary flow</td><td>1.42</td><td>1.36</td><td>1.24</td><td>0.83</td><td>0.83</td><td>0.76</td><td>0.99</td><td>0.29</td><td>0.55</td><td>1.10</td><td>0.29</td><td>0.74</td></tr><tr><td>Visual near point (cm)</td><td>9.5</td><td>10.7</td><td>10.8</td><td>12.1</td><td>13.0</td><td>13.2</td><td>8.2</td><td>11.0</td><td>10.9</td><td>9.9</td><td>21.9</td><td>24.2</td></tr><tr><td>CFFT (Hz)</td><td>37.4</td><td>36.3</td><td>36.5</td><td>38.0</td><td>36.5</td><td>36.2</td><td>37.7</td><td>36.2</td><td>36.1</td><td>38.0</td><td>35.8</td><td>36.1</td></tr><tr><td>State anxiety</td><td>30.7</td><td>30.7</td><td>30.7</td><td>34.1</td><td>33.8</td><td>33.0</td><td>32.0</td><td>34.1</td><td>32.8</td><td>31.6</td><td>40.3</td><td>39.7</td></tr><tr><td>Subjective sedation (MF1) (mm)</td><td>38.8</td><td>47.0</td><td>44.9</td><td>24.4</td><td>48.2</td><td>56.6</td><td>29.3</td><td>61.6</td><td>48.7</td><td>32.7</td><td>74.3</td><td>57.4</td></tr><tr><td>Subjective excitedness (MF3) (mm)</td><td>18.0</td><td>19.2</td><td>20.2</td><td>28.0</td><td>16.9</td><td>15.4</td><td>29.6</td><td>26.1</td><td>23.8</td><td>24.0</td><td>31.7</td><td>25.8</td></tr></table>	Table 1. Group means pre-drug (0), 1 h and 3 h post-drug administration														Placebo			Lorazepam 2 mg			Scopolamine 0.3 mg			Scopolamine 0.6 mg				0	1 h	3 h	0	1 h	3 h	0	1 h	3 h	0	1 h	3 h	Baddeley reasoning task (RT's) (s)	3.01	2.80	2.52	3.52	4.49	4.21	3.72	3.60	3.39	3.40	3.44	3.46	Mental rotation: RT normal stimulus	908	807	683	754	875	784	999	1017	833	1059	1093	1020	RT mirror reversed stimulus (ms)	1056	835	781	1080	1090	1151	1215	1143	1015	1356	1147	1256	Digit span	7.7	8.2	7.7	8.6	7.9	7.8	7.2	7.8	7.8	8.1	6.8	7.4	Paired associate task: A-B	13.9	12.5	11.7	14.2	11.2	9.7	14.9	11.3	11.9	13.7	10.0	12.0	A-C	13.6	13.0	13.2	13.7	10.6	8.6	12.4	12.0	11.2	12.8	9.8	12.3	Intrusions	1.3	1.2	1.3	1.3	2.2	2.3	1.9	2.1	2.8	1.6	2.1	1.4	Prose recall: immediate	28.0	28.6	26.6	26.6	24.0	17.6	27.3	19.7	21.4	29.3	17.7	18.3	delayed	27.4	25.7	25.0	24.9	21.1	8.7	25.8	16.6	18.3	28.0	9.6	16.3	DSST	73.0	73.6	71.7	77.3	67.1	63.7	66.9	60.6	65.4	75.3	61.7	66.7	SCT	178.0	183.7	182.3	178.4	160.6	156.6	164.4	153.4	158.0	180.1	158.6	167.3	Intertap interval (ms)	174.4	172.7	181.1	165.7	175.6	181.1	167.2	185.2	180.2	167.4	198.5	185.3	Cancellation (s)	42.5	40.4	40.2	43.2	47.8	52.7	56.0	55.4	54.9	40.6	49.0	47.2	Pursuit rotor: trial 1	13.5	18.3	18.9	13.9	15.5	13.9	16.4	13.7	16.0	17.2	9.5	13.0	trial 2	17.8	21.6	20.5	18.0	16.0	13.7	17.2	15.8	18.7	22.5	10.4	15.9	Word fluency: letter	22.2	22.1	24.7	24.1	24.3	23.9	23.3	23.3	25.3	23.2	22.0	21.6	category	21.6	20.9	22.8	22.9	20.7	21.8	21.3	21.3	21.1	22.2	19.2	19.2	Salivary flow	1.42	1.36	1.24	0.83	0.83	0.76	0.99	0.29	0.55	1.10	0.29	0.74	Visual near point (cm)	9.5	10.7	10.8	12.1	13.0	13.2	8.2	11.0	10.9	9.9	21.9	24.2	CFFT (Hz)	37.4	36.3	36.5	38.0	36.5	36.2	37.7	36.2	36.1	38.0	35.8	36.1	State anxiety	30.7	30.7	30.7	34.1	33.8	33.0	32.0	34.1	32.8	31.6	40.3	39.7	Subjective sedation (MF1) (mm)	38.8	47.0	44.9	24.4	48.2	56.6	29.3	61.6	48.7	32.7	74.3	57.4	Subjective excitedness (MF3) (mm)	18.0	19.2	20.2	28.0	16.9	15.4	29.6	26.1	23.8	24.0	31.7	25.8
Table 1. Group means pre-drug (0), 1 h and 3 h post-drug administration																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
		Placebo			Lorazepam 2 mg			Scopolamine 0.3 mg			Scopolamine 0.6 mg																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																									
		0	1 h	3 h	0	1 h	3 h	0	1 h	3 h	0	1 h	3 h																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
Baddeley reasoning task (RT's) (s)	3.01	2.80	2.52	3.52	4.49	4.21	3.72	3.60	3.39	3.40	3.44	3.46																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Mental rotation: RT normal stimulus	908	807	683	754	875	784	999	1017	833	1059	1093	1020																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
RT mirror reversed stimulus (ms)	1056	835	781	1080	1090	1151	1215	1143	1015	1356	1147	1256																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Digit span	7.7	8.2	7.7	8.6	7.9	7.8	7.2	7.8	7.8	8.1	6.8	7.4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Paired associate task: A-B	13.9	12.5	11.7	14.2	11.2	9.7	14.9	11.3	11.9	13.7	10.0	12.0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
A-C	13.6	13.0	13.2	13.7	10.6	8.6	12.4	12.0	11.2	12.8	9.8	12.3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Intrusions	1.3	1.2	1.3	1.3	2.2	2.3	1.9	2.1	2.8	1.6	2.1	1.4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Prose recall: immediate	28.0	28.6	26.6	26.6	24.0	17.6	27.3	19.7	21.4	29.3	17.7	18.3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
delayed	27.4	25.7	25.0	24.9	21.1	8.7	25.8	16.6	18.3	28.0	9.6	16.3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
DSST	73.0	73.6	71.7	77.3	67.1	63.7	66.9	60.6	65.4	75.3	61.7	66.7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
SCT	178.0	183.7	182.3	178.4	160.6	156.6	164.4	153.4	158.0	180.1	158.6	167.3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Intertap interval (ms)	174.4	172.7	181.1	165.7	175.6	181.1	167.2	185.2	180.2	167.4	198.5	185.3																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Cancellation (s)	42.5	40.4	40.2	43.2	47.8	52.7	56.0	55.4	54.9	40.6	49.0	47.2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Pursuit rotor: trial 1	13.5	18.3	18.9	13.9	15.5	13.9	16.4	13.7	16.0	17.2	9.5	13.0																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
trial 2	17.8	21.6	20.5	18.0	16.0	13.7	17.2	15.8	18.7	22.5	10.4	15.9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Word fluency: letter	22.2	22.1	24.7	24.1	24.3	23.9	23.3	23.3	25.3	23.2	22.0	21.6																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
category	21.6	20.9	22.8	22.9	20.7	21.8	21.3	21.3	21.1	22.2	19.2	19.2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Salivary flow	1.42	1.36	1.24	0.83	0.83	0.76	0.99	0.29	0.55	1.10	0.29	0.74																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Visual near point (cm)	9.5	10.7	10.8	12.1	13.0	13.2	8.2	11.0	10.9	9.9	21.9	24.2																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
CFFT (Hz)	37.4	36.3	36.5	38.0	36.5	36.2	37.7	36.2	36.1	38.0	35.8	36.1																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
State anxiety	30.7	30.7	30.7	34.1	33.8	33.0	32.0	34.1	32.8	31.6	40.3	39.7																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Subjective sedation (MF1) (mm)	38.8	47.0	44.9	24.4	48.2	56.6	29.3	61.6	48.7	32.7	74.3	57.4																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Subjective excitedness (MF3) (mm)	18.0	19.2	20.2	28.0	16.9	15.4	29.6	26.1	23.8	24.0	31.7	25.8																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																								
Lorazépam (2 mg) par voie orale																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
Placebo																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				

Figure 20 : Résultats de l’étude menée sur la Scopolamine et le Lorazépam concernant leurs impacts sur les capacités psychomotrices, la mémoire et l’humeur

Tableau 11 : Récapitulatif d'une étude étudiant les effets de la Scopolamine et du Lorazépam sur la mémoire, les capacités psychomotrices et sur l'humeur

Les épreuves de mémoire consistaient en différents points :

- **Evaluation du travail de la mémoire verbale** : Une séquence aléatoire de chiffre est diffusée au patient au rythme d'un chiffre par seconde. Le sujet doit retranscrire les chiffres énoncés.

La seule différence significative obtenue a été entre les deux doses de Scopolamine : la dose à 0.6mg a réduit la vitesse de retranscription au test d'une heure comparée au dosage de 0.3mg [$F(1.31)=6.1$ avec $P<0.05$].

- **Evaluation de la mémoire visio-spatiale** : Sur un écran sont diffusées des lettres en majuscules. Ces lettres sont présentées sous huit orientations différentes. Le sujet doit dire si l'orientation des lettres présentées est correcte ou si elle est inversée (en miroir). Le temps de réponse est enregistré systématiquement au cours des 80 essais effectués.

Une différence significative est apparue entre le Lorazépam et la Scopolamine pour le test survenant une heure après la prise du traitement avec 0.6mg de Scopolamine $F(1.16)=10.5$ et $P<0.005$; et pour 0.3mg de Scopolamine $F(1.16)=12.7$ et $P<0.005$.

- **Evaluation de la fonction exécutive centrale** : Il est présenté au sujet quatre phrases de construction grammaticale différente exposant la position de deux lettres l'une par rapport à l'autre. Il a été demandé pour chaque phrase si elles étaient correctes au vu de l'ordre des lettres présentées. Le temps de réponse est enregistré systématiquement au cours des 64 essais effectués.

Le délai de réponse a été augmenté pour les sujets prenant une substance comparé à ceux prenant le placebo avec $F(1.31)=6.2$ avec $P<0.005$.

- **Epreuve des mots associés** : Le sujet est amené à lire à haute voix et à se souvenir d'une série de 16 paires de mots. Après un délai, il a été montré aux sujets le premier mot des paires et il leur a été demandé de citer le mot associé. Suite à cela, une autre série de paires de mot (ayant le même premier mot) a été exposée au sujet et qu'il devait encore une fois mémoriser. Après le même délai que précédemment, le sujet devait dire le mot associé au premier mot de la paire de cette série. Suite à ces deux tests, il est mesuré l'interférence existante correspondant aux mots de la première série dis à la place des mots attendus dans la deuxième série.

La première partie de ce test n'a pas montré de différence significative entre le Lorazépam et la Scopolamine à 0.6mg après 1heure, avec $F(1.31)=8.4$ et $P<0.01$, qui ont eu une diminution semblable des capacités. Cependant, après 3 heures, la prise de Lorazépam a montré une très grande différence dans ce test en comparaison de la Scopolamine. La seconde partie de ce test a montré une différence semblable pour le Lorazépam et 0.6mg de Scopolamine 1 heure après la prise de substance. Cependant, après 3 heures, les personnes ayant eu la Scopolamine ont vu leurs résultats revenir à la normale contrairement à ceux sous Lorazépam dont l'effet avait augmenté, $F(1.31)=10.4$ avec $P<0.005$. Malgré tout, les erreurs de cette deuxième série n'étaient pas liées à la première série.

- **Evaluation de l'apprentissage procédural** : Cette épreuve consistait à suivre une source lumineuse à l'aide d'une sonde sensible à la lumière. Le temps de contact entre les deux a été mesuré sur cinq périodes de dix secondes chacune.

Chacune des substances actives a réduit les performances associées à cette tâche en comparaison au placebo avec $F(1.30)=12.5$ et $P<0.005$.

- **Epreuve de rappel de prose** (cf. Figure 21) : Une histoire à type de bulletin d'informations est diffusée via un magnétophone au sujet. Ce dernier doit se rappeler par écrit de ce bulletin immédiatement après l'écoute puis après un délai standardisé. Une notation a été attribuée à la retranscription faite à titre d'un point pour un rappel/synonyme partiel d'une unité d'idées et de deux points pour un rappel/synonyme parfait d'une unité d'idées.

Les substances actives ont toutes eu un impact négatif sur les résultats de ce test en comparaison au placebo $F(1.31)=14.2$ avec $P<0.001$.

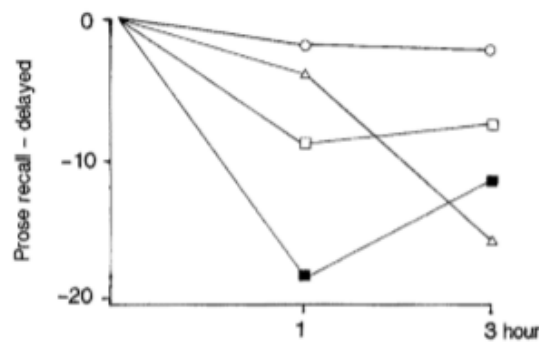


Fig. 1. Change scores from pre-drug levels on delayed recall of prose for subjects given placebo (○), scopolamine 0.3 mg (□), 0.6 mg (■) and lorazepam (△)

Figure 21 : Evolution des scores obtenus à l'épreuve de rappel de prose

- **Evaluation de la mémoire sémantique** : Il a été demandé au sujet de citer, durant 90 secondes, autant de mots qu'il pouvait rentrant dans une catégorie citée et commençant par une lettre prédéfinie. Les réponses données ont été enregistrées en six séquences de 15 secondes.

- **Evaluation des effets anticholinergiques périphériques** : Mesurés par le flux salivaire.

- **Evaluation subjective de l'anxiété** : elle a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique quantifiant l'humeur par le biais des états de calme, de contentement ressentis ainsi que du seuil de vigilance.

La sédation subjective a été ressentie plus fortement chez les patients sous traitement actif avec $F(3.31)=5.4$ et $P<0.005$. La courbe de l'évolution du ressenti de sédation a suivi celle des performances sur les tâches psychomotrices.

Le contentement ressenti n'a montré aucune différence significative.

Le calme ressenti a été augmenté avec la prise de Lorazépam mais a diminué avec les hautes doses de Scopolamine.

Ainsi, la différence principale obtenue entre le Lorazépam et la Scopolamine a été la cinétique d'effet. La Scopolamine a eu un effet plus important après une heure suivant l'administration IM puis diminuant. Le Lorazépam pris par voie orale a quant à lui eu un effet croissant et linéaire. Cependant, les effets obtenus entre la Scopolamine à 0.6mg et le Lorazépam à 2mg restent semblables au niveau des effets psychomoteurs et amnésiants.

e. Tolérance et dépendance aux Benzodiazépines et Apparentés

Un usage au long cours des benzodiazépines peut générer un phénomène de tolérance. Cette tolérance implique la nécessité de prendre une quantité plus importante de produit afin de retrouver le même état de soulagement que celui précédemment ressenti. Celle-ci serait engendrée par une désensibilisation des récepteurs GABA-A aux benzodiazépines, par une diminution de sites de fixation aux benzodiazépines sur les récepteurs GABA-A ainsi que par une diminution de la synthèse de certaines sous unités du récepteurs GABA-A (84).

Le mécanisme de mise en place des dépendances aux benzodiazépines reste flou à l'heure qu'il est. Il est envisagé que cette dépendance soit due à une désensibilisation des récepteurs GABA-A par différents mécanismes :

- Une diminution du nombre de sites de fixation aux benzodiazépines sur les récepteurs GABA-A ;
- Une diminution de la synthèse de certaines sous-unités du récepteur GABA-A.

Le risque de développement de tolérance et de dépendance à ces traitements a été évalué à 10% si le traitement est pris sur une durée inférieure à un an puis augmente à 25-50% en cas de traitement de plus d'un an (51). Cette dépendance peut être à la fois psychique (anxiété d'anticipation à l'arrêt du traitement) et physique. Ces manifestations peuvent être regroupées en différentes classes :

- Manifestations psychiatriques : Troubles du sommeil, anxiété, irritabilité, troubles de la concentration ;
- Manifestations neuromusculaires : Tremblements, douleurs musculaires, mouvements involontaires ;
- Manifestations neurovégétatives : Transpirations, céphalées, palpitations ;
- Manifestations neurosensorielles : Paresthésie, photophobie, dyspepsie.

Les facteurs de risques ayant pu être identifiés au développement d'une dépendance sont :

- Une durée de traitement de plus de trois mois ;
- Une prise de forte dose de benzodiazépines ;
- Le patient lui-même et ses caractères de vulnérabilité.

Comme décrit précédemment, les benzodiazépines exercent leur action via leur fixation à un site du récepteur GABA_A. Certains gènes codant des sous-unités de ce récepteur ont été identifiés comme étant candidats au développement d'une vulnérabilité particulière dans la mise en place d'une dépendance aux benzodiazépines.

Dans une étude menée chez des souris (85), le gène codant la sous unité c2 du récepteur GABA_A (gabrg2) a été considéré comme à l'origine de différence au sein de la population murine quant à la dépendance aux benzodiazépines et à leur pouvoir sédatif et hypnotique. Cet état fait suite au fait que la lignée murine, possédant un allèle unique Gabrg2 différent par trois résidus nucléotidiques des allèles des autres lignées murines, présentait des signes de sevrages sévères aux hypnotiques.

Au niveau de ce même récepteur mais de la sous-unité α6, le gène codant (Gabra6) est impliqué dans la sensibilité différentielle à la réponse des benzodiazépines. Les porteurs de l'allèle présentant une sérine en position 385 à la place d'une proline ont une sensibilité diminuée aux effets sédatifs des benzodiazépines (86).

Outre l'implication des modifications géniques, pouvant se produire au niveau des récepteurs GABA-A, les récepteurs AMPA, liés au système glutamatergique peuvent subir des modifications. Une délétion survenant sur la sous-unité GluR-A de ce récepteur entraîne des modifications de l'adaptation aux effets aigus et chroniques des benzodiazépines. Une étude faite sur des souris montre que les souris portant cette délétion ont une moindre tolérance motrice face à la prise de Flurazépam (87).

En conclusion, les études concernant l'implication des gènes dans la mise en place de dépendance en particulier les dépendances aux benzodiazépines restent mineures. Cependant, de nombreuses études effectuées sur des modèles animaux et concernant d'autres substances telles que l'alcool ou la nicotine ont montré un impact non négligeable des gènes dans la survenue de dépendances. Chez l'homme, d'autres études ont étudié la survenue de dépendance au sein de famille et entre jumeaux. Cela permettait de voir si une notion d'hérédité pouvait être sous-entendue dans la mise en place et survenue de dépendance au sein d'une même famille et donc, une implication génétique dans les mécanismes de dépendances.

Ce ne sont pas les gènes en eux-mêmes qui définissent la survenue d'une dépendance mais c'est le concours de mutations sur ceux-ci, de modifications épigénétiques liées à l'environnement ou à la substance elle-même, ainsi qu'à l'individu et à son milieu social.

Ce qu'il faut ne pas oublier est que l'absence de ces gènes modifiés ne protège pas de la survenue de dépendance tout comme leur présence n'entraîne pas nécessairement celle-ci. Ce ne sont que des facteurs de vulnérabilité tout comme les facteurs liés à l'environnement, à la substance et à l'individu lui-même.

f. Recommandations pour l'arrêt d'un traitement par benzodiazépines

Afin de diminuer la consommation de benzodiazépines en France et les risques inhérents à la consommation de celles-ci, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié un guide à destination des médecins traitants pour accompagner leurs patients dans une démarche d'arrêt et de sevrage aux benzodiazépines. Ce guide a pour cible toute personne prenant depuis au moins 30 jours un traitement par benzodiazépines (12). Tout professionnel de santé est concerné dans les actions de prévention. Étant donné notre place de pharmacien, nous sommes, en collaboration avec le médecin, un soutien pour le patient et pour son accompagnement vers un arrêt des benzodiazépines.

Ces recommandations font suite aux risques que présente une consommation chronique de benzodiazépines comprenant :

- Le développement d'une tolérance à la molécule utilisée ;
- Le développement d'une dépendance ;
- Des interactions avec d'autres produits : Médicaments à visée sédatrice, l'alcool potentialisant les effets sédatifs ;
- Les risques pour la conduite par l'effet sédatif et myorelaxant augmentant le risque de survenue d'accidents de la route ;
- Les effets et événements indésirables pouvant survenir suite à la prise de médicaments : chutes et fractures, perte de mémoire, diminution de la concentration.

i. Modèle de prise en charge de l'arrêt des benzodiazépines

Il existe deux grands types de modèle d'arrêt aux benzodiazépines : avec ou sans substitution. Le choix de s'orienter vers tel ou tel mode d'arrêt dépendra dans un premier temps du patient : de ses précédentes expériences d'arrêt ou non, de ses difficultés vécues par des arrêts antérieurs, de son degré de dépendance à la benzodiazépine prise et enfin au traitement initial lui-même. Dans tous les cas, cette démarche nécessitera l'accord du patient et une collaboration partagée avec le patient et au mieux, une collaboration entre médecin, patient et pharmacien.

Arrêt des benzodiazépines sans substitution (12)

Ce type d'arrêt nécessite la pleine et entière collaboration entre le médecin et le patient. En effet, le patient doit être pleinement acteur de son arrêt en communiquant avec le médecin ses ressentis et difficultés face à l'arrêt en cours. Le but est d'actualiser la durée et la décroissance de prise pour que l'arrêt soit le plus confortable possible. La base de ce modèle est la rédaction avec le patient d'un calendrier de retrait progressif des médicaments impliqués sans que celui-ci ne soit figé dans le temps. Un suivi fréquent sera nécessaire afin d'aider et d'aiguiller le patient dans son arrêt. L'entretien motivationnel restera un très bon outil afin de soutenir le patient dans la démarche entamée.

Le principe de l'arrêt des benzodiazépines sans substitution est un arrêt très progressif de celles-ci :

- 5 à 10% de la dose toutes les deux semaines ;
- Ou, un huitième de la dose toutes les deux semaines environ.

Cependant, la durée de décroissance et d'arrêt total dépendra avant tout du patient lui-même, de la dose de benzodiazépines initiale prise, de la sévérité des symptômes de sevrage et de ses précédentes expériences d'arrêt. Ainsi, la durée totale de décroissance et donc d'arrêt peut varier de 8-12 semaines jusqu'à plus de six mois. Le tout étant de favoriser un arrêt le plus confortable possible pour le patient. Dans tous les cas, la diminution de la posologie de benzodiazépines prise reste un avantage et un bénéfice pour le patient pour sa santé par la diminution des risques encourus.

Arrêt des benzodiazépines avec substitution (12)

La substitution de benzodiazépines, par du Diazépam (lui-même une benzodiazépine mais de plus longue durée d'action), peut être envisagée dans certains cas tels que :

- Une forte dépendance préexistante aux benzodiazépines ;
- Des patients souhaitant se sevrer à des benzodiazépines de faible durée d'action ;
- Quand la forme des médicaments ne permet pas une décroissance de posologie efficace.

L'avantage du Diazépam comme molécule de substitution est qu'il présente une demi-vie plus longue que la majorité des molécules de la même classe thérapeutique permettant ainsi moins de variations de taux de la fraction libre dans le plasma des patients. Dans un second temps, le Diazépam présente différentes formes et dosages permettant une réduction de posologie plus efficace et efficiente.

Suivant le même principe que le modèle d'arrêt présenté plus haut, ce mode nécessite un arrêt très progressif.

La première étape est de convertir la posologie de la molécule prise en équivalent de posologie de Diazépam puis, de switcher le médicament pris par le patient pour, par la suite entamer un arrêt progressif comme décrit précédemment.

Dans certains cas, un relais entre benzodiazépines et Carbamazépine peut être envisagé en cas de difficultés à contrôler les symptômes de sevrage. Certaines études ont montré un effet bénéfique quant à l'utilisation de Carbamazépine au cours d'un sevrage.

Etude 5 : Traitement des symptômes de sevrage aux Benzodiazépines avec la Carbamazépine (88)

Cette étude a rassemblé 18 sujets ayant une dépendance aux benzodiazépines diagnostiquée préalablement. Ces 18 sujets ont été répartis en 2 groupes de neuf patients :

- Groupe 1 : Diminution progressive des doses de benzodiazépines ;
- Groupe 2 : Traitement durant 15 jours par Carbamazépine après l'arrêt des Benzodiazépines.

Les symptômes de sevrage ont été évalués chez les sujets tous les trois jours durant toute la durée de l'étude.

Les résultats obtenus ont montré des symptômes de sevrage moins importants au sein du groupe traité avec de la Carbamazépine dont une hypersensibilité aux stimuli extérieurs. Une différence significative a ainsi été montrée entre les deux groupes entre le neuvième et le douzième jour après l'arrêt des benzodiazépines

Etude 6 : Arrêt des benzodiazépines avec de la Carbamazépine (89)

Cette étude, quant à elle, a inclus 17 patients ayant une dépendance aux benzodiazépines durant au moins six mois. Leur primo-prescription concernait à l'origine des troubles paniques. Ceux-ci se sont vu subir un arrêt brutal de leurs benzodiazépines associés à une prise de Carbamazépine à la posologie de 400mg deux fois par jour.

Suite à cet arrêt, les sujets ont été interrogés et évalués quotidiennement sur leur état d'inquiétude, leurs changements d'humeur, leurs modifications de perception etc. Leurs évaluations ont montré dans la majorité des cas une accentuation des troubles du sommeil et des changements d'humeur. Aucune crise d'épilepsie n'a été répertoriée.

Le traitement par Carbamazépine associé à un retrait brusque des benzodiazépines a semblé être mieux toléré qu'une décroissance progressive des doses de Benzodiazépines.

Ainsi, l'utilisation de Carbamazépine lors d'un arrêt de Benzodiazépines semble avoir un intérêt en pratique. Cependant, peu d'études ont été menées sur leur association d'où une notion de prudence à avoir quant à son utilisation.

Chaque décision prise par le médecin sera faite au cas par cas en fonction du patient lui-même et de ses comorbidités.

ii. Prise en charge des syndromes de sevrage (12)

L'une des premières étapes afin de prendre en charge de manière efficace les syndromes de sevrage est de voir le patient fréquemment. Le fait de le voir lui permet de s'exprimer sur ses ressentis, l'entendre, le rassurer. Associé à cela, cela permet si besoin de modifier et adapter la suite du parcours de prise en charge afin que celle-ci se fasse de la meilleure manière qu'il soit.

Assez paradoxalement, en cas de dépendance aux benzodiazépines, les symptômes d'anxiété et d'insomnie sont encore présents. En cas de sevrage à celles-ci, il en est de même. Le patient devra faire face à une recrudescence de ces symptômes. Chaque professionnel de santé devra être à l'écoute du patient, de ses besoins et souffrances afin de l'accompagner au mieux dans son parcours.

En cas de résurgence d'anxiété durant laquelle le patient se sent dépassé, il est de notre rôle de rassurer le patient et de lui expliquer que l'anxiété reste le plus fréquent des symptômes du sevrage. Si les symptômes sont trop handicapants et pesants pour le patient, le médecin pourra ainsi, selon son diagnostic, réduire le rythme de la décroissance de la posologie des benzodiazépines ou encore arrêter la décroissance jusqu'à la tolérance de ses symptômes. En parallèle, il nous est possible de proposer aux patients des traitements non-médicamenteux, tels que la sophrologie et la psychothérapie, afin de gérer au mieux ces symptômes et le sevrage en lui-même.

Les benzodiazépines n'ont jamais été considérées comme traitements des insomnies chroniques mais seulement un traitement de courte durée (28 jours maximum). De ce fait, dans tous les cas et d'autant plus lors d'un sevrage, lors d'épisodes d'insomnie (qu'ils soient ponctuels ou chroniques) il peut être également proposé des traitements non-médicamenteux, comme ceux cités précédemment, afin de les soulager et dans certains cas, trouver la source de ces maux.

Dans le cas où les syndromes physiques, tels que les palpitations, les suées, les tremblements, sont sévères et handicapants, le médecin peut envisager de prescrire au patient du Propranolol.

Etude 7 : Syndromes de sevrage aux Benzodiazépines et utilisation du Propranolol (90)

Cette étude, menée en double aveugle, a concerné 40 patients prenant du Diazépam ou du Lorazépam sur une période moyenne de 3.6 ans. Ces patients ont été répartis en deux groupes distincts et ce, durant les deux semaines de l'étude :

- Groupe 1 : Benzodiazépine remplacée par du Propranolol à une dose de 60 ou 120mg par jour ;
- Groupe 2 : Benzodiazépine remplacée par un placebo.

Les résultats de cette étude ont montré que le Propranolol a permis de diminuer de façon significative la sévérité des syndromes de sevrage ressentis.

Dans tous les cas, il faudra rappeler aux patients qu'un arrêt progressif permet de réduire le risque de survenu de syndrome de sevrage. Le patient lui-même est acteur de son sevrage, dans ses ressentis et l'échange qu'il en fait avec son médecin et les différents professionnels de santé qu'il rencontre. C'est également lui qui peut réduire à son rythme son traitement en augmentant par exemple la durée entre chaque décroissance, en réduisant moins rapidement les posologies, le tout sur les conseils de son médecin. Le patient est acteur de son propre sevrage, sa motivation, son vécu et ses ressentis sont les points centraux de celui-ci. Le patient devra également faire attention à tout changement se produisant lors de son sevrage. En effet, il arrive dans certains cas que les patients compensent la diminution de leur traitement en augmentant la quantité consommée d'alcool, le nombre de cigarettes fumées, la quantité d'aliments ingérés.

Etude 8 : Stratégies pour l'arrêt de l'utilisation des benzodiazépines à long terme : Méta-analyse (91)

Cette méta-analyse a repris les données de 29 articles sélectionnés du fait de leurs critères randomisés, leur attention portée sur le sevrage d'une consommation de benzodiazépines chez des patients les prenant sur une durée supérieure à trois mois. Deux groupes distincts ont été identifiés (cf. Figure 22) afin de pouvoir en tirer des résultats :

- Les groupes « d'intervention » : délivrance de conseils au patient par le biais d'une lettre d'information, rencontre avec plusieurs patients pour discuter autour des benzodiazépines et de leur sevrage ;
- Les groupes « d'arrêt systématique » : programmes d'arrêt menés par un médecin ou psychiatre.

Ce dernier groupe a lui-même été scindé en plusieurs sous-groupes comprenant :

- Arrêt simple ;
- Arrêt associé à une psychothérapie ;
- Arrêt associé à un traitement pharmacologique.

Le groupe contrôle, afin de définir ou non l'efficacité significative des méthodes associées, consiste à choisir un groupe de médecin ne bénéficiant d'aucune formation ou informations supplémentaires (contrairement à ceux des autres groupes) et pratiquant leur propre méthode de sevrage aux benzodiazépines.

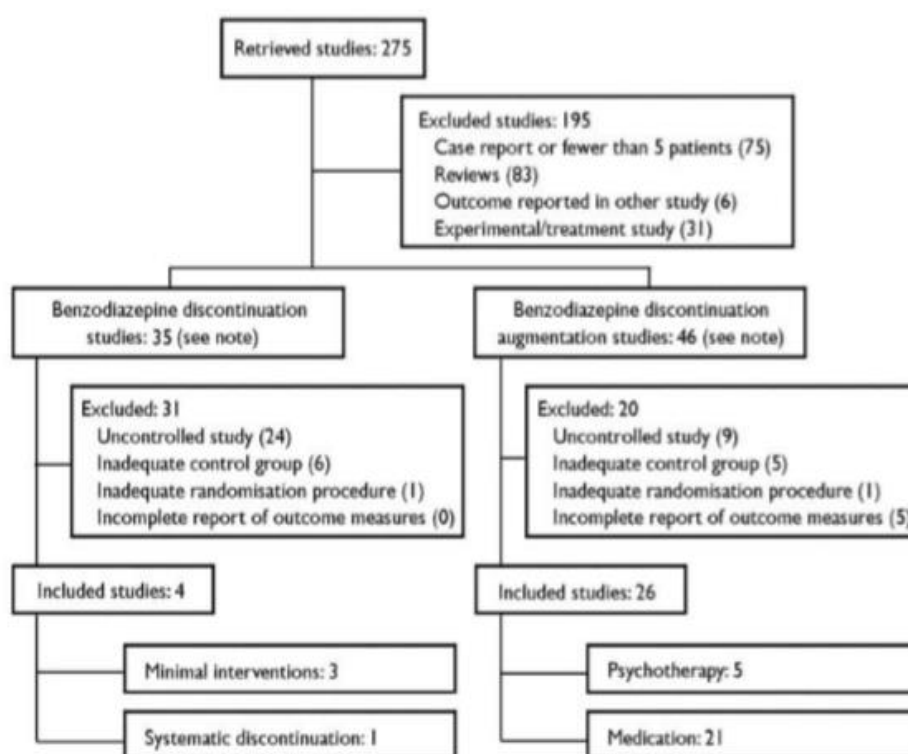


Figure 22 : Schéma de la méta-analyse effectuée concernant les stratégies menées lors d'arrêt de l'utilisation des benzodiazépines à long-terme

Les résultats obtenus par cette méta-analyse, en comparaison d'un « arrêt classique » ont été :

- L'arrêt par « intervention minimale » (lettres, rencontres...) a été significativement supérieur à l'arrêt « classique » mené sans aucun support ni formation comme le montre l'OR=2.8 pour un intervalle de confiance à 95% [1.6 ; 5.1] ;
- L'arrêt « systématique simple » a été significativement supérieur à l'arrêt « classique » avec un OR = 6.1 pour un intervalle de confiance à 95% [2.0 ; 18.6].

Dans le même temps, il a été étudié l'arrêt systématique avec ou sans traitements associés. Les résultats ont montré que :

- L'arrêt systématique associé à un traitement par Imipramine a montré des résultats supérieurs à un arrêt systématique simple comme le montre l'OR=3.1 avec pour intervalle de confiance à 95% [1.1 ; 9.4] ;
- L'arrêt systématique associé à une thérapie cognitivo-comportementale a également obtenu un plus fort taux d'arrêt effectif comparé à un arrêt systématique simple avec un OR=5.5 avec pour intervalle de confiance à 95% [2.3 ; 14.2] ;
- L'arrêt systématique associé à la Mélatonine ou le Valproate de sodium a comme précédemment montré une efficacité supérieure contrairement à l'usage de Carbamazépine qui n'a pas montré de différence significative (contrairement aux études citées précédemment).

Ainsi, afin d'aider au mieux le patient dans son sevrage aux benzodiazépines, il serait intéressant, en plus d'une décroissance très progressive des posologies de benzodiazépines, de proposer au patient un traitement associé qu'il soit ou non médicamenteux selon les souhaits du patient et ses besoins propres (thérapie cognitives, mélatonine etc.).

Etude 9 : Efficacité des stratégies de prise en charge pour l'arrêt de prise des benzodiazépines : Méta-analyse (92)

Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité de différentes interventions sur le taux d'arrêt de benzodiazépines dans la pratique quotidienne qu'elle soit ou non ambulatoire.

Les patients éligibles à cette étude étaient ceux consommant depuis au moins trois mois des benzodiazépines avant la date effective du début de l'étude. Les caractéristiques de ceux-ci sont :

- Un âge allant de 38 à 71 ans ;
- Une durée de consommation de benzodiazépines allant de 2 à 19 ans ;
- Une proportion de femme supérieure à celle des hommes.

Les études incluses, outre un caractère randomisé, ont comparé la prise en charge classique en routine à d'autres traitements (lettre d'information du médecin traitant, suivi psychologique, réduction graduée des doses etc.) ou encore à la réduction de dose seule ou en association à un traitement substitutif ou une psychothérapie.

Les résultats de cette méta-analyse ont été semblables à ceux cités précédemment :

- **Intervention brève versus le traitement de routine** : Pour trois des études, l'OR était de 4.37 pour un intervalle de confiance à 95% de [2.28 ; 8.40]. Pour deux autres études, l'OR obtenu était de 2.21 pour un intervalle de confiance à 95% de [1.92 ; 2.55]. Une intervention brève

par le biais d'une lettre d'information du médecin traitant par exemple permet d'augmenter les chances de réussite d'un sevrage aux benzodiazépines ;

- **Une diminution progressive des doses versus un traitement de routine** : L'OR obtenu était de 5.96 pour un intervalle de confiance à 95% de [2.08 ; 17.11] sur une étude comprenant 107 sujets ;
- **Une intervention psychologique versus un traitement de routine** : Après le traitement, il a été obtenu un OR de 3.38 pour un intervalle de confiance à 95% de [1.86 ; 6.12]. Au cours d'une étude de suivi, l'OR obtenu fut de 13.5 pour un intervalle de confiance à 95% de [1.20 ; 152.21] montrant un maintien sur le long terme de l'arrêt aux benzodiazépines ;
- **Une diminution progressive des doses de benzodiazépines versus cette même diminution associée à une intervention psychologique** : Un OR de 1.82 pour un intervalle de confiance à 95% de [1.25 ; 2.67] a été calculé en post traitement montrant un effet bénéfique d'une intervention psychologique. Dans le suivi post-traitement, un OR de 1.88 pour un intervalle de confiance à 95% de [1.19 ; 2.97] calculé sur six études montre un meilleur maintien du sevrage ;
- **Une diminution progressive des doses de benzodiazépines versus cette même diminution associée à un traitement substitutif** : Aucune différence significative n'a été démontrée sur les dix-neuf études concernées.

Ainsi, cette méta-analyse, en concordance avec celle citée précédemment, montre une amélioration significative du taux de succès de sevrage aux benzodiazépines lorsque cet arrêt est associé à des interventions brèves, une réduction graduée des doses de benzodiazépines ou encore un suivi psychologique.

Etude 10 : Efficacité de deux interventions sur l'arrêt de consommation de benzodiazépines chez des consommateurs de long-terme (93)

Cette étude a pour but de montrer l'efficacité de différentes interventions sur l'arrêt à long terme des benzodiazépines chez des consommateurs chroniques.

75 médecins généralistes et 532 patients prenant des benzodiazépines depuis au moins six mois, ont été inclus dans cette étude et ont été par la suite répartis de manière randomisée (cf. Figure 13) en trois groupes distincts :

- Le groupe contrôle, prenant le traitement usuel ;
- Le groupe ayant une réduction progressive des doses avec des visites de suivi chez leur médecin généraliste toutes les deux à trois semaines jusqu'à la fin de la période de réduction de dose (groupe SIF) ;
- Le groupe ayant un plan de réduction progressive des doses écrit (SIW).

Les médecins entrant dans les deux derniers groupes cités ont bénéficié d'une formation de deux heures sur l'arrêt des benzodiazépines. Les informations communes transmises aux patients de ces deux derniers groupes ont été sur les benzodiazépines elles-mêmes, leur dépendance, les symptômes de sevrage pouvant être rencontrés. Il a également été abordé les risques d'une consommation à long-terme de celles-ci (effet sur la mémoire, les chutes, les accidents).

La réduction progressive des doses a également été fixée à 10-25% de réduction sur la prise journalière et ce, toutes les deux à trois semaines.

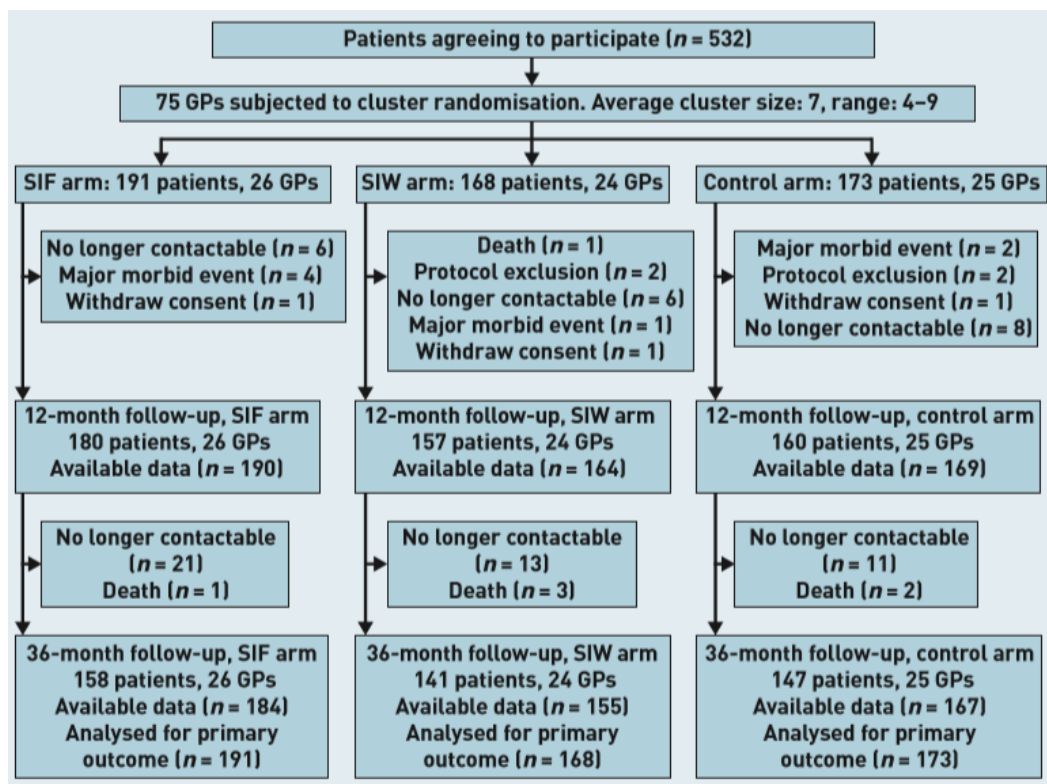


Figure 13 : Schéma de l'étude ayant pour but de montrer l'impact de deux interventions sur l'arrêt de consommation de benzodiazépines

Les premiers résultats obtenus ont été mesurés 36 mois après le début de l'étude (cf. Tableau 12) et ont été répertoriés ci-dessous :

	Arrêt des benzodiazépines à 36 mois	Risque relatif à 95%
Groupe contrôle	26%	
Groupe SIF	41,30%	RR=1,59 avec IC[1,15 ; 2,19] et p=0,005
Groupe SIW	39,20%	RR=1,51 avec IC[1,10 ; 2,05] et p=0,009

Tableau 12 : Résultats de l'étude visant à mesurer l'impact de mesures d'accompagnement sur l'arrêt de benzodiazépines

Sur un total de 188 patients ayant réussi à arrêter leur consommation de benzodiazépines à t=12 mois, 131 ont maintenu cet arrêt jusqu'à t=36 mois soit 69.7% des patients.

Aucun groupe n'a montré une différence significative sur l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil ressentis (cf. Figure 24).

Table 4. Between-group analysis of anxiety, depression, and sleep satisfaction in the three groups at 36 months						
Symptom	Control versus SIW	P-value	Control versus SIF	P-value	SIW versus SIF	P-value
HADS anxiety	0 (-1 to 1)	0.437	0 (-1 to 1)	0.912	0 (-1 to 1)	0.525
HADS depression	0 (-1 to 0)	0.335	0 (0 to 0)	0.724	0 (0 to 1)	0.471
Sleep satisfaction	0 (-1 to 0)	0.909	0 (0 to 0)	0.954	0 (0 to 1)	0.940
Median difference (95% CI) at 36 months. BZD = benzodiazepine. HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale. SIF = intervention group with follow-up visits. SIW = intervention group with written instructions.						

Figure 24 : Impact de l'arrêt des benzodiazépines à 36 mois sur la qualité de sommeil des patients, leur anxiété et dépression

Ainsi, cette étude montre que les différentes interventions pouvant être effectuées par le médecin au cours d'un sevrage aux benzodiazépines aboutissent à un arrêt au long cours des benzodiazépines 1.5 fois plus important qu'un traitement « classique » par le médecin traitant n'ayant pas eu de formation préalable sur ce sujet.

La nuance qui peut cependant être apportée reste l'hétérogénéité pouvant être présent dans le groupe contrôle pour ce qui est de la question du « traitement classique » de l'arrêt des benzodiazépines.

En conclusion, toutes les études trouvées montrent qu'un minimum d'interventions, même brèves (lettre d'information) permet d'augmenter le taux de réussite d'arrêt de la consommation chronique de benzodiazépines.

Ainsi, la consommation et surconsommation de benzodiazépines a de nombreux impacts sur la santé individuelle des patients mais également sur la santé publique avec un aspect économique non négligeable.

En tant que pharmacien, nous avons comme levier d'action notre impact et implication auprès des patients se présentant à l'officine.

Nous n'avons pas qu'un rôle de dispensateur de médicaments, de « boîtes », nous nous devons d'accomplir notre rôle de professionnel de santé dans sa globalité comprenant, l'écoute et l'attention portées à nos patients, leur proposer des conseils personnalisés et les réorienter vers des professionnels de santé spécialisés si besoin.

III- Place du pharmacien d'officine dans le réseau de soin : conseils et alternatives thérapeutiques, accompagnement des patients

a. Règles hygiéno-diététiques

La profession de pharmacien est régit par différents codes et lois tels que le code de déontologie (94) et la loi HPST Hôpital, Patients, Santé, Territoire (1). Ces différents textes permettent de régir notre profession ainsi que de donner un cadre à respecter afin de favoriser notre bonne pratique de dispensation entres autres. Certains articles du Code de la Santé Publique (CSP) reprennent des éléments importants quant à notre pratique officinale. Citons par exemple :

- L'Article L1411-11 (2) qui définit l'accès aux soins de premier recours et la prise en charge continue des malades. Ces différents aspects comprennent les notions de « prévention », « de suivi des patients » ainsi que de « l'éducation pour la santé » ;
- L'Article L5125-1-1A (95) définissant le rôle et la fonction des pharmaciens d'officine comprenant entre autres « participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients » et « proposer des conseils [...] destinés à favoriser l'amélioration ou le maintien de l'état de santé des personnes » ;
- L'Article R4235-48 (96) reprend les différentes étapes de l'acte de dispensation que nous exerçons quotidiennement de par notre profession et qui comprend « la mise à disposition des informations et les conseils nécessaires au bon usage du médicament », « [de] par des conseils appropriés et dans le domaine de ses compétences, participer au soutien apporté au patient ».

Ainsi, nous avons un devoir de transmission d'informations appropriées à chaque patient afin d'améliorer la connaissance de leurs traitements, leur observance et compliance médicamenteuse et leur qualité de vie si ce n'est la maintenir.

Dans le cadre de la dispensation de Benzodiazépines, il est de notre devoir de rappeler les règles hygiéno-diététiques adéquates afin que les patients retrouvent des automatismes perdus et des soutiens au quotidien. Ceci, dans le but, qu'ils gèrent au mieux et à leur manière les moments les plus compliqués pour eux. Le tout est de permettre aux patients de leur « ouvrir le champ des possibilités » et qu'ils puissent utiliser les moyens qui leurs conviennent et qui correspondent à leur quotidien.

Selon les personnes que nous avons en face de nous, il nous faut garder à l'esprit que ces règles hygiéno-diététiques ne seront pas suffisantes en elles-mêmes pour corriger les différents problèmes mais, ils pourront apporter une aide et un soutien non négligeable.

i. Règles hygiéno-diététiques dans la gestion du stress et de l'anxiété

L'un des piliers à aborder avec les patients est la pratique d'une activité physique régulière et ce, quelle qu'elle soit, dans la mesure où elle ne mette pas le patient en difficulté. En effet, de nombreuses études ont montrées un lien entre la réalisation d'une activité physique et la réduction des symptômes anxieux. Ce fait s'explique selon trois optiques :

- **Point de vue physiologique (97,98)**

Lors de la pratique d'une activité physique, il y a une augmentation de la sécrétion d'endorphines. Ces endorphines ont une action importante dans la régulation des émotions. De ce fait, une augmentation de celles-ci aurait une conséquence bénéfique sur l'humeur et l'anxiété. Cependant, ce biais reste controversé du fait de l'incapacité des endorphines à agir directement sur les centres cérébraux régulant l'humeur.

En parallèle, lors d'une activité physique, une augmentation de la température corporelle a lieu. Cet état permet une diminution des états anxieux.

- **Point de vue psychologique (97,98)**

La pratique d'une activité va jouer sur différents aspects. Cette pratique peut permettre à chacun, outre le fait de développer ses relations sociales et rompre un état d'isolement, de reprendre le contrôle sur des aspects de soi et ce même si ceci est ponctuel. Ainsi, il y a un (re)développement de l'estime de soi, de la confiance en soi et de l'autosatisfaction qui pourront in-fine diminuer ces états d'anxiété entre autres. Enfin, cette pratique permet de prendre du temps pour soi et d'être dans un état où notre attention est focalisée sur autre chose que la douleur et les peines à la fois d'origine physique et psychologique.

- **Point de vue biochimique (97,98)**

L'anxiété, et la dépression pouvant être associée, entraînent un dérèglement de la concentration de certains neuromédiateurs.

La dopamine, sérotonine et norépinephrine sont ainsi augmentées par la pratique d'une activité physique. Ces augmentations de production de neurotransmetteurs ont pour conséquence une meilleure adaptabilité au stress par une inhibition de l'hyperactivité neuronale de l'amygdale entre autres qui est le centre de la gestion du stress et de l'anxiété.

En parallèle, une introduction à la relaxation peut être évoquée afin d'ouvrir la possibilité pour le patient de connaître des moments de détente. Cette relaxation peut se baser sur différentes pratiques telles que :

- **La méditation (99)**

La méditation peut être abordée sous deux axes à la fois complémentaires mais distincts. Dans un premier temps, la méditation peut être considérée comme « l'action de réfléchir et de penser profondément à un sujet ». Ainsi, cet aspect de la méditation correspond à une réflexion intense sur un sujet particulier ou sur soi durant laquelle une succession de pensées à lieu afin d'apporter des réponses ou solutions aux questions posées, à comprendre un événement. Dans un second temps, la méditation peut également être considérée comme un moyen « d'amener son attention sur un seul point de référence » c'est-à-dire la respiration ou un objet apaisant par exemple. Ce type de méditation quant à lui permet de s'ancrer dans l'instant présent tout en faisant le vide en soi permettant ainsi de calmer le flux de pensées qui peut être omniprésent en cas d'anxiété.

- **Des exercices de respiration – sophrologie (100)**

La sophrologie se développe de plus en plus de nos jours et est considérée comme une technique thérapeutique permettant de mieux se connaître soi et ses réactions. Le but est de mieux aborder les difficultés du quotidien dont les moments d'angoisses et d'anxiétés. Pour se faire, la sophrologie se base sur différentes pratiques telles que des exercices de respiration (pouvant s'apparenter au second type de méditation cité précédemment), de décontraction

musculaire et de visualisation. Il faudra que le patient s'approprie ces techniques afin de pouvoir les utiliser au quotidien.

Outre le point central qu'est la pratique d'une activité physique, nous pouvons conseiller aux patients d'augmenter leur apport en magnésium (101). Cette supplémentation peut s'expliquer par le fait qu'une augmentation de magnésium en extracellulaire permet de freiner l'entrée de calcium diminuant ainsi l'excitation neuronale. De même, le magnésium permet de rendre les fibres nerveuses moins excitable.

L'apport nutritionnel recommandé d'après l'ANSES (102) est compris entre 360 et 420 mg/jour. Cet apport supplémentaire en magnésium peut se faire soit via la prise de compléments alimentaires soit par une modification de l'alimentation en augmentant la consommation d'aliments riches en magnésium tels que :

- Le cacao : 410 mg de magnésium pour 100g
- Les amandes : 254 mg de magnésium pour 100g
- Les haricots blancs : 170 mg de magnésium pour 100g
- Les flocons d'avoine : 130 mg de magnésium pour 100g
- Le pain complet : 90 mg de magnésium pour 100g
- Les épinards : 50 mg de magnésium pour 100g
- Les bananes : 35 mg de magnésium pour 100g...

En complément du conseil d'un apport majoré en magnésium, il nous faudra prévenir le patient quant à l'utilisation de substances excitantes comprenant le tabac, le café, l'alcool (augmentant également l'élimination urinaire du magnésium).

Enfin, il sera nécessaire de questionner le patient quant à son sommeil et à sa qualité. Un sommeil suffisant est nécessaire pour permettre une meilleure gestion du stress et de l'anxiété.

ii. Règles hygiéno-diététiques et troubles du sommeil

Les différentes règles sur l'hygiène du sommeil (103,104) sont à rappeler aux patients au cours de notre dispensation de Benzodiazépines. En effet, il est fréquent que les syndromes anxieux engendrent des troubles du sommeil. Des moyens peuvent être mis en place afin de favoriser la survenue du sommeil sans avoir recours, ou le moins souvent possible, à des Benzodiazépines.

Ainsi, les différents conseils pouvant être transmis afin de favoriser une bonne hygiène de sommeil sont :

- **Respecter son rythme biologique, circadien.** Les heures de lever et de coucher doivent être constantes à plus ou moins trente minutes afin de synchroniser son cycle veille/sommeil. Ceci est nécessaire en complément de la régulation homéostatique (interne à chacun). La régulation homéostatique correspondant à l'accumulation de facteurs hypnogènes, comme l'adénosine, dans le système nerveux central et permettant d'induire le sommeil lent.
- **Réduire le temps passé au lit** pour toutes autres activités que dormir ou des activités incompatibles avec le sommeil (telles que regarder la télévision, manger, travailler). Ceci permet de faire une distinction quant à l'utilisation et le but du lit dans notre inconscient. Le but est de « réduire » ainsi le lit à un lieu de repos et sommeil.

- **Eviter les siestes** de plus de 20 minutes afin de ne pas fragmenter le sommeil et ainsi de ne pas empiéter sur les cycles de sommeil habituels.
- **Eviter toutes activités physiques intensives en fin de soirée.** L'excitation physique et psychique, ainsi que l'augmentation de la température corporelle sont incompatibles avec un bon endormissement et sommeil. Dans la même optique, la prise de bains/douches trop chauds avant d'aller se coucher et une activité intellectuelle intense (d'autant plus si elle est associée à l'utilisation d'écran à forte luminosité) sont à proscrire. Cependant, il reste indiqué de pratiquer une activité physique régulière au cours de journée.
- **Avoir des horaires de repas réguliers** tout en évitant la prise de repas trop lourds en fin de journée (excès de viandes, fromages, d'aliments acides etc.) ainsi que les excitants tels que le café, le thé, le tabac et l'alcool. Cependant, manger reste une nécessité afin de prévenir les sensations de faim pouvant empêcher l'induction du sommeil ou pour prévenir les fringales pouvant réveiller en cours de nuit.
- **Créer un environnement favorisant le sommeil** c'est-à-dire une chambre ayant une température n'excédant pas les 18°C, sans bruit ni lumière.
- **Favoriser la relaxation et les activités calmes** avec des lumières tamisées et indirectes (favorisant la sécrétion de mélatonine contrairement aux lumières vives) avant de se coucher.

b. Aromathérapie

De nos jours, l'aromathérapie est très demandée par les patients venant à la pharmacie. Ceux-ci sont en quête de solutions « naturelles » afin de soulager leurs différents maux. Les huiles essentielles, bien que naturelles, ne sont pas anodines à utiliser. Outre la présence de contre-indications et la multitude d'indications possible, notre rôle de conseil et de sensibilisation est crucial. Il nous faut aiguiller les patients quant à l'huile essentielle à choisir en fonction de l'indication voulue et des préférences olfactives du patient. Une odeur appréciée permettra une meilleure compliance du patient à la prise de son traitement. Enfin, des conseils quant au mode de prise et d'emploi de ces huiles essentielles seront indispensables aux conseils et à la dispensation de celles-ci.

i. Huile essentielle de Lavande vraie (*Lavendula officinalis*, *Lavendula angustifolia*)

- Propriétés (105)

- Antispasmodique, calmant, sédatif, décontractant musculaire, hypotenseur
- Anti-inflammatoire, antalgique
- Cicatrisante et régénératrice cutanée
- Répulsif anti-poux

- Indications

- Stress, anxiété, troubles du sommeil, angoisse
- Crampes, courbatures, spasmes musculaires
- Dermatoses, brûlures, plaies
- Prévention anti-poux

- Effets indésirables

- Irritations cutanées si utilisée pure sur la peau
- Quelques cas de gynécomastie prépubère décrit

Depuis quelques années, de nombreuses études sont parues afin de démontrer l'intérêt de l'utilisation de l'huile essentielle de lavande en cas de troubles anxieux et troubles du sommeil.

Etude 11 : Etude de phase II – Effet anxiolytique de l'huile essentielle de lavande *Lavandula angustifolia* contenue dans le Silexan® (106)

Spécialité étudiée	Protocole	Résultats															
<p><u>Silexan®</u> : Spécialité contenant 80mg d'huile essentielle de Lavande <i>Lavandula angustifolia</i></p>	<p><u>Etude</u> : faite sur un échantillon n=47 patients (hommes et femmes) présentant un syndrome anxieux à type de neurasthénie, stress post-traumatique, troubles somatiques</p> <p><u>Administration</u> : une dose de Silexan® par jour durant six semaines.</p> <p><u>Evaluation de</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -L'humeur dépressive -L'anxiété -L'agitation -Des troubles du sommeil <p><u>Suivi</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - SCL 90 R - DS -SF 36 -Agenda du sommeil 	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>t= 0 semaine % (n patients)</th><th>t= 6 semaines % (n patients)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Agitation</td><td>96% (45)</td><td>62% (29)</td></tr> <tr> <td>Humeur dépressive</td><td>98% (46)</td><td>57% (27)</td></tr> <tr> <td>Troubles du sommeil</td><td>92% (43)</td><td>51% (24)</td></tr> <tr> <td>Anxiété</td><td>72% (34)</td><td>62% (29)</td></tr> </tbody> </table> <p><i>Tableau 14 : Résultats de l'étude menée sur le Silexan®</i></p> <p>Cette étude a montré :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Une diminution de 32.7% du DS score (p<0.001) -Une diminution de 36.4% du SCL-90R (p<0.001) -Une augmentation de 48.2% du SF-36 (p<0.001) -Une diminution de la fatigue au réveil (p=0.005), de la fréquence de réveil (p=0.002) -Une amélioration de la durée de sommeil efficace (p=0.018) et de l'humeur (p=0.03) 		t= 0 semaine % (n patients)	t= 6 semaines % (n patients)	Agitation	96% (45)	62% (29)	Humeur dépressive	98% (46)	57% (27)	Troubles du sommeil	92% (43)	51% (24)	Anxiété	72% (34)	62% (29)
	t= 0 semaine % (n patients)	t= 6 semaines % (n patients)															
Agitation	96% (45)	62% (29)															
Humeur dépressive	98% (46)	57% (27)															
Troubles du sommeil	92% (43)	51% (24)															
Anxiété	72% (34)	62% (29)															

Tableau 13 : Récapitulatif de l'étude menée sur les effets anxiolytiques de l'huile essentielle de Lavande dans la spécialité Silexan®

Ainsi, cette étude a permis de faire ressortir qu'au bout des six semaines d'étude, le traitement a montré une efficacité sur l'agitation, la qualité du sommeil, les troubles de l'humeur et dans une moindre mesure sur les états anxieux. Cependant, il nous manque une comparaison avec un groupe placebo afin de pouvoir effectuer un test statistique et démontrer ou non la représentativité de ses résultats.

Cependant, en parallèle de l'amélioration de leur état, les patients ayant participé à l'étude ont fait part de troubles gastro-intestinaux d'intensité modérée.

Etude 12 : Etude de l'effet anxiolytique de l'huile essentielle de Lavande *Lavandula angustifolia* contenue dans le Silexan® en comparaison à un placebo (107)

Spécialités étudiées	Protocole	Résultats									
<p><u>Silexan®</u> : Spécialité contenant 80mg d'huile essentielle de Lavande <i>Lavandula angustifolia</i></p> <p><u>Placebo</u></p>	<p><u>Etude</u> : faite en double aveugle sur un échantillon n=170 patients (hommes et femmes) présentant un syndrome anxieux associé à une agitation et des troubles du sommeil</p> <p><u>Recrutement</u> : Score HAMA ≥ 18 points dont au moins 2 points accordés pour les items Tension et Insomnie</p> <p><u>Administration</u> : une dose de Silexan® ou de placebo par jour durant dix semaines.</p> <p><u>Suivi</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -HAMA -PSQI -Zung self-rating anxiety scale 	<div data-bbox="1205 411 1939 863"> <table border="1"> <caption>Evolution au cours du temps du score HAMA selon le type de traitement donné</caption> <thead> <tr> <th>Type de traitement</th> <th>t= 0 semaine</th> <th>t= 10 semaines</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients sous Silexan</td> <td>25,5</td> <td>13,7</td> </tr> <tr> <td>Patients sous placebo</td> <td>26,5</td> <td>16,9</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Figure 25 : Histogramme reprenant les résultats de l'étude quant à l'évolution du score HAMA selon le traitement donné</p> <p>Au cours de l'étude, 48.8% des patients ont été répondeurs au traitement par Silexan® contre 33.3% des patients sous placebo d'après leur score HAMA (diminution de plus de 50% de leur score HAMA ; p=0.04).</p> <p>31.4% des patients sous Silexan® et 22.6% sous placebo ont atteint un stade de rémission avec un score HAMA<10 (p=0.20)</p>	Type de traitement	t= 0 semaine	t= 10 semaines	Patients sous Silexan	25,5	13,7	Patients sous placebo	26,5	16,9
Type de traitement	t= 0 semaine	t= 10 semaines									
Patients sous Silexan	25,5	13,7									
Patients sous placebo	26,5	16,9									

Tableau 15 : Récapitulatif de l'étude menée sur les effets anxiolytiques de l'huile essentielle de Lavande dans la spécialité Silexan® en comparaison à un placebo

Durant cette étude, les deux groupes « Silexan® » et « Placebo » ont ressenti des effets indésirables (respectivement 33.7% et 35.7%).

Ainsi, cette étude a permis de démontrer l'effet calmant et anxiolytique du Silexan® c'est-à-dire de l'huile essentielle de *Lavandula angustifolia* en comparaison à un placebo. Cependant, il nous manque une comparaison avec un groupe traité par un médicament à visée anxiolytique afin de voir si elle a ou non un intérêt d'utilisation en alternative à ce type de traitement.

Etude 13 : Etude de l'effet anxiolytique de l'huile essentielle de Lavande *Lavandula angustifolia* contenue dans le Silexan® en comparaison du Lorazépam (108)

Spécialités étudiées	Protocole	Résultats									
<p><u>Silexan®</u> : Spécialité contenant 80mg d'huile essentielle de Lavande <i>Lavandula angustifolia</i></p> <p><u>Lorazépam</u></p>	<p><u>Etude</u> : sur un échantillon n=77 patients (76.6% de femmes et 23.4% d'hommes âgés de 18 à 65 ans) présentant un syndrome anxieux généralisé. Les patients ont été randomisés en deux groupes.</p> <p><u>Recrutement</u> : HAMA \geq 18 avec un score associé aux items "humeur anxieuse" et "tension" de plus de 2.</p> <p><u>Administration</u> : une dose de Silexan® ou de Lorazépam par jour durant six semaines.</p> <p><u>Suivi</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -HAMA -Taux de répondeurs et de rémission -Self rating anxiety scale -Penn state worry questionnaire -SF36 health survey questionnaire -Clinical global impressions of severity disorder 	<div data-bbox="1120 375 2027 853"> <p>Evolution au cours du temps du score HAMA selon le type de traitement donné</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Traitement</th> <th>t= 0 semaines</th> <th>t= 6 semaines</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Patients sous Silexan</td> <td>25</td> <td>11,3</td> </tr> <tr> <td>Patients sous Lorazepam</td> <td>25</td> <td>11,6</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Figure 26 : Histogramme reprenant les résultats de l'étude quant à l'évolution du score HAMA selon le traitement donné</p> <p>Dans chacun des deux groupes a été observée une diminution semblable du score HAMA respectivement de 45 et 46% montrant un effet similaire des deux traitements.</p> <p>Cependant, le taux de répondeurs au traitement reste supérieur dans le groupe traité par Silexan® 52.5% contre 40.5% dans le groupe traité par Lorazépam.</p> <p>Dans le même temps, à la fin de l'étude, 40% des patients sous Silexan® contre 27% sous Lorazépam ont été considérés en rémission avec un score HAMA<10.</p>	Traitement	t= 0 semaines	t= 6 semaines	Patients sous Silexan	25	11,3	Patients sous Lorazepam	25	11,6
Traitement	t= 0 semaines	t= 6 semaines									
Patients sous Silexan	25	11,3									
Patients sous Lorazepam	25	11,6									

Tableau 16 : Récapitulatif de l'étude menée sur les effets anxiolytiques de l'huile essentielle de Lavande dans la spécialité Silexan® en comparaison au Lorazépam

Durant cette étude, les patients sous Silexan® ont ressentis des effets indésirables à type de nausées (5.2%), éructation (3.9%) et dyspnée (2.6%).

En conclusion, cette étude a permis de démontrer que le Silexan® (soit l'huile essentielle de Lavande vraie) est tout aussi efficace que le Lorazépam dans le traitement des adultes souffrant de troubles de l'anxiété généralisée, par une diminution semblable du score HAMA. Outre une amélioration de l'anxiété ressentie, cette étude a fait part d'une amélioration de la qualité du sommeil dans les deux groupes étudiés et ce, dans les mêmes proportions.

Les études ici présentées font référence à l'utilisation par voie orale de l'huile essentielle de *Lavandula angustifolia*. D'autres études menées ont démontré que l'utilisation de cette huile essentielle par voie inhalée ou cutanée présente les mêmes bénéfices (109).

Pour conclure, l'huile essentielle de Lavande *Lavandula angustifolia* peut être utilisée en complément, en transition d'une prise de benzodiazépines dans le traitement de troubles anxieux associés ou non à des troubles du sommeil. Cette constatation fait suite à différentes études qui ont permis de démontrer son action anxiolytique, relaxante et sédative entre autres. Ces effets ont été démontrés lors d'études en comparaison de placebo, de l'utilisation de Lorazépam ou encore de Paroxétine dans le cas de patients souffrant de troubles anxieux généralisés (110). Ces propriétés ont été étudiées et expliquées au cours d'études montrant différents mécanismes d'actions de cette huile essentielle tels que la potentialisation de l'expression de récepteurs GABA-A en culture cellulaire, une action spasmolytique sur l'iléum de cochon d'inde (111). De même, le composant majoritaire (le linalool) de cette huile essentielle a montré par le biais d'études chez l'animal, une action inhibitrice glutamatergique ainsi qu'une inhibition de la libération d'acétylcholine et une action sur la conduction neuronale.

L'un des autres points à souligner est l'absence de risque d'abus dans l'utilisation de cette huile essentielle ainsi que des effets indésirables ressentis « minimes » à type de nausées et éructations comparés à la somnolence voire à l'amnésie qui peuvent survenir suite à l'utilisation de benzodiazépines.

ii. Huile essentielle de Petit Grain Bigaradier *Citrus aurantium L. spp.* *Amara*

• Propriétés (105)

- Calmante nerveuse
- Antispasmodique
- Anti-infectieuse, anti-inflammatoire
- Tonique et régénérante cutanée

• Indications

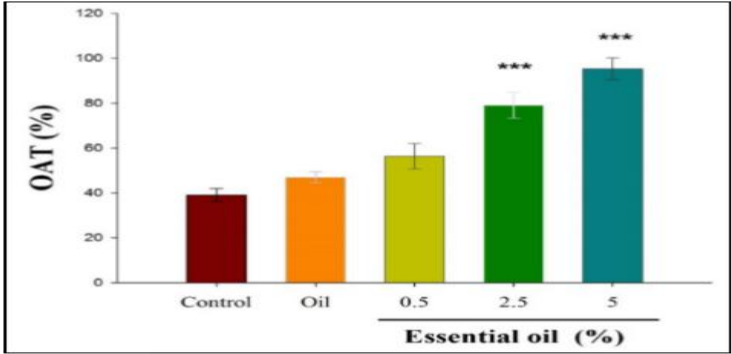
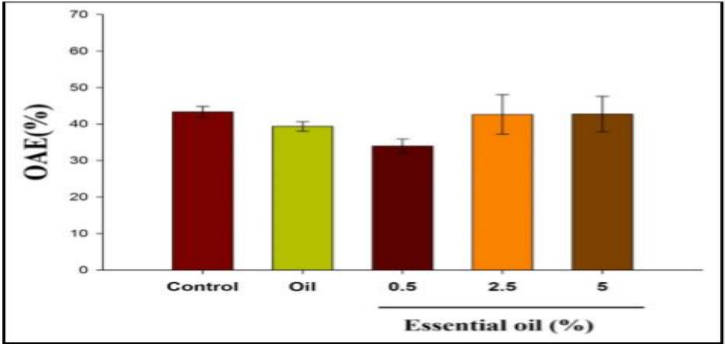
- Nervosité, stress, insomnie, angoisse
- Spasmophilie, spasmes respiratoires

- Palpitation
- Troubles gynécologiques (douleurs menstruelles)
- Acné, peau grasse, furoncles
- Rhumatisme, arthrite, tendinite, torticollis

- Effet indésirable

- Photo-sensibilisant

Etude 14 : Effets de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier *Citrus aurantium* sur l'anxiété et ses interactions avec la voie GABAergique (112)

Substances étudiées	Protocole	Résultat
<p>Huile essentielle de Petit Grain Bigaradier <i>Citrus aurantium</i> à différentes concentrations</p> <p>Chlorure de sodium NaCl 0.9%</p> <p>Diazépam 0.1mg/kg</p> <p>Huile végétale</p>	<p><u>Etude</u> : sur un échantillon n= 84 souris males albinos répartis en 14 groupes de 6 individus.</p> <p><u>Expérience 1</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 1 groupe contrôle négatif * 1 groupe traité avec de l'huile végétale * 1 groupe traité à l'HE 0.5% * 1 groupe traité à l'HE 2.5% * 1 groupe traité à l'HE 5% <p><u>Expérience 2</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> * 1 groupe contrôle négatif * 1 groupe traité avec de l'huile végétale * 1 groupe traité avec une solution de NaCl 0.9% * 1 groupe contrôle positif traité par Diazépam (DZP) à 0.1mg/kg * 1 groupe traité à l'HE 0.5% et DZP à 0.1mg/kg * 1 groupe traité à l'HE 2.5% et DZP à 0.1mg/kg * 1 groupe traité à l'HE 5% et DZP à 0.1mg/kg 	<p>Expérience 1 :</p>  <p>Figure 27 : Impact de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier sur la présence des souris dans les bras ouverts du labyrinthe</p>  <p>Figure 28 : Impact de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier sur le nombre d'entrées des souris dans les bras ouverts du labyrinthe</p>

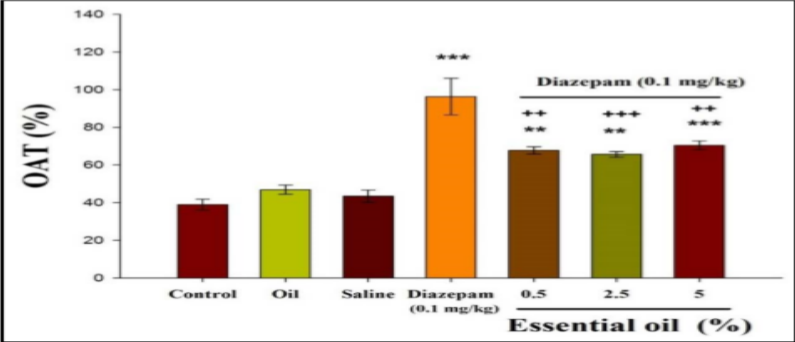
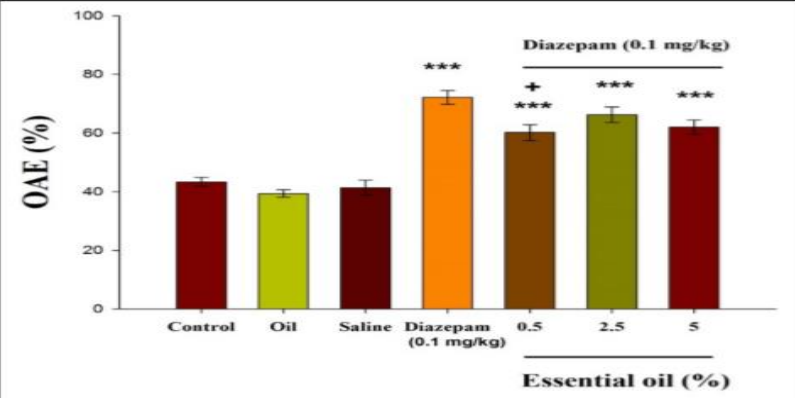
	<p><u>Administration :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - <u>Expérience 1</u> : une dose de la substance étudiée par jour durant cinq jours. - <u>Expérience 2</u> : une dose de la substance étudiée par jour, durant cinq jours, associée à une injection de Diazépam le 5^{ème} jour 30 minutes avant le test réalisé. <p><u>Suivi par le test du labyrinthe surélevé (EPM) durant une durée t= 5 minutes :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Temps passé dans les branches ouvertes du labyrinthe (OAT) -Nombre d'entrées dans les branches ouvertes du labyrinthe 	<p>Expérience 2 :</p>  <p>Figure 29 : Impact de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier et du Diazépam sur la présence des souris dans les bras ouverts du labyrinthe</p>  <p>Figure 30 : Impact de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier et du Diazépam sur le nombre d'entrées des souris dans les bras ouverts du labyrinthe</p>
--	--	--

Tableau 17 : Récapitulatif de l'étude menée sur les effets anxiolytiques de l'huile essentielle de Petit Grain Bigaradier

Le « Labyrinthe en croix surélevé » est composé d'une plateforme centrale entourée de deux bras ouverts et deux bras fermés. Cette structure est ensuite élevée de 38.5cm au-dessus du sol. Le test du « Labyrinthe en croix surélevé » consiste à positionner une souris sur la plateforme centrale puis de mesurer, calculer le temps passé sur les bras ouverts ainsi que le nombre d'entrées dans ces parties. Ce test permet d'indiquer l'activité anxiolytique d'une substance par l'analyse de l'augmentation du temps passé et du nombre d'entrées faites dans les bras ouverts du labyrinthe.

Expérience 1 :

Figure 27 : Ce graphique montre qu'il y a une augmentation significative du temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe pour les groupes ayant eu une injection à 2.5 et 5% d'huile essentielle de Petit grain Bigaradier en comparaison du groupe contrôle (respectivement 80%, 90%, 40% de la durée totale de l'épreuve). Ainsi, l'injection d'huile essentielle de Petit grain Bigaradier a permis d'augmenter la durée de présence des souris dans les bras ouverts du labyrinthe.

Figure 28 : Les résultats de ce diagramme montrent qu'il n'y a pas eu d'augmentation significative du nombre d'entrées dans les bras ouverts du labyrinthe quel que soit la dose d'huile essentielle injectée et ce, en comparaison au groupe contrôle.

Expérience 2 :

Figure 29 : Ce graphique montre une augmentation significative du temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe pour les groupes ayant eu une injection de Diazépam à 0.1mg/kg seul ou associé au préalable à des injections d'huile essentielle de Petit grain Bigaradier à 0.5, 2.5 ou 5% et ce, en comparaison du groupe contrôle négatif.

Figure 30 : Les résultats du test soulignent une augmentation significative du nombre d'entrées dans les bras ouverts du labyrinthe suite à une injection intrapéritonéale de Diazépam et ce, qu'elle soit associée ou non par des injections préalables d'huile essentielle.

Pour conclure sur cette étude, l'huile essentielle de Petit grain Bigaradier peut réduire le niveau d'anxiété de manière significative.

Ces effets peuvent être le résultat d'une interaction avec la voie Gaba-ergique ou encore sur l'impact de cette huile essentielle sur les récepteurs GABA-A. En effet, du point de vue de la composition de cette huile essentielle, nous avons comme composants :

- Le **limonène**, ayant pour action de diminuer l'activité des neurones du système nerveux central. De par sa liaison aux récepteurs GABA-A, le limonène permet de diminuer des réactions anxieuses (112) ;
- Le **linalool**, ayant des propriétés d'antagoniste compétitif sur les récepteurs du glutamate, permet de réduire l'activité de ce système et ainsi les manifestations anxieuses (112) ;
- Les **flavonoïdes**, bons ligands pour les récepteurs GABA-A présentent des effets similaires à ceux des benzodiazépines (112).

iii. Huile essentielle d'Oranger doux *Citrus sinensis*

- Propriétés (105)

- Calmante, sédative
- Antiseptique atmosphérique
- Tonique digestive, carminative

- Indications

- Anxiété, nervosité
- Désinfection atmosphérique
- Troubles digestifs

- Effet indésirable

- Photo-sensibilisation

Etude 15 : Evaluation du potentiel anxiolytique de l'huile essentielle d'Orange douce *Citrus sinensis* chez l'homme (113)

Substances étudiées	Protocole	Résultats
<p>Huile essentielle d'Orange douce <i>Citrus sinensis</i> par inhalation</p> <p>Huile essentielle de Tea tree <i>Melaleuca alternifolia</i> par inhalation</p>	<p><u>Etude</u> : sur un échantillon n= 40 hommes volontaires sains ayant été randomisés en 5 groupes.</p> <p><u>Groupe</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Inhalation de 2.5 gouttes d'eau -Inhalation de 2.5 gouttes d'HE de Tea tree -Inhalation de 2.5 gouttes d'HE d'Orange douce - Inhalation de 5 gouttes d'HE d'Orange douce -Inhalation de 10 gouttes d'HE d'Orange douce <p><u>Administration</u> : Inhalation du produit suivi de la « mise en contact » avec une situation anxiogène (Réalisation du test Stroop)</p> <p><u>Suivi</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Paramètres psychologiques : état de calme et sédation, la tension ressentie, le niveau d'anxiété ; -Paramètres physiologiques : fréquence cardiaque, électromyogrammes. 	<p>Après analyse des différents résultats obtenus, il s'est avéré que les groupes de patients ayant inhalé de l'huile essentielle d'Orange douce <i>Citrus sinensis</i>, n'ont pas présentés d'altération de leur état de calme ni de leur niveau d'anxiété ($p>0.05$).</p> <p>Ceci démontre une action anxiolytique de l'huile essentielle de <i>Citrus sinensis</i></p>

Tableau 18 : Récapitulatif de l'étude menée sur les potentiels effets anxiolytiques de l'huile essentielle d'Orange douce

Eude 16 : Evaluation du potentiel anxiolytique de l'huile essentielle d'Orange douce *Citrus sinensis* chez le rat (114)

Substances étudiées	Protocole	Résultats
<p>Huile essentielle d'Orange douce <i>Citrus sinensis</i></p> <p>Huile essentielle de Tea tree <i>Melaleuca alternifolia</i></p>	<p><u>Etude</u> : faite sur un échantillon de rats males répartis en divers groupes :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Groupe contrôle -Groupe inhalation d'HE de Tea Tree -Groupe inhalation de 100µL d'HE d'Orange douce -Groupe inhalation de 200µL d'HE d'Orange douce -Groupe inhalation de 400µL d'HE d'Orange douce <p><u>Administration</u> : Inhalation durant 5 minutes suivie de différents tests.</p> <p><u>Suivi</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Test du « Labyrinthe surélevé » : mesure du temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe ainsi que du nombre d'entrée dans cette partie ; -Test de la « Light/Dark box » : mesure du temps passé du côté éclairé de la boîte. 	<p>Absence d'effet anxiolytique de l'huile essentielle de Tea tree.</p> <p>A tous les dosages d'inhalation d'huile essentielle d'Orange douce, présence d'un effet anxiolytique sur au moins l'un des deux tests. Seule l'inhalation à 400µL d'HE d'Orange douce montre un effet anxiolytique sur les deux tests effectués.</p> <p>Ainsi, lors du test du « Labyrinthe surélevé », il y a eu une augmentation du temps passé dans les bras ouverts ($p=0.004$) et du nombre d'entrées dans cette partie du labyrinthe ($p=0.044$).</p> <p>Durant le test de la « Light/Dark box », il y a eu une augmentation du temps passé dans la zone éclairée ($p=0.030$).</p> <p>Ces résultats montrent un effet de type anxiolytique de l'huile essentielle d'Orange douce.</p>

Tableau 19 : Récapitulatif de l'étude menée sur les potentiels effets anxiolytiques de l'huile essentielle d'Orange douce

Ainsi, l'huile essentielle d'Orange douce pourrait être utilisée en complément ou transition d'un traitement à base de benzodiazépines du fait de ses propriétés tranquillisantes à type anxiolytiques.

Une étude récente montre l'implication des neurotransmissions nitrergiques dans l'effet anxiolytique de cette huile essentielle (114).

D'autres huiles essentielles du genre Citrus ont montré leurs effets tranquillisants et anxiolytiques par le biais d'étude telles que :

- HE de néroli (115) ;
- HE de bergamote (116).

iv. Huile essentielle d'Ylang Ylang *Cananga odorata*

- Propriétés (105)

- Anti-inflammatoire, antispasmodique
- Antidépresseur, propriétés « anti-stress », apaise le trac
- Tonique cutanée et capillaire, antiseptique
- Stimulant endocrinien et sexuel

- Indications :

- Fatigue physique, mentale, sexuelle
- Angoisse, crise de panique, trac et insomnie
- Hypertension
- Atrophie du cuir chevelu

- Effets indésirables

- Dermo-caustique si utilisation pure
- Risque d'irritation cutanée

Etude 17 : Etude de l'impact des inhalations d'huile essentielle d'Ylang-Ylang *Cananga odorata* chez l'homme (117)

Produit étudié	Protocole	Résultats
Huile essentielle d'Ylang-Ylang <i>Cananga odorata</i> (inhalation)	<p><u>Etude</u> : sur un échantillon n= 24 volontaires sains répartis de manière randomisée en deux groupes de 12 (un groupe contrôle inhalant de la vapeur d'eau et un groupe inhalant de l'huile essentielle d'Ylang-Ylang)</p> <p><u>Administration</u> :</p> <p>-Première étape : inhalation durant 20 minutes d'eau distillée pour les deux groupes</p> <p>-Seconde étape : inhalation durant 20 minutes d'eau distillée ou d'huile essentielle selon le groupe.</p> <p><u>Suivi</u> :</p> <p>-Respiration -Pouls -Température corporelle -Pression artérielle systolique et diastolique -Etat de relaxation, calme, attention, humeur, vigilance suivis de manière subjective à l'aide d'une échelle visuel analogique</p>	<p>Au niveau des mesures effectuées lors de cette étude, il a été montré une diminution significative de la pression artérielle systolique et diastolique ainsi que de la fréquence cardiaque.</p> <p>Cependant, il n'y a pas eu de modification significative de la fréquence respiratoire ainsi que de la température corporelle.</p> <p>Du point de vue des conditions mentales et émotionnelles, une augmentation significative de l'attention et de la vigilance a été notée contrairement aux autres paramètres étudiés.</p>

Tableau 20 : Récapitulatif de l'étude menée sur l'impact de l'huile essentielle d'Ylang-Ylang

La pression artérielle, la fréquence cardiaque et respiratoire ainsi que la température corporelle sont des indicateurs de l'activité du système nerveux autonome. Sachant que l'étude a permis d'observer une diminution de la fréquence cardiaque après les inhalations d'huile essentielle d'Ylang-Ylang, cela peut signifier une diminution de l'activité du système nerveux autonome. De même, la diminution de la pression artérielle systolique peut signifier la diminution de la voie sympathique du système nerveux autonome. Cette diminution de l'activité physiologique a montré en parallèle une augmentation de l'état d'attention et vigilance.

Une autre étude (118), étudiant les effets de l'absorption transcutanée de l'huile essentielle d'Ylang-Ylang, a permis d'aboutir aux mêmes résultats. En complément, il a été démontré une augmentation de la température corporelle après application de cette huile essentielle, permettant de souligner une fois de plus que cette huile agit au niveau du système nerveux autonome. En effet, lorsque les muscles lisses des vaisseaux sanguins sont contractés, il y a une diminution de l'afflux sanguin et donc une diminution de la température corporelle. A contrario, une relaxation de ces muscles lisses engendrera une augmentation de la température corporelle s'expliquant par un afflux sanguin plus important. Associé à cela, les patients s'étant appliqués de l'huile essentielle d'Ylang-Ylang se sont sentis plus calmes et détendus.

Tous ces états développés font partis d'un concept « d'harmonisation » (119). Ce concept vise à expliquer que l'association de la baisse de la pression artérielle (associée à une baisse de l'activité du système nerveux autonome) couplée à une augmentation de la vigilance et de l'attention ressenties amène l'individu à un apaisement global.

En conclusion, l'huile essentielle d'Ylang-Ylang peut être utilisée dans l'optique d'obtenir un mieux-être global (concept d'harmonisation) ainsi que pour ses effets calmants, ses propriétés modulatrices de l'humeur et stimulantes des performances cognitives. L'idéal chez les patients souffrant de stress et d'anxiété serait de coupler les deux voies citées précédemment afin d'obtenir une complémentarité d'action.

c. Phytothérapie

Tout comme l'aromathérapie, la phytothérapie fait partie de ce retour au « naturel » que nous avons évoqué précédemment. Cependant, au lieu d'utiliser l'essence des plantes, la phytothérapie va consister en l'utilisation d'une partie ou de la totalité d'une plante. Différents modes de prises pourront être proposés aux patients : les infusions ou encore la prise de gélules contenant les parties de plantes réduites en poudre.

i. Passiflore

- Propriétés (105)

- Antispasmodique
- Sédatrice
- Tranquillisante

- Indications :

- Insomnie
- Anxiété

- Effets indésirables

- Nausées, vomissements
- Troubles digestifs
- Baisse de la vigilance (action sédatrice) nécessitant d'être prudent en cas de conduite de véhicule

Etude 18 : Effets anxiolytiques de l'extrait de Passiflore *Passiflora incarnata* L. chez des rats soumis au test du « Labyrinthe surélevé » (120)

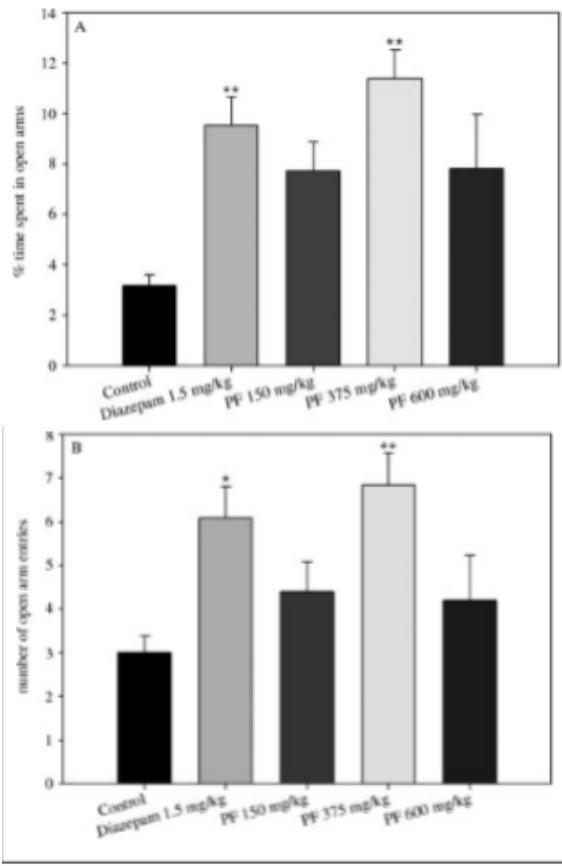
Produits étudiés	Protocole	Résultats
<p>Extrait de <i>Passiflora incarnata</i> à la dose de 150, 375 ou 600mg/kg</p> <p>Diazépam 1.5mg/kg</p>	<p><u>Etude</u> : sur un échantillon n= 50 souris mâles âgées de 6 à 12 semaines et pesant entre 22 et 34 grammes. Ces souris mâles ont été réparties de manière randomisée en 5 groupes de 10 individus.</p> <p><u>Administration</u> :</p> <p>Selon le groupe dans lequel elles ont été réparties, il leur a été administré oralement 60 minutes avant l'épreuve du labyrinthe surélevé, un véhicule (contrôle négatif), du Diazépam à 1.5mg/kg (contrôle positif), 150, 375 ou 600 mg/kg d'extrait de <i>Passiflora incarnata</i>.</p> <p><u>Suivi</u> :</p> <p>Les animaux ont été soumis au test du labyrinthe surélevé qui consiste à quantifier le nombre d'entrée dans les bras ouverts de ce labyrinthe ainsi que le temps passé dans ceux-ci.</p>	 <p>Figures 31 : Effets anxiolytiques de l'extrait de Passiflore sur la présence de souris sur les bras ouverts du labyrinthe</p>

Tableau 21 : Récapitulatif de l'étude menée sur les effets anxiolytiques de l'extrait de Passiflore

L'analyse des résultats a montré une augmentation significative du temps passé dans les bras ouverts du labyrinthe pour le groupe ayant eu du Diazépam (9.5 +/- 21.1% du temps de l'étude) et de l'extrait de Passiflore à la dose de 375mg/kg (11.4 +/-1.1) comparé au groupe contrôle (3.1 +/-0.4) ($p<0.01$).

Associé à ces résultats, il a également été mesuré une augmentation du nombre d'entrées dans les bras ouverts pour ces deux mêmes groupes (6.1 +/- 0.7 ; 6.8 +/- 0.7 contre 3.0 +/-0.3 pour le groupe contrôle) ($p<0.05$ et $p<0.01$).

Ces résultats montrent, chez les souris mâles, une action anxiolytique de la prise d'extrait de *Passiflora incarnata* à la dose de 375mg/kg. Cependant une prise de ce même extrait mais à la dose de 150 et 600 mg/kg ne montre pas une action anxiolytique sur les animaux étudiés.

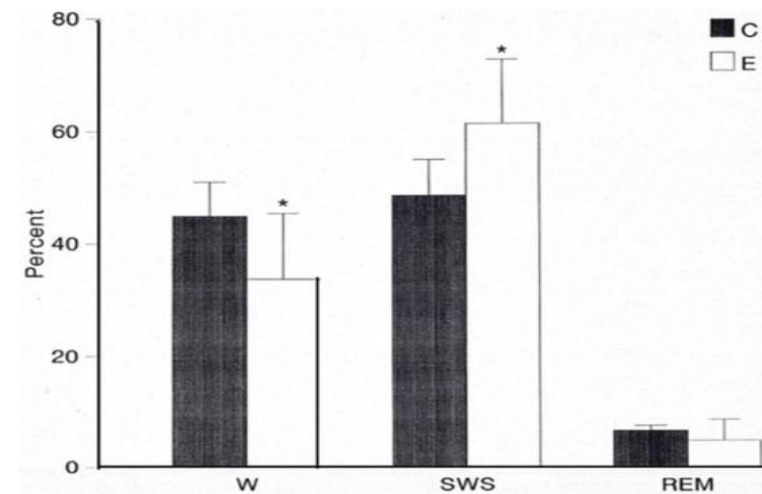
Certaines études ont indiqué que la Passiflore avait un profil pharmacologique proche des benzodiazépines en agissant sur les récepteurs GABAergiques. Une étude de 2010 faite *in vitro* a montré que l'extrait de *Passiflora incarnata* activait directement les récepteurs GABA-A des neurones de l'hippocampe de manière dose-dépendante.

Ainsi, de par ses effets anxiolytiques, la Passiflore peut être utilisée en relai d'un traitement par benzodiazépine dans le cadre d'un sevrage ou encore en première intention lorsque l'état d'anxiété du patient le permet.

Etude 19 : Effet de l'extrait de la Passiflore *Passiflora incarnata* sur le sommeil (121)

Produits étudiés	Protocole	Résultats																																																																					
<p>Extrait de <i>Passiflora incarnata</i> à 500 mg/kg</p> <p>Solution saline (contrôle)</p>	<p><u>Etude</u> : sur un échantillon n= 6 rats mâles adultes à qui il a été implanté deux paires d'électrodes dans la partie frontale et occipitale du cerveau (EEG), dans l'os supraorbitale de chaque œil (EOG) et dans les muscles de la nuque (EMG).</p> <p><u>Administration</u> :</p> <p>Injection intrapéritonéale d'une solution saline de contrôle à J1 à 9:00 puis injection de l'extrait de <i>Passiflora incarnata</i> à J2 à 9:00.</p> <p><u>Suivi</u> :</p> <p>Enregistrement électroencéphalographique durant 9 heures successives (de 9 :00 à 18 :00)</p> <p>-EEG : électroencéphalogramme</p> <p>-EOG : électrooculogramme</p> <p>-EMG : électromyogramme</p>	<p>W : Wakefulness</p> <p>SWS : Slow wave sleep</p> <p>REM : Rapid eye movement sleep</p> <p>C : Control</p> <table><thead><tr><th rowspan="2">ANIMAL</th><th colspan="2">W</th><th colspan="2">SWS</th><th colspan="2">REM</th></tr><tr><th>C</th><th>E</th><th>C</th><th>E</th><th>C</th><th>E</th></tr></thead><tbody><tr><td>1</td><td>234.26</td><td>205.07</td><td>276.03</td><td>320.24</td><td>29.71</td><td>14.69</td></tr><tr><td>2</td><td>185.65</td><td>91.55</td><td>319.95</td><td>442.19</td><td>34.40</td><td>6.26</td></tr><tr><td>3</td><td>285.22</td><td>280.19</td><td>216.23</td><td>253.06</td><td>38.55</td><td>6.75</td></tr><tr><td>4</td><td>244.99</td><td>191.41</td><td>263.72</td><td>322.21</td><td>31.29</td><td>26.38</td></tr><tr><td>5</td><td>259.45</td><td>152.18</td><td>243.75</td><td>335.14</td><td>36.80</td><td>52.68</td></tr><tr><td>6</td><td>243.68</td><td>175.19</td><td>253.36</td><td>316.79</td><td>42.95</td><td>48.02</td></tr><tr><td>MEAN</td><td>242.21</td><td>182.60*</td><td>262.17</td><td>331.60*</td><td>35.62</td><td>25.80</td></tr><tr><td>SD</td><td>33.92</td><td>62.25</td><td>34.81</td><td>61.40</td><td>4.87</td><td>20.42</td></tr></tbody></table> <p>Time in minutes.</p> <p>* $p<0.05$</p>	ANIMAL	W		SWS		REM		C	E	C	E	C	E	1	234.26	205.07	276.03	320.24	29.71	14.69	2	185.65	91.55	319.95	442.19	34.40	6.26	3	285.22	280.19	216.23	253.06	38.55	6.75	4	244.99	191.41	263.72	322.21	31.29	26.38	5	259.45	152.18	243.75	335.14	36.80	52.68	6	243.68	175.19	253.36	316.79	42.95	48.02	MEAN	242.21	182.60*	262.17	331.60*	35.62	25.80	SD	33.92	62.25	34.81	61.40	4.87	20.42
ANIMAL	W			SWS		REM																																																																	
	C	E	C	E	C	E																																																																	
1	234.26	205.07	276.03	320.24	29.71	14.69																																																																	
2	185.65	91.55	319.95	442.19	34.40	6.26																																																																	
3	285.22	280.19	216.23	253.06	38.55	6.75																																																																	
4	244.99	191.41	263.72	322.21	31.29	26.38																																																																	
5	259.45	152.18	243.75	335.14	36.80	52.68																																																																	
6	243.68	175.19	253.36	316.79	42.95	48.02																																																																	
MEAN	242.21	182.60*	262.17	331.60*	35.62	25.80																																																																	
SD	33.92	62.25	34.81	61.40	4.87	20.42																																																																	

Figure 32 : Synthèse du temps passé par chaque animal dans les différents stades de vigilance



*p<0.05

Figure 33 : Histogramme présentant le temps passé par les rats dans chacun des stades

Tableau 22 : Récapitulatif de l'étude menée sur l'impact de l'extrait de Passiflore sur le sommeil

La figure 32 reprenant la première partie des résultats de cette étude montre une diminution significative ($p<0.05$) du temps total passé par chacun des rats dans l'état de veille (stade W). La moyenne totale étant de 242.21 minutes avec le soluté de contrôle contre 182.60 minutes suite à l'injection d'extrait de *Passiflora incarnata*.

En parallèle, il a été observé une augmentation significative ($p<0.05$) du temps passé dans le stade SWS (sommeil à onde lente).

La moyenne totale étant de 262.17 minutes avec le soluté de contrôle contre 331.60 minutes suite à l'injection d'extrait de *Passiflora incarnata*. Dans le même temps, la latence du SWS a diminué de 44.38 minutes à 25.92 ($p<0.05$).

Cependant, les résultats concernant le stade REM (sommeil paradoxal) ne sont pas significatifs ($p>0.05$), certains rats ont vu une augmentation de la durée de leur REM tandis que d'autres ont vu leur enregistrement REM diminuer en durée.

Ensuite, le graphe de la figure 33 représente, en termes de pourcentage, le temps passé par les rats dans chacun des stades étudiés après l'injection de la solution de contrôle et après l'injection de l'extrait de *Passiflora incarnata*.

Ainsi, il a été montré une diminution significative du pourcentage de temps passé dans le stade W (45 à 35%). En parallèle, il y a eu une augmentation du pourcentage de temps passé dans le stade SWS (50 à 60%). Aucune différence significative n'a été démontrée une fois de plus au cours du stade REM.

Il a donc été montré que l'injection d'extrait de *Passiflora incarnata* diminue le temps passé dans le stade W « éveillé » et augmente en parallèle le temps passé dans le stade SWS « sommeil à onde lente » survenant en première partie de nuit. Ainsi, au vu des résultats présentés, nous pouvons considérer que la Passiflore *Passiflora incarnata* possède un effet calmant ou tout du moins inducteur de sommeil et ce par le biais de phénomènes de régulation des mécanismes du sommeil lent. Ces propriétés sont à la base de l'utilisation de cette plante dans un cadre de diminution de l'anxiété et de l'insomnie (122,123).

Malgré le peu d'étude trouvé, il serait possible que la Passiflore ait des effets sur le système GABAergique par le biais d'une modulation de ce système via son affinité pour les récepteurs GABA-A et GABA-B (124,125).

L'utilisation de la Passiflore pourrait ainsi être conseillée aux patients se plaignant d'insomnie ou de troubles de sommeil comprenant des troubles de l'endormissement.

ii. Mélisse

- Propriétés (105)

- Sédatrice
- Antispasmodique

- Indications :

- Ballonnement, lenteur de digestion
- Eructations, flatulence
- Troubles mineurs du sommeil, surmenage
- Palpitations

- Effets indésirables

- Baisse de la vigilance (action sédatrice) d'où la nécessité d'être prudent en cas de conduite de véhicule
- Possible action antigonadotrope en cas de prise au long cours.

Etude 20 : Etude de l'impact de l'extrait de Mélisse officinale *Melissa officinalis* chez des patients souffrant de troubles anxieux modérés et de troubles du sommeil (126)

Produit étudié	Protocole	Résultats
<p>Cyracos® comprenant de l'extrait hydroalcoolique de feuilles de <i>Melissa officinalis</i></p>	<p><u>Etude</u> : sur un échantillon n= 20 volontaires (6 hommes et 14 femmes) âgés de 18 à 70 ans et ayant des troubles anxieux légers à modérés ainsi que des troubles de sommeil (DSM-IV-TR).</p> <p><u>Administration</u> :</p> <p>15 jours de traitement à hauteur de 600 mg de Cyracos® par jour répartis en deux prises (une prise le matin et une prise avant l'heure du coucher)</p> <p><u>Suivi avant, pendant et après l'étude</u> :</p> <p>-FRSA : évaluation de l'anxiété et de ses symptômes</p> <p>-HRSD : évaluation de l'insomnie et du changement des symptômes</p> <p>-CGI-I : évaluation de l'amélioration des troubles anxieux et des troubles du sommeil après les 15 jours de traitements</p> <p>-Test comprenant 20 questions réparties en trois catégories : manifestations de l'anxiété, symptômes associés à l'anxiété et l'insomnie</p>	<p>Figure 34 : Impact de l'extrait de Mélisse officinale chez les patients ayant des troubles anxieux et des troubles du sommeil</p>

Tableau 23 : Récapitulatif de l'étude menée sur l'impact de l'extrait de Passiflore sur les troubles anxieux et troubles du sommeil

Les résultats de cette étude montrent une diminution de :

- 35 % du niveau d'agitation ;
- 10% de l'hyperactivité ;
- 18 % du niveau de tension ressenti.

Du point de vue des paramètres associés aux syndromes anxieux, il a été noté une diminution de :

- 33 % des troubles alimentaires ;
- 7 % de l'instabilité émotionnelle ;
- 18 % de la fatigue ressentie ;
- 15% des sentiments de culpabilité ;
- 18 % des sentiments d'infériorités ;
- 28% des perturbations intellectuelles ;
- 13 % des mauvaises relations interpersonnelles ;
- 33% des symptômes psychosomatiques.

En ce qui concerne l'insomnie, il y a eu une diminution de :

- 53% des insomnies récentes ;
- 45% des insomnies moyennes ;
- 28% des insomnies d'origine plus ancienne.

Sur les 20 patients ayant participé à l'étude 19 ont ressentis une réponse positive sur leurs troubles anxieux dont 14 ont eu une rémission totale des symptômes et 5 ont eu une amélioration significative de leurs symptômes.

Sur ces 20 mêmes patients, tous ont reconnu un effet bénéfique sur leur insomnie : 17 ont eu une rémission totale de leurs symptômes et 3 ont eu une amélioration notable de ceux-ci.

Globalement, au cours de cette étude, il y a eu une diminution des manifestations anxieuses de 18% ainsi qu'une diminution de 15% des symptômes associés à l'anxiété. Aucun des patients ne s'est plaint d'effets indésirables.

Afin de rendre cette étude plus pertinente, il faudrait comparer l'utilisation de ce produit à un placebo afin de quantifier son efficacité voire même à un traitement par benzodiazépines.

La Mélisse *Melissa officinalis* aurait pour mécanisme d'action d'augmenter les neurotransmissions GABAergique entraînant ainsi une diminution de l'anxiété et de l'insomnie entre autres.

iii. Euphytose®

L'Euphytose® est un médicament composé de différentes plantes :

- La Valériane *Valeriana officinalis* L. (50mg)
- La Passiflore *Passiflora incarnata* L. (40mg)
- L'Aubépine *Crataegus* sp. (10mg)
- La Ballote *Ballota nigra* L. (10mg)

Il est traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états anxieux mineurs et des troubles mineurs du sommeil de l'adulte et de l'enfant de plus de 6 ans (127).

Les posologies couramment rencontrées sont :

- En cas de troubles anxieux :
 - 1 à 2 comprimés 3 fois par jour chez les adultes
 - 1 comprimé 3 fois par jour chez les enfants de 6 à 15 ans
- En cas de troubles du sommeil :
 - 1 comprimé au dîner et 1 comprimé au coucher chez les adultes
 - 1 comprimé au dîner chez les enfants de 6 à 15 ans

Des études ont été réalisées afin de démontrer l'action de l'Euphytose® sur ces différents troubles.

Etude 21 : Etude comparative de l'efficacité de l'utilisation de l'Euphytose® vis-à-vis d'un placebo chez des patients souffrant d'anxiété (128)

Produit étudié	Protocole	Résultats															
<p>Euphytose® (extraits d'Aubépine <i>Crataegus sp.</i>, de Ballote <i>Ballota nigra L.</i>, de Passiflore <i>Passiflora incarnata L.</i>, de Valériane <i>Valeriana officinalis L.</i>, de Paullinia et de Kola)</p> <p>-> Ancienne composition de l'Euphytose® qui aujourd'hui ne comprend plus ni le Kola ni le Paullinia.</p>	<p><u>Etude</u> : en double aveugle sur un échantillon n= 182 patients présentant des troubles anxieux. Ceux-ci étaient répartis en deux groupes : 91 patients dans le groupe prenant de l'Euphytose® et 91 patients dans le groupe placebo.</p> <p><u>Administration</u> : Prise de 2 comprimés 3 fois par jour durant 28 jours</p> <p><u>Suivi</u> : Evaluation de l'évolution du score HAMA évaluer à J0, J7, J14 et J28 de l'étude.</p>	<div data-bbox="1133 336 2011 849"> <table border="1"> <caption>Données estimées du graphique Figure 35</caption> <thead> <tr> <th>Temps</th> <th>Groupe euphytose (Score HAMA)</th> <th>Groupe placebo (Score HAMA)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>J0</td> <td>~26</td> <td>~26</td> </tr> <tr> <td>J7</td> <td>~20</td> <td>~22</td> </tr> <tr> <td>J14</td> <td>~16</td> <td>~18</td> </tr> <tr> <td>J28</td> <td>~13</td> <td>~15</td> </tr> </tbody> </table> </div> <p>Figure 35 : Histogramme présentant l'évolution du score HAMA en fonction de la prise d'Euphytose®</p> <p>Les scores HAMA ont montré une différence significative ($p=0.042$) entre les deux traitements pour les tests faits à J7, J14 et J28. Cette différence significative montre que le groupe traité par Euphytose® a répondu de manière plus positive au traitement et cela a été montré par une diminution plus significative de leur score HAMA. De même, 42.9% des patients ayant eu l'Euphytose® ont eu un score HAMA inférieur à 10 à la fin de l'étude contre 25.3% chez les patients du groupe placebo ($p=0.012$).</p>	Temps	Groupe euphytose (Score HAMA)	Groupe placebo (Score HAMA)	J0	~26	~26	J7	~20	~22	J14	~16	~18	J28	~13	~15
Temps	Groupe euphytose (Score HAMA)	Groupe placebo (Score HAMA)															
J0	~26	~26															
J7	~20	~22															
J14	~16	~18															
J28	~13	~15															

Tableau 24 : Récapitulatif de l'étude menée sur l'efficacité de l'utilisation de l'Euphytose®

Ainsi, d'après cette étude, l'Euphytose® a un effet bénéfique quant à la gestion et au traitement des troubles anxieux comparé à un placebo.

Cependant, il est à noter que d'autres études ont été effectuées pour montrer l'efficacité de l'Euphytose® dans le traitement des troubles anxieux généralisés (n'appartenant pas à l'AMM) en comparaison à un placebo ou à de l'Oxazépam. Celles-ci n'ont pas montré de différence significative dans l'évolution du score HAMA au long de l'étude (129).

Il serait donc intéressant selon les cas de proposer ce traitement en cas de plaintes de troubles anxieux mineurs ou dans le cadre d'un accompagnement au sevrage de benzodiazépines afin d'accompagner au mieux le patient, sans le mettre en difficultés.

d. Homéopathie

L'homéopathie reste encore aujourd'hui un sujet sensible, en particulier sur la question de son intérêt dans les thérapeutiques et de son efficacité.

De par la complexité de mettre en place des études pour démontrer l'efficacité des souches homéopathiques (deux patients avec la même pathologie au même stade peuvent bénéficier d'un traitement par souches homéopathiques différentes selon les modalités de chacun de ces patients) et par leur mécanisme d'action inconnu et obscure (loi des similitudes), l'homéopathie reste une thérapeutique controversée au point d'aboutir à un déremboursement progressif de celle-ci jusqu'à un déremboursement total au début de l'année 2021.

Une étude de cohorte EPI3 a été effectuée entre 2007 et 2008 en France (130). Cette étude avait pour but de comparer l'évolution clinique de patients présentant des troubles anxieux et dépressifs et ayant un score HAD supérieur ou égal à neuf. Ces patients ont été répartis en trois groupes distincts en fonction de leur praticien :

- Médecin généraliste ne prescrivant que des médecines allopathiques traditionnelles (GP-CM) ;
- Médecin généraliste prescrivant régulièrement de l'homéopathie en complément des traitements allopathiques conventionnels (GP-Mx) ;
- Médecin homéopathe diplômé (GP-Ho).

Les données recueillies pour les traitements ont été obtenues par appel téléphonique à l'inclusion dans l'étude ainsi qu'après un, trois et douze mois.

Ainsi, cette étude a permis de montrer que (*cf. Figure 36*) le groupe GP-Ho présentait la plus rapide évolution clinique dans les trois premiers mois :

- Groupe GP-Ho : Pourcentage de rémission de 22.0% à 3 mois ;
- Groupe GP-Mx : Pourcentage de rémission de 15.7% à 3 mois ;
- Groupe GP-CM : Pourcentage de rémission de 10.4% à 3 mois.

Cependant, au long cours (douze mois), c'est le groupe GP-Mx qui a présenté le meilleur taux d'évolution favorable, de 11.6% à 1 mois à 22.5% à 12 mois contre respectivement 16.1% à 18.5% pour le groupe GP-Ho et 8.5% à 13.9% pour le groupe GP-CM.

Dans le même temps, il a été renseigné la proportion de traitements psychotropes dans les différents groupes. Au cours des douze mois de l'étude, il a été relevé :

- Une diminution du taux de prescription de médicaments psychotropes dans le groupe GP-CM (diminution de 86% à 68%) ;
- Une légère diminution du taux de prescription dans le groupe GP-Mx (diminution de 68.8% à 63.5%) soit un taux de prescription relativement similaire au groupe GP-CM ;
- Une légère augmentation de ce même taux dans le groupe GP-Ho (45.2% à 46.5%) qui malgré tout reste inférieur aux deux autres groupes et sous la barre des 50%.

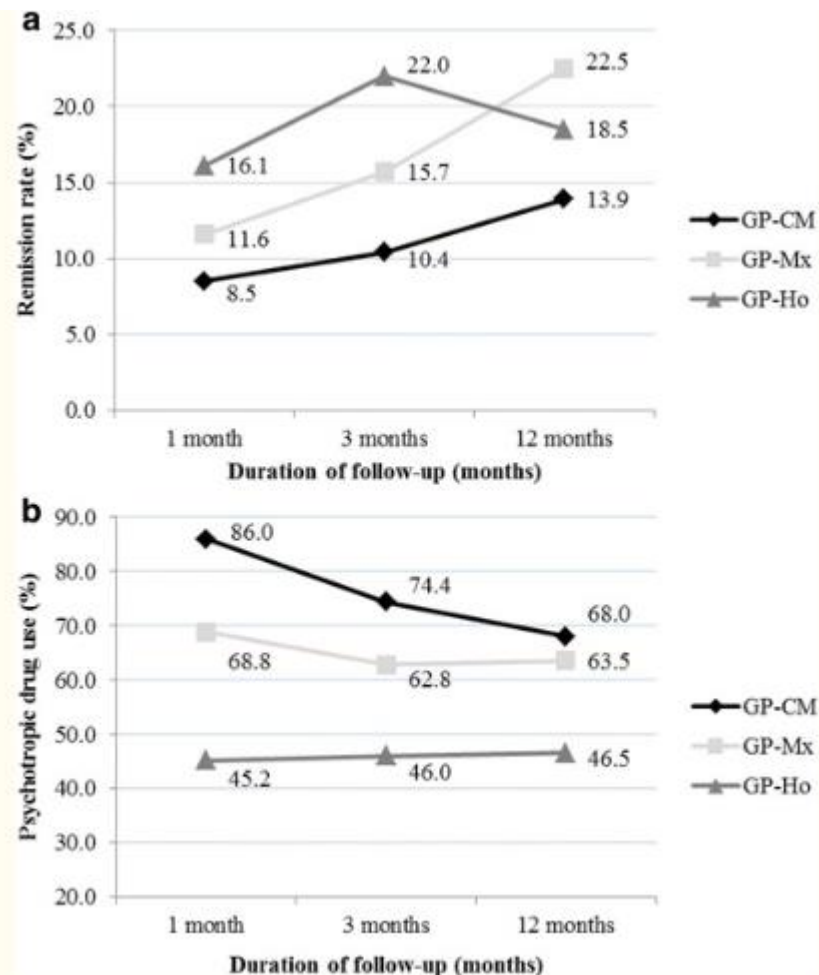


Figure 36 : Diagrammes représentant l'évolution de l'anxiété et des troubles dépressifs des patients ainsi que leur consommation médicamenteuse suivant leur groupe

Ainsi, malgré les différences initiales entre chaque groupe (catégorie de population consultant chaque « type » de professionnel de santé ; sévérité du symptôme ressenti ; syndrome dépressif concomitant, pathologies associées etc. différences qui n'expliquent pas la différence de résultats entre chaque groupe), il a été montré que les patients ayant pris/prenant de l'homéopathie en complément d'un traitement médical allopathique utilisaient moins de médicaments psychotropes et étaient plus sensibles, dans certains cas, à une amélioration clinique de leurs ressentis et ce, comparé à des patients ne suivant qu'un traitement « conventionnel ».

Il faut cependant garder à l'esprit que seul un homéopathe diplômé ou un professionnel de santé formé en homéopathie est à même de prescrire la ou les souches homéopathiques convenant à tel ou tel patient en fonction de la localisation des symptômes, des sensations

ressenties, des modalités et des signes concomitants présents. Le choix d'une souche homéopathique doit faire l'objet d'un interrogatoire clinique poussé afin de choisir la souche qui conviendra le mieux à un patient donné.

Il va cependant être présenté ci-dessous les souches les plus fréquemment rencontrées dans la prise en charge des troubles anxieux et des troubles du sommeil :

- *Gelsemium sempervirens* 15 CH (131,132)

- Troubles anxieux dominés par un comportement d'inhibition
 - Tremblements associés
 - Tendance diarrhéique
 - Polyurie
 - Sensation vertigineuse
 - Aggravation à la chaleur
 - ➔ Prendre 5 granules 1 à 2 fois par jour
 - ➔ Puis 5 granules dès la survenue de symptômes
- Difficultés d'endormissement liées au trac
 - ➔ Prendre 5 granules le soir au coucher

- *Ignatia amara* 15 CH (131,132)

- Troubles anxieux avec spasmes / excitation
 - Palpitation
 - Boule à la gorge, nœud à l'estomac, bâillements
 - Hyperesthésie
 - Déclenchés par l'émotion
 - Amélioration par la distraction
 - ➔ Prendre 5 granules 1 à 2 fois par jour
 - ➔ Puis 5 granules dès la survenue de symptômes
- Difficultés d'endormissement liées à l'excitation
 - ➔ Prendre 5 granules le soir au coucher associé à 5 granules de *Coffea* 15 CH

- *Aconitum napellus* 15 CH (131,132)

- Troubles anxieux associés à de la panique
 - Symptômes survenant brusquement
 - Palpitations, bouffées vasomotrices
 - Sensations d'oppression
 - ➔ Prendre 5 granules 1 à 2 fois par jour
 - ➔ Puis 5 granules dès la survenue de symptômes

- *Argentum nitricum* 15 CH (131,132)

- Troubles anxieux par précipitation, avec agitation

- Asthénie, tremblements
- Diarrhées, pollakiurie, gastralgies
- Malade précipité
- Aggravation avant les épreuves
 - ➔ Prendre 5 granules 1 à 2 fois par jour
 - ➔ Puis 5 granules dès la survenue de symptômes

- **Nux vomica 15 CH** (131,132)

- Troubles anxieux associés à un excès de travail
 - Spasmes digestifs, acidité gastrique, sensation de crampes
 - Insomnie associée
 - Irritabilité, impatience
 - ➔ Prendre 5 granules 1 à 2 fois par jour
 - ➔ Puis 5 granules en cas de réveil nocturne

- **Arsenicum album 15 CH** (131,132)

- Réveils nocturnes associés à de l'angoisse
 - ➔ Prendre 5 granules le soir au coucher
 - ➔ Puis 5 granules en cas de réveil nocturne

- **Passiflora incarnata 9 CH** (131,132)

- Troubles du sommeil associés à de l'anxiété et de l'agitation
 - ➔ Prendre 5 granules le soir au coucher
 - ➔ Puis 5 granules en cas de réveil nocturne

e. Mélatonine

La Mélatonine est une hormone physiologiquement présente dans le corps humain. Cette hormone, sécrétée par la glande pinéale, est issue de la transformation de la sérotonine par différentes enzymes.

Ainsi, sa sécrétion va débiter à la tombée de la nuit et s'étaler sur une durée d'environ dix heures. C'est la baisse de luminosité qui, par la libération de noradrénaline et son interaction avec les récepteurs adrénergiques post-synaptiques bêta1 et alpha1 des pinéaloctes, va entraîner l'augmentation de l'activité de l'enzyme permettant la synthèse de mélatonine (la sérotonine-N-acétyltransférase). Durant la journée, les concentrations de cette hormone sont quasiment indétectables dans le sang contre 60pg/mL la nuit.

Depuis quelques années déjà, la Mélatonine est utilisée dans le traitement des troubles du sommeil du fait de ses propriétés hypnotiques. Cet état s'explique par le fait que la Mélatonine va inhiber l'activité neuronale des noyaux supra-chiasmatiques via sa liaison au récepteur MT1. Cette liaison conduit à une diminution de l'état de vigilance et à une augmentation de la somnolence. De même, certaines études ont montré que l'activation des récepteurs MT1 au niveau vasculaire engendrerait une vasoconstriction favorisant ainsi une diminution de la température corporelle et ainsi un endormissement facilité.

L'avantage de la Mélatonine, comparé à d'autres traitements comme les apparentés benzodiazépines, est qu'elle ne présente qu'un risque faible de dépendance, qu'elle n'est pas associée à un phénomène d'accoutumance et enfin elle ne présente pas de syndrome de sevrage.

Afin d'objectiver la pertinence du conseil ou de la prescription de Mélatonine dans les troubles primaires du sommeil, une méta-analyse a été faite et analysée (133).

Cette méta-analyse s'est intéressée à :

- L'amélioration du temps de latence à l'arrivée du sommeil ;
- La durée totale de sommeil ;
- La qualité de sommeil rencontrée.

Pour se faire, dans chacune des études choisies, la Mélatonine a été comparée à un placebo. Par cette méta-analyse, 1683 patients ont été inclus par l'intermédiaire de 19 études. L'inclusion de ces patients s'est faite sur la base de leur score pour les troubles primaires du sommeil suivant les critères du DSM-IV. Ceux-ci ont ensuite été répartis de manière randomisée dans des groupes distincts : le groupe contrôle prenant un placebo et le groupe traité par Mélatonine.

Sur ces 19 études, 14 avaient pour but de démontrer l'efficacité de la Mélatonine dans le traitement de l'insomnie, 4 études portaient sur les retards de phase du sommeil et une sur les troubles du REM sleep.

Il a été démontré par le biais de cette étude :

- Une diminution de la durée de latence à la venue du sommeil entre les patients traités par Mélatonine et les patients ayant pris un placebo. Les patients sous Mélatonine ont ainsi trouvé le sommeil en moyenne 7 minutes plus tôt que les patients sous placebo et ce, avec un intervalle de confiance à 95% [4.37 à 9.75 minutes] avec $p < 0.001$ et ce malgré l'hétérogénéité présente entre les différentes études.
- Une augmentation de la durée totale de sommeil pour les patients prenant la Mélatonine contrairement aux patients sous placebo. Ainsi, les patients ayant pris de la Mélatonine avaient un sommeil plus long de 8 minutes en moyenne et ce, avec un intervalle de confiance à 95% [1.74 à 14.75 minutes] avec $p < 0.013$.
- Une majoration de la qualité du sommeil pour les patients sous Mélatonine et ce, avec un intervalle de confiance à 95% [0.12 à 0.32] avec $p < 0.001$.
- Malgré tout, plus la durée des études était grande et plus les doses de Mélatonine étaient hautes, meilleur était l'impact sur la diminution de la latence au sommeil et l'augmentation de la durée totale du sommeil. Cependant, cela n'a pas eu d'impact sur la qualité du sommeil ressentie.

Il reste cependant important de noter que les effets mesurés de la prise de Mélatonine reste inférieurs à ceux des Benzodiazépines et apparentés. En effet, la durée de latence à l'arrivée du sommeil est, d'après une autre méta-analyse (134), encore plus faible suite à la prise de ces traitements :

- Une diminution de la latence d'apparition du sommeil de 10 minutes suite à un traitement par Benzodiazépines avec un intervalle de confiance à 95% [3.4 à 16.6 minutes].
- Une diminution de la latence d'apparition du sommeil de 13 minutes suite à un traitement par Apparentés aux Benzodiazépines avec un intervalle de confiance à 95% [8.8 à 16.9 minutes].

f. Prévenir les dépendances aux benzodiazépines : La place du pharmacien d'officine

i. Prévention des dépendances (135)

Prévenir la mise en place et le développement de dépendances aux benzodiazépines est le premier axe où nous, pharmaciens, pouvons intervenir pour diminuer l'incidence de ce problème de santé publique.

Ainsi, nous allons développer deux types de prévention dans lesquels nous avons un rôle à jouer.

1 Prévention primaire (136)

La prévention primaire consiste à réduire l'incidence de la survenue d'une pathologie ou incapacité. Ainsi, dans notre cas, ce premier niveau consiste à limiter le nombre de personnes débutant une consommation de benzodiazépines.

L'axe le plus pertinent et efficace pour réduire ce taux d'incidence serait de diminuer l'incidence des pathologies anxieuses en visant les différentes étiologies impliquées. Ce qui rend l'action sur cet axe compliqué et impossible est la multitude d'étiologies pouvant être impliquées dans le développement de syndromes anxieux et de troubles du sommeil. D'autant plus que nous ne pouvons avoir accès à la majorité d'entre elles : vie familiale et amicale, conditions de travail, ressources économiques etc.

Là où notre profession de pharmacien, celle de médecin et autres professionnels de santé, peut intervenir réside dans l'opportunité d'offrir aux patients en difficulté et fragiles, un espace d'écoute. Cette écoute devra être bienveillante, non jugeante et devra aboutir si besoin à l'orientation du patient vers d'autres professionnels.

Cette écoute active a différents buts :

- **Recentrer la personne** sur elle-même, ses ressentis et sentiments, de la libérer et de prendre de la distance vis-à-vis de ce flot d'émotions ;
- **Ralentir voire arrêter les débuts de consommation de benzodiazépines** comme soulagement des symptômes anxieux et à type d'insomnies. C'est-à-dire d'éviter, si possible, les primo-prescriptions et délivrances et d'orienter vers des professionnels compétents et/ou des alternatives plus douces si cela est possible.

Cette écoute, possible et efficace par tout professionnel de santé, et à mettre en relief avec le rôle clé du médecin qui doit juger si une prescription est nécessaire ou non, d'en définir la durée et de proposer au patient des alternatives non médicamenteuses afin de soulager son mal être et de comprendre les difficultés vécues.

2 Prévention secondaire (136)

La prévention secondaire consiste à réduire la prévalence d'une maladie ou autre au sein d'une population. Ainsi, dans notre cas, ce deuxième niveau consiste à limiter la durée d'usage de benzodiazépines chez les patients en consommant, l'intérêt étant d'agir au début de l'usage afin de limiter son évolution.

Comme exemple, nous pouvons citer une étude menée en Suède sur l'île de Gotland (30) durant plus de quatre ans. Cette étude consistait à former tous les médecins généralistes sur les symptômes, le diagnostic et le traitement de la dépression. Les résultats de cette étude ont conduit à une diminution du taux d'arrêt maladie et d'hospitalisation ainsi qu'à une augmentation du taux de prescription et délivrance d'antidépresseurs alors qu'en parallèle a eu lieu une décroissance de celles de benzodiazépines et apparentés.

Cependant, durant les trois années ayant suivi l'arrêt de cette étude et donc des programmes de formations, il a été noté un constant retour aux données pré-étude montrant ainsi l'impact à court terme de ces formations.

Précédemment, nous avons ciblé le fait que dans un grand nombre de cas, il y avait un biais au niveau du traitement de nombreux patients. L'étude citée montrait qu'une grande partie des patients traités par benzodiazépines présentait une anxiété non traitée par antidépresseurs mais par benzodiazépines seules. Or, un traitement par antidépresseurs permet d'une part de traiter la dépression elle-même et, d'autre part, de limiter voire d'arrêter les traitements par benzodiazépines qui permettaient de soulager l'anxiété-symptôme.

L'étude menée en Suède et développée plus haut nous montre l'intérêt de santé publique (diagnostic et traitement adéquat) et l'intérêt économique (diminution des hospitalisations et arrêts de travail) d'une formation régulière et continue des médecins.

De même que pour les médecins, les pharmaciens, au cours de leur formation universitaire et de leur formation continue, devraient bénéficier de formations plus pratiques sur ce sujet et d'une sensibilisation quant aux risques de dérives pouvant découler des traitements psychotropes.

Enfin, auprès des patients et possible futurs patients, il serait intéressant de conduire des campagnes d'information grand public de grande échelle afin de sensibiliser les patients sur le caractère ponctuel et de courte durée des traitements par benzodiazépines.

Ainsi, chaque acteur peut et doit être impliqué pour favoriser une bonne prescription, dispensation et usage des benzodiazépines. Tout ce qui vient d'être développé n'est pas là pour pointer du doigt les benzodiazépines. Elles sont nécessaires et utiles dans certains cas. Quand leur prescription est nécessaire, il est primordial pour le médecin d'expliquer le traitement, son caractère symptomatique et ponctuel, de respecter les recommandations de prescriptions présentes dans les AMM. Suite à l'intervention du médecin, il sera nécessaire pour le pharmacien de rappeler le caractère ponctuel de ce traitement et sa visée symptomatique, de prévenir de ces aspects positifs et négatifs. Son rôle d'écoute et de médiateur sera important au cours de cette dispensation mais également pour les prochaines afin d'accompagner au mieux le patient dans son parcours de soin et dans son vécu.

Une alliance thérapeutique entre ces trois acteurs (médecin, patient, pharmacien) est donc nécessaire et indispensable au bon déroulé du suivi du patient et ce, pour le bien du patient. Ceci reste à associer avec une formation adéquate de chaque professionnel de santé et à des campagnes de sensibilisation grand public.

ii. Livret explicatif des benzodiazépines à destination des patients

Afin de soutenir nos dispensations et les informations délivrées par le médecin, j'ai créé un livret à destination des patients. Bien qu'au cours de notre dispensation au comptoir, nous expliquons les différents aspects et impacts des traitements, il est montré que seule 10% des informations dispensées sont retenues. Ainsi, le fait d'accompagner notre discours d'un feuillet permet de compléter ces informations et laisser la possibilité aux patients d'y revenir ultérieurement.

1 Livret concernant les benzodiazépines anxiolytiques

A SAVOIR SUR VOTRE TRAITEMENT

Soyez prudent !

Demander l'avis de votre médecin quant à la conduite de véhicule.



Ne **JAMAIS** arrêter votre traitement brusquement sans avis médical. Vous ressentiriez une recrudescence de votre anxiété.

Il est important et indispensable d'en parler à votre médecin qui décidera de la meilleure manière **POUR VOUS** d'arrêter ce traitement. Une diminution progressive des posologies sera nécessaire.

Afin d'améliorer votre prise en charge, vous pouvez noter ci-dessous vos ressentis, vos questions et réflexions quant à votre traitement et autres. Vous pourrez ainsi, si vous le souhaitez, en parler à votre médecin et/ou pharmacien.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

ANXIOLYTIQUES,

CE QU'IL FAUT SAVOIR

Votre traitement est :



Pourquoi ce traitement ?

Vous souffrez d'anxiété.

Cette anxiété vous fait ressentir des angoisses et inquiétudes exagérées et non contrôlables ayant un impact sur votre confort et qualité de vie.

Vous ressentez des sensations désagréables : la gorge serrée, des palpitations, tremblements, une majoration de la transpiration, une sensation d'étouffement et de tension.

Le + de votre traitement

Il permet de diminuer voire arrêter vos manifestations anxieuses. Il soulage temporairement vos sensations anxieuses.

Suite à la prise de votre traitement, vous ressentirez une action environ
30 minutes après.



ATTENTION : Votre traitement soulage vos symptômes mais **NE TRAITE PAS** l'anxiété

Le – de votre traitement

Votre traitement peut engendrer des effets indésirables :

- Somnolence, diminution de la vigilance
- Troubles de la concentration
- Confusion
- Faiblesse musculaire



L'utilisation prolongée de ce traitement n'est pas recommandée. Elle peut favoriser le développement d'une **dépendance** et des **troubles de la mémoire**.

C'est un traitement pour le **soulagement des symptômes** anxieux.

Il **ne traite pas** ce qu'il y a de sous-jacent à votre anxiété.

Comment soulager votre anxiété ?

Règles hygiéno-diététiques :

- Eviter les situations stressantes
- Diminuer votre consommation d'excitants : thé, café etc...

Faire des activités relaxantes :

- Activités physiques et artistiques (marche, natation, dessin, peinture etc.)
- Sophrologie, relaxations, yoga etc.



Ne pas hésiter à en **parler** à votre médecin



Ne pas hésiter à consulter un **psychologue**

- 2 Livret concernant les benzodiazépines hypnotiques et apparentés

A SAVOIR SUR VOTRE TRAITEMENT

Soyez prudent !

Ne pas conduire



**Attention, danger :
ne pas conduire**
Pour la reprise de la conduite,
demandez l'avis d'un médecin

Ne **JAMAIS** arrêter votre traitement brusquement sans avis médical. Vous ressentiriez une recrudescence de vos troubles du sommeil.

Il est important et indispensable d'en parler à votre médecin qui décidera de la meilleure manière **POUR VOUS** d'arrêter ce traitement. Une diminution progressive des posologies sera nécessaire.

Afin d'améliorer votre prise en charge, vous pouvez noter ci-dessous vos ressentis, vos questions et réflexion quant à votre traitement et autres. Vous pourrez ainsi, si vous le souhaitez, en parler à votre médecin et/ou pharmacien.

.....

.....

.....

.....

.....

.....

.....

SOMNIFERES, CE QU'IL FAUT SAVOIR

Votre traitement est :



Pourquoi ce traitement ?

Vous souffrez de troubles du sommeil.

Au cours de notre vie, le sommeil change en fonction de notre âge.
Il faut malgré tout respecter son propre rythme de sommeil.

Vous avez des problèmes à vous endormir, la durée de votre sommeil a été grandement réduite, la qualité de votre sommeil a diminué.

Le + de votre traitement

L'autre nom de votre traitement est « **hypnotique** ».

Il permet d'induire la venue de votre sommeil et de réguler sa durée.

Suite à la prise de votre traitement, vous ressentirez une action en **moins de 30 minutes**.



ATTENTION : Votre traitement ne sera à prendre qu'au **COUCHER**

Le – de votre traitement

Votre traitement peut engendrer des effets indésirables :

- Somnolence diurne, diminution de la vigilance
- Troubles de la concentration
- Confusion
- Faiblesse musculaire



L'utilisation prolongée de ce traitement n'est pas recommandée. Elle peut favoriser le développement d'une **dépendance** et des **troubles de la mémoire**.

C'est un traitement pour vous aider à retrouver un sommeil de qualité.

Il **ne traite pas** ce qu'il y a de sous-jacent à votre insomnie.

Comment soulager votre insomnie ?

Règles hygiéno-diététiques :

- Se coucher et se lever tous les jours à la même heure
- Favoriser une chambre fraîche
- Pratiquer une activité physique en cours de journée
- Eviter les siestes de plus de 20 minutes
- Diminuer votre consommation d'excitants : thé, café etc.
- Eviter de prendre une douche trop chaude avant de vous coucher
- Ne pas manger trop lourd et gras le soir
- Eviter les écrans et les lumières trop vives le soir

g. Détecter les dépendances : La place du pharmacien d'officine

D'après les documents de la HAS, il est recommandé aux médecins de réserver la prescription de benzodiazépines et apparentés seulement aux indications validées et de respecter les durées de prescriptions spécifiées dans l'AMM. Dans le cas où celui-ci est amené à les prescrire, il se doit d'expliquer au patient la durée de traitement, les effets indésirables pouvant être rencontrés ainsi que les modalités d'arrêt dues au risque de dépendance inhérent à ses traitements. C'est également du rôle du pharmacien d'accompagner la dispensation au comptoir de ces informations.

C'est dans ce cadre, qu'à toute demande de renouvellement de traitement, il doit se poser la question de l'arrêt de celui-ci en se basant sur le constat que ce ne sont que des traitements symptomatiques de courte durée. (137)

i. Echelle ECAB (15)

Toute initiation de traitement par benzodiazépines devra/doit s'accompagner dans le ou les mois qui suivent d'un arrêt de traitement, d'un sevrage à ces benzodiazépines.

Afin d'accompagner au mieux cet arrêt de traitement, il est pertinent de définir si le patient présente une dépendance aux benzodiazépines. Ceci est d'autant plus vrai que de nombreux patients sont traités par benzodiazépines depuis plusieurs mois voire années.

Le fait de le définir permettra au médecin d'orienter sa prise en charge afin d'accompagner au mieux le patient.

Pour ce faire, il existe une échelle nommée ECAB « Echelle Cognitive d'Attachement aux Benzodiazépines ». Cette échelle, comme son nom l'indique, permet de quantifier le niveau d'attachement des patients à leur traitement par benzodiazépines et donc leur niveau de dépendance.

Cette échelle est composée de dix questions fermées (réponse « vrai » ou « faux ») permettant de parcourir la relation que le patient a avec son traitement. Chacune de ces questions permettent d'attribuer des points :

- Questions 1 à 9 : un point en cas de réponses « vrai » ;
- Question 10 : un point en cas de réponse « faux ».

La somme de ces points doit être calculée :

- Un score ≥ 6 définit un patient dépendant aux benzodiazépines ;
- Un score < 6 définit un patient non dépendant aux benzodiazépines.

Afin d'accompagner la pertinence de ce test, il est à noter que :

- La sensibilité, c'est-à-dire sa capacité à détecter de manière fiable et correcte les personnes ayant la caractéristique recherchée donc à avoir un « vrai positif », est de 94% ;
- La spécificité, c'est-à-dire sa capacité à détecter de manière fiable et correcte les personnes n'ayant pas la caractéristique recherchée donc à avoir un « vrai négatif », est de 81%.

Le résultat de ce test permettra donc :

- De définir si le patient peut être considéré comme dépendant ou non aux benzodiazépines ;

- D'aider le médecin à orienter et mettre en place la décroissance des posologies de benzodiazépines et ainsi le sevrage de la manière la plus adaptée au patient et en accord avec celui-ci.

Il est important et nécessaire de demander l'avis des patients et d'avoir leur accord pour entamer toute démarche. Leur adhésion aux décisions prises en commun est nécessaire pour le bon déroulement du sevrage mis en place. Il faut donc savoir leurs attentes, craintes et souhaits vis-à-vis de cet arrêt et de la marche à suivre.

Pour ma part, je tiens à mettre en exergue la question numéro 2 de cette échelle qui est « Ce médicament est pour moi comme une drogue ». Nous savons tous à quel point le mot « drogue » est connoté négativement dans notre société. Le point sensible est lorsque le patient remplit cette question : elle peut créer un blocage chez lui, une forme de résistance du fait qu'il puisse se sentir acculé et jugé via cette question.

ii. Réseau interprofessionnel entre médecin et pharmacien

Tout diagnostic doit être posé et établi par un médecin. Il n'est pas dans les compétences d'un pharmacien de poser un diagnostic. Il est en droit d'analyser différents éléments pour l'orienter vers une pathologie, un diagnostic mais ce n'est pas à lui de le faire et encore moins de l'annoncer au patient.

Mais alors quelle est la place du pharmacien dans le fait de soupçonner et détecter des dépendances aux benzodiazépines ?

Pour cela, reprenons les textes issus de la loi HPST. L'article L.5125-1-1 a défini que les pharmaciens d'officine :

- Contribuent aux soins de premier recours (que précise l'article L.1411-11) comprenant la prévention, le dépistage, le suivi des patients, le conseil pharmaceutique, l'orientation dans le système de soins et l'éducation pour la santé ;
- Participent à la coopération entre professionnels de santé (développé par l'article L.4011-1) ;
- Participent à la mission de service public de la permanence des soins ;
- Concourent aux actions de veille et de protection sanitaire organisées par les autorités de santé ;
- Peuvent participer à l'éducation thérapeutique et aux actions d'accompagnement de patients (selon les articles L.1161-1 à L.1161-5).

En reprenant ces textes, il est donc pertinent que le pharmacien se saisisse de son rôle de professionnel de santé en participant à l'accompagnement des patients et à une coopération plus large que celle définit dans le texte ci-dessus. Il doit y avoir une vraie communication entre professionnels de santé, ici particulièrement médecin/pharmacien.

Le point le plus sensible à respecter concerne la transmission des informations d'ordre médical. Ces informations, pertinentes et nécessaires, échangées qu'entre professionnels de santé ont pour but d'assurer la continuité des soins, de permettre la meilleure prise en charge possible. Le patient doit cependant être informé de ces échanges et y être d'accord.

Ainsi, le pharmacien, de par les informations qu'il a pu déduire des ordonnances du patient, de ce qu'il lui a été dit, peut les communiquer au médecin et ce, s'il juge que cela est dans l'intérêt du patient, si cela peut améliorer sa prise en charge et son accompagnement dans le parcours de soin.

Au cours de notre pratique officinale et de nos discussions avec les patients, nous avons donc une place centrale pour ce qui est de la détection de troubles liés à une substance et en particulier des benzodiazépines. Plusieurs éléments différents, qui nous sont exposés par les patients ou déduits peuvent nous faire suspecter un trouble de l'usage, une dépendance.

Ces différents éléments auxquels il nous faut être vigilant peuvent être :

- La durée de prescription des benzodiazépines : le patient présente ce traitement depuis plusieurs années ;
- Un historique de traitement montrant la prise de doses croissantes de benzodiazépines : cet état peut montrer le développement d'une tolérance vis-à-vis de la substance ;
- Une poly-médication aux benzodiazépines ;
- Des poly-prescriptions de prescripteurs différents sur une même période ;
- La plainte du patient sur la perte d'efficacité, non efficacité du médicament ;
- La plainte du patient de devoir augmenter la posologie afin de ressentir les effets bénéfiques du médicament ;
- La survenue de symptômes désagréables en cas d'arrêt brutal du médicament ;
- Des renouvellements d'ordonnance trop rapprochés.

Toutes ces notions peuvent faire référence au développement d'une tolérance, à une perte de contrôle vis-à-vis du traitement concerné et donc au développement d'une dépendance.

Bien qu'il nous faille être vigilants, être attentifs aux délivrances et au patient lui-même, nous avons un rôle d'écoute mais en aucun cas nous devons être ni jugeant ni accusateur vis-à-vis de lui.

Certains patients peuvent présenter des poly-prescriptions car ils sont suivis à la fois par un médecin psychiatre et à la fois par leur médecin généraliste sans pour autant être à la recherche du médicament en lui-même.

Nous avons un rôle de conseil, d'écoute mais aussi d'investigation. Nous sommes en droit de demander au patient s'il lui faut tous les médicaments sur la prescription, s'il lui en reste à la maison ou encore combien il prend de comprimés par jour en fonction de la formulation du médicament sur la prescription (« 3 à 4 comprimés par jour » ; « 1 comprimé si besoin » etc.).

De même, certains patients, bien que sous traitement depuis plusieurs mois ou années sont en demande de conseils vis-à-vis de la prise de leur traitement et de méthode plus douce à associer ou à faire en relais de leur traitement. Notre rôle de conseil et de prévention est alors sollicité. Nous pouvons sans problème conseiller au patient la pratique de méthodes complémentaires : sophrologie, psychothérapie, homéopathie, aromathérapie etc. Cependant, nous devons sensibiliser le patient à avertir son médecin quant à la mise en place de ces méthodes et d'autant plus si le patient envisage d'arrêter son traitement afin qu'il ait un suivi et accompagnement qui lui sera au mieux approprié.

h. Ecouter et accompagner

Comme nous l'avons vu précédemment et au cours de ce travail, nous avons certes un rôle de dispensation mais celui-ci doit s'accompagner d'un rôle d'écoute des patients pour leur permettre de s'exprimer sur leurs questionnements et difficultés. Cette écoute nous permet ainsi de mieux cibler leurs besoins et ainsi les accompagner au mieux dans leur parcours de soin et démarches. Elle nous permet également de les conseiller de la manière la plus juste qui soit que ça soit vers d'autres professionnels de santé, des alternatives thérapeutiques etc.

i. Enjeux de l'entretien motivationnel

1 L'entretien motivationnel c'est quoi ? (138)

L'entretien motivationnel est avant tout une méthode de communication à part entière. Développé dans les années 1980 par deux psychologues, William R. MILLER et Stephen ROLLNICK, cette méthode plus à l'écoute du patient et plus empathique permet un échange collaboratif ayant pour but de renforcer la motivation propre du patient et son engagement vers le changement. Plus qu'une méthode de communication, l'entretien motivationnel est une façon d'être, un état d'esprit à développer afin de mettre les patients au centre de notre préoccupation. C'est un outil d'accompagnement à destination des patients.

Ainsi, l'entretien motivationnel est adapté à tout patient en proie à une ambivalence face à un changement c'est-à-dire une hésitation entre une situation actuelle, certes délétère mais confortable et rassurante de par l'habitude de celle-ci, et le changement amenant à des conséquences bénéfiques pour sa santé mais inconnu et paraissant inaccessible.

L'entretien motivationnel permettra donc au patient de résoudre cette ambivalence, son conflit intérieur, vers le changement qu'il choisira.

2 Etat d'esprit et attitudes à adopter

Pour reprendre une définition complémentaire de l'entretien motivationnel par W. MILLER et S. ROLLNICK, l'entretien motivationnel est une « méthode directive [vers un objectif déterminé], centré sur le client [patient], pour augmenter la motivation intrinsèque au changement par l'exploration et la résolution de l'ambivalence » (139).

C'est suite à ce constat de « motivation intrinsèque », que Carl ROGERS, psychologue du XXème siècle, pose un autre constat complémentaire (140). Il définit que l'individu possède en lui les ressources nécessaires pour se comprendre, se percevoir différemment, changer ses attitudes fondamentales et comportements et ainsi résoudre ses problèmes. Seulement, ses ressources ne seront disponibles que dans un lieu propice et définissable, avec des attitudes psychologiques facilitatrices, une atmosphère empathique et valorisante. Ainsi, le praticien n'est pas là pour guider et aider le patient à changer. Il est là pour créer une relation de confiance, une alliance thérapeutique, permettant au patient de trouver et exprimer lui-même ses propres ressources à son changement et ainsi garder son autonomie. Cela correspond donc à une approche centrée sur la personne, sur le patient.

Afin de mener à bien l'entretien motivationnel, certaines attitudes sont à adopter pour le praticien.

Partenariat (141)

L'idée de partenariat, collaboration, fait ici référence à la notion d'alliance thérapeutique permettant d'accomplir les objectifs fixés par les différents acteurs.

Cette idée d'alliance thérapeutique commence à naître dès le début des années 1900 avec FREUD (142) qui dit qu'un des buts premiers du dispositif analytique est « d'attacher l'analysé à son traitement et à la personne du praticien ». C'est ainsi, que vers les années 1950 s'opère une évolution de cette idée par E. ZETZEL et R. GREENSON. Ceux-ci définissent qu'un lien premier (alliance thérapeutique) doit se constituer afin de permettre l'amorce puis la poursuite du processus thérapeutique. Il s'agit donc d'un « jeu d'adéquation entre praticien et patient » où la notion de transfert et d'identification de la part du praticien n'a pas lieu d'être.

Il a un travail actif et collaboratif entre les différents acteurs afin de favoriser la mise en commun d'un projet de soin.

Cela reste le pilier de l'efficacité de cette méthode duquel découle la qualité de l'écoute du praticien, de son empathie et du non-jugement de celui-ci.

Non-jugement / regard positif inconditionnel

Cette notion de non-jugement nécessite une attitude d'acceptation de la part du praticien. Celui-ci doit accepter le patient tel qu'il est que ça soit du point de vue de ses actions, pensées, idées et ressentis de la manière la plus bienveillante qui soit. L'objectif de ce non-jugement est de permettre au patient de s'exprimer en toute liberté et sans crainte d'être jugé. Le fait d'être dans une atmosphère de confiance et de respect permettra au patient de s'exprimer et d'avancer dans sa démarche.

Pour Carl ROGERS, juger est une démarche intellectuelle induisant l'expression d'opinions forgées sur des valeurs personnelles dominantes et qui peut être un obstacle à la progression de l'autre dans la relation d'aide. Ainsi, pour lui, le regard positif inconditionnel (143) est « une attitude chaleureuse, positive et réceptive envers ce qui est dans son client [...]. Cela veut dire que le thérapeute se soucie de son client, mais pas de façon possessive, qu'il l'apprécie dans sa totalité plutôt que de façon conditionnelle ». « Quand, à l'égard de son client, le thérapeute est authentiquement positif, qu'il ne juge pas mais qu'il accepte, alors la probabilité s'accroît d'un progrès thérapeutique. »

Altruisme et Evocation

Ces deux notions indépendantes sont indispensables pour mettre le patient au cœur de l'entretien motivationnel et asseoir sa place en tant qu'acteur à part entière. (138)

L'altruisme du praticien permet au patient d'être au cœur de l'entretien. L'intérêt de l'entretien est et doit rester le patient, son vécu et ses ressentis. Afin de maintenir cet état, le praticien ne doit pas faire de comparaison ni vis-à-vis de ce que lui-même a vécu (transfert) ou à d'autres personnes ayant vécu une situation semblable. Le mot ici important est « semblable ». Chaque personne, de par son vécu, son caractère, ses émotions et ressentis propres est unique en tant que personne mais aussi vis-à-vis de la gestion des événements pouvant avoir lieu au cours de sa vie. Ainsi, entamer une comparaison à partir du discours mené par le patient peut avoir pour effet de créer un blocage chez lui, sous-estimer la difficulté de l'épreuve, de l'évènement vécu ainsi que ses ressentis et difficultés. Ceci peut mettre le patient dans une situation de défaite et d'infériorité par rapport à d'autres créant ainsi un cercle négatif néfaste pour le bon déroulé de l'entretien motivationnel.

L'évocation quant à elle, consiste à affirmer que le patient a en lui-même les ressources pour changer. Le praticien est là pour amener le patient à découvrir/redécouvrir ses propres ressources et l'amener à les utiliser à bon escient afin d'entamer et maintenir le changement engagé. C'est ainsi que nous pouvons citer Blaise PASCAL disant « on se persuade mieux, pour l'ordinaire, par les raisons qu'on a soi-même trouvées, que par celles qui sont venues dans l'esprit des autres ». (144)

Le but ici, n'est pas pour le praticien d'imposer son point de vue. Il aide le patient à trouver en lui les raisons qui lui permettront d'entreprendre un changement, il doit trouver sa propre motivation au changement. Comme le développe W. MILLER et S. ROLLNICK, « on n'instille pas, on n'installe pas, on évoque, on fait sortir la motivation de la personne ». (139)

Ainsi, l'esprit de l'entretien motivationnel est la somme de tous les aspects et attitudes cités précédemment.



Figure 37 : Schéma représentant l'esprit de l'entretien motivationnel

3 Grands principes de l'entretien motivationnel (144)

Afin que l'entretien motivationnel se déroule le mieux possible, il y a différents principes à accepter et à travailler au cours de celui-ci.

Travailler et développer la divergence chez le patient

Nous pouvons assimiler ici la divergence à l'ambivalence et c'est avec celle-ci que le praticien doit travailler.

En effet, lorsque le patient rencontre une ambivalence, cela signifie qu'il n'est pas ou plus satisfait de la situation actuelle, qu'il y perçoit des contraintes, des effets négatifs. Cette base de désagréments ressentis est à la naissance même d'un possible désir de changement. Le travail du praticien sera donc de développer cette divergence entre ce que le patient est et ce qu'il voudrait être afin qu'il s'engage dans une dynamique de changement.

Plus ce sentiment de divergence va augmenter, plus la nécessité de changement ressenti par le patient va croître en conséquence.

C'est de notre rôle d'augmenter cette divergence chez le patient. Pour cela, il faut le faire parler et s'intéresser à lui, à ses valeurs et projets. Le but est ainsi de permettre au patient d'établir seul le fait que ses valeurs, projets, désirs sont en désaccord avec son comportement actuel. Lorsque ce constat sera établi par le patient lui-même, le changement pourra débuter du fait de la divergence croissante qui sera ressentie entre la situation actuelle et la situation souhaitée.

Frederick PERLS, psychiatre et psychothérapeute, définit que « le changement apparaît quand un sujet devient ce qu'il est, non quand il essaie de devenir ce qu'il n'est pas » (145). Ceci souligne l'importance des motivations intrinsèques au patient et non les motivations pouvant être apportées par le praticien.

Rouler avec la résistance

Contrairement à la notion de divergence développée plus haut, plus la résistance est présente chez le patient, moins l'entrée dans le changement est possible et donc, plus le comportement actuel se pérennise.

La résistance apparaît chez le patient suite au sentiment de peur naissant vis-à-vis du changement. Cette peur au changement va provoquer chez le patient une contre-

argumentation afin de rester dans un comportement actuel plus réconfortant et confortable car connu.

Cependant, il est à noter que généralement, la résistance naît chez le patient à cause du praticien. En effet, lorsque le praticien prend son statut « d'expert », incite au changement, développe des arguments, motivations et conseils qui lui sont propres, nous sortons du cadre de l'entretien motivationnel. Le patient n'est plus au centre du changement, il n'est plus acteur et est dépossédé de ce qui fait le propre de l'entretien motivationnel : les motivations intrinsèques. La résistance naissante est un moyen de défense du patient que le praticien doit entendre afin de s'ajuster et modifier ses méthodes de communications et attitudes afin de diminuer cette même résistance qu'il a accentuée (146).

Nous pouvons entendre la position des praticiens qui en pensant au bien-être de leurs patients tentent de leur imposer un changement, de les convaincre et de leur donner des conseils. Bien qu'entendable, ce « réflexe correcteur » des praticiens est à éviter et à corriger car il entraîne des effets néfastes et contraires à la notion même d'entretien motivationnel et qui est d'accepter le patient tel qu'il est dans son entièreté.

Ainsi, lorsque ressurgit un élan de résistance chez le patient, en plus de revoir son discours, le praticien ne doit pas combattre cette résistance mais au contraire rouler avec elle afin de créer une nouvelle intention au changement.

Renforcer le sentiment d'efficacité personnelle et d'autonomie / valoriser

Pour A. BANDURA, le sentiment d'efficacité personnelle est « la croyance dans ses capacités personnelles à mettre en œuvre les moyens censés mener aux résultats [...] et est une composante centrale des processus motivationnels ». (147)

En écoutant le patient parler de sa vie, de son vécu, de ses valeurs et projets, nous avons accès à un pan de sa vie. Ceci nous permet de voir et souligner les valeurs, réussites et efforts menés par le patient afin de valoriser le patient pour ce qu'il est et tout ce qu'il a pu faire dans le passé. Le fait de valoriser le patient a pour objectif de renforcer le sentiment d'efficacité personnelle de celui-ci afin qu'il croit en sa capacité propre à entreprendre un changement. Plus ce sentiment d'efficacité personnelle est grand, plus la capacité à entreprendre un changement est grande.

« Quand le thérapeute valorise son client, totalement, inconditionnellement, alors on peut conjecturer quelque progrès ». (143)

Empathie / Ecoute active

La définition de l'empathie, issue du Dictionnaire médical (148) consiste en « la capacité à se mettre à la place des autres et donc à comprendre ce qu'ils ressentent ». Le tout reste de ne pas s'identifier au patient et ne pas se laisser aller à un élan émotionnel de type de compassion vis-à-vis de celui-ci. Cet élan risque d'avoir un impact néfaste sur la relation entre les deux acteurs tout en confortant inconsciemment le patient dans la « justesse et la poursuite » de ses habitudes et attitudes au détriment de l'objectif fixé.

Ainsi, pour Carl ROGERS (149) être empathique c'est « percevoir le cadre de référence interne d'autrui aussi précisément que possible et avec les composants émotionnels et les significations qui lui appartiennent comme si l'on était cette personne, mais sans jamais perdre

de vue la condition du comme si ». Le praticien participe donc pleinement à l'expérience du patient tout en restant émotionnellement indépendant du patient.

Ainsi, le soignant doit comprendre au mieux et au plus près de la réalité ce que ressent le patient et ce qu'il a voulu exprimer. Il devra par la suite le retransmettre au patient par le biais d'un bref résumé.

Le patient se sentant écouté, compris, non jugé et accepté tel qu'il est lui permettant ainsi de s'ouvrir et se livrer. Ceci permettra in fine de faire le bilan du changement et d'accéder à la problématique du patient.

Le praticien devra, en complément de tout ce qui a été dit précédemment, exprimer au patient qu'il est entendu et compris et ce dans un but de majoration de la confiance du patient envers lui-même.

4 Quatre outils de base « OuVER » (144)

Pour mener au mieux l'entretien motivationnel, dans l'intérêt du patient, le praticien a, à sa disposition, différents outils qu'il doit maîtriser et utiliser tout au long de ses entretiens.

Questions ouvertes (150)

A l'inverse des questions fermées qui entraînent un choix de réponse très restreint (oui, non), les questions ouvertes, à utiliser tout au long de l'entretien, permettent une certaine liberté pour les patients.

Pour le praticien, il est intéressant d'utiliser des questions ouvertes à la suite de ce que le patient vient de dire afin de relancer l'échange. Le fait d'y rebondir, de faire un reflet par rapport à ses propos va lui permettre d'élaborer ses propos, de les développer et de les enrichir.

Ainsi, les questions ouvertes permettent une liberté d'élaboration et d'expression pour le patient l'amenant ainsi à réfléchir, s'exprimer et élaborer ses pensées et propos.

Le patient est et restera ainsi le centre de l'entretien motivationnel, en le laissant libre de s'exprimer et de développer ce qu'il souhaite, quand il le souhaite.

Valorisation (150)

La valorisation, précédemment développée, permet de réattribuer au patient ses ressources et qualités qu'il peut avoir lui-même citées sans s'en apercevoir ou y attribuer de la valeur.

Le patient est ainsi remis au centre de la conversation, au centre de ses préoccupations. Il est ainsi recentré sur lui-même et voit de manière explicite ses qualités et ressources. Le praticien doit cibler cette valorisation sur des faits et des actions positives afin d'éviter tout jugement. Cette valorisation peut également être de mise dans le cas d'un échec où, le praticien devra, par le biais d'un autre point de vue, ressortir des aspects positifs et valorisants de cet « échec ».

Il faut ainsi, que le patient reconnaisse lui-même ses qualités et s'en convaincre.

« La croyance dans ses capacités personnelles à mettre en œuvre les moyens censés mener aux résultats [...] est une composante centrale des processus motivationnels » A.BANDURA (147).

Ecoute réflexive (150)

L'écoute réflexive a pour but de permettre au patient de se sentir respecté et légitime quant à sa présence, ses propos et ressentis.

Cette écoute se ressent par les paroles du praticien mais également par ses gestes et sa communication non-verbale.

Elle induit des réponses de la part du praticien qui ont pour intérêt de permettre au patient une introspection.

Ainsi, cette écoute réflexive a pour but de refléter verbalement ce qu'a dit le patient.

Résumé, reflets, reformulation (151)

Au cours de l'entretien, il est important de faire des résumés, synthèses au patient de ses propos. En plus de ralentir et poser l'entretien, ces résumés permettent au patient de se sentir compris, que ses propos ont été entendus.

Durant ces résumés, la reformulation est de mise. Celle-ci permet au patient de voir ce qu'il a dit sous un autre angle. Ces reformulations mettent une nouvelle lumière sur les mots du patient lui permettant même de voir et comprendre ses propos sous un autre jour. Ceci s'explique par le fait que les reformulations se font de manière plus concise voire plus explicites que la façon dont les propos ont été exprimés à la base.

Ces résumés, reformulations ont ainsi différents intérêts :

- Elles permettent de valider la perception que le praticien a des propos du patient par le patient lui-même. Celui-ci peut d'ailleurs en apporter des précisions, des corrections ;
- Le praticien, se mettant à la place du patient, traduit ses propos sans porter de jugement personnel ;
- Elles permettent d'exprimer de l'empathie et montrent une écoute active de la part du praticien incitant le patient à poursuivre ses propos ;
- Elles permettent au patient de mieux se comprendre lui-même, d'avoir une prise de conscience plus objective ;
- Elles permettent au patient d'approfondir sa réflexion sur ses propos et conséquences sous-jacentes.

ii. Livret récapitulatif à destination des équipes officinales

Il est important de sensibiliser les équipes officinales quant aux risques de développer une dépendance aux benzodiazépines et à l'accompagnement des patients présentant ce type de traitement ou venant au comptoir demander conseils pour des troubles anxieux et/ou du sommeil.

C'est pourquoi il m'a semblé pertinent de créer et proposer un livret « récapitulatif » à destination des équipes officinales afin de :

- Rappeler des attitudes à adopter lors de la dispensation de traitement par benzodiazépines ;
- Faire un court rappel de certaines règles hygiéno-diététiques à rappeler au comptoir ;
- Proposer des conseils aux patients lors de demandes spontanées suite à des troubles anxieux et/ou de sommeil ;
- Proposer des conseils aux patients lors d'arrêt et de sevrage aux benzodiazépines en soutien et transition de leur traitement.

Accompagner les patients sous BZD et apparentés

Attitudes lors des dispensations

Prévenir la survenue de dépendance :

- Insister sur le caractère ponctuel de ces traitements ;
- Informer le patient quant à son traitement et aux risques de celui-ci.

Détecter les dépendances :

- Historique de traitement : doses croissantes de benzodiazépines ;
- Polymédications avec des benzodiazépines ; poly-prescripteurs ;
- Renouvellements d'ordonnances trop tôt ;
- Plainte du patient quant à la perte d'efficacité du traitement.

Ecouter et accompagner les patients :

- Enjeux de l'entretien motivationnel : une écoute active et réflexive, des questions ouvertes pour faire parler le patient sur ses ressentis, besoins et difficultés, une valorisation des actes des patients, un résumé de ce qui a été dit et développé par le patient lui-même.

	Règles hygiéno-diététiques
Troubles anxieux	Activité physique
	Méditation
	Sophrologie, Exercices de respiration
	Supplémentation en magnésium
Troubles du sommeil	Réduction du temps passé au lit
	Eviter les siestes (surtout celle de plus de 15-20 minutes)
	Favoriser un environnement favorable au sommeil
	Respecter son rythme biologique

Alternatives pouvant être proposées en cas : De troubles anxieux ou du sommeil De sevrage aux benzodiazépines

1) Aromathérapie

	Propriétés	Modes d'utilisation
HE Lavande vraie <i>Lavandula officinalis</i>	Calmant, sédatif, décontractant musculaire, antispasmodique	Application cutanée Diffusion Voie orale
HE Petit Grain Bigaradier <i>Citrus aurantium</i> <small>Et autres HE de la famille des agrumes</small>	Calmant, antispasmodique	Application cutanée Diffusion Sur l'oreiller
HE Basilic tropical <i>Ocimum basilicum</i>	Rééquilibrant des phases de sommeil	Par voie orale ou cutanée 7 jours maximum
HE Camomille noble <i>Chamaemelum nobile</i>	Sédatif, anxiolytique	Voie orale, cutanée et diffusion
* des synergies sont possibles entre les différentes HE par diffusion ou voie cutanée		

Voici quelques exemples de formules pouvant être proposées :

Formule 1 *Troubles du sommeil*

2 gouttes d'HE de Basilic tropical sur un comprimé neutre 15 minutes avant le coucher et à renouveler si réveil nocturne ATTENTION : 7 jours maximum

Formule 2 *Troubles du sommeil*

2 gouttes d'HE de Camomille noble sur un comprimé neutre 15 minutes avant le coucher et à renouveler si réveil nocturne

Formule 3 *Troubles anxieux*

Sur un inhalateur, 1 goutte de Lavande vraie – Petit Grain Bigaradier – Menthe poivrée à inhaler profondément en cas de situation de stress, crise d'anxiété etc.

Formule 4 *Troubles anxieux*

En application cutanée sur les poignées, plexus solaire, colonne vertébrale un mélange d'1 goutte d'HE d'Ylang-Ylang + 1 goutte d'HE Oranger doux (ou HE Yuzu) + 1 goutte HE Néroli dans 15 gouttes d'huile végétale à type de noyau d'abricot

Formule 5 *Arrêt tabac, BZD etc.*

En application cutanée sur les poignées, plexus solaire, colonne vertébrale un mélange d'2 gouttes d'HE de Sauge à feuille de lavande dans 10 gouttes d'huile végétale à type de noyau d'abricot

Si possible, il serait intéressant de faire sentir les différentes HE aux patients afin de savoir si celles-ci lui conviennent ou non afin d'ajuster au mieux les formules à ses ressentis et préférences.

2) Phytothérapie

Troubles anxieux	Mélisse, <i>Melissa officinalis</i>	Associés à un surmenage et des troubles d'ordre digestifs
		1 gélule 3 fois par jour au cours des repas
	Euphytose®	1 à 2 comprimés 3 fois par jour
Troubles du sommeil	Passiflore, <i>Passiflora incarnata</i>	Associés à une anxiété et des douleurs spasmodiques
		2 gélules le soir et 2 gélules au coucher
	Euphytose®	1 comprimé le soir et un comprimé au coucher /!\ la spécialité associée avec de la Mélatonine peut être conseillée à 1 gélule le soir

3) Homéopathie

Troubles anxieux			Troubles du sommeil		
Symptômes	Souche	Posologie	Symptômes	Souche	Posologie
Associés à une inhibition, des tremblements, une polyurie etc	Gelsemium sempervirens 15 CH	5 granules 1 à 2 fois par jour et à renouveler en cas de survenue de symptômes	Troubles de l'endormissement suite au trac	Gelsemium sempervirens 15 CH	5 granules au coucher et à répéter en cas de réveil au cours de la nuit
Associés à une excitation avec palpitation, sensation de boule à la gorge etc	Ignatia amara 15 CH		Troubles de l'endormissement	Ignatia amara 15 CH	
Associés à de la panique	Aconitum napellus 15 CH		Réveils nocturnes suite à des angoisses	Arsenicum album 15 CH	
Associés à de la précipitation, agitation, diarrhée	Argentum nitricum 15 CH		Troubles du sommeil avec anxiété et agitation	Passiflora incarnata 9 CH	
Associés à un excès de travail et des troubles digestifs	Nux vomica 15 CH				

Conclusion

Prendre notre place en tant que pharmacien dans le cadre de la question des dépendances aux benzodiazépines a, comme nous l'a montré ce travail, différents enjeux.

Commençons par ce qui devrait être notre enjeu principal : le patient et sa santé. Comme nous l'avons vu tout au long de ce travail, les benzodiazépines ont des effets bénéfiques chez les patients concernant la réduction de l'anxiété-symptôme ou des troubles du sommeil mineurs de courte durée. Cependant, ces effets bénéfiques sont à mettre en relief avec des effets indésirables à plus ou moins court terme pouvant ainsi avoir un impact non négligeable sur la qualité de vie de nos patients. Ces impacts peuvent être des troubles mnésiques, des somnolences diurnes pouvant entraîner des accidents de circulation, un risque de développement d'une maladie d'Alzheimer qui pourra nécessiter une institutionnalisation, des soins annexes.

Nous avons ensuite, l'enjeu concernant notre profession. Nous, pharmacien et professionnel de santé, devons garantir la sécurité, le bon usage des traitements et ce dans l'intérêt de nos patients. Notre profession se doit de pérenniser la place du patient au centre de notre métier. Nous nous devons d'être là pour nos patients, les écouter et les aiguiller dans un parcours de soin, les accompagner au mieux et dans le cadre de nos compétences. Ces compétences se doivent d'être maintenues, complétées et actualisées que ça soit lors de nos études ou de notre pratique officinale. Cela est possible par le biais de formations continues qui en l'occurrence peuvent porter sur les benzodiazépines en elles-mêmes mais également sur la notion de dépendance qui en découle. Au cours de notre formation universitaire, le lien de dépendance et d'accoutumance aux benzodiazépines est abordé mais non développé. Cependant, il est à mon sens nécessaire et indispensable de sensibiliser nos équipes officinales à ce problème qui reste un problème de santé publique. Le fait de sensibiliser les équipes officinales leur permettra d'être plus sensibles et observateurs au comptoir concernant certains comportements, certaines demandes etc. De plus, nos équipes officinales peuvent accompagner les patients par leurs conseils dispensés. Plus largement encore, des formations de type entretien motivationnel impliquant l'éducation au patient, la prévention, la communication et l'écoute active du patient peut avoir un intérêt non négligeable ici en amplifiant des motivations intrinsèques au changement chez les patients. Ces formations continues peuvent certes concerner les pharmaciens, les préparateurs mais également les médecins. Outre sur les benzodiazépines elles-mêmes, ces formations devraient cibler le diagnostic et les traitements des dépressions, de l'anxiété et des troubles du sommeil. Une meilleure prise en charge, médicamenteuse et non médicamenteuse, des dépressions permettrait une diminution de consommation des benzodiazépines.

Je souligne également l'importance et l'intérêt de réseaux de soins complexes et complets comprenant tous les professionnels de santé, qu'ils soient médecins, pharmaciens, infirmiers, psychothérapeutes, sophrologues. Nous devons, tous autant que nous sommes, mettre en place les moyens à notre disposition et correspondant au mieux au patient afin d'améliorer sa prise en charge et son état de santé. A notre niveau de pharmaciens, ceci sous-entend d'informer les patients sur leurs traitements, d'utiliser l'entretien motivationnel, d'adapter et enrichir nos conseils en aromathérapie, phytothérapie.

Enfin, le dernier enjeu impliqué dans la question des dépendances et consommations de benzodiazépines est l'enjeu pour la sécurité sociale. Nous entendons parler depuis plusieurs années maintenant du déficit de la sécurité sociale qui se creuse. Cependant, des prescriptions et dispensations inadaptées de benzodiazépines induisent des remboursements non nécessaires et non adaptés. Ces patients, non suivis et traités de la manière la plus juste ont un risque d'arrêt de travail majoré, un risque non moindre d'accidents liés aux effets indésirables de ces traitements, un risque d'hospitalisation plus élevé que la moyenne etc. Ces exemples montrent qu'une prescription non pleinement adaptée au patient peut amener in fine, au détriment du patient, à une augmentation du déficit de la sécurité sociale et de l'économie en elle-même.

Nous, pharmaciens, sommes le lien entre le patient et le médecin. Nous nous devons de travailler en collaboration afin de maintenir et améliorer l'état de santé de nos patients et ce dans le cadre de nos fonctions.

Nous avons à notre disposition de nombreuses compétences et aptitudes pour y contribuer et en particulier notre expertise sur les traitements médicamenteux, en aromathérapie, phytothérapie ainsi que notre capacité d'écoute active qu'il nous faut utiliser, travailler et perpétuer au sein de notre pratique officinale.

Bibliographie

1. LOI n° 2009-879 du 21 juillet 2009 portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires | Legifrance [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000020879475&categorieLien=id>
2. Code de la santé publique - Article L1411-11. Code de la santé publique.
3. Dépendance | Cairn.info [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/concepts-en-sciences-infirmieres-2eme-edition--9782953331134-page-147.htm#>
4. Littre - dépendance - définition, citations, étymologie [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.littre.org/definition/d%C3%A9pendance>
5. DÉPENDANCE : Définition de DÉPENDANCE [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/d%C3%A9pendance>
6. DÉPENDANCE : Définition de DÉPENDANCE [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cnrtl.fr/definition/academie8/d%C3%A9pendance>
7. Qu'est-ce qu'une addiction ? [Internet]. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.drogues.gouv.fr/comprendre/l-essentiel-sur-les-addictions/qu-est-ce-qu-une-addiction>
8. Qu'est-ce que l'addiction ? | Cairn.info [Internet]. [cité 18 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-archives-de-politique-criminelle-2009-1-page-9.htm>
9. Stupéfiants: Dépendance et addiction, deux choses différentes - : Santé - lematin.ch [Internet]. [cité 20 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.lematin.ch/sante-environnement/sante/dependance-addiction-deux-choses-differentes/story/30198064>
10. P. ANGEL, RICHARD D, VALLEUR M, CHAGMERD E. Toxicomanies. 2ème édition.
11. Pedinielli J-L, Bonnet A. Apport de la psychanalyse à la question de l'Addiction. Psychotropes. 2008;Vol. 14(3):41-54.
12. fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf [Internet]. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2015-06/fiche_memo_rapport_elaboration_arret_benzodiazepines__2015_06_17.pdf
13. Larousse É. Encyclopédie Larousse en ligne - addiction [Internet]. [cité 19 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.larousse.fr/encyclopedie/medical/addiction/185204>
14. Addictions [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 24 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/addictions>
15. arret_des_bzd_-_echelle_ecab.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/arret_des_bzd_-_echelle_ecab.pdf
16. Code de la santé publique - Article L1110-4. Code de la santé publique.

17. recompens_circuit.gif (1075×700) [Internet]. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: http://svt.ac-dijon.fr/schemassvt/IMG/recompens_circuit.gif
18. L'addiction est-elle une maladie génétique ? 1/2 [Internet]. MAAD DIGITAL. 2017 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.maad-digital.fr/decryptage/laddiction-est-elle-une-maladie-genetique-12>
19. L'addiction est-elle une maladie génétique ? 2/2 [Internet]. MAAD DIGITAL. 2017 [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.maad-digital.fr/decryptage/laddiction-est-elle-une-maladie-genetique-22>
20. Gorwood P, Strat YL, Ramoz N. Le concept des addictions sous l'angle de la génétique. *Psychotropes*. 2008;Vol. 14(3):29-39.
21. Schuckit M. Family history and half-sibling research in alcoholism. 25 Mai 1972.
22. Schuckit M, Goodwin D, Winokur G. A study of alcoholism in half siblings. *Am J Psychiatry*. mars 1972;
23. Agrawal A, Lynskey MT. Are there genetic influences on addiction: evidence from family, adoption and twin studies. *Addiction*. juill 2008;103(7):1069-81.
24. Kendler KS, Prescott CA, Neale MC, Pedersen NL. Temperance board registration for alcohol abuse in a national sample of Swedish male twins, born 1902 to 1949. *Arch Gen Psychiatry*. févr 1997;54(2):178-84.
25. Gorwood P, Wohl M, Le Strat Y, Rouillon F. Gene–environment interactions in addictive disorders: epidemiological and methodological aspects. *Comptes Rendus Biologies*. 1 avr 2007;330(4):329-38.
26. Les benzodiazépines : aspects historiques, éléments de structure-activité et perspectives d'avenir - L'Actualité Chimique [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.lactualitechimique.org/Les-benzodiazepines-aspects-historiques-elements-de-structure-activite-et-perspectives-d-avenir>
27. Wick JY. The history of benzodiazepines. *Consult Pharm*. sept 2013;28(9):538-48.
28. Sérendipité | Académie française [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <http://www.academie-francaise.fr/serendipite>
29. docThom. Psychanalyse / Psychiatrie / Psychologie / Psychothérapie [Internet]. Vocabulaire médical. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.vocabulaire-medical.fr/encyclopedia/270-psychanalyse-psychiatrie-psychologie-psychotherapie>
30. i3187 [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp#P664_85666
31. WHO | 2. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification [Internet]. WHO. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: http://www.who.int/medicines/regulation/medicines-safety/toolkit_atc/en/

32. Figure 1. Chemical structure of alprazolam [Internet]. ResearchGate. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-alprazolam_fig1_265943787
33. Figure 1: Structure of Bromazepam [Internet]. ResearchGate. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Structure-of-Bromazepam_fig1_301777164
34. Chemical structure of clobazam. [Internet]. ResearchGate. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-clobazam_fig1_263095773
35. USP Monographs: Clorazepate Dipotassium [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: http://www.pharmacopeia.cn/v29240/usp29nf24s0_m18720.html
36. PubChem. Clotiazepam [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2811>
37. Fig. 1. Chemical structure of diazepam [Internet]. ResearchGate. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-diazepam_fig1_336917139
38. PubChem. Ethyl loflazepate [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3299>
39. Fig. 1. Chemical structure of lorazepam. [Internet]. ResearchGate. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-lorazepam_fig2_325109446
40. PubChem. Nordazepam [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2997>
41. PubChem. Oxazepam [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4616>
42. PubChem. Prazepam [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4890>
43. PubChem. Estazolam [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3261>
44. PubChem. Flunitrazepam [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3380>
45. PubChem. Loprazolam [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3033860>
46. PubChem. Lormetazepam [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/13314>
47. PubChem. Nitrazepam [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4506>
48. PubChem. Temazepam [Internet]. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5391>

49. Fig. 1. Chemical structures of zolpidem, zopiclone and zaleplon. [Internet]. ResearchGate. [cité 10 juin 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structures-of-zolpidem-zopiclone-and-zaleplon_fig1_7706401
50. VAUBOURDOLLE M. Toxicologie, Sciences Mathématiques, Physiques et Chimiques. 4ème. 2013. 1037 p. (leMoniteur internat; vol. Tome 1).
51. Benzodiazépines [Internet]. [cité 27 mars 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/benzodiazepines>
52. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine. Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique. 1 août 2008;166(7):585-94.
53. Anxiete.fr : le site de référence de l'anxiété [Internet]. Anxiété. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.anxiete.fr/>
54. Troubles anxieux ou anxiété grave : quels symptômes ? [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/symptomes-diagnostic>
55. Pélioso A, Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. Troubles anxieux et dépressifs chez 4 425 patients consommateurs de benzodiazépines au long cours en médecine générale. L'Encéphale. 1 févr 2007;33(1):32-8.
56. Insomnie [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/insomnie>
57. L'insomnie [Internet]. Apprendre la Psychologie. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://tcc.apprendre-la-psychologie.fr/l-insomnie.html>
58. Zolpidem (Edluar®, Stilnox® et génériques) : nouvelles conditions de prescription et délivrance - Lettre aux professionnels de santé - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/Zolpidem-Edluar-R-Stilnox-R-et-generiques-nouvelles-conditions-de-prescription-et-delivrance-Lettre-aux-professionnels-de-sante>
59. VIDAL 2014 Le Dictionnaire. Anniversaire 100 ans.
60. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: [https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
61. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. :60.
62. Patterns and correlates of benzodiazepine use in the French general population | SpringerLink [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-004-0808-2>

63. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2004;(420):21-7.
64. Capdevielle D. Stratégies thérapeutiques du déprimé avec comorbidité anxieuse. *L'Encéphale.* 1 sept 2009;35(4, Supplement 1):H37-41.
65. Bourdon C. Nouvelle réglementation de la prescription du Zolpidem (Stilnox®) : causes et impacts [Internet]. undefined. 2019 [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: /paper/Nouvelle-r%C3%A9glementation-de-la-prescription-du-%3A-et-Bourdon/de9ea6442a10ef56e57d6a1c13c7ed195be39ec3
66. i3187 [Internet]. [cité 16 oct 2020]. Disponible sur: http://www.assemblee-nationale.fr/12/rap-off/i3187.asp#P656_84239
67. Gasquet I, Nègre-Pagès L, Fourrier A, Nachbaur G, El-Hasnaoui A, Kovess V, et al. Usage des psychotropes et troubles psychiatriques en France : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD) en population générale. *L'Encéphale.* 1 avr 2005;31(2):195-206.
68. Smith AJ, Tett SE. Improving the use of benzodiazepines-Is it possible? A non-systematic review of interventions tried in the last 20 years. *BMC Health Serv Res.* 30 nov 2010;10:321.
69. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Etat-des-lieux-de-la-consommation-des-benzodiazepines-Point-d-Information>
70. Pierfitte C, Macouillard G, Thicoïpe M, Chaslerie A, Pehourcq F, Aïssou M, et al. Benzodiazepines and hip fractures in elderly people: case-control study. *BMJ.* 24 mars 2001;322(7288):704-8.
71. Carrier H, Cortaredona S, Philipps V, Jacqmin-Gadda H, Tournier M, Verdoux H, et al. Long-term risk of hip or forearm fractures in older occasional users of benzodiazepines. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 1 avr 2020;
72. Apnée du sommeil [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 9 juin 2020]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/apnee-sommeil>
73. Smink B, Egberts T, Lusthof K, Uges D, Gier J. The Relationship between Benzodiazepine Use and Traffic Accidents. *CNS drugs.* 1 août 2010;24:639-53.
74. Médicaments à risque pour la sécurité routière : les pictogrammes sur les boîtes s'avèrent insuffisants [Internet]. VIDAL. [cité 5 nov 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/19940/medicaments_a_risque_pour_la_securite_routiere_les_pictogrammes_sur_les_boites_s_averent_insuffisants/
75. Smink B, Egberts T, Lusthof K, Uges D, Gier J. The Relationship between Benzodiazepine Use and Traffic Accidents A Systematic Literature Review. *CNS Drugs.* 1 janv 2010;24:639-53.
76. (PDF) Benzodiazepine use and risk of Dementia: Prospective population based study [Internet]. ResearchGate. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur:

https://www.researchgate.net/publication/232223416_Benzodiazepine_use_and_risk_of_Dementia_Prospective_population_based_study

77. Wang S, Chang I, Lin K. Effect of benzodiazepine discontinuation on dementia risk. *GeriatrPsychiatry*. 2011;
78. Wang S, Chang I, Lin K. The association between dementia and long-term use of benzodiazepine in the elderly.
79. Lagnaoui R, Begaud B, Moore N, Chaslerie A, Fourrier A, Letenneur L. Benzodiazepine use and risk of dementia. *Clinepidemiol*. 2002;
80. 6807.pdf [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/6807/?sequence=10>
81. (PDF) Benzodiazepines, memory and mood: A review [Internet]. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/21471819_Benzodiazepines_memory_and_mood_A_review
82. Curran HV, Schiwy W, Lader M. Differential amnesic properties of benzodiazepines: a dose-response comparison of two drugs with similar elimination half-lives. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;92(3):358-64.
83. (PDF) Models of memory dysfunction? A comparison of the effects of scopolamine and lorazepam on memory, psychomotor performance and mood [Internet]. ResearchGate. [cité 17 avr 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/21150256_Models_of_memory_dysfunction_A_comparison_of_the_effects_of_scopolamine_and_lorazepam_on_memory_psychomotor_performance_and_mood
84. Tolérance – Dépendance [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/m/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/46-variabilites-pharmacodynamiques/108-tolerance-dependance>
85. Macdonald RL, Kang J-Q, Gallagher MJ. Mutations in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies. *J Physiol*. 1 juin 2010;588(Pt 11):1861-9.
86. Identification of a naturally occurring Pro385-Ser385 substitution in the GABA A receptor $\alpha 6$ subunit gene in alcoholics and healthy volunteers | *Molecular Psychiatry* [Internet]. [cité 20 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/4000706>
87. Aitta-aho T, Vekovischeva OY, Neuvonen PJ, Korpi ER. Reduced benzodiazepine tolerance, but increased flumazenil-precipitated withdrawal in AMPA-receptor GluR-A subunit-deficient mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 1 avr 2009;92(2):283-90.
88. Garcia-Borreguero D, Bronisch T, Apelt S, Yassouridis A, Emrich H. Treatment of benzodiazepine withdrawal symptoms with carbamazepine. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 1 févr 1991;241:145-50.
89. Kaendler S, Volk S, Pflug B. Benzodiazepine withdrawal with carbamazepine. *Der Nervenarzt*. 1 juin 1996;67:381-6.

90. Tyrer P, Rutherford D, Huggett T. Benzodiazepine withdrawal symptoms and Propranolol. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 1 avr 1982;2:152.
91. Oude Voshaar R, Couvée J, Balkom A, Mulder P, Zitman F. Strategies for discontinuing long-term benzodiazepine use - Meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1 oct 2006;189:213-20.
92. Parr JM, Kavanagh DJ, Cahill L, Mitchell G, Young RM. Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2009 [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK77002/>
93. Efficacy of two interventions on the discontinuation of benzodiazepines in long-term users: 36-month follow-up of a cluster randomised trial in primary care | *British Journal of General Practice* [Internet]. [cité 12 mars 2020]. Disponible sur: <https://bjgp.org/content/66/643/e85>
94. Code de déontologie [Internet]. calameo.com. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/0024493953009f087bf17>
95. Code de la santé publique - Article L5125-1-1 A. Code de la santé publique.
96. Code de la santé publique - Article R4235-48. Code de la santé publique.
97. De Matos MG, Calmeiro L, Da Fonseca D. Effet de l'activité physique sur l'anxiété et la dépression. *La Presse Médicale*. mai 2009;38(5):734-9.
98. Relations entre Activité Physique Adaptée et troubles anxieux/ attaque de panique (2/3) [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: [https://www.sfp-apa.fr/actualites/blog-des-commissions-de-specialistes/relations-entre-activite-physique-adaptee-et-troubles-anxieux/-attaque-de-panique-\(2/3\).html](https://www.sfp-apa.fr/actualites/blog-des-commissions-de-specialistes/relations-entre-activite-physique-adaptee-et-troubles-anxieux/-attaque-de-panique-(2/3).html)
99. Méditation définitions [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://pratiquer-la-meditation.com/mediter-definition-larousse-etymologie-wikipedia-bouddhisme/>
100. Psychologies.com. La sophrologie, mode d'emploi [Internet]. 2012 [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.psychologies.com/Therapies/Toutes-les-therapies/Therapies-breves/Articles-et-Dossiers/La-sophrologie-mode-d-emploi>
101. Avensac M. POUR L'OBTENTION DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE. :96.
102. NUT2012SA0103Ra-2.pdf [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2012SA0103Ra-2.pdf>
103. Les 10 bonnes habitudes à adopter - Fondation Sommeil - Troubles du sommeil [Internet]. [cité 5 févr 2020]. Disponible sur: <https://fondationsommeil.com/les-10-bonnes-habitudes-adopter/>
104. Sftg - Has. Prise en charge du patient adulte se plaignant d'insomnie en médecine générale. *Médecine du Sommeil*. déc 2007;4(14):5-27.
105. ROUX D, Sciméca D. Précis de Phyto-Aromathérapie. Alpen Editions 2020; 2019. 143 p.

106. Stange R, Schaper S, Uehleke B, Dienel A, Schlaefke S. Phase II study on the effects of lavender oil (Silexan) in patients with neurasthenia, post-traumatic stress disorders or somatisation disorder. *Focus on Alternative and Complementary Therapies*. 14 juin 2010;12:46-46.
107. Kasper S, Anghelescu I, Dienel A. Efficacy of orally administered Silexan in patients with anxiety-related restlessness and disturbed sleep--A randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. nov 2015;25(11):1960-7.
108. Woelk H, Schläfke S. A multi-center, double-blind, randomised study of the Lavender oil preparation Silexan in comparison to Lorazepam for generalized anxiety disorder. *Phytomedicine : international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 1 déc 2009;17:94-9.
109. Goel N, Kim H, Lao R. An Olfactory Stimulus Modifies Nighttime Sleep in Young Men and Women. *Chronobiology international*. 1 févr 2005;22:889-904.
110. Kasper S, Gastpar M, Müller W, Volz hans-peter, Möller H-J, Schläfke S, et al. Lavender oil preparation Silexan is effective in generalized anxiety disorder - A randomized, double-blind comparison to placebo and paroxetine. *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum (CINP)*. 23 janv 2014;17:1-11.
111. Appleton J. Lavender Oil for Anxiety and Depression. *Natural Medicine Journal*. 1 févr 2012;4.
112. Khosravi M, Khakpour S, Adibi L, Hadipour Jahromy M. A Study of the Effect of Citrus aurantium L. Essential Oil on Anxiety and Its Interaction with GABAergic Pathways in Male Mice. *Journal of Behavioral and Brain Science*. 1 janv 2014;04:470-6.
113. Goes T, Antunes F, Alves P, Teixeira-Silva F. Effect of Sweet Orange Aroma on Experimental Anxiety in Humans. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)*. 31 juill 2012;18:798-804.
114. Faturi C, Leite J, Alves P, Canton A, Teixeira-Silva F. Anxiolytic-like effect of sweet orange aroma in Wistar rats. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*. 1 mars 2010;34:605-9.
115. Chen Y-J, Shih Y, Chang T-M, Wang M-F, Lan S-S, Cheng F-C. Inhalation of neroli essential oil and its anxiolytic effects in animals. 6 févr 2020;
116. Saiyudthong S, Marsden C. Acute Effects of Bergamot Oil on Anxiety-related Behaviour and Corticosterone Level in Rats. *Phytotherapy research : PTR*. 1 juin 2011;25:858-62.
117. (PDF) Evaluation of the Harmonizing Effect of Ylang-Ylang Oil on Humans after Inhalation [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/8408449_Evaluation_of_the_Harmonizing_Effect_of_Ylang-Ylang_Oil_on_Humans_after_Inhalation
118. Hongratanaworakit T, Buchbauer G. Relaxing effect of ylang ylang oil on humans after transdermal absorption. *Phytotherapy research : PTR*. 1 sept 2006;20:758-63.
119. Evaluation of the harmonizing effect of ylang-ylang oil on humans after inhalation. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15303255>

120. Jawna-Zboińska K, Blecharz-Klin K, Joniec-Maciejak I, Wawer A, Pyrzanowska J, Piechal A, et al. *Passiflora incarnata* L. Improves Spatial Memory, Reduces Stress, and Affects Neurotransmission in Rats. *Phytotherapy Research*. 2016;30(5):781-9.
121. Guerrero FA, Medina GM. Effect of a medicinal plant (*Passiflora incarnata* L) on sleep. *Sleep Sci*. 2017;10(3):96-100.
122. A double-blind, placebo-controlled investigation of the effects of *Passiflora incarnata* (passionflower) herbal tea on subjective sleep quality. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21294203>
123. Miyasaka LS, Atallah AN, Soares BGO. *Passiflora* for anxiety disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 janv 2007;(1):CD004518.
124. Appel K, Rose T, Fiebich B, Kammler T, Hoffmann C, Weiss G. Modulation of the γ -aminobutyric acid (GABA) system by *Passiflora incarnata* L. *Phytother Res*. juin 2011;25(6):838-43.
125. Brown E « Walter », Hurd NS, McCall S, Ceremuga TE. Evaluation of the anxiolytic effects of chrysin, a *Passiflora incarnata* extract, in the laboratory rat. *AANA J*. oct 2007;75(5):333-7.
126. Cases J, Ibarra A, Feuillère N, Roller M, Sukkar SG. Pilot trial of *Melissa officinalis* L. leaf extract in the treatment of volunteers suffering from mild-to-moderate anxiety disorders and sleep disturbances. *Med J Nutrition Metab*. déc 2011;4(3):211-8.
127. EUPHYTOSE - EurekaSanté par VIDAL [Internet]. EurekaSanté. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-meuphy01-EUPHYTOSE.html>
128. Bourin M, Bougerol T, Guitton B, Broutin E. A combination of plant extracts in the treatment of outpatients with adjustment disorder with anxious mood: Controlled study versus placebo. *Fundamental & clinical pharmacology*. 1 févr 1997;11:127-32.
129. ct032047.pdf [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032047.pdf>
130. Homeopathic medical practice for anxiety and depression in primary care: the EPI3 cohort study [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4855343/>
131. Boulet J, Loup J-P. Fiches de matière médicale. CEDH; 268 p.
132. Pinto R. Conseils en homéopathie. Pro-Officina. 2009. 250 p.
133. Meta-Analysis: Melatonin for the Treatment of Primary Sleep Disorders [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3656905/>
134. The effectiveness of melatonin for promoting healthy sleep: a rapid evidence assessment of the literature [Internet]. [cité 6 févr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4273450/>
135. Prévention [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_410178/fr/prevention

136. Les 3 niveaux de prévention selon l'OMS [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.celester.org/guide-methodologique-1/definitions/les-3-niveaux-de-prevention-selon-loms>
137. recommandations_bzd_-_version_finale_2008.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/recommandations_bzd_-_version_finale_2008.pdf
138. Qu'est-ce que c'est ? | AFDEM [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://afdem.org/entretienmotivationnel/qu-est-ce-que-c-est/>
139. Suarez M. Motivational Interviewing: Preparing People for Change, 2nd Edition. Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics. oct 2006;27(5):417.
140. Approche centrée sur la personne : principe, pratique - Ooreka [Internet]. Ooreka.fr. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: [//psychotherapie.ooreka.fr/astuce/voir/583063/approche-centree-sur-la-personne](http://psychotherapie.ooreka.fr/astuce/voir/583063/approche-centree-sur-la-personne)
141. L'alliance thérapeutique : historique, recherches et perspectives cliniques | Cairn.info [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cairn.info/revue-perspectives-psy-2010-4-page-317.htm?contenu=article>
142. Gadeau L. Voies de l'alliance thérapeutique. Le Divan familial. 2002;N° 9(2):137-50.
143. Haudiquet X. Le regard positif inconditionnel : comment y parvenir ? Approche Centree sur la Personne Pratique et recherche. 18 juill 2013;n° 17(1):65-78.
144. RDP_2019_3_3081.pdf [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: http://www.societe-francophone-de-tabacologie.org/dl/RDP_2019_3_3081.pdf
145. Paradoxical Theory of Change [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.gestalt.org/arnie.htm>
146. Patterson G, Forgatch M. Therapist Behavior as a Determinant for Client Noncompliance. A Paradox for the Behavior Modifier. Journal of consulting and clinical psychology. 1 janv 1986;53:846-51.
147. François P-H. Fondements sociaux de la pensée et de l'action chez Bandura. Savoirs. 2004;Hors série(5):51-8.
148. docThom. Définition de « Empathie » [Internet]. Dictionnaire médical. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.dictionnaire-medical.fr/definitions/783-empathie/>
149. Simon E. Processus de conceptualisation d'« empathie ». Recherche en soins infirmiers. 2009;N° 98(3):28-31.
150. Les compétences essentielles en EM | AFDEM [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://afdem.org/entretienmotivationnel/qu-est-ce-que-c-est/competences/>
151. Les techniques de communication dans la relation d'aide psychologique. La reformulation (écoute active) - Résilience PSY [Internet]. [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <http://www.resilience-psy.com/spip.php?article379>

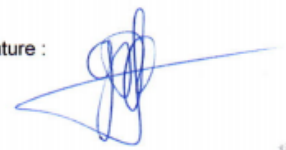
ENGAGEMENT DE NON-PLAGIAT

Je, soussignée TOSTIVIN Gwénaëlle

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (Décret n°92-657 du 13 juillet 1992)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DES DIRECTEURS DE THESE ET DU DOYEN

N° Etudiant : 21304841

Nom et Prénom : TOSTIVIN Gwénaëlle

Sujet : Prévenir et détecter les dépendances aux Benzodiazépines et Apparentés
L'enjeu de l'accompagnement des patients en Officine

Tours, le 28 Janvier 2021

Les Directeurs de Thèse :

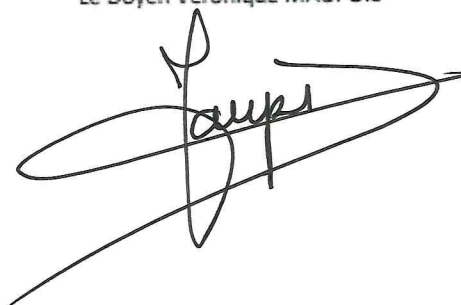
Monsieur Jérôme BACHELLIER

Monsieur Pierre BREDELOUX

 J. Bachelier

Vu et transmis :

Le Doyen Véronique MAUPOIL



Prévenir et détecter les dépendances aux Benzodiazépines et Apparentés
L'enjeu de l'accompagnement des patients en Officine

Nous entendons très fréquemment parler autour de nous de la notion de dépendance et des conséquences néfastes qui y sont liées. Cependant les patients sont très peu au fait du risque de dépendance associé à certains de leurs traitements.

Depuis plusieurs années déjà, nous sommes confrontés en France, à une surconsommation de benzodiazépines et molécules apparentées pouvant aboutir dans certains cas à l'apparition d'une dépendance.

Cette consommation excessive a des répercussions négatives à la fois sur la sphère personnelle et individuelle des patients mais également sur le plan de notre société.

Ainsi, pour améliorer l'usage de ces médicaments, il a été mis en place différentes mesures afin d'impacter de manière favorable cette consommation et ainsi diminuer les risques inhérents à celle-ci.

Les pharmaciens, en tant que professionnels de santé, lien entre les patients et les médecins, se doivent de soutenir et participer à cet effort, en promouvant le bon usage des médicaments. De par leur formation, leur écoute active, leurs compétences et leurs conseils, ils sont à même d'accompagner au mieux nos patients durant leur parcours de soin. Ils doivent collaborer de manière active avec les médecins pour améliorer la prise en charge globale des patients. Leur position de « premier recours » leur permet d'intervenir à tous les niveaux :

- En termes de prévention avant la mise en place d'un traitement : En proposant des conseils et alternatives thérapeutiques, en écoutant le patient, en l'aiguillant dans le système de soin ;
- En termes de prévention et détection au cours d'un traitement : En leur proposant une écoute, des aides et conseils complémentaires aux traitements médicamenteux ;
- En termes d'accompagnement à chaque étape du parcours de soin : En les accompagnant au mieux et de la manière la plus confortable possible.

C'est pourquoi, les pharmaciens doivent saisir leur rôle de professionnel de santé afin d'accompagner au mieux les patients en collaboration avec les médecins sans préjugés et en respectant leur dignité.

Benzodiazépines et apparentés – Dépendance – Evolution de consommation – Enjeux- Accompagnement –
 Aromathérapie – Phytothérapie - Entretien motivationnel – Pratique officinale

JURY

PRÉSIDENT : Madame Véronique MAUPOIL, Professeur et Doyen, UFR Pharmacie - TOURS

MEMBRES : Monsieur Jérôme BACHELLIER, Médecin Psychiatre Addictologue - CHRU Bretonneau - TOURS

Monsieur Pierre BREDELOUX, Maître de Conférence Pharmacologue, UFR Pharmacie - TOURS

Madame Gwennaëlle WITTEVRONGEL, Pharmacien titulaire - SAINT-GAULTIER

Le 25 Mars 2021 – Faculté de Pharmacie de TOURS