



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE
RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année : 2022

Thèse N° : 41

BENZODIAZÉPINE ET ADDICTIONS

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : .../.../....

PAR

Monsieur Amine KHNIJER

Né le 03 Décembre 1997 à Salé

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Benzodiazépine, addiction, dépendance, toxicomanie, réactions paradoxales

Membres du Jury:

MONSIEUR Yassir BOUSSLIMAN

Professeur de Toxicologie.

MADAME Mina AIT EL CADI

Professeur de Toxicologie

Pr. Rachid EL JAUDI

Professeur de Toxicologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de chimie thérapeutique

PRÉSIDENT

RAPPORTEUR

RAPPORTEUR

JUGE

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قَالَ مَوْلَا

لَسْبَحَانَكَ يَا عَلِيمَ لَنَا
إِلَّا مَا عَلِمْتَنَا إِنَّكَ أَنْتَ
الْعَلِيمُ الْعَظِيمُ

صدق الله العظيم

سورة البقرة الآية: ٣٢



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003- 2013 : Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Taoufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général :

Mr. Mohamed KARRA

**1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS
PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité
des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BENRAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Doyen de la FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI MohammedV*

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie

*Enseignant militaire

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHEMEL EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik

Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Acad. Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf

Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie-*Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Directeur Hôp. Des Enfants Rabat
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Dirac Hôp. Univ. Interl (Cheikh Khalifa)*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-Dchargé Af*

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

*Enseignant militaire

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi *

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie

*Enseignant militaire

Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhoussaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid *
 Pr. ICHOU Mohamed *
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine *
 Pr. SIFAT Hassan *
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour *
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar

Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale

*Enseignant militaire

Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Février 2013

Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie-Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique

*Enseignant militaire

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie-Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie-Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENSGHIR Mustapha*	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha*	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique

*Enseignant militaire

Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim*
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua*
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan*
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali*

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed*
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss*
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. MAKRAM Sanaa*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham*
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*

Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Pharmacologie
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie

*Enseignant militaire

Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *

Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

Dermatologie
Rhumatologie

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie Générale
Immunologie

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique

*Enseignant militaire

Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
 Pr. BASSIR RIDA ALLAH
 Pr. BOUATTAR TARIK
 Pr. BOUFETTAL MONSEF
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
 Pr. BOUZELMAT HICHAM*
 Pr. BOUKHRIS JALAL*
 Pr. CHAFRY BOUCHAIB*
 Pr. CHAHDI HAFSA*
 Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
 Pr. DAMIRI AMAL*
 Pr. DOGHMI NAWFAL*
 Pr. EL LALAOUI SIDI-YASSIR
 Pr. EL ANNAZ HICHAM*
 Pr. EL HASSANI MOULAY EL MEHDI*
 Pr. EL HJOUJI ABDERRAHMAN*
 Pr. EL KAOUI HAKIM*
 Pr. EL WALI ABDERRAHMAN*
 Pr. EN-NAFAA ISSAM*
 Pr. HAMAMA JALAL*
 Pr. HEMMAOUI BOUCHAIB*
 Pr. HJIRA NAOUFAL*
 Pr. JIRA MOHAMED*
 Pr. JNIENE ASMAA
 Pr. LARAQUI HICHAM*
 Pr. MAHFOUD TARIK*
 Pr. MEZIANE MOHAMMED*
 Pr. MOUTAKI ALLAH YOUNES*
 Pr. MOUZARI YASSINE*
 Pr. NAOUI HAFIDA*
 Pr. OBTEL MAJDOULINE
 Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
 Pr. SAOUAB RACHIDA*
 Pr. SBITTI YASSIR*
 Pr. ZADDOUG OMAR*
 Pr. ZIDOUH SAAD*

Radiothérapie
 Gynécologie-Obstétrique
 Anatomie
 Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie-Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Traumatologie-Orthopédie
 Anatomie pathologique
 Neuro-chirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-Réanimation
 Pharmacie-Galénique
 Virologie
 Gynécologie-Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine interne
 Physiologie
 Chirurgie-Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie-Orthopédie
 Anesthésie-Réanimation

2 -ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia
 Pr. ALAMI OUHABI Naima
 Pr. ALAOUI KATIM
 Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 Pr. ANSAR M'hammed
 Pr. BARKIYOU Malika

Physiologie
 Biochimie-chimie
 Pharmacologie
 Histologie-Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Histologie-Embryologie

*Enseignant militaire

Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr .BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr .DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr .EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 09/04/2021
KHALED Abdellah
Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR

*Enseignant militaire



DEDICACES



Je dédie cette thèse à.....

A mes très chers parents,

Mr KHNIJER Abdelkrim et Mme Bouhmad Fatima

Tant de phrases, aussi expressives soient-elles, ne peuvent montrer le degré d'amour et d'affection que j'ai pour vous.

Ce travail vous est avant tout dédié, ce qui ne peut qu'exprimer mon respect et la reconnaissance de vos immenses efforts et sacrifices pour mon éducation, mon bonheur et me procurer le meilleur. Merci d'avoir toujours été là pour moi, un grand soutien depuis tout le début de mon cursus.

C'est bien grâce à vous, après Dieu, que je suis arrivé là. J'espère pouvoir vous rendre ne serait-ce qu'un petit peu de ce que vous m'avez procuré.

Qu'ALLAH vous préserve, vous accorde une bonne santé, la paix et une longue vie, et qu'il ne vous déçoive jamais.

Je vous aime



A ma chère sœur KHNIJER Narjis

Une grande pensée à ma petite sœur. Je te remercie pour ton soutien et tes encouragements durant toutes ces années, tu as toujours été la sœur que j'aurais aimé avoir, que Dieu te procure une longue vie pleine de santé, de joie et de succès.

Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.



A ma grande famille

*Merci de croire en moi, pour vos encouragements et motivations
depuis toujours.*

Que Dieu le Tout Puissant vous garde.

A tous mes amis

*Je dédie également ce travail à vous, mes chers amis et collègues,
pharmaciens et étudiants. Toutes ces années auraient pu être bien
plus difficiles sans vos aide et soutien incessants.*

Bon courage à nous tous et que notre amitié soit éternelle.

*Enfin, une grande dédicace a toutes les personnes non citées et qui
savent que je pense à eux et à tous ceux qui ont contribué de près
ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis Merci.*





REMERCIEMENTS



*À notre Maître et Président de thèse
Monsieur le Professeur Yassir BOUSLIMAN
Professeur de Toxicologie*

*Nous vous remercions profondément de nous avoir fait l'honneur
de présider le jury de notre thèse.*

*Vos compétences, vos qualités humaines et la richesse de votre
enseignement n'ont jamais cessé de susciter en nous l'admiration la
plus profonde.*

*Veillez, cher maître, trouver dans ce modeste travail le
témoignage de notre haute considération, notre profonde
reconnaissance et notre sincère respect.*



*À notre Maître et Rapporteur de thèse
Madame le professeur Mina Ait El Cadi
Professeur de Toxicologie*

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail riche d'intérêt et nous guider à chaque étape de sa réalisation avec rigueur et bienveillance.

Nous vous remercions de l'attention que vous avez accordée à ce travail, en nous consacrant avec beaucoup d'amabilité une partie de votre temps précieux. Malgré vos obligations professionnelles, vous étiez toujours disponibles et vous nous avez toujours accueillis avec sympathie, sourire et cordialité.

Nous vous dédions ce travail comme témoignage de notre gratitude et de notre profond respect.



À notre Maître et juge de Thèse
Monsieur le professeur Rachid EL JAOUDI
Professeur de Toxicologie

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger
parmi notre jury de thèse.*

*Votre compétence et vos valeurs humaines vous valent
l'admiration et le respect de tous.*

*Je vous remercie pour votre enseignement et gentillesse, je vous
remercie pour l'intérêt que vous avez abordé à mon travail.*

*Je vous présente à travers ce travail le témoignage de mon énorme
respect et ma gratitude.*



*A notre maître et juge de thèse
Monsieur Jaouad ELHARTI
Professeur de chimie thérapeutique*

*Vous nous avez honorés d'accepter avec grande sympathie de siéger
parmi notre jury de thèse. Votre présence en tant que membre de
jury présente un grand honneur pour nous.*

*Je tiens à vous témoigner de ma plus vive reconnaissance pour
votre rigueur scientifique, la qualité de votre enseignement et votre
exceptionnelle amabilité.*

*Je vous remercie cher professeur pour le temps que vous avez
consacré pour la lecture de ce travail.*



LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les niveaux d'usage de substances psychoactives par sexe à 11, 13 et 16 ans en 2018/2019 dans les pays européens (%).	6
Tableau 2: Comparaison des critères diagnostiques de l'addiction dans DSM IV et DSM 5.[10]	14
Tableau 3: Localisation des récepteurs dopaminergiques.[45].....	31
Tableau 4: Tableau de demi-vies de certains BZD.[70],[71],[72],[73]	40
Tableau 5: Tableau de certains BZDs et leurs métabolites actifs. [76].....	43
Tableau 6: Tableau des doses toxiques des benzodiazépines.[79].....	44
Tableau 7: Données importantes sur la Flumazénil.[87]	48
Tableau 8: Détection des principales BZD par EMIT-d.a.u.[149].....	64
Tableau 9: Méthodes de dépistage et la phase requise :.....	65
Tableau 10: Liste des symptômes les plus souvent rapportés lors du sevrage graduel des BZDs.[180]–[183]	77
Tableau 11: Interventions pendant le sevrage en fonction des signes cliniques.[189]	80
Tableau 12: Les 4 étapes de la désintoxication communautaire des Benzodiazépines.[215] : ...	103

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSSAPS : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMIA : Ascend MultiImmunoassay

ANSM : Agence nationale de sécurité des médicaments

API : alcoolisation ponctuelle importante

ATD : Antidépresseur.

ATV : Aire tegmentale ventrale

BZD : Benzodiazépine.

CEC : Electrochromatographie capillaire

CEDIA : Cloned enzyme donor immunoassay

CEM : Chromatographie électrocinétique micellaire

CIM : Classification internationale des maladies.

COMT : catéchol-O-méthyltransférase

DAT : Dopamine transporter

DSM : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

DT : Dose Toxique

DTS : Détecteur thermoïonique spécifique

EC : Electrophorèse capillaire

ECAB : Echelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines

EMCDDA : European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction

EMIT : Enzyme multiplied immunoassay technic

ESPAD : European School Survey Project on Alcohol and other Drugs

FPIA : Fluorescence polarisation immunoassay

GAD : Generalized anxiety disorder

GLORIA : Gold Labelled Optically-read Rapid immunoassay

HBSC : Health Behaviour in School-Aged Children

ISRS : les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

KIMS : kinetic interaction of microparticles in solution

MAO : monoamine oxydase

MedSPAD : Mediterranean School Survey Project on Alcohol and Other Drugs

NAc : Le noyau accumbens

NET : Norepinephrine transporter

OEDT : Observatoire européen des drogues et des toxicomanies

OMS : Organisation mondiale de la santé

OPPIDUM : Observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur utilisation médicamenteuse

PA : Potentiel d'action

RIA : Radioimmunoassay

SNC : Système nerveux central

SOFRES : Société française d'enquêtes par sondage.

TPB : trouble de la personnalité borderline

UHPLC : Ultra High-Performance Liquid Chromatography

TABLE DES MATIÈRES

I.	Introduction :	1
II.	Partie 1 : Les addictions et leurs mécanismes :	3
A.	Addiction :	4
1.	Généralités sur les addictions :	4
2.	Epidémiologie :	5
3.	Le diagnostic de l'addiction :	11
4.	Clinique de l'usage :	15
5.	La transition de l'usage normal à l'usage addictif :	16
6.	Facteurs de risque :	18
B.	Neurobiologie :	22
1.	GABA :	22
2.	Récepteurs GABA :	22
3.	Système méso-cortico-limbique ou Système récompense :	24
4.	La dopamine, le principal neurotransmetteur du circuit récompense :	28
5.	La sérotonine :	32
III.	Partie 2 : Les benzodiazépines :	34
A.	Généralités :	35
B.	Indications :	35
C.	Mode d'action :	36
D.	Structure Chimique et RSA :	36
E.	Toxicologie des Benzodiazépines :	37
1.	Introduction :	37
2.	Epidémiologie :	38
3.	Toxicocinétique :	39
4.	Doses toxiques :	44
5.	Intoxications aiguës :	45
6.	Traitement :	45

IV.	Partie 3 : Addiction et Benzodiazépines :	49
A.	L'usage des benzodiazépines et le comportement agressif :	50
1.	Typologie des comportements agressifs :	51
2.	Prodromes :	52
3.	Rôle de la personnalité :	53
4.	Rôle de l'âge :	54
5.	Mécanisme des réactions paradoxales :	55
6.	Incidences médico-légales :	58
B.	La clinique en addiction :	59
1.	Consommation chronique :	59
2.	Complications :	62
C.	Toxicologie Médico-légale :	62
1.	Dépistage :	62
2.	Méthode d'identification :	67
3.	Méthode de dosage :	69
D.	Traitement de l'addiction :	74
1.	Sevrage :	74
2.	Psychothérapie de la dépendance aux benzodiazépines :	83
3.	Protocoles de désintoxication des BZDs :	85
E.	Prévention :	88
1.	Prévention primaire :	88
2.	Prévention secondaire :	92
V.	Conclusion.....	95

I. INTRODUCTION

Depuis toujours, les humains ont cherché à accroître leur jouissance et à apaiser leurs angoisses et la consommation de substances psychoactives se faisait à cette fin.

Au cours des dernières décennies, de nombreuses et diverses études ont été réalisées au niveau des différentes disciplines de la recherche, mais ne fournissant pas tous les éléments déterminants de ce comportement pathologique extrêmement délicat que représente la problématique de l'addiction. De nos jours, le terme « addiction » est couramment utilisé. Les addictions, engendrées par l'abus et la dépendance, correspondent à des pratiques de consommation des molécules psychoactives qui imitent les neurotransmetteurs naturels agissant sur des voies spécifiques afin d'atteindre une satisfaction voire une sensation du plaisir. La dépendance désigne une inaptitude à limiter la prise de ces molécules et une exigence liée au comportement. La consommation fréquente des substances psychoactives demeure un enjeu fréquent dans la santé publique, avec des répercussions désastreuses. Il est possible de décrire ces comportements en les présentant selon différents axes : moral, social, juridique ou médical. A son tour, le Maroc a également été exposé à ce mode de consommation qui a été le plus souvent limité, mais qui a considérablement progressé, occupant une importance non pas seulement sur le plan médical mais aussi social. La population est de plus en plus exposée et les difficultés engendrées deviennent de jour en jour plus importantes.

Tout au long de ce mémoire, et en vue de démontrer la relevance de ce dernier, on tentera de remplir les différents objectifs suivants :

- Mettre l'accent sur la transition d'un usage normal vers un usage addictif.
- Approfondir les connaissances relatives au système de récompense et l'action des benzodiazépines.
- La mise en évidence de La réaction paradoxale entraînant un comportement agressif suite à la consommation des benzodiazépines.
- Evoquer les traitements et les méthodes de prévention afin de lutter contre l'addiction des benzodiazépines.

II. PARTIE 1 : LES ADDICTIONS ET LEURS MÉCANISMES :

A. ADDICTION :

1. Généralités sur les addictions :

L'addiction est définie comme : « Un processus par lequel un comportement, pouvant permettre à la fois une production de plaisir et d'écarter ou d'atténuer une sensation de malaise interne, est employé d'une façon caractérisée par l'impossibilité répétée de contrôler ce comportement et sa poursuite en dépit de la connaissance de ses conséquences négatives »[1]

Ce comportement peut être la consommation de substances psychoactives (Benzodiazépines, opioïde, tabac, alcool... etc.). C'est ce qu'on appelle un « trouble lié à l'usage des substances psychoactives ». Mais il existe aussi des « addictions sans substance » ou « addictions comportementales » (Sport, jeu d'argent, shopping, jeu de hasard, écrans, sexe...etc.).

En pratique, on peut diviser les symptômes impliqués dans les maladies addictives en trois catégories :

- Symptômes comportementaux : Ils envahissent progressivement la vie quotidienne du sujet à travers des comportements addictifs et altèrent d'autres rituels de vie. Ces symptômes comprennent une perte progressive du contrôle, une incapacité croissante à arrêter ou à réduire les comportements addictifs et un fort désir « Craving » de faire des comportements addictifs sans arrêt.
- Impacts sociaux et/ou médicaux : l'addiction a un impact durable et significatif sur la vie des sujets. Plusieurs conséquences sociales qu'on peut trouver dans tous les types d'addiction (perte d'emploi, stigmatisation, isolement, marginalisation, séparation, difficultés financières...) aussi que des conséquences médicales qui sont spécifiques au type du trouble, particulièrement quand c'est un trouble causé par l'usage de substances psychoactives. Certes, l'usage à long terme des substances psychoactives va produire ses propres conséquences médicales, mais aussi conduire au processus d'addiction lui-même.

En pratique, plus la perte de contrôle (symptômes comportementaux) est grave, plus les conséquences socio-psychologiques sont importantes.[1]

- Symptômes pharmacologiques spécifiques aux troubles liés à l'usage de substances : une exposition chronique et répétée à des substances psychoactives conduisant à une adaptation progressive du cerveau, entraînant le début d'un processus de tolérance,

l'effet est perdu sous la même dose de la substance, donc la dose doit être augmentée pour obtenir le même effet. Après réduction ou arrêt de l'utilisation de la substance, des symptômes spécifiques à la catégorie pharmacologique de la substance apparaissent.

Ces symptômes ne sont ni systémiques ni nécessaires pour parler d'une dépendance.

Bien que les trois soient liées, ces dimensions cliniques doivent être analysées indépendamment pour bien comprendre les maladies addictives.[2]

2. Epidémiologie :

a) Echelle internationale :

Depuis 25ans, 2 grandes enquêtes sont effectuées auprès les adolescents tous les 4 ans, qui ont pour objet de comparer les usages de drogues psychoactives au niveau international. L'enquête réalisée par l'HBSC (*Health Behaviour in School-Aged Children*) et l'ESPAD (*European School Survey Project on Alcohol and other Drugs*) a été menée sous les auspices de l'OMS et soutenue par l'OEDT (Observatoire européen des drogues et des toxicomanies ou EMCDDA). Les résultats des 2 derniers exercices qui ont été menés en 2018 par HBSC[3] et en 2019 par ESPAD,[4] respectivement auprès de 227 441 et 99 647 étudiants interrogés de 51 pays ou régions du monde, peuvent être résumés dans ce tableau:

Tableau 1: Les niveaux d'usage de substances psychoactives par sexe à 11, 13 et 16 ans en 2018/2019 dans les pays européens (%).

Produit	Usage	Âge (ans)	Ensemble	Garçons	Filles
Tabac	Expérimentation	11	3.4	4.5	2.3
	Expérimentation	13	11	12	10
	Expérimentation	16	41	43	40
	Usage dans le mois		20	20	20
	Usage quotidien (≥ 1 cig. /j)		10	10	10
Cigarette	Expérimentation	16	40	46	34
	Usage dans le mois		14	16	11
Alcool	Expérimentation	11	15	20	11
	Expérimentation	13	34	36	31
	Expérimentation	16	79	79	78
	Usage dans le mois		47	47	46
Alcoolisation ponctuelle (API)	Usage dans le mois	16	34	36	33
Cannabis	Expérimentation	16	16	18	13
	Usage dans le mois		7.1	8.5	5.8
Autres Drogues illicites	Expérimentation	16	4.8	5.4	4.3

b) Maroc :

Au Maroc, la dernière étude épidémiologique transversale a été menée par MedSPAD III (*Mediterranean School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*) en 2017,[5] qui avait pour objectif d'évaluer la prévalence d'usage des substances psychoactives à l'échelle nationale auprès des jeunes scolarisés, soutenue par le Groupe Pompidou, organe du conseil de l'Europe. Cette étude avait un échantillon total de 7025 élèves, composé de 3862 filles (55%) et 3163 garçons (45%), de 12 à 23ans, et les résultats étaient comme suite :

- Pour les **substances psychoactives** : la prévalence de l'usage des psychotropes n'est pas influencée par le sexe. Dans l'ensemble des étudiants interrogés, 328 disent qu'ils ont déjà consommé des psychotropes sans prescription médicale.

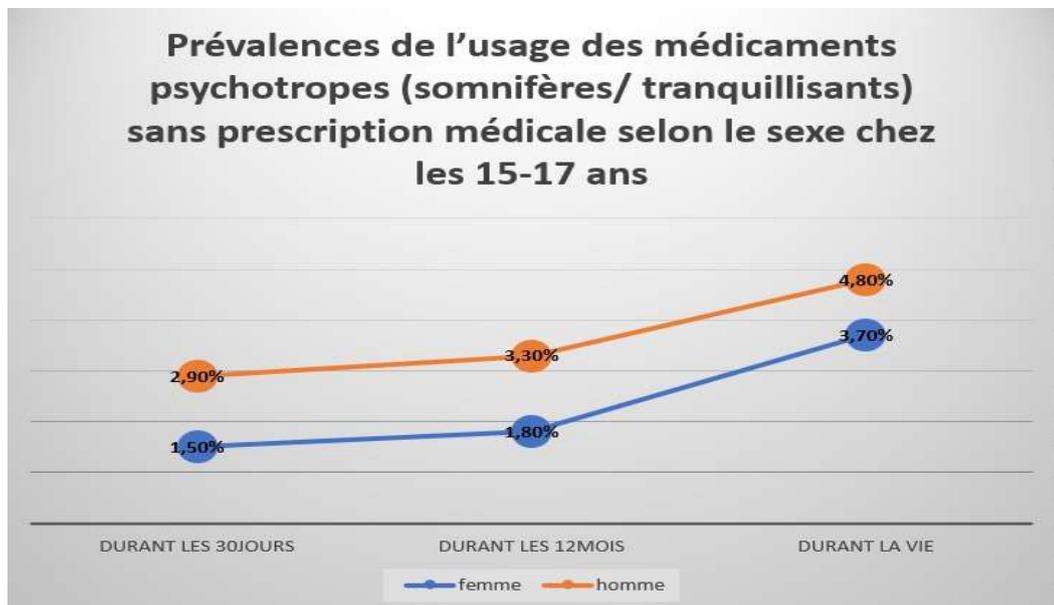


Figure 1: Prévalence d'usage des psychotropes sans prescription selon le sexe (15-17ans)

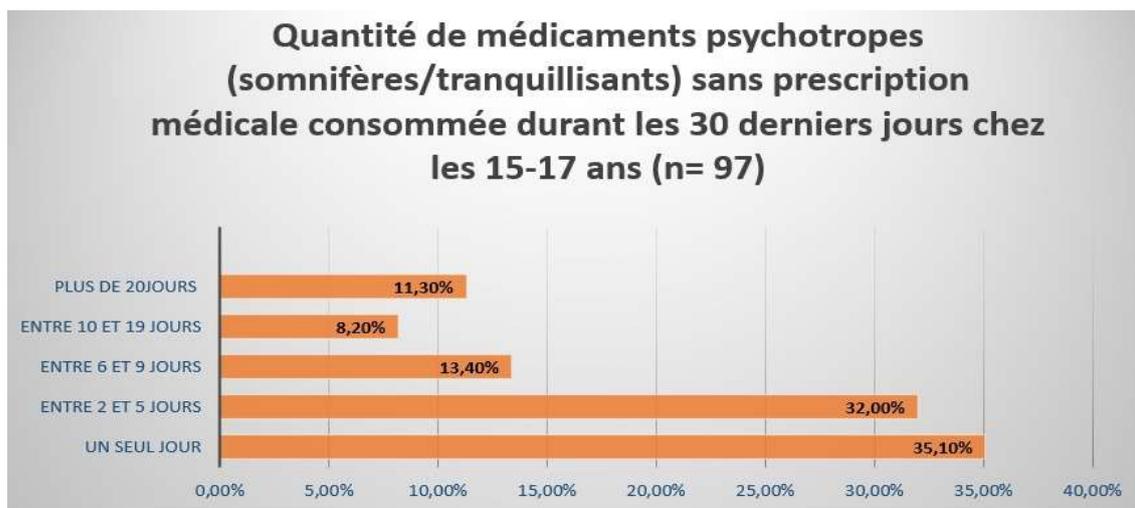


Figure 2: La durée de consommation des psychotropes sans prescription dans les 30j (15-17ans).

- **Le tabac** : la prévalence de consommation diffère significativement entre les filles et les garçons. 1101 élèves (16%) ont affirmé avoir déjà fumé pendant leur vie.

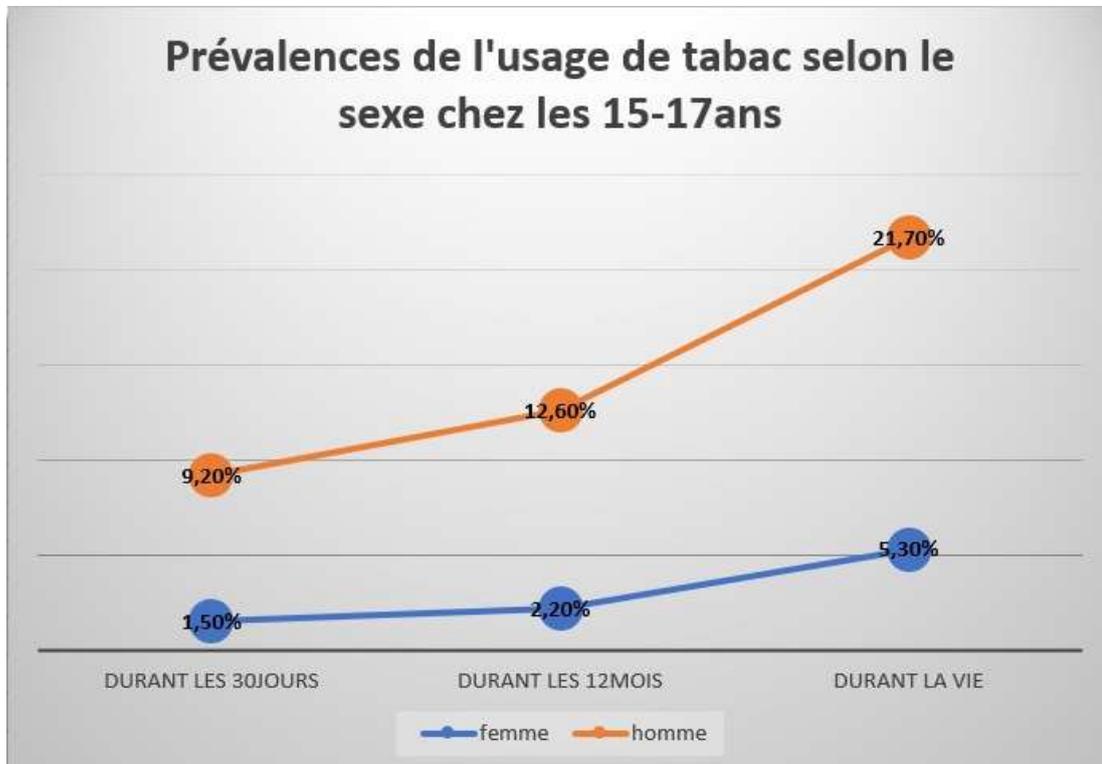


Figure 3: *Prévalence d'usage du tabac selon le sexe (15-17ans)*



Figure 4: *Quantité de cigarettes fumées dans les derniers 30j (15-17ans).*

- Pour l'alcool : les garçons dominent la consommation alcoolique, avec 8% de l'ensemble des étudiants interrogés ont déclaré avoir bu de l'alcool.

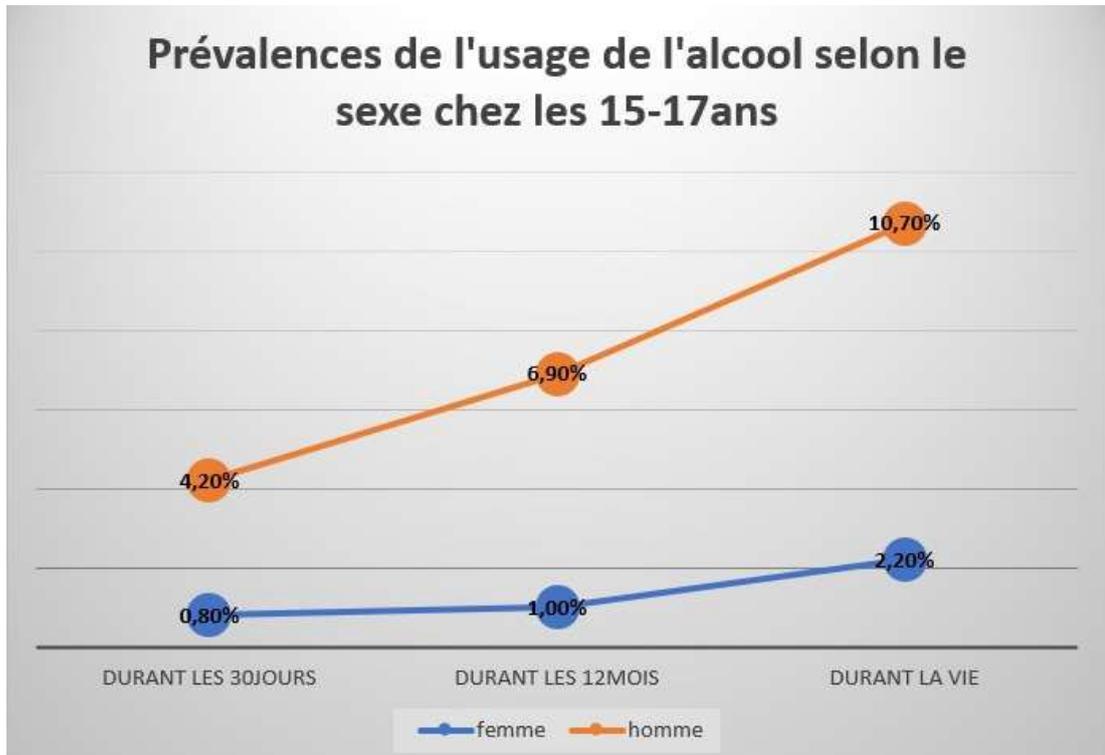


Figure 5: Prévalence d'usage de l'alcool selon le sexe (15-17ans).



Figure 6: Durée de consommation d'alcool dans les derniers 30j (15-17ans).

- Pour le **cannabis** : Il existe un écart important entre les garçons et les filles.
L'ensemble de 624 élèves (9%) ont révélé avoir utilisé le cannabis, au moins 1 fois pendant leur vie.

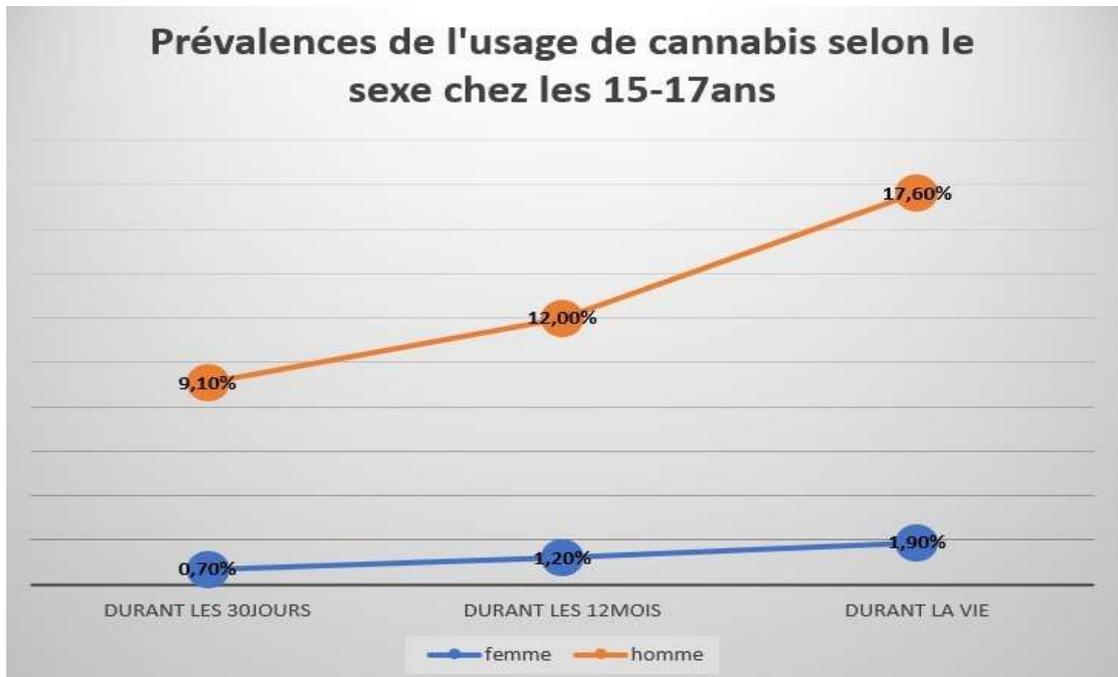


Figure 7: Prévalence d'usage du cannabis selon le sexe (15-17ans).

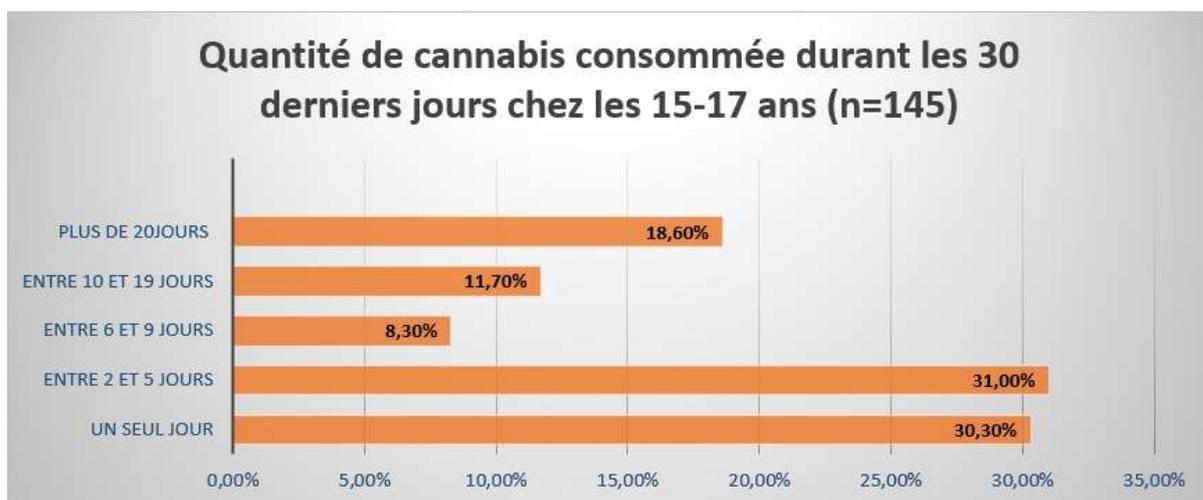


Figure 8: Durée de consommation du cannabis dans les derniers 30j (15-17ans).

3. Le diagnostic de l'addiction :

a) Critères de l'addiction selon Goodman :

- A. Incapacité de résister la tendance à pratiquer ce type de comportement.
- B. Augmentation de la tension juste avant la réalisation du comportement.
- C. Sensation du bien-être ou soulagement tout au long sa durée.
- D. Le sentiment de la faiblesse et perte du contrôle durant le comportement.
- E. Présence de cinq ou plus des huit critères dessous :
 - Toujours faire attention au comportement ou à sa préparation.
 - L'intensité et la durée de l'épisode sont supérieures aux attentes initiales.
 - Plusieurs tentatives afin d'abandonner, réduire ou contrôler le comportement.
 - Passez beaucoup de temps à préparer, poursuivre ou reprendre l'épisode.
 - Des incidents fréquents surviennent lorsque les sujets doivent effectuer des obligations professionnelles, scolaires, universitaires, sociales ou familiales.
 - Des activités professionnelles ou divertissantes majeures sacrifiées à cause du comportement.
 - La poursuite du comportement, même si le sujet sait qu'il cause ou aggrave des problèmes persistants ou récurrents au niveau social, financier, psychique ou psychologique.
 - Tolérance importante : la nécessité d'augmenter la quantité, l'intensité ou la fréquence afin d'obtenir l'effet souhaité, ou de réduire l'effet procuré par un comportement d'intensité similaire.
- F. Tremblements, agitation ou irritabilité si le sujet ne peut pas réaliser comportement.

b) Critères de dépendance de la CIM-10 :

Selon la CIM-10, le syndrome de dépendance comprend une série de phénomènes comportementaux, cognitifs et physiologiques dans lesquels l'usage d'une substance psychoactive spécifique ou d'une classe de substances entraîne une diminution progressive de l'investissement dans d'autres activités. Les caractéristiques du syndrome de dépendance sont des envies (qui sont généralement intenses et parfois compulsives) de boire, de fumer ou de consommer une autre substance psychoactive (comprenant les médicaments avec prescription). Lors des rechutes, c'est-à-dire après une période de privation ou d'abstinence, le rétablissement du syndrome de dépendance peut se faire d'une façon plus rapide qu'initialement. Pour confirmer le diagnostic, il est généralement nécessaire d'avoir au moins trois des manifestations suivantes simultanément au cours de l'année écoulée :

1. Envie forte ou compulsive d'usage de la substance psychoactive.
2. La difficulté à contrôler l'usage de la substance.
3. Le syndrome de sevrage si le sujet diminue ou arrête l'utilisation d'une substance psychoactive, qui se manifeste par la survenue d'un syndrome de sevrage caractéristique de la substance ou la consommation de la substance ou d'une substance apparentée pour calmer ou arrêter les symptômes d'abstinence.
4. Démontrer une tolérance aux effets causés par la substance. Le sujet aura besoin d'augmenter la quantité consommée pour atteindre l'effet souhaité.
5. Abandonner progressivement les autres sources de bonheur et d'intérêt, afin d'utiliser la substance psychoactive et augmenter la durée passée pour l'acquérir, pour sa consommation, ou la récupération de ses effets.
6. Malgré les conséquences apparemment nocives, le sujet continue à consommer la substance. Tout doit être fait pour clarifier si le sujet connaît ou devrait connaître la nature et la gravité des conséquences néfastes.[6]

c) Classification du DSM:

Le Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM), est le texte officiel sur lequel les diagnostics sont basés, contient des critères pour les troubles liés à l'utilisation de substances et d'autres problèmes mentaux. La dernière version du DSM, connue sous le nom de DSM-5, apporte des changements importants à la liste des troubles liés à l'utilisation de substances et aux critères qui doivent être remplis pour les diagnostiquer.[7]

Selon la dernière version DSM 5, l'addiction est une utilisation inadaptée d'une substance qui mène à une altération du fonctionnement, ou à une souffrance, cliniquement marquante, caractérisée par la présence de 2 (ou plus) des manifestations suivantes, à un moment quelconque, d'une période continue de 12 mois :

1. Utilisation dangereuse : Consommation répétée de la substance quand cela peut être dangereux pour lui-même et/ou pour les autres, c'est-à-dire en cas de surdosage, de conduite sous l'influence de la substance ou de perte de connaissance.
2. Problèmes sociaux ou interpersonnels liés à la consommation : Utilisation du produit malgré des problèmes relationnels ou des conflits avec les autres.

3. Rôles principaux négligés : Utilisation répétée du produit conduisant à l'incapacité de remplir des responsabilités au travail, à l'école ou à la maison, en raison de la consommation de substances.

4. Sevrage : apparition des symptômes de sevrage à l'arrêt qui se manifeste comme suivant :

a. syndrome de sevrage du produit caractérisé

b. le produit (ou une substance proche) est pris pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage

5. Tolérance : Développement d'une tolérance à la substance de sorte qu'il faut en utiliser plus pour obtenir le même effet désiré.

6. Utilisation de plus grandes quantités ou pour des périodes prolongées que prévu.

7. Tentatives, Désir et efforts persistants pour contrôler, diminuer ou arrêter l'utilisation, sans succès.

8. Beaucoup de temps passé à obtenir ou utiliser le produit.

9. Problèmes physiques ou psychologiques liés à la consommation : L'utilisation du produit est poursuivie bien que la personne sache avoir des problèmes psychologiques, tels que la dépression ou l'anxiété, ou physiques persistants ou récurrents.

10. Activités abandonnées à la consommation : Des activités sociales ou récréatives sont abandonnées ou réduites pour consommer la substance.

11. Craving ou une envie irrésistible de consommer le produit.[8]

La sévérité de l'addiction est comme suite :

légère en cas de présence de 2-3 symptômes, modérée s'il y'a 4-5 symptômes et sévère au-delà de 6 symptômes.[9]

Tableau 2: Comparaison des critères diagnostiques de l'addiction dans DSM IV et DSM 5.[10]

CRITERES DIAGNOSTIQUES		DSM-IV		DSM-V
		Abus ¹	Dépendance ²	Troubles de l'usage ³
1	Consommation prolongée plus importante que prévue		X	x
2	Désir persistant et efforts infructueux pour réduire ou arrêter la consommation		X	X
3	Temps considérable consacré à chercher la substance, à la consommer, à en boire ou à se remettre de ses effets		X	X
4	Craving ou fort désir de consommation			X
5	Problèmes sociaux/interpersonnels liés à la consommation	X		X
6	Consommation malgré des problèmes interpersonnels ou sociaux, persistants ou récurrents, causés ou exacerbés par ses effets	X		X
7	Nombreuses activités, familiales, sociales, professionnelles ou de loisirs, abandonnées ou réduites à cause de la consommation		X	X
8	Consommation dans des situations à risques (conduite de voiture, manipulation de machines)	X		X
9	Consommation poursuivie malgré la connaissance des problèmes physiques ou physiologiques persistants et récurrents		X	X
10	Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants : - Besoin d'une quantité notablement plus forte pour atteindre l'intoxication ou l'effet désiré - Un effet notablement diminué pour une quantité inchangée		X	X
11	Syndrome de sevrage		X	X
	<i>Problèmes légaux liés à la consommation</i>	X		

1 : Abus (présence d'au moins 1 critère)

2 : Dépendance (présence d'au moins 3 critères)

3 : Troubles de l'usage : (présence 2/3 critères : trouble léger ; 4/5 critères : trouble modéré ; 6 critères ou plus : trouble sévère)

4. Clinique de l'usage :

a) L'usage expérimental:

« L'usage expérimental est un essai ponctuel, l'individu cherchant à explorer lui-même les effets de la substance, à titre de curiosité. C'est une consommation en général unique et sans lendemain. »[11]

b) L'usage occasionnel:

L'usage occasionnel est défini par le recours au produit dans des circonstances particulières, usage convivial.

L'usager cherche une sensation de bien-être, d'apaisement ou de désinhibition.

c) L'usage récréatif :

Certains consommateurs consomment des substances psychoactives à des fins récréatives. La consommation est souvent collective, pendant les loisirs, dont la motivation des consommateurs au premier plan est la recherche du plaisir.

Dans la plupart des cas, les usages pour divertissement n'auront aucun impact sur les activités socioprofessionnelles. Leur but est de rechercher une sensation, la joie, l'appartenance à un groupe, la violation de l'interdit, cérémonie d'initiation.

d) L'usage régulier :

L'utilisation du produit est au moins une fois par semaine. Une utilisation régulière perd généralement sa convivialité. Le produit est utilisé pour lutter contre le chagrin sévère ou pour lutter contre l'anxiété. Ceci peut être une tentative d'automédication.

e) L'usage à risque:

Dans certains environnements ou situations de consommation, même s'il fait manifestement l'objet d'un encadrement social, il peut porter préjudice. L'utilisation dans des situations particulières : risques situationnels (grossesse, jeunesse, conduite d'automobile, etc.). L'utilisation selon certaines modes : risque quantitatif (ivresses, des polytoxicomanies...)[12]

f) L'usage nocif:

La caractéristique de cet usage est que la consommation provoque des dommages évidents sur le plan physique, psychologique et/ou social. A ce stade, l'utilisateur peut ajuster sa consommation en fonction du contexte et cesser de l'utiliser s'il le souhaite, mais il peut aussi

lui être difficile de s'arrêter de pendant plusieurs jours consécutifs. Dans ce type d'utilisation, s'expriment des problèmes ou des conséquences négatives, tels que :

- La complication ou la survenue des difficultés qui peuvent être personnelles, psychologiques, physiques ou sociales, liés à l'impact du produit ou à des péchés répétés ;
- Difficulté, même l'incapacité à respecter des responsabilités majeures professionnelles ou familiales (absence, rejet, difficultés relationnelles etc.)
- Utilisation répétée d'une substance lorsqu'elle peut être physiquement dangereuse, par exemple pendant la conduite.
- Plusieurs problèmes juridiques liés à la consommation de drogues.[11]

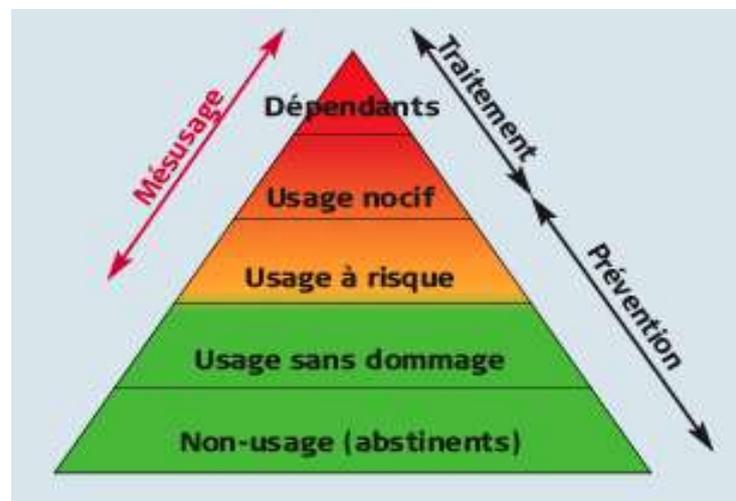


Figure 9: *Pyramide de Skinner.*[13]

La classification du DSM5 définit un trouble lié à l'utilisation de substances ou une consommation problématique si seulement 2/11 critères sont présents sur une période de douze mois [14]. Donc, les utilisateurs des catégories à risque et nocif, peuvent être sujets d'un trouble addictif.

5. La transition de l'usage normal à l'usage addictif :

Selon la théorie générale de Piazza et Deroche-Gamonet,[15] la transition d'un usage normal d'une substance à un usage abusif, « La dépendance », se fait en 3 étapes :

1. **La rencontre avec le produit** : Une étape non pathologique, la consommation sporadique de drogues à des fins **récréatives**, est un processus d'apprentissage médié

par la suractivation des substrats neurobiologiques des récompenses naturelles qui permet à la plupart des individus de percevoir les drogues comme des stimuli hautement gratifiants.

2. **L'usage répété** : L'usage est plus fréquent et intensif, ce qui mène l'organisme à développer une accoutumance à la substance. Cet usage soutenu et progressif de la drogue, se produit chez certains individus vulnérables qui ont un système dopaminergique hyperactif et une fonction du cortex préfrontal altérée. L'usage prolongé de drogues induit l'installation progressive de la **tolérance**, la sensibilisation aux stimuli et un état allostatique qui rend les drogues fortement désirées et nécessaires.

3. **Perte du contrôle** : « la **dépendance** totale », état pathologique alarmant déclenché par une exposition prolongée à la drogue et se caractérise par une perte durable de la plasticité synaptique dans les zones de récompense du cerveau, qui induit une forme de cristallisation comportementale aboutissant à la perte de contrôle de la prise de drogue. Cette dernière devient le centre des préoccupations accompagné avec une altération de la vie sociale de l'individu. La drogue est désormais non seulement désirée et nécessaire, mais aussi pathologiquement regrettée lorsqu'elle est absente.

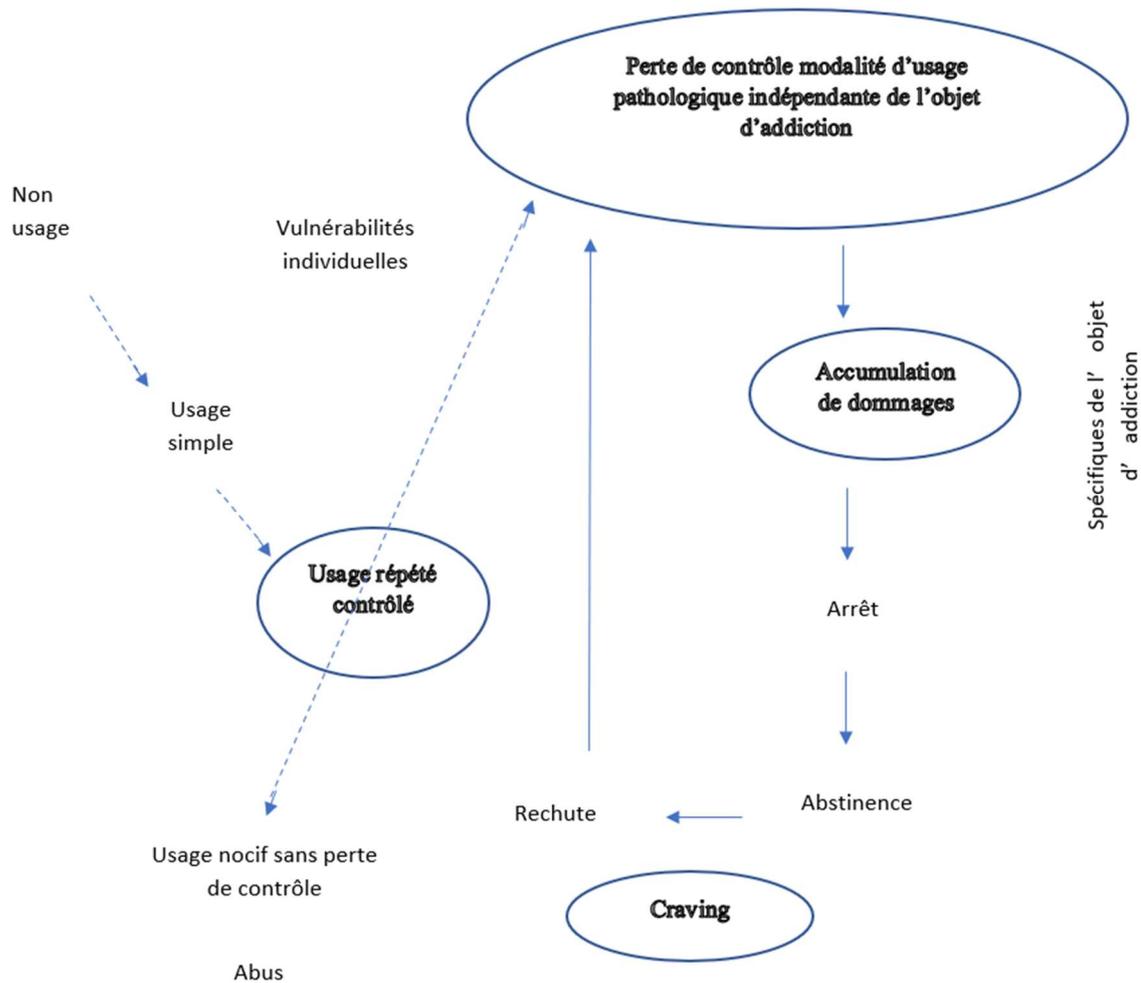


Figure 10 : Installation progressive de l'addiction.[16]

Cette théorie démontre que la toxicomanie est une véritable maladie psychiatrique qui résulte d'une interaction en trois étapes entre des individus vulnérables et la quantité/durée d'exposition à la drogue.

6. Facteurs de risque :

L'addiction ou la toxicomanie est un processus complexe, qui se forme progressivement à travers différents mécanismes de promotion mutuelle. Premièrement, l'addiction est perçue comme le résultat de rencontre entre des personnes vulnérables, des produits addictifs et des environnements spécifiques. La compréhension de ces facteurs de risque est essentielle pour

gérer la dépendance et prendre des mesures préventives. La présence de ces facteurs lors de la consommation de produits addictifs indique fortement le développement d'usages nocifs et de dépendances. Ces trois éléments d'intervention sont donc essentiels pour obtenir les meilleurs prises en charge.

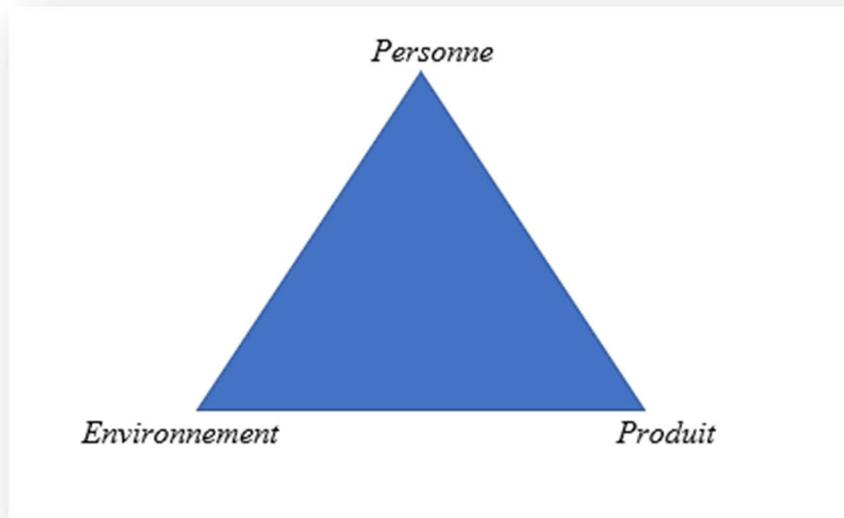


Figure 11: Les facteurs de risques associés à l'addiction.[17]

a) Facteurs liés au produit :

Malgré que tout comportement consacré à la recherche du plaisir et l'activation du circuit de récompense puisse conduire au processus d'addiction, la nature du produit utilisé est toujours d'une grande importance dans l'évolution de l'addiction.

En fait, certains produits sont plus addictifs que d'autres en raison de leurs caractéristiques intrinsèques. La tolérance (la réduction des effets pour la même dose d'un produit) propres à certains produits est une des raisons de l'augmentation de la consommation.

Le pouvoir addictogène est différent pour chaque substance, donc différentes capacités pour engendrer une dépendance.

D'ailleurs, les complications physiques, sociales et psychologiques induites par la consommation du produit vont amener l'utilisateur à reprendre le produit afin de pallier cet

inconfort. Les sensations perçues semblent soulager la douleur, mais elles ne sont pas durables, et le sentiment de satiété n'a jamais été atteint pendant la période de dépendance.[18]

Les caractéristiques chimiques et l'influence cellulaire de la substance sont déterminantes. Concernant le pouvoir addictogène, la fréquence et la durée d'utilisation du produit, quantité absorbée, et mode de consommation de substances. Ajustant la vitesse d'installation et la gravité de la dépendance.[19]

b) Facteurs individuels :

La consommation d'un produit par une personne ne donnera pas une dépendance, quel que soit le statut addictif. Vu que certains sont plus susceptibles de développer une dépendance que d'autres, à cause d'une minable estime de soi, la timidité, spontanéité ou aussi une recherche d'une sensation ... ce qui peut pousser une personne à consommer un produit d'une façon abusive.

La comorbidité psychiatrique, comme des troubles de la personnalité et du comportement, double le risque du développement d'une dépendance, particulièrement chez les adolescents[20]. Ces troubles psychologiques peuvent ainsi faciliter le transfert d'une consommation de vacances au mode de consommation toxicomaniaque ou auto thérapeutique. L'utilisation prématurée augmentera de 50%, l'occurrence d'abus et d'installation d'une dépendance.

Ce facteur reflète aussi la fragilité génétique et familiale autant que l'environnement de la personne. La consommation répétée met également en évidence ce risque. De plus, les comportements de l'adolescence peuvent être facilement ancrés dans le mode de vie et devient alors difficile à changer.

Les effets mentaux des drogues sur les systèmes neurobiologiques en développement sont plus néfastes que chez les sujets adultes.

L'usage auto thérapeutique, utilisé pour rechercher un soulagement des sentiments d'anxiété et du malaise, est un facteur de vulnérabilité psychologique. Ce type de consommation est généralement associé à un usage fréquent et isolé.

En même temps, la recherche des sensations qui ont pour objectif de provoquer des « shoot », une perte de contrôle est aussi un risque de développement d'une dépendance.

Une étude a démontré que 40 % des jeunes adolescents sont des usagers abusifs qui visent simplement la diminution de leurs inquiétudes et de la tension psychique qu'ils ressentent [21]. Enfin, une consommation diversifiée (poly consommation) est également un facteur de risque. La préexistence d'une héritabilité potentielle est encore controversée. [22]

c) Facteurs environnementaux :

En dernier lieu, l'influence de l'environnement joue un rôle très puissant dans la tendance à devenir toxicomane.

On doit bien réaliser que « ce n'est pas le pouvoir addictif d'une substance qui compte, par contre c'est la manière dont le sujet l'utilise pour faire front à ses relations aux autres et son environnement. »[23]

Ils existent plusieurs facteurs environnementaux qui peuvent favoriser, aider à découvrir ou faciliter l'accès à une addiction. Quelques événements comme des problèmes familiaux, des ruptures ou des maltraitances infantiles, ou certaines situations ainsi que l'oisiveté ou le chômage facilite le passage à un usage auto-thérapeutique. L'abandon scolaire à jeune âge est aussi un risque incontournable.

Il y'a d'autres facteurs importants comme la disponibilité d'une substance avec une exposition potentiellement élevée et la facilité d'y accéder, qui n'exige pas autant de vulnérabilité qu'un produit difficile à obtenir.

Sans doute, on ne peut pas négliger le rôle de la famille et des amis dans la prise en charge d'une addiction. Parfois, des parents ou des amis consommateurs peuvent être une raison directe qui mène à l'addiction. Des antécédents familiaux majorent le risque d'évolution d'une addiction.[24]

L'exposition précoce à des substances psychoactives peut également conduire à l'apparition prématurée de dépendance.[25]

Alors l'éducation, la supervision parentale, la qualité des interactions familiales et le choix précautionneux de son entourage peut avoir une influence très importante sur le comportement.[26]

Contrairement à d'autres méthodes d'éducation négligentes, tolérantes et dominantes, il a été démontré que les méthodes d'éducation parentales vigilantes protègent considérablement les jeunes des addictions.

Enfin, L'exposition précoce à certains produits et facteurs environnementaux, peut prendre part dans la modification de l'expression génétique au niveau du phénotype addictif et médier la transmission des caractéristiques comportementales intergénérationnelles.[27]

B. NEUROBIOLOGIE :

1. GABA :

La protéine « GABA », aussi appelée l'acide gamma-aminobutyrique, est un neuromédiateur inhibiteur du SNC produit à partir de l'acide glutamique par l'enzyme « GAD », l'acide glutamique décarboxylase, en présence du cofacteur « phosphate du pyridoxal ». Après la synthèse, Il est stocké au niveau des granules qui se trouvent dans les terminaisons présynaptiques, et par la suite, libéré dans la fente synaptique. Le GABA agit sur le SNC par l'intermédiaire des récepteurs spécifiques de type GABA-A et GABA-B qui sont situés sur la fibre postsynaptique.[28]

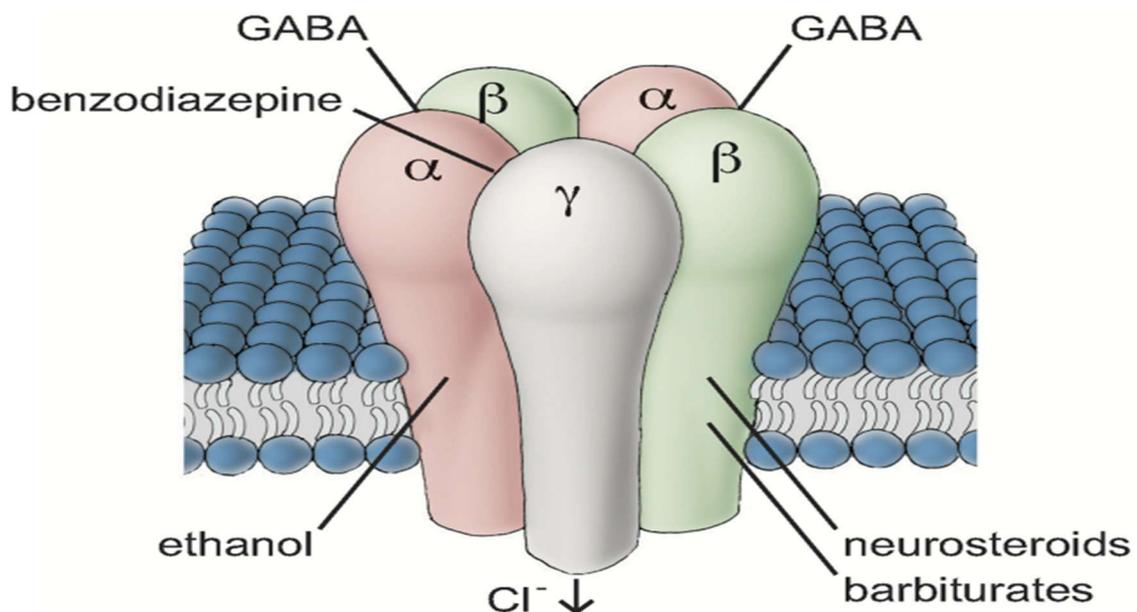


Figure 12: Structure du récepteur GABAA.[29]

2. Récepteurs GABA :

Les récepteurs GABA correspondent à des structures complexes macro-moléculaires comprenant non seulement des sites de liaison au GABA (acide gamma-amino-butérique), mais également d'autres sites de fixation de :

- BZDs

- Barbituriques
- Certains stéroïdes.

Il s'agit d'un récepteur-canal qui est préférentiellement perméable aux ions Cl⁻, accessoirement aux ions Br⁻, dont l'ouverture est commandée directement par le médiateur essentiel GABA. La combinaison de 2 molécules GABA déclenche ainsi son ouverture, suivie de la diffusion d'ions Cl et par conséquent de l'hyperpolarisation cellulaire. Néanmoins, un excès de GABA entraîne la désensibilisation du récepteur. Les récepteurs sont situés à proximité du site de liaison du GABA.[30] Ce sont des récepteurs des benzodiazépines, des barbituriques et de certains stéroïdes, comme l'alloprogestérone (un métabolite de la progestérone). Ces substances ont une action favorisante sur les effets du GABA, mais n'ont aucun effet sans la présence du GABA. Certains agonistes agissent sur d'autres récepteurs et leurs effets sont à l'opposé des récepteurs des benzodiazépines et sont appelés agonistes inverses. Au niveau du système nerveux, l'afflux de chlore dans les cellules provoque une hyperpolarisation de la membrane, inhibant ainsi l'activité neuronale. Une élévation de la fréquence d'ouverture des canaux Cl⁻, favorisant le passage des ions chlorure, aura un effet inhibiteur, tandis que sa baisse aura l'effet inverse. En particulier, les récepteurs GABA_A peuvent être modulés allostériquement par des récepteurs qui favorisent ou inhibent l'action du GABA.[28]

Le récepteur de la BZD a été classé en plusieurs types, en fonction des isoformes de la sous-unité α et des effets cliniques liés à chaque type. Le récepteur BZ1 contient l'isoforme $\alpha 1$. Le récepteur BZ1 est fortement concentré dans le cortex, le thalamus et le cervelet ; il est responsable des effets sédatifs et de l'amnésie antérograde des BZD et de certains des effets anticonvulsifs du diazépam. Soixante pour cent des récepteurs GABA-A contiennent la sous-unité $\alpha 1$. Par conséquent, l'amnésie est un effet secondaire courant de l'utilisation des BZD car la majorité des récepteurs GABA-A contiennent le récepteur BZ1 responsable de l'amnésie. Un facteur important pour prédire le risque d'amnésie est la solubilité lipidique ; plus la solubilité lipidique est importante, plus le risque d'amnésie est élevé. Les BZD à haute solubilité lipidique ont des taux d'absorption plus élevés et un début d'effets cliniques plus rapide que les BZD à faible solubilité lipidique.[31],[32],[33]

Les récepteurs BZ2 contiennent l'isoforme $\alpha 2$ et médient les effets anxiolytiques et, dans une large mesure, les effets myorelaxants des BZD. Les récepteurs de type BZ2 sont

considérablement plus concentrés dans certaines zones telles que le système limbique, les neurones moteurs (motoneurones) et la corne dorsale de la moelle épinière. On pense que les effets anxiolytiques des BZD sont médiés par les récepteurs BZ2 situés dans le système limbique, et que les propriétés myorelaxantes sont médiées par les récepteurs contenant des $\alpha 2$ dans la moelle épinière et les motoneurones. Toutes les BZD n'interagissent pas avec le même type de récepteur BZ ou avec la même affinité pour un récepteur spécifique. Ces différences entre les isoformes de la sous-unité α , l'affinité du type de récepteur BZ et la localisation dans le système nerveux central expliquent les différents effets des diverses BZD.[33],[34]

**(l'Allostérie est un mode de régulation de l'activité enzymatique. Grâce à ce mode, la fixation d'une molécule effectrice (BZD) à un site modifie les conditions de fixation d'une autre molécule (GABA) à un autre site éloigné de la protéine.)[35]*

3. Système méso-cortico-limbique ou Système récompense :

a) Découverte :

James Olds et Peter Milner ont fait accidentellement une remarque surprenante lors une expérience menée sur des souris, en 1954, une réaction particulière d'autostimulation des souris au niveau de l'hypothalamus. Le test était comme suite :

Fournir un courant électrique d'une fréquence et d'intensité appropriées à travers un stimulateur connecté à une électrode, cette dernière étant fixée au niveau de l'hypothalamus. Pour ce faire, la souris active le stimulateur en appuyant sur un levier qui ressemblait à celui qui fournit l'eau et les aliments. La souris l'activait par la suite en continu, manifestant une certaine forme de plaisir. Au contraire, les stimuli au niveau de la partie médiane engendraient des réponses inverses, décrivant donc le concept de dualité de territoire et de fonction, ou le plaisir vs déplaisir. Cette recherche compulsive de stimulus s'implante rapidement lorsque le stimulus est délivré et s'arrête brusquement lorsque le stimulus est arrêté.[36]

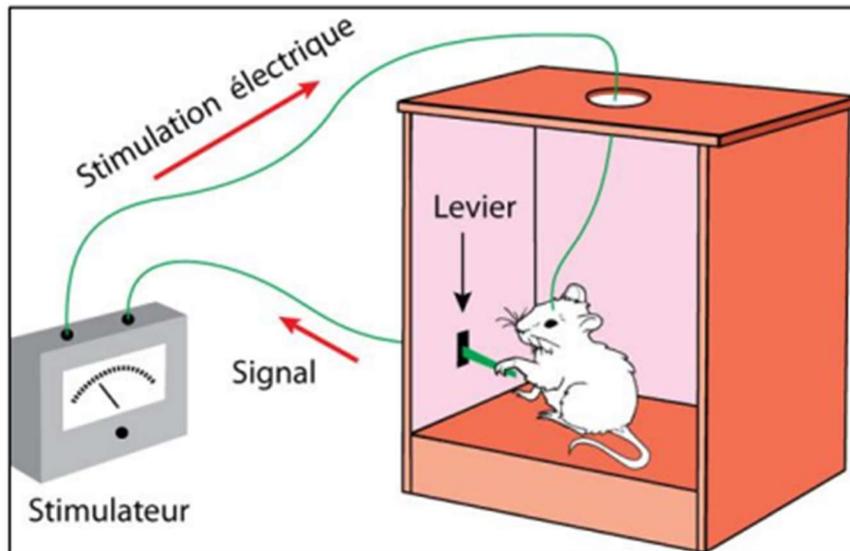


Figure 13: Mécanisme de l'autostimulation.[37]

C'est ainsi qu'a été découvert le système limbique, qui constitue en communiquant avec diverses autres entités le système méso-cortex-limbique, le « circuit de la récompense ». Le principe de fonctionnement de ce circuit est de localiser la valeur positive ou négative d'un objet ou d'une situation, la mémoriser en tant que signal d'apprentissage, ce qui amènera le sujet à répéter son comportement.

Ce système se compose principalement de 4 régions cérébrales, correspondant aux 4 centres des émotions :

- L'hypothalamus latéral.
- L'ATV (aire tegmentale ventrale).
- L'amygdale.
- Le cortex cingulaire antérieur.

Le système comporte aussi de :

- Le cortex préfrontal (qui participe dans la prise de décision, le jugement et la motivation).
- Le septum.
- Le noyau accumbens (NAc).
- L'hippocampe (préserve les sentiments plaisants et les éléments associés).[38]

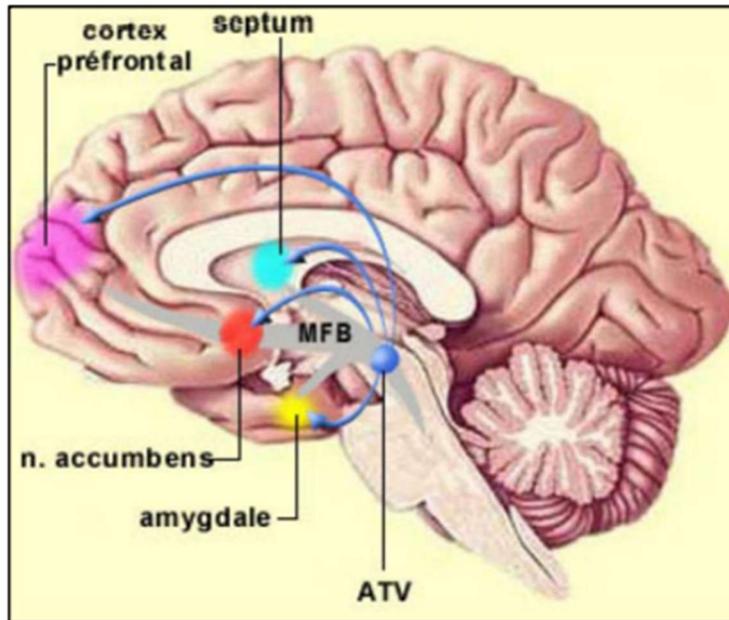


Figure 14: Composants du circuit récompense.[39]

b) Drogues et système récompense :

Des médicaments peuvent activer ce système et le détourner artificiellement. L'effet de certaines substances sur les régions cérébrales reliées à la voie ATV-NAc peut aussi interférer dans leur effet fortifiant positif. Par conséquent, ils activent l'ATV qui se situe au niveau du striatum ventrale au coeur du cerveau. L'ATV reçoit des informations sur la satisfaction des besoins de base. D'ici, les informations sont communiquées au noyau accumbens (NAc située dans une position stratégique pour la conversion des émotions en actions) via le neurotransmetteur chimique " la dopamine", l'augmentation de ce dernier dans la NAc renforce positivement le comportement. Les neurones du NAc, qui sont essentiellement des neurones GABAergiques, envoient des projections vers la substance noire et le "globus pallidus" ventral. Ce dernier est connecté au thalamus, au striatum dorsal et au cortex préfrontal. Ces régions sont responsables du choix des actions à commencer et exécuter.[40]

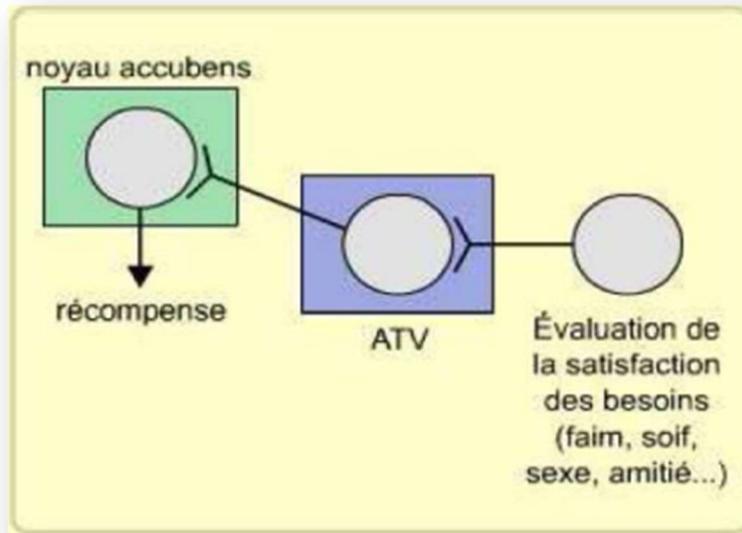


Figure 15: l'organisation du système de la récompense.[39]

c) Drogues et voies dopaminergique :

Les récepteurs morphiniques μ , sont principalement liés aux maladies addictives et sont localisés au niveau des interneurones GABAergiques de l'aire tegmentale ventrale. Dans des circonstances physiologiques, ces interneurones GABAergiques ont une action inhibitrice sur les neurones dopaminergiques projetant vers le noyau accumbens. Par conséquent, l'action des interneurones GABAergiques est inhibée par l'activation des récepteurs μ , ce qui conduit à la suppression de leur action inhibitrice sur les neurones dopaminergiques, ce qui conduit à un excès de la dopamine au niveau de la NAc. L'activation excessive de NAc aura un effet de renforcement positif du comportement addictif. La drogue peut particulièrement agir sur le même récepteur que le neurotransmetteur. Différentes substances psychoactives agissent de différentes manières, mais elles visent toutes à augmenter le flux de dopamine dans le système méso-cortex-limbique.

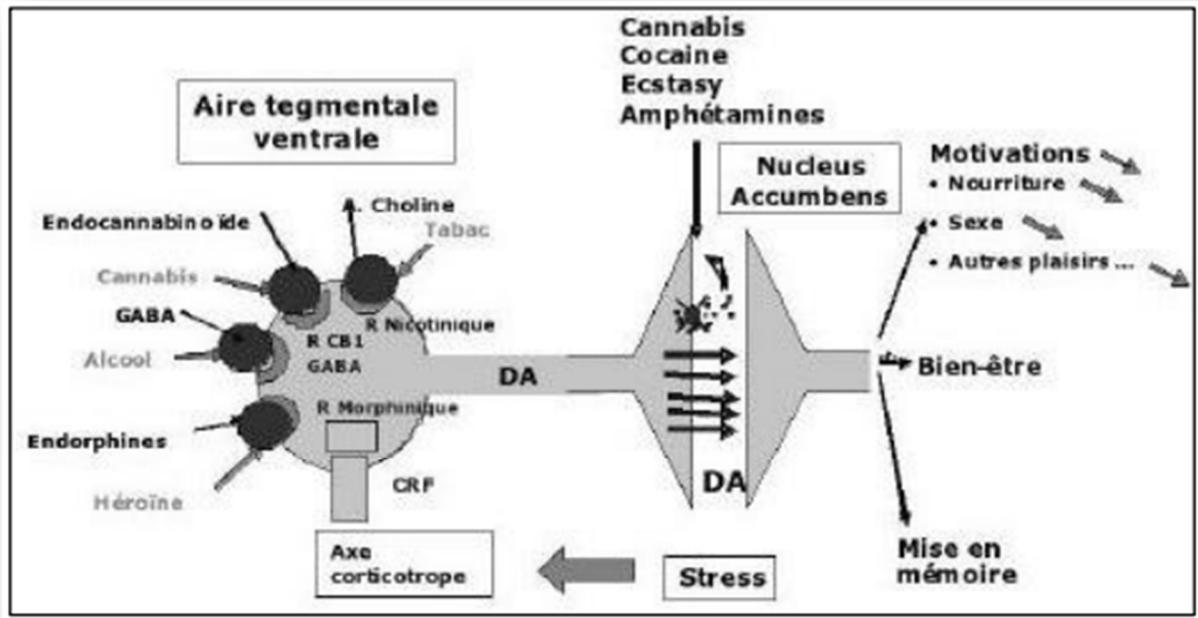


Figure 16: l'influence des drogues sur la synapse dopaminergique.[41]

4. La dopamine, le principal neurotransmetteur du circuit récompense :

a) Synthèse de la dopamine :

La dopamine, aussi appelée "l'hormone du bonheur", est l'un de nombreux neurotransmetteurs, qui sont des molécules biochimiques qui servent à transmettre les informations au niveau du système nerveux, appartient au groupe des catécholamines, et le produit d'une hydroxylation de la tyrosine par l'enzyme « Tyrosine-3-hydroxylase » en DOPA qui, à son tour, sera Décarboxylée en Dopamine sous l'action de la « DOPA-décarboxylase ».

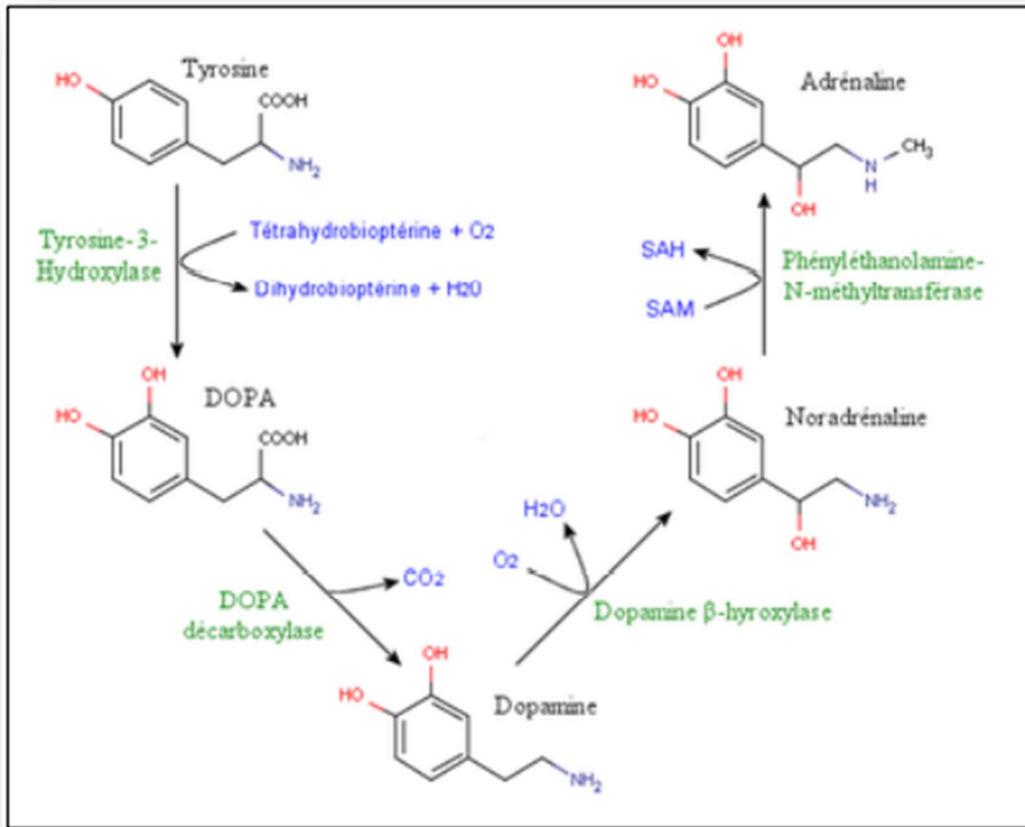


Figure 17: La synthèse de la dopamine.[42]

b) Synapse dopaminergique :

Après sa synthèse, la dopamine est ensuite stockée dans des vésicules au niveau des terminaisons neuronales. Lorsque le PA (potentiel d'action) arrive, il provoque l'exocytose de ces vésicules, qui libèrent par la suite les molécules de dopamine au niveau du synapse, qui peut se lier aux récepteurs dopaminergiques sélectifs post-synaptiques, sinon jusqu'à 80% de la dopamine est ensuite recapturée par les neurones dopaminergiques, grâce aux transporteurs sélectifs appelés "DAT" (*Dopamine transporter*).

Au niveau du cortex préfrontal, la recapture de la dopamine est assurée par le transporteur noradrénergique dénommé "NET".

La monoamine oxydase "MAO" et la catéchol-O-méthyltransférase "COMT" sont deux enzymes qui interviennent dans le processus de dégradation de la dopamine et de certaines catécholamines au niveau des terminaisons neuronales.[43]

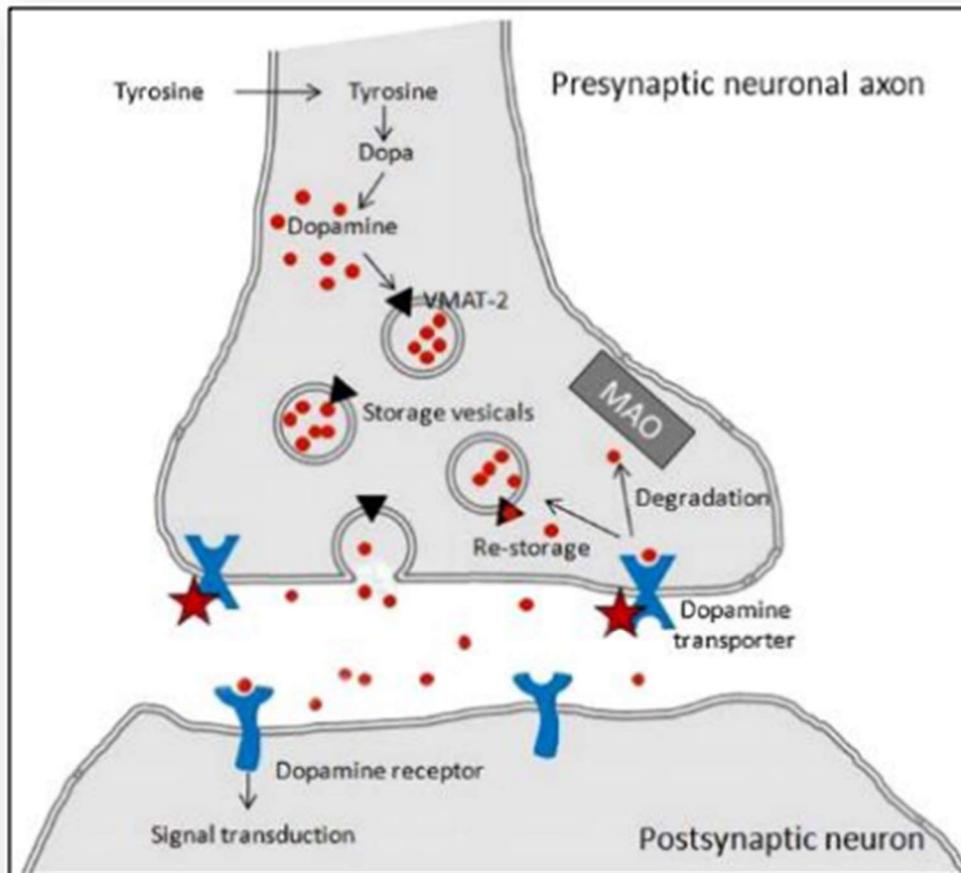


Figure 18: Synapse dopaminergique.[44]

c) Récepteurs dopaminergiques :

Tableau 3: Localisation des récepteurs dopaminergiques.[45]

	Famille de type D1		Famille de type D2		
	D ₁	D ₅	D ₂	D ₃	D ₄
Protéines G	G _s	G _s	G _i	G _i	G _i
Localisation centrale	Striatum, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	Hippocampe, hypothalamus	Striatum, substance noire, NAc, tubercules olfactifs, cortex	Tubercules olfactifs, NAc	Amygdale, cortex, hippocampe
Localisation périphérique	Artères, rein, tractus digestif	Artères, rein, tractus digestif	Artères, rein, tractus digestif	Rein, area postrema	Rein, cœur

d) Dopamine et addiction :

La dopamine influence directement le comportement et joue un rôle majeur dans les addictions, l'amour et le plaisir sexuel, étant le principal neurotransmetteur agissant sur le système de la récompense, qui se libère par les neurones dopaminergiques dans les fentes synaptiques, pendant des pratiques qu'on associe au plaisir. Par conséquent, Les drogues engendrent une sensation de plaisir qui conduit à l'addiction chez les toxicomanes.[46]

La dopamine est en effet le principal et le neuromédiateur clé du circuit de la récompense, que ce soit une satisfaction naturelle ou une drogue qui en stimule la libération.[47]

5. La sérotonine :

a) Synthèse :

La sérotonine aussi appelée 5-HT (5-hydroxytryptamine) est un neuromodulateur qui s'implique dans nombreuses fonctions tels que la régulation du comportement, de l'humeur, la dépression, le rythme veille/Sommeil, la thermorégulation... On le retrouve principalement, plus ou moins 80 % dans la muqueuse gastro-intestinale, ainsi que dans les plaquettes et le SNC (1 %). Ce dernier est le lieu de synthèse de cette monoamine, plus spécifiquement dans le corps cellulaire des neurones sérotoninergiques 5-HT et à partir de l'acide aminé Tryptophane.[48]

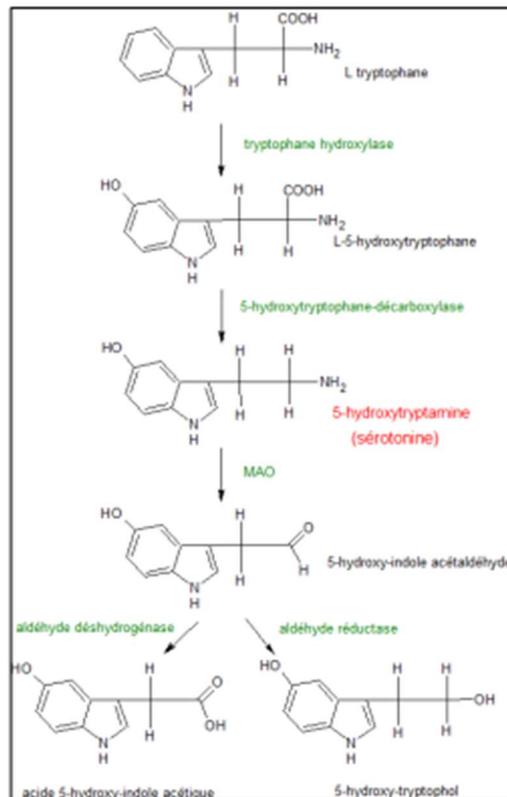


Figure 19: Synthèse de la sérotonine.[49]

b) La sérotonine dans l'addiction :

Contrairement à la dopamine, dont l'augmentation brutale pousse vers la compulsion, la sérotonine agit comme un frein du système de la récompense déclenché par la dopamine, particulièrement en cas d'usage de la cocaïne.[50] À l'instar du stress chronique, la surconsommation de drogues peut aboutir à une limitation du fonctionnement du système sérotoninergique, impliqué dans la manifestation de la dépression et le « Craving ».[51]

Plusieurs drogues, ainsi que le cannabis, la cocaïne et l'héroïne, affectent le système sérotoninergique. Des recherches sur les différents récepteurs impliqués dans le mécanisme d'addiction ont indiqué que chez des souris mutantes dépourvues de récepteurs dopaminergiques et sérotoninergiques, l'effet appétissant de la cocaïne à l'origine de la dépendance est totalement perdu, pendant que quand seuls les récepteurs de la dopamine sont inactivés, l'effet appétissant était préservé. La sérotonine tient un rôle important dans la capacité à supprimer le Craving. De plus, par rapport à la cocaïne, la capacité de la dopamine à bloquer la recapture de la sérotonine est trois fois plus faible, entraînant une augmentation du neuromédiateur au niveau de la fente synaptique, accroissant ainsi son activité.[52]

Cependant, contrairement à cela, l'abus chronique et à long terme de drogues peut causer une hyper sensibilisation des récepteurs sérotoninergiques, conduisant au développement d'une rétro inhibition favorisant la recapture des neuromédiateurs, ce qui engendre une diminution significative du tonus sérotoninergique. Cette réduction augmente ainsi le comportement impulsif et le désir de la consommation de drogue également chez les humains que chez les souris.[53] Cette diminution du tonus sérotoninergique se manifeste chez les patients déprimés, ce qui explique le traitement par les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, appelés ISRS. En revanche, l'administration de l'acide aminé tryptophane ou d'ISRS chez la souris a abaissé la consommation de drogues.[54], [55] De nombreuses expérimentations cliniques menées auprès des personnes dépendantes à la cocaïne, ont démontré que la fluoxétine et la sertraline, des psychotropes inhibiteurs de la recapture de 5-HT, réduisent le besoin et la consommation, et traitent avec succès l'abus de la cocaïne, mais leur efficacité à long terme nécessite encore plus de recherches.[56]

III. PARTIE 2 : LES BENZODIAZÉPINES :

A. GENERALITES :

Les Benzodiazépines sont une classe pharmaceutique psychoactive, prescrites le plus souvent dans le traitement des états anxieux et les insomnies, qui ont des propriétés psychotropes, donc agissent au niveau du Système nerveux central (SNC) par fixation sur les récepteurs spécifiques centraux GABA-A.[28]

Les BZD étaient largement utilisées, après la mise sur le marché été en 1960, dans le traitement de l'épilepsie, l'insomnie, l'anxiété et même dans le sevrage alcoolique même si elles provoquaient plusieurs effets nocifs et la menace de la pharmacodépendance.[57]

Il s'est avéré que leur efficacité était limitée et qu'elles conduisaient à une dépendance. Ce qui a entraîné un changement dans les recommandations après 1990, la prescription des BZD est devenue à doses modérées pour une durée Courte, mais les BZDs restent toujours parmi les médicaments les plus prescrits mondialement.[58]

Les BZD ont 5 propriétés fondamentales :

- 1) Anxiolytiques (t $\frac{1}{2}$ Long)
- 2) Hypnotiques (t $\frac{1}{2}$ Court)
- 3) Amnésiantes
- 4) Myorelaxantes
- 5) Anticonvulsivantes

Propriétés physicochimiques :

- Bases faibles
- Chlordiazépoxyde et midazolam : bases un peu plus fortes
- Solubles dans l'éthanol, éther et le chloroforme.

B. INDICATIONS :

Les BZDs peuvent être indiquées dans :

La psychiatrie : pour traiter les symptômes d'anxiété sévère, traiter et prévenir le délire du sevrage alcoolique ou comme complément des antidépresseurs.

Neurologie : dans certains cas d'épilepsie (Diazépam, Clobazam et clonazépam).

Anesthésiologie : Par VO ou IV.

Peuvent être aussi prescrites en cas de **psychose aiguë** avec agressivité, ou en cas de **désintoxication à l'alcool**. [59]

C. MODE D'ACTION :

Les benzodiazépines se lient spécifiquement aux sous-unités α sur les récepteurs type GABAA, entraînant un changement conformationnel facilitant la fixation du GABA (modulation allostérique ou démasquage du récepteur) sur la sous-unité β , ce qui augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore. L'entrée du Cl^- cause une hyperpolarisation cellulaire qui conduit à un PPSI (potentiel post-synaptique inhibiteur). Entraînent une baisse de l'excitation neuronale.[60]

L'action des BZD est indirecte, ces derniers augmentent seulement l'affinité de l'acide gamma amino butyrique pour le récepteur GABA, en effet, la potentialisation de son effet inhibiteur, ce qui explique l'absence d'effet GABAergique en cas de carence en GABA.[28]

D. STRUCTURE CHIMIQUE ET RSA :

La structure cyclique du noyau est le squelette le plus fréquent : **Benzodiazépine**.

- « Benzo- » : Benzène.
- « -Diaz- » : 2 Azotes.
- « -Ep- » : Cycle (7 sommets).
- « -Ine- » : Au maximum insaturé.[61]

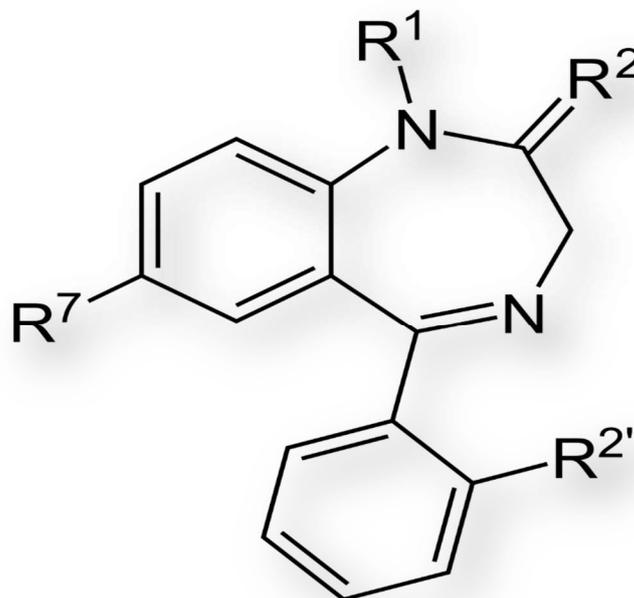


Figure 20: Structure générale des Benzodiazépines.[62]

RSA (relation structure activité) :

La majorité sont des benzodiazépines 1-4, cependant il y'a des analogues 1-5 et 2-3. La plupart sont des lactames 1-2.

- Méthylation en 1 : Augmente la puissance d'action mais n'est pas obligatoire.
- Substitution en 3 :
 - Groupement Hydroxyle qui a une demi-vie courte, car l'hydrosolubilité entraîne une élimination vite.
 - Groupement Carboxylate qui entraîne la formation d'un sel ainsi une augmentation de la solubilité.
- Substitution en 7 : Un groupement électroattracteur en position 7 est le plus favorable pour une activité anxiolytique ou hypnotique.
- En position 7 : Action hypnotique NO₂ > Action anxiolytique Br > Action Anxiolytique Cl.
- Substitution en R2' : par des halogènes qui augmentent l'activité, F > Cl > pas de substitution (BZD anxiolytiques).[61]

Une modification au niveau de la structure chimique nous permet de modifier les paramètres pharmacocinétiques.

E. TOXICOLOGIE DES BENZODIAZEPINES :

1. Introduction :

Les benzodiazépines sont des médicaments psychoactifs anxiolytiques. Pendant les années 50, Le « chlordiazépoxyde » (Librium®) était la première molécule découverte accidentellement par L. Sternbach, qui a été commercialisé par la suite en 1961 par Hoffman La Roche, relayée par la Benzodiazépine « Diazépam » (Valium®) en 1963, pour devenir les médicaments les plus prescrits en 1977. Due au potentiel du pharmacodépendance des Benzodiazépines, ces derniers sont devenus par la suite l'une des causes très fréquentes d'intoxication, représentant environ 70% des intoxications médicamenteuses volontaires.[63]

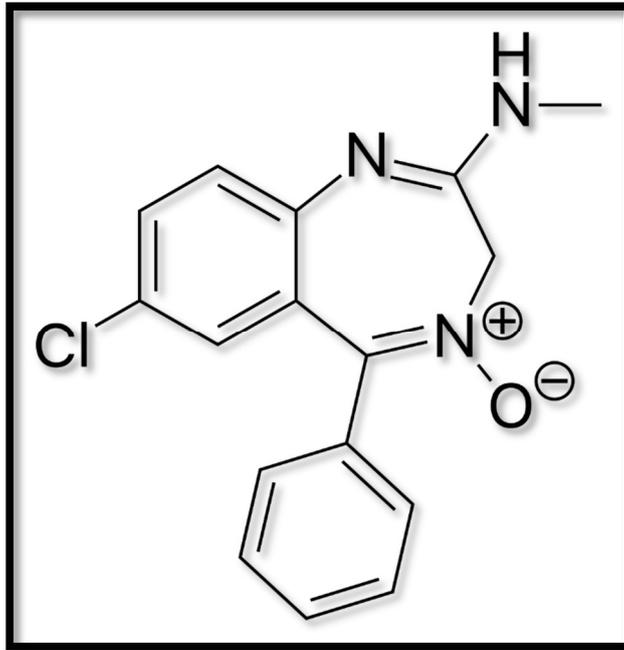


Figure 21: chlordiazépoxide.[64]

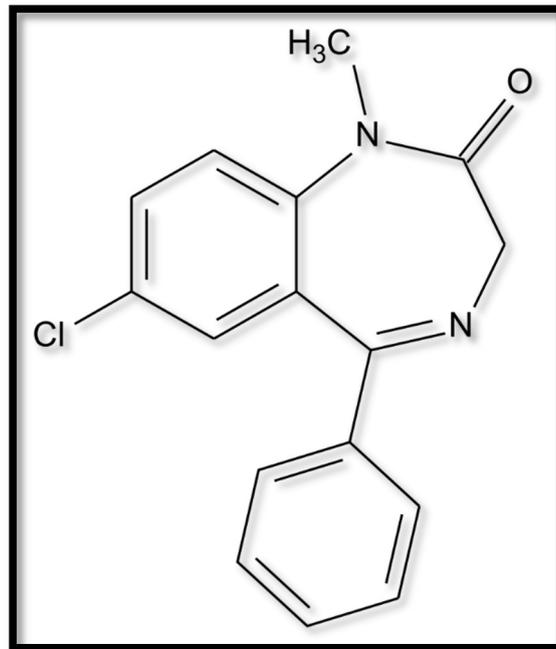


Figure 22: Diazépam.[65]

2. Epidémiologie :

Au Maroc, L'intoxication par les benzodiazépines est la première cause d'intoxication par les psychotropes, qui représente 61.8 %.

Le développement d'une stupeur ou d'un coma peut survenir aux stades graves de l'intoxication. Les benzodiazépines entraînent rarement la mort lorsqu'elles sont ingérées seules ; une dose létale n'a été établie pour aucune des benzodiazépines.[66], [67] Les quelques décès qui sont survenus impliquaient des benzodiazépines à action brève et très puissantes comme l'alprazolam ou le triazolam, ou l'administration de benzodiazépines par voie intraveineuse.[66] Rarement, des patients ont été simultanément intoxiqués et en sevrage. Cet état est le plus souvent observé à la suite d'une utilisation quotidienne chronique de très fortes doses de benzodiazépines. La gestion de cette condition est complexe et doit être réalisée dans un environnement hospitalier.

Les benzodiazépines ne semblent pas causer de dommages aux systèmes organiques périphériques, que ce soit lors d'une utilisation à long terme ou d'un surdosage aigu.[66]

Les BZDs plafonnent en ce qui concerne la dépression respiratoire et, en général, les doses croissantes se stabilisent à un niveau non létal. Cependant, dans de rares cas, une dépression respiratoire est possible lors de l'utilisation de benzodiazépines, notamment chez les patients souffrant d'une grave maladie pulmonaire obstructive chronique.[68] De plus, chez les patients souffrant d'une grave altération de la fonction hépatique, les benzodiazépines dont le métabolisme est assuré par le foie peuvent s'accumuler et devenir toxiques. En dépit de leur caractère non nocif en cas de surdosage en monothérapie, les BZDs sont susceptibles d'être létales en cas de surdosage mixte,[67] surtout si on les associe à des bloqueurs neuronaux, notamment l'alcool, les opiacés et les tranquillisants majeurs.

Le traitement est souvent symptomatique, mais parfois spécifique.

3. Toxicocinétique :

a) L'absorption :

Les BZD sont rapidement absorbées par le tube digestif, presque toujours complètement, le pic plasmatique est atteint pour les doses thérapeutiques dans les 0.5 à 4 heures, même plus tard lorsque de fortes doses sont ingérées.

Après administration intraveineuse, les BZD se distribuent rapidement dans le cerveau et le système nerveux central. L'activité des BZD prend fin par une redistribution similaire à celle des barbituriques liposolubles. Après une injection intramusculaire, l'absorption du diazépam

ou du chlordiazépoxyde est lente et erratique, alors que l'absorption du lorazépam ou du midazolam administrés par voie intramusculaire semble être rapide et complète.[69]

Le lorazépam est bien absorbé après une administration sublinguale, atteignant des niveaux maximaux en 60 minutes.

La demi-vie et la durée d'action varient selon le produit :

Tableau 4: Tableau de demi-vies de certains BZD.[70],[71],[72],[73]

Molécules	Pic plasmatique	Tmax (h)	Demi-vie (h)
Alprazolam	Rapide	1 - 2	10 - 20
Bromazépam	Moyen	1 - 3	20 - 40
Clobazam	Rapide	1 - 3	36 - 82
Clonazépam	Moyen	1 - 4	20 - 50
Clorazépate	Rapide	1	30 - 150
Diazépam	Rapide	0.5 – 1.5	36 - 200
Loprazolam	Rapide	0.5 - 4	9 - 20
Lorazépam	Rapide	2 - 4	9.5 - 20
Midazolam	Rapide	0.5 - 1	1.5 – 2.5
Nordazépam	Moyen	1.5	30 - 150
Oxazépam	Normal	3 - 4	4 - 11
Prazépam	Lent	2 - 6	36 - 200
Témazépam	Rapide	0.5 - 3	4 - 10

b) Distribution :

Les BZD et leurs métabolites ont une liaison aux protéines très importante de l'ordre de 90%, principalement sur l'albumine, ce qui diminue l'excrétion et donc augmente la durée d'action. Ils sont largement distribués dans l'organisme avec un volume de distribution 1 l/kg due à leur liposolubilité très élevée, et s'accumulent préférentiellement dans les zones riches en lipides telles que le système nerveux central et le tissu adipeux. Comme mentionné précédemment, les agents les plus lipophiles ont généralement les taux d'absorption les plus élevés et l'apparition la plus rapide des effets cliniques. [74]

c) Métabolisme :

Ces médicaments sont éliminés par métabolisme exclusivement hépatique. La plupart des BZD sont métabolisées par oxydation par les enzymes du cytochrome P450 (phase I), conjuguées au glucuronide (phase II) et excrétées presque entièrement dans l'urine.

Certaines BZDs exercent une action supplémentaire en donnant naissance à des métabolites actifs aux propriétés voisines, qui seront éliminés sous forme inactive par voie urinaire sous forme glucuronoconjugués, ce qui constitue un élément important à considérer avant de prescrire ces agents. Parmi les BZDs à courte durée d'action, le midazolam ne produit aucun métabolite actif. Cependant, le diazépam, une BZD à action prolongée, produit des métabolites actifs, l'oxazépam, le desméthyldiazépam et le témazépam ; ces métabolites augmentent encore la durée d'action du médicament et doivent être sérieusement pris en considération dans certains groupes de patients, en particulier les personnes âgées et celles souffrant d'une maladie hépatique étendue.[69],[75]

Par conséquent, La demi-vie des BZD elles-mêmes est généralement peu significative à l'exception des composés dépourvus de métabolites actifs. Le N-desméthyldiazépam (le principal métabolite de nombreuses BZD) a une demi-vie d'environ 65 heures. Lui-même est métabolisé en oxazépam.

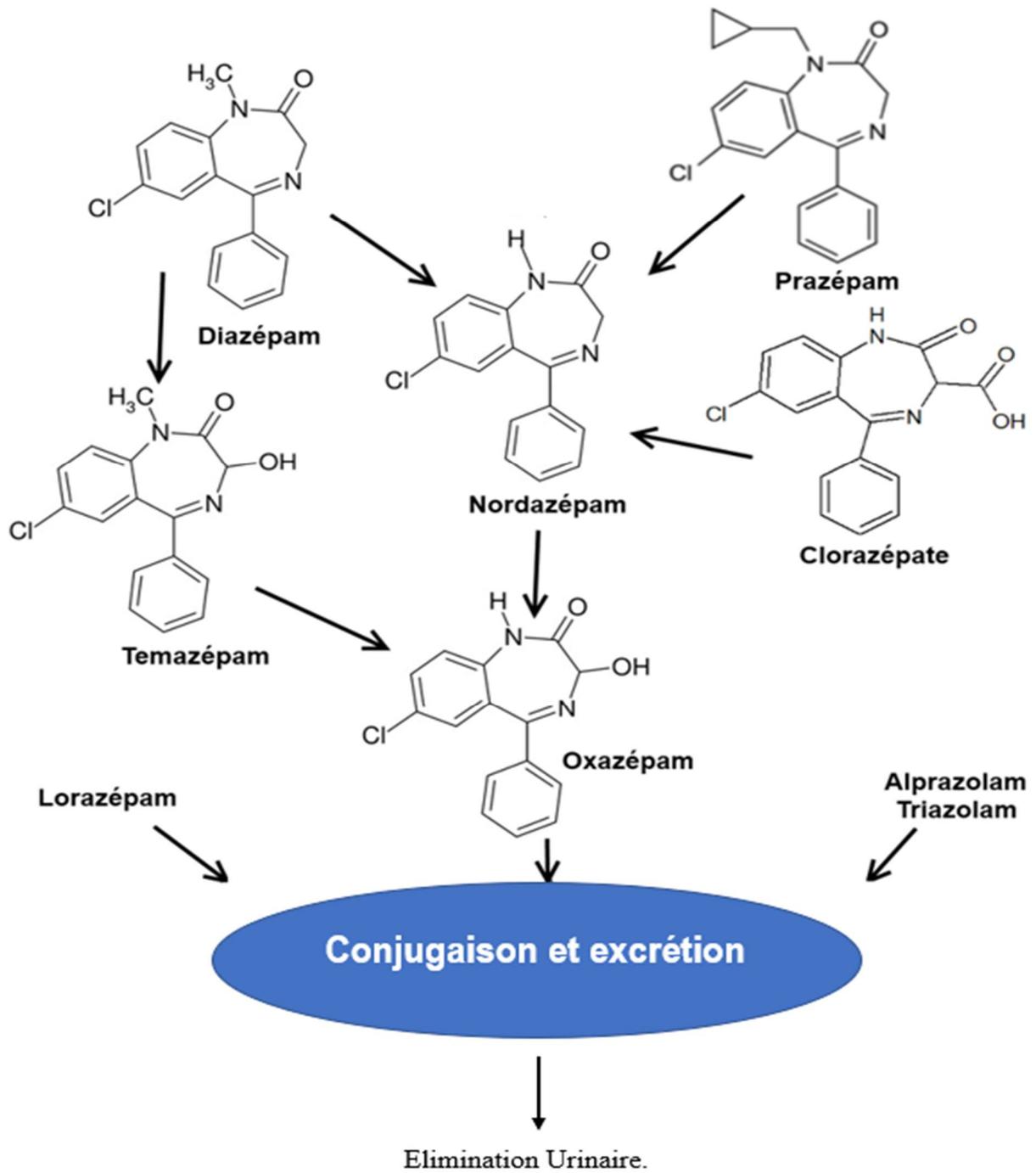


Figure 23: Métabolisme des benzodiazépines. [65]

Molécules	Métabolites actifs
Bromazépam	3-hydroxybromazépam
Chlordiazépoxyde	Desméthylchlordiazépoxyde, Demoxépam, Nordazépam et Oxazépam.
Clobazam	N-desméthylclobazam
Clorazépate	Nordazépam et Oxazépam
Diazépam	Témazépam, Nordazépam et oxazépam
Nordazépam	<i>(Métabolite actif du Diazépam, du Clorazépate, du Prazépam, du Chlordiazépoxyde, du Medazépam et du Pinazépam)</i>
Prazépam	Nordazépam et oxazépam
Témazépam	Oxazépam

Tableau 5: Tableau de certains BZDs et leurs métabolites actifs. [76]

d) Elimination :

Les BZD sont principalement éliminées par voie rénale sous forme de métabolites glucuroconjugués, une petite partie est éliminée par voie biliaire. L'élimination urinaire sous forme inchangée est <1 %. Les BZD sont également présents dans le lait maternel.

Les différentes benzodiazépines ont des durées d'action et des demi-vies différentes, même si elles sont toutes relativement similaires. Cela signifie que certaines benzodiazépines seront éliminées de l'organisme relativement rapidement, alors que d'autres peuvent rester dans l'organisme pendant une période plus longue.

- Diazépam est une benzodiazépine à longue durée d'action et peut être détecté dans l'organisme d'une personne jusqu'à 10 jours après sa consommation.
- Alprazolam, Lorazépam, chlordiazépoxyde et clonazépam ont une durée d'action intermédiaire et peuvent être détectés dans l'organisme pendant cinq jours.

- Triazolam est de courte durée et peut être détectable dans l'organisme jusqu'à deux jours.

Les chiffres ci-dessus sont des estimations générales, et il y aura une grande variabilité individuelle concernant la durée pendant laquelle une benzodiazépine particulière reste dans le système d'une personne. Le type de test de détection donnera également des temps de détection différents, les tests sanguins ayant la fenêtre de détection la plus courte, suivis des analyses d'urine avec une durée de détectabilité intermédiaire, puis des tests sur les follicules pileux avec la fenêtre de détectabilité la plus longue.[77]

e) Délai d'action :

La période de latence et la sévérité de l'intoxication dépendent du temps d'action de la molécule en question. La plupart des BZD ont un délai d'action d'environ 2 heures, des médicaments comme Halcion® (Triazolam) ont un délai d'action court de 30 min. D'autres ont des délais plus retardés, on cite Lexomil (Bromazépan) dont le délai est de 1 à 4 heures et Urbanyl (Clobazam) qui a un délai d'action de 3 à 4 heures.[78]

4. Doses toxiques :

Tableau 6: *Tableau des doses toxiques des benzodiazépines.*[79]

DCI	DT Adulte (mg)
Alprazolam	15
Bromazépan	180
Chlordiazépoxyde	500
Clobazam	100
Clonazépan	10
Clorazébate	500
Diazépan	500
Lorazépan	100
Nordazépan	200
Oxazépan	500

NB : DT chez l'enfant (mg/kg) = DT chez l'adulte (mg)/100

5. Intoxications aiguës :

Sans être associées avec d'autres substances toxiques, le stade initial d'une intoxication aiguë par les benzodiazépines peut provoquer des troubles de comportements ; notamment l'irritabilité, de l'agressivité et de l'ivresse. Dans quasiment tous les cas, des troubles de mémoires sont observés, amnésies antérogrades (amnésies de fixation), précoces et prolongées pour les BZD hypnotiques.

Quelques heures après l'intoxication, des troubles neurologiques peuvent survenir, une dépression du SNC avec une hypotonie musculaire, une baisse de vigilance (obnubilation), qui peut conduire à un coma calme hypotonique, dont la profondeur et le temps d'installation dépendent de la quantité consommée, l'âge et les ATCD.[80]

Une dépression respiratoire est rare, survient principalement chez les enfants et les sujets âgés, et souvent modérée. Les perturbations hémodynamiques sont plus rares et doivent évoquer une association avec d'autres toxiques. Une hypotension artérielle peut se manifester à cause d'un effet vasoplégiant modéré des BZD. [81]

Le pronostic de l'intoxication aiguë impliquant seulement les BZD, est souvent favorable en approximativement 1 à 2 jours. Cependant, lorsque le sujet est âgé, la dose consommée est importante, spécifiquement des BZD hypnotiques, ou s'il existe des ATCD médicaux, notamment l'insuffisance rénale, respiratoire ou hépatique, ou en association avec d'autres substances toxiques ou de l'alcool, les symptômes sont beaucoup plus graves et peuvent engager le pronostic vital principalement par potentialisation de la dépression respiratoire.[80]

Chez les toxicomanes, la consommation des BZD est généralement à des doses supra-thérapeutiques, souvent associés avec des déprimeurs du SNC comme les opioïdes et l'alcool, afin d'achever un état euphorique.[82]

NB : Au cours de la phase du déclin de l'intoxication, surtout chez les usagers qui utilisent les BZDs depuis longtemps, un syndrome de sevrage peut survenir.

6. Traitement :

a) Traitement symptomatique :

Lors d'un surdosage en benzodiazépines, l'évaluation et le maintien des voies respiratoires sont essentiels. Si nécessaire, notamment en cas de coma, une intubation et une assistance

respiratoire sont mises en place, avec une surveillance constante et rapprochée des fonctions vitales.[66]

b) Traitement évacuateur :

L'évacuation du tractus gastro-intestinal à l'aide d'une sonde orogastrique de gros calibre peut être nécessaire, car certains agents peuvent ralentir la motilité intestinale ou former des concrétions dans l'estomac.

Le lavage gastrique n'est pas nécessaire à moins que la personne n'ait récemment absorbé une large quantité avec une symptomatologie très sévère ou bien une poly intoxication.

Il faut administrer du 50g charbon actif per os et une dose de cathartique, et des doses répétées de charbon peuvent être nécessaires pour les agents ayant une circulation entéro-hépatique étendue afin d'accélérer l'élimination.[66]

Une diurèse osmotique neutre peut aider à favoriser l'élimination des toxiques.

c) Traitement spécifique :

Pour le traitement spécifique des intoxications par les BZDs, on utilise l'Antidote = Flumazénil.

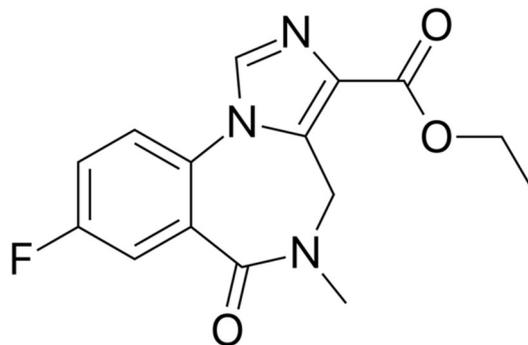


Figure 24: Structure de la Flumazénil.[83]

Flumazénil est un antagoniste compétitif des récepteurs des benzodiazépines qui a une bonne tolérance et qui ne traite pas l'intoxication mais qui inverse les effets cliniques thérapeutiques ou toxiques des benzodiazépines. Les posologies supérieures à 1 mg de flumazénil ont été associées à des convulsions et à des troubles du rythme cardiaque. Par conséquent, une titration lente est préconisée comme suit :

- La dose initiale recommandée est de 0,3 mg en IV lente en 60 secondes.
- Si l'effet souhaité n'est pas obtenu dans 2 minutes : On peut donner une 2ème dose de 0,1 mg.
- Si nécessaire, Des Injections de 0,1 mg peuvent être pratiquées toutes les 2 minutes jusqu'à l'obtention du degré de conscience souhaité, mais attention à ne pas dépasser la dose totale maximale de 2 mg.[84]

La non amélioration du malade après une dose maximale de 2 mg signifie que le tableau clinique n'est pas le résultat d'une intoxication aux BZDs.[84]

Les patients physiologiquement dépendants des benzodiazépines, ou qui ont ingéré des benzodiazépines en association avec d'autres substances qui abaissent le seuil de convulsion, sont les plus exposés au risque de convulsions lorsqu'ils reçoivent du Flumazénil.[85]

Le Flumazénil peut aussi engendrer un réendormissement ,du 20 à 30min, car sa durée d'action est inférieure à celle du BZD, ainsi que des troubles digestifs, des agitations, palpitations , syndrome de sevrage aigu ou des tremblements si l'injection est rapide.[86]

Lorsque l'intoxication diminue, il est important d'être vigilant quant au développement d'un syndrome de sevrage.

Tableau 7: Données importantes sur la Flumazénil.[87]

Identification	Nom UICPA	Éthyle 8-fluoro-5,6-dihydro-5-méthyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazépine-3-carboxylate.
	Formule	C ₁₅ H ₁₄ FN ₃ O ₃
	Classe pharmacothérapeutique	Antidotes
Pharmacocinétique	Métabolisme	Hépatique
	Demi-vie	40 – 80 min
	Excrétion	Urinaire (90%) Fécale (10%)
Voie d'administration		IV
Contre-indications		<ul style="list-style-type: none"> · Hypersensibilité au Flumazénil ou à l'un des excipients. · Patients ayant reçu des benzodiazépines pour une pathologie présentant un risque vital (par exemple, contrôle de la pression intracrânienne ou état de mal épileptique). · Dans les cas des intoxications mixtes associant des benzodiazépines avec des antidépresseurs tricycliques et/ou tétracycliques, la toxicité des ATD peut être masquée par les effets protecteurs des benzodiazépines. · En présence de symptômes autonomes (anticholinergiques), neurologiques (anormalités motrices) ou cardiovasculaires causés par une grave intoxication aux tricycliques/tétracycliques, le Flumazénil ne doit pas être utilisé pour inverser l'effet des benzodiazépines.

IV. PARTIE 3 : ADDICTION ET BENZODIAZÉPINES :

A. L'USAGE DES BENZODIAZEPINES ET LE COMPORTEMENT AGRESSIF :

Bien que les effets secondaires les plus courants associés aux benzodiazépines soient la **sédation (effet calmant)**, les étourdissements, la faiblesse et l'instabilité, il a été rapporté que certains utilisateurs ont fait l'expérience des réactions paradoxales caractérisées par une excitation aiguë, une altération de l'état mental, un comportement suicidaire ou autodestructeur et une désinhibition comportementale après la consommation, ce qui inclut une augmentation de l'anxiété, hyperactivité et plus particulièrement la **rage** et un comportement **agressif**. [88],[89] En fait, on estime qu'entre 1 et 20 % des consommateurs de benzodiazépines éprouvent une certaine forme de **colère** accrue ou expriment de l'**agressivité**, [90] ce qu'on observe notamment chez les toxicomanes et les délinquants qui consomment des psychotropes illicites.

Le concept de réaction agressive paradoxale a été instauré afin d'illustrer les manifestations de nervosité et de désinhibition qui apparaissent après la consommation d'un BZD anxiolytique ou hypnotique. Les benzodiazépines semblent donc pouvoir atténuer ou stimuler les manifestations d'agitation, d'agressivité et même de violence, en rapport avec diverses spécificités neuropsychocomportementales. Plusieurs cas cliniques ont été ainsi étudiés et documentés. De plus, un certain nombre d'études de cas cliniques rapportent que des individus réagissent de manière agressive après l'administration d'une série de benzodiazépines, y compris le diazépam, [91]–[93] la clorazépate, [94] l'alprazolam, [95] la clonazépam [96] et la flunitrazépam. [97]

De tels incidents se sont produits à des doses aussi bien élevées que faibles (doses équivalentes approximatives de diazépam (DZM) allant de 5 mg à 240 mg), et par des individus ayant [96] ou non [94] des antécédents de comportement agressif. De plus, ces réactions paradoxales agressives peuvent survenir chez des toxicomanes qui abusent les BZDs, **effet surdose**, ainsi que dès la première prise des benzodiazépines chez des non consommateurs, **effet première dose**, qui peuvent souffrir d'une décompensation agressive majeure après la consommation des BZDs pour la première fois. [98] Pourtant, et malgré ces nombreuses données cliniques, aucune analyse systématique de la littérature existante n'a été réalisée afin d'informer les autorités ou les praticiens.

Le renforcement du savoir et la médiatisation des méfaits de la consommation des benzodiazépines engendrent aujourd'hui des comportements provoqués par les individus eux-mêmes et posent des problématiques souvent difficiles à traiter dans un contexte médico-légal. Le recours aux benzodiazépines dans le but de favoriser le passage à l'acte, nommé "syndrome de Rambo", en considération de l'excès de confiance et d'agressivité entraînée par les BZDs, va progresser chez les délinquants et toxicomanes, en particulier ceux qui consomment la flunitrazépam, comme le montrent Dâderman et al.[99]

Une agression physique dirigée vers une autre personne peut avoir des conséquences médicales et juridiques potentiellement graves pour la victime et l'agresseur, respectivement. Cette problématique a des implications profondes sur la prise de décision judiciaire concernant les comportements violents. Par exemple, une étude portant sur 102 consommateurs de drogues injectables ayant divers antécédents criminels a révélé que la consommation de benzodiazépines était associée à un comportement agressif non provoqué (20 %), à des bagarres (13 %) et à des crimes (14 %).[100]

En outre, selon l'autodéclaration concernant la consommation de substances psychoactives chez les majeurs en garde à vue (n=1884), 27 % des usagers imputent leur délit actuel à la prise de BZDs.[101] Bien que limités par le recours à des auto-attributions rétrospectives des causes du comportement et l'absence de contrôle de la consommation concomitante de substances, ces résultats soulignent qu'il est opportun de démêler ces questions par une analyse systématique et critique de la littérature.

1. Typologie des comportements agressifs :

D'autres manifestations et effets secondaires peuvent être observés après la consommation des BZDs, ainsi qu'une somnolence transitoire qui se manifeste le plus souvent au début de la consommation, sentiment de dépression, troubles de l'orientation, céphalées, insomnies, états de confusion, irritabilité, agitation et altération de la mémoire.[78] Cependant, les BZDs ont toujours eu la qualité d'avoir un taux d'effets indésirables très faible, à peine quelques cas de somnolence, d'ébriété et d'agitation ont été observés entre 1954 et 1960.[89], [102] Par ailleurs, des cas de réactions dépressives, d'états maniaques et de troubles dissociatifs, de phénomènes de sevrage et de divers types de manifestations amnésiques ont été signalés depuis lors, et ces effets sont parfois concomitants.[103]

En 1960, Ingram et Timbury[104] ont été parmi les 1ers à rapporter les manifestations violentes chez des sujets sous l'effet du Librium®. Dès lors, ces réactions paradoxales ont été largement validées par de multiples articles. Des attaques physiques et verbales, viols, agressions et actions médico-légales ont été souvent rapportés,[89], [104] de même que des actes d'automutilation, y compris le suicide.[105] Les BZDs, d'après l'étude statistique de Dietsch et Jennings, sont davantage responsables d'une intensification que d'une régression de l'agressivité.[106]

Le principal critère retrouvé automatiquement dans les différents cas cliniques répertoriés est la brusquerie du passage à l'acte. Les manifestations communes évoquées lors de ces décompensations sont l'anxiété très élevée, l'irritabilité, la rage conduisant à des gestes violents et parfois même une altération de la vigilance, ces manifestations sont souvent associées à une décompensation dépressive qui peut être parfois très sévère et peut aboutir à des poussées suicidaires.

Gardner et al [107] ont remarqué des actions d'automutilation par des sujets sous alprazolam (Xanax®). De façon similaire, Cole et al. mettent en avant que ce sont 2 molécules, l'alprazolam et le diazépam, réputées avoir un impact sur les mécanismes dépressifs, étaient à l'origine des articles sur les décompensations auto-agressives.[108] Par la suite, et notamment dans le contexte d'homicide, de multiples experts ont évoqué des situations dans lesquelles les sujets montrent un état crépusculaire avec des actes automatiques.

2. Prodromes :

La manifestation de ce type de comportement agressif après consommation de BZDs paraît imprédictible[109] et les prodromes complexes à repérer. Cependant, le dépouillement des différentes données cliniques analysées met en évidence le poids du facteur environnemental dans la survenue des réactions agressives : une nuisance, une frustration ou un incident perturbateur se retrouvent donc de manière presque systématique dans la période avant l'acte médico-légal.

Senninger et Laxenaire rapportent le cas d'un patient soumis à un traitement de 0,5 mg de triazolam qui s'est montré agressif dans un hôpital suite à une remarque désobligeante de son compagnon de chambre.[109] French relate le comportement d'un sujet qui a présenté une

réaction agressive et perturbatrice suivant un conflit avec sa conjointe juste dans les heures précédant sa consommation de l'alprazolam.[110]

Un vécu persécutif peut ainsi éclaircir jusqu'à un certain point les comportements violents qui suivent ces expériences de frustration. Blair et Curran[111] avaient indiqué en effet que la consommation de benzodiazépines semblait altérer les mécanismes permettant de reconnaître les émotions de son entourage et notamment la colère. Selon les auteurs, cette incapacité à reconnaître la colère peut justifier le manque de maîtrise et d'adaptation sociale à la base des épisodes agressifs.

3. Rôle de la personnalité :

En 1968, la publication de Gardos et al [104] a été la 1ère à démontrer la contribution du facteur personnalité dans les désordres comportementaux sous Librium®. Ainsi, ce sont les individus les moins anxieux, selon l'échelle « TMAS » de l'anxiété, qui sont davantage susceptibles d'avoir des troubles anxieux sous le chlordiazépoxyde. En revanche, les individus anxieux connaîtraient une amélioration plus évidente sous chlordiazépoxyde ainsi que sous oxazépam, tout en manifestant des réactions clairement plus agressives sous chlordiazépoxyde. Il en résulte que la désinhibition est proportionnellement plus importante que le niveau initial d'anxiété.

On constate fréquemment, dès que les désordres de personnalité ont été incorporés dans les classifications internationales, que la fréquence des comportements agressifs sous benzodiazépines est plus élevée chez les personnalités dites "borderline" ou limites, cette personnalité qui se distingue par des épisodes anxieux et dépressifs, aussi que des conduites violentes, un mauvais contrôle des impulsions et une incapacité à maîtriser et à assimiler les sentiments et les situations conflictuelles. En effet, et comme le montre la recherche de Gardner et al,[107] cette personnalité borderline représenterait ainsi un véritable facteur de risque de comportements violents en cas de consommation de benzodiazépines. Selon cette étude, 7 de 12 femmes ayant une personnalité borderline ont subi une décompensation sous Xanax®, comparé à une femme sur 13 prenant un placebo. Au cours de ces recherches, 4 personnes ont été obligées de suspendre précipitamment le traitement, car elles avaient développé un caractère menaçant. De nombreuses publications ont également validé ces conclusions expérimentales, en mettant en cause le pouvoir de la personnalité borderline dans la manifestation des réactions paradoxales, en particulier l'étude d'exposition contrôlée menée par Soloff et al.[112] Lors de

cette dernière, les sujets borderline ont, effectivement et considérablement plus que les autres sujets, réagi aux tests évaluant l'impulsivité comportementale aussi que l'idéation paranoïaque. Par ailleurs, Brunette et al. indiquent que les individus souffrant de troubles mentaux et recevant un traitement par benzodiazépines risquent, 2 fois plus que les sujets sans pathologie psychiatriques (15% par rapport à 6%), de développer une consommation irrégulière de ces médicaments, voire abusive.[113]

Finalement, il faut souligner la corrélation significative présente entre la décompensation psychotique agressive liée aux benzodiazépines et les antécédents de violence des personnalités psychopathes,[114] bien qu'il n'ait pas été possible de modéliser ce mécanisme. Toutes ces données sont caractéristiques de sujets ayant une pauvre aptitude à faire face au stress et à la frustration. On a peu exploré les spécificités génétiques qui pourraient prévoir la survenue de réactions paradoxales sous benzodiazépines. Cependant, Short et al. ont découvert que les jumeaux monozygotes avaient des réactions de désinhibition similaires.[115]

4. Rôle de l'âge :

En ce qui concerne les enfants, le recours aux BZDs est généralement indiqué pour les épileptiques. Sur un effectif total de 65 enfants âgés de 6 ans et demi, sous traitement par clobazam, Sheth et al. ont observé 11% de phénomènes paradoxaux, tels que des agitations, automutilations voire des insomnies.[116] Marcus et al. relatent le même phénomène chez un enfant qui a reçu par ses parents une dose de 2 mg de lormétazépam pour faciliter le sommeil, ce qui a amené le petit enfant à manifester de l'anxiété et la colère, en plus d'une confusion, amnésie et aussi certains comportements paranoïaques.[117]

En dernier lieu et dans le cadre d'un protocole pré-endoscopique, 1,4% de 2600 enfants âgés de 1 à 17 ans auxquels on a administré du midazolam + mépéridine, ont manifesté des réactions paradoxales tels qu'une désorientation, des cris irrépressibles, excitation ou des signes de dépression... qui se sont déclenchées plus ou moins au bout de 16 minutes suivant l'administration de midazolam.[118]

Il n'y a pas de rapports publiés de réactions agressives aux benzodiazépines chez les personnes âgées. Pourtant, étant donné les chiffres concernant leur consommation des BZDs, il semble qu'une analyse spécifique est alors nécessaire. En 1990, la SOFRES a mené une enquête dans laquelle elle a révélé que 43% des individus âgés > 65 ans consommaient occasionnellement

des BZDs, contre 17 % de consommateurs réguliers.[119] La prévalence de l'usage de benzodiazépines est environ 3 fois plus élevée chez les sujets âgés > 65 ans que chez les jeunes.[120]

5. Mécanisme des réactions paradoxales :

Le mécanisme par lequel les réactions paradoxales se produisent n'est pas complètement compris, mais plusieurs théories existent.

L'explication la plus probable est que les effets anxiolytiques et amnésiques des benzodiazépines aboutissent à une perte de la maîtrise qui régit le comportement social normal et à une capacité réduite de se concentrer sur les indices sociaux externes qui guident un comportement approprié. Ceci est soutenu par l'observation que les enfants et les personnes ayant des difficultés d'apprentissage ont un risque accru de réactions désinhibitrices. Ces groupes de patients semblent ne pas avoir développé les compétences nécessaires pour contrôler leur comportement dans des circonstances défavorables. L'incidence globale des réactions désinhibitrices est faible, mais les personnes ayant une maladie dégénérative du système nerveux central, des problèmes de contrôle des impulsions, des difficultés d'apprentissage et les moins de 18 ans et les plus de 65 ans courent un risque important.[89] En accord avec cette notion, Cole et Kando ont trouvé que l'alprazolam aggravait les symptômes chez les patients souffrant de stress post-traumatique et augmentait le comportement impulsif chez ceux souffrant de trouble de la personnalité borderline (TPB).[108]

L'inhibition de la neurotransmission induite par les benzodiazépines peut se traduire par une diminution de l'influence restrictive du cortex, conduisant à une excitation, une psychose toxique agitée, une aggravation de l'anxiété, de l'hostilité et de la rage. L'ingestion d'alcool, qui a le même effet neurologique en se liant également aux récepteurs GABAA, devrait et peut effectivement accentuer la sévérité et prolonger les impulsions agressives.[121] Leur action similaire au niveau du système gabaergique et la proximité des sites d'action au niveau cérébral peut expliquer la potentialisation de l'effet de désinhibition lorsque les 2 substances sont associées. D'autres théories basées sur des modèles animaux ont suggéré que certaines sous-unités des récepteurs GABAA (γ , α) pourraient être impliquées.[122]

Plusieurs études cliniques randomisées et contrôlées par placebo apportent un soutien à ce qui précède : Blair et Curran (1999)[111] ont observé que lorsque le diazépam était administré à

des volontaires sains, il diminuait sélectivement l'aptitude à distinguer les expressions faciales de la colère. En revanche, la perception des autres émotions n'était pas compromise. Les auteurs ont suggéré que l'incapacité à reconnaître la colère pouvait conduire à une incapacité à tempérer le comportement pour se conformer aux règles sociales.

En 1998, Weisman et al [123] ont rapporté que des volontaires sains qui avaient pris 10 mg de diazépam étaient plus susceptibles de se comporter de manière agressive lors de faibles niveaux de provocation que ceux qui avaient pris du clorazébate, de l'oxazépam ou un placebo. Tous étaient également agressifs lorsqu'ils étaient soumis à un niveau élevé de provocation.

Bond et al [114] ont constaté que les patients ayant reçu de l'alprazolam étaient plus susceptibles de répondre à la provocation que ceux ayant reçu un placebo. Le groupe alprazolam s'est évalué comme étant plus tolérant et plus amical, la même dissociation entre le comportement et les sentiments que l'on retrouve après la consommation d'alcool.

En 1999, Dåderman et Lidberg [124] ont rapporté que, dans une population de jeunes délinquants violents, l'abus de flunitrazépam a conduit à des sentiments autodéclarés de puissance, une estime de soi écrasante et une suggestibilité accrue. Rickert & Wiemann (1998) ont indiqué que le flunitrazépam, particulièrement lorsqu'il est utilisé avec de l'alcool, rend les femmes plus susceptibles d'être victimes d'agressions sexuelles en raison de la diminution de leur capacité à réagir aux signaux sociaux.[125]

Le désordre de « la personnalité antisociale » est en fait lié à une augmentation de la prévalence des réactions agressives, probablement dues à une faible activité de la neurotransmission de la sérotonine (5HT).[126] Les benzodiazépines peuvent réduire la neurotransmission de la 5HT, ce qui peut à son tour précipiter le comportement agressif. Il est donc probable que les individus souffrant d'un trouble de la personnalité antisociale présentent un surrisque de réactions paradoxales en prenant des BZDs.[127]

Il y a des preuves que l'acétylcholine (ACh) est impliquée dans l'excitation paradoxale observée chez certains patients. L'inhibiteur de la cholinestérase, la physostigmine, a été employé pour inverser le delirium induit par les benzodiazépines.[128] Une inversion similaire a été rapportée avec le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines.[129]

La dose est également susceptible d'être un facteur important. Bien que l'agressivité a été signalée à la fois après des doses prescrites et des doses considérablement plus élevées,[130] la

majorité des rapports de cas de désinhibition comportementale proviennent des toxicomanes consommant des doses élevées des benzodiazépines très puissantes, comme l'alprazolam, le clonazépam, le flunitrazépam et le triazolam,[127] en particulier lorsqu'elles sont administrées par voie intraveineuse ou intranasale. Hall et Zisook[131] ont trouvé que les situations où les benzodiazépines ont été impliqués dans des comportements agressifs et hostiles étaient rares et s'étaient produites principalement dans le contexte d'une utilisation à haute dose, ce qui peut expliquer la rage des toxicomanes après la consommation illicite des grandes quantités des BZDs.

Malgré l'inquiétude anecdotique que suscitent généralement les benzodiazépines à courte demi-vie en raison de leur potentiel d'abus important comme l'alprazolam,[110] des preuves démontrent également des réactions agressives après l'administration de benzodiazépines ayant une longue demi-vie (Diazépam).[132] Des niveaux plasmatiques très élevés et/ou fluctuant rapidement peuvent en être la cause.[127], [128]

Bond et al (1995),[114] ont identifié quatre facteurs impliqués dans l'agression déclenchée par les BZDs :

1. Elle se manifeste suite à une provocation.
2. Elle est identifiable par les autres mais pas par le patient.
3. Elle est généralement associée à des doses élevées.
4. Les substances très puissantes posent des problèmes particuliers.

Blair & Curran ont postulé que la désinhibition peut être médiée par les voies GABAA dans le cortex orbitofrontal droit.[111]

Tenant compte de cette complexité, Lion et ses collègues (1975),[92] suggèrent que les accès d'agressivité peuvent résulter d'une interaction entre la consommation concomitantes d'autres drogues, la personnalité et les facteurs environnementaux, avec des recherches soulignant que la personnalité peut être aussi, voire plus, importante que les facteurs pharmacologiques.[132],[130],[89]

Le postulat de Lion et de ses collègues s'aligne sur la compréhension générale du comportement agressif et violent, en ce sens qu'il est déterminé par de multiples facteurs sociologiques, génétiques, biologiques et environnementaux.[133]

Dans l'ensemble, les études expérimentales suggèrent que l'administration de certaines benzodiazépines, notamment le diazépam et l'alprazolam, peut entraîner une réponse agressive accrue chez les adultes. Cependant, les circonstances dans lesquelles un comportement agressif est susceptible de se produire après la consommation de benzodiazépines sont mal comprises et la littérature manque d'un examen systématique de la recherche empirique sur la relation entre la consommation de benzodiazépines et un comportement agressif ou violent ultérieur. Cette relation doit être comprise lorsque l'on considère les protocoles de prescription et les implications cliniques et légales potentielles des réponses agressives.

6. Incidences médico-légales :

Les aspects médico-légaux doivent être pris en compte en cas d'homicide. En particulier, la réalité de la consommation de benzodiazépines et la conscience de la réaction paradoxale potentielle doivent être évaluées avec précision. En fait, le débat autour de l'incrimination en cas de passage à l'acte médico-légal commis sous BZDs demeure toujours une discussion ouverte. Au vu de la fréquence du phénomène d'amnésie des faits, se pose le problème du jugement de l'imputabilité et la responsabilité pénale des usagers qui ont manifesté des troubles comportementaux sous médicaments psychotropes dont l'amnésie en secteur couvre le passage à l'acte criminel. Ainsi, et depuis le constat de ce genre de décompensation, les BZDs sont soumises à une surveillance particulière de l'AFSSAPS, et leur prescription est réglementée par le législateur (décret du 7 octobre 1991).

La problématique de la responsabilité du justiciable et l'imputabilité de la substance se confronte aussi à la détermination de la nature volontaire ou involontaire de ces effets collatéraux, l'utilisation des BZDs à des fins désinhibitrices étant fréquente chez les toxicomanes. Donc, une attention particulière doit être portée à la désinhibition volontaire induite pour des considérations médico-légales. Des facilités relationnelles mais aussi criminelles sont parfois consciemment recherchées. Certaines benzodiazépines ont déjà été identifiées pour cet usage : le flunitrazépam, le clorazépate mais aussi le triazolam et le témazépam au Royaume-Uni, l'alprazolam aux Etats-Unis.[134]

Avant de conclure à un effet idiosyncrasique, puis éventuellement à une irresponsabilité pénale, l'approche médico-légale devrait considérer :

- Premièrement, la réalité de l'absorption des benzodiazépines et de leur implication dans la commission de violences (test urinaire, chronologie, amnésie) ;
- Deuxièmement, l'association d'un comportement inhabituel et de circonstances convergentes (pharmacologiques, pharmacocinétiques, psychopathologiques, conditions extérieures) ;
- Troisièmement, la connaissance par le consommateur de l'effet désinhibiteur.

En effet, d'après Michel et Lang,[135] la responsabilité des professionnels de santé est susceptible d'être bientôt impliquée, en tenant compte des informations transmises par le sujet en amont de la consommation de benzodiazépines.

Dans leur exercice auprès des condamnés, Michel et Lang soulignent la pertinence de ne pas envisager les benzodiazépines comme un médicament de réconfort et de prendre en considération la personnalité des malades à qui elles seront prescrites, en tenant compte des facteurs de vulnérabilité évoqués ci-dessus.[135] Plus généralement, une démarche préventive doit être adoptée auprès de la population générale.

B. LA CLINIQUE EN ADDICTION :

1. Consommation chronique :

En consommation chronique, les effets indésirables des BZD peuvent être plus sévères :

- Amnésie antérograde :

Les trois grandes catégories de mémoire sont la mémoire sensorielle, la mémoire à court terme et la mémoire à long terme. La mémoire sensorielle et la mémoire à court terme ne semblent pas être affectées par l'utilisation des BZD. La mémoire à long terme, en revanche, est affectée par les BZD. Les sous-catégories de la mémoire à long terme sont explicites (souvenirs intentionnels, conscients) et implicites (souvenirs inconscients, non intentionnels). La mémoire explicite comprend une sous-catégorie appelée mémoire épisodique ; il s'agit de la mémoire d'événements vécus personnellement, impliquant le rappel et la reconnaissance d'informations telles que des mots, des histoires, des images, etc. Les BZD altèrent la mémoire épisodique. L'autre type de mémoire explicite est la mémoire sémantique ; elle implique la connaissance stockée d'informations telles que le langage et les règles qui n'ont pas besoin d'être rappelées dans un contexte spécifique. La mémoire sémantique n'est pas altérée par les BZD.[136]

La mémoire implicite est également altérée par les BZD, mais pas de la même manière que la mémoire explicite. De nombreuses études visant à évaluer les troubles de la mémoire induits par les BZD ont toutes démontré une "évolution temporelle différentielle" des troubles de la mémoire implicite et explicite induits par les BZD, ce qui signifie que les troubles de la mémoire implicite ont tendance à coïncider avec les concentrations plasmatiques maximales de BZD et ne durent pas aussi longtemps que les troubles de la mémoire explicite. Les troubles de la mémoire explicite surviennent plus tôt (en référence à l'administration du médicament) et durent plus longtemps que les troubles de la mémoire implicite. Deux hypothèses ont visé à expliquer cette observation :

(1) les troubles de la mémoire implicite nécessitent des niveaux de médicament relativement plus élevés dans le sérum que les troubles de la mémoire explicite.

(2) un type spécifique de récepteur de la BZD n'est activé qu'à des niveaux de médicament plus élevés, ce qui rend ce récepteur au moins partiellement responsable des troubles de la mémoire implicite. Ainsi, les BZD altèrent la mémoire à long terme, plus spécifiquement la mémoire antérograde (amnésie des événements survenant après l'événement déclencheur [absorption du médicament]). À l'heure actuelle, la littérature ne contient aucune preuve significative que les BZD provoquent une amnésie rétrograde (amnésie des événements survenus avant l'événement déclencheur).[136]

- Désinhibition

Un autre effet préoccupant de l'accumulation toxique des BZD et de leurs sous-produits métaboliques est la perte d'inhibition qui peut conduire à un comportement hors de propos, plaçant le patient dans des situations dangereuses en raison d'une perception altérée du risque inhérent. Les scénarios les plus courants sont les comportements sexuels à haut risque et la conduite imprudente. Une étude a suggéré que l'utilisation de BZD double approximativement le risque d'accidents de la route.[137]

Une recherche documentaire sur PubMed à l'aide des mots-clés conduite et anxiété et des références croisées des résultats a permis d'identifier 14 études contrôlées par placebo et en double aveugle qui ont examiné les effets des anxiolytiques sur la capacité de conduire en effectuant des tests de conduite sur route dans des conditions de circulation normales. Une revue a conclu qu'après l'administration d'une dose unique de BZD et de composés

apparentés, les performances de conduite étaient significativement altérées. En outre, les études sur la conduite ont montré que les effets perturbateurs des BZD et des composés apparentés peuvent encore être présents après une semaine de traitement quotidien (démonstré pour le Diazépam, le Lorazépam, l'Alpidem et la Suriclone), bien qu'une tolérance puisse se développer. Il n'est pas surprenant que la revue recommande aux patients utilisant des BZD de faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule à moteur.[138]

- Delirium

Un autre effet secondaire des BZD, fréquemment observé dans le cadre des soins intensifs, est le délire, un état aigu caractérisé par des troubles de l'attention et de la cognition. Les BZD accentuent le risque de délire, en particulier chez les patients âgés en unité de soins intensifs.[139] Des études ont démontré un taux d'incidence étonnant de 78 % à 87 % de délire chez les patients âgés dans l'unité de soins intensifs.[140],[141] Le délire est un problème grave qui peut engendrer une morbidité et une mortalité accrues, ainsi qu'un séjour hospitalier plus long.[140] La morbidité et la mortalité augmentent parce que le risque d'infections nosocomiales augmente à mesure que le patient reste à l'hôpital. Une autre étude a démontré que les BZD administrées avant l'admission en soins intensifs étaient associées au délire dans les 48 premières heures de l'admission.[142] Les cliniciens doivent être conscients des risques de délire lorsqu'ils administrent des BZD à des patients hospitalisés.[139]

Les sujets âgés sont plus sensibles aux effets des BZD :

En vieillissant, les gens connaissent un déclin régulier de la fonction des mécanismes homéostatiques de l'organisme, notamment le système nerveux central, le foie et les reins. La recherche a démontré qu'en fonction du vieillissement, de nombreux changements se produisent dans le système nerveux central, notamment la mort des neurones et leur remplacement par des cellules gliales en prolifération, la réduction des taux d'enzymes intracellulaires et la baisse du nombre de synapses dendritiques.[143],[144] Les changements physiologiques du vieillissement dans le foie se traduisent par une clairance prolongée des médicaments. Le ralentissement au niveau de la fonction rénale débute à partir de 40 ans à un rythme approximatif de 1 % pour chaque année, ce qui correspond à

une baisse de la clairance de la créatinine aux alentours de 1 ml/min/an. Dans l'ensemble, ces changements physiologiques liés au vieillissement sont particulièrement importants en termes d'accumulation de BZD. En général, on observe une sensibilité plus élevée - y compris une plus grande confusion et désorientation - aux effets des BZD chez les personnes âgées que chez les jeunes. Cette sensibilité accrue est directement liée à l'accumulation des BZD et de leurs métabolites actifs. Les personnes âgées présentent par la suite une intensité accrue des réponses médiées par les BZD et une durée plus longue des effets médiés par les BZD.[69]

2. Complications :

Les complications de la toxicité chronique des benzodiazépines incluent aussi :

- L'arrêt respiratoire ;
- Décès ;
- Pneumonie ;
- Rhabdomyolyse ;
- Altération des performances physiques ;
- Etat dépressif.[145]

C. TOXICOLOGIE MEDICO-LEGALE :

Ces analyses nous permettent de doser, identifier le toxique, évaluer la sévérité, confirmer l'hypothèse d'intoxication, et même prédéterminer un pronostic.

En cas d'intoxication, On peut distinguer 3 étapes d'analyse toxicologique :

- **Le dépistage** : Résultat analytique préliminaire, repérage rapide de la classe de drogue en cause.
- **L'identification** : identifier précisément les molécules responsables de l'intoxication.
- **La quantification** : par des méthodes chimiques plus spécifiques, permettent le dosage des molécules incriminées.

1. Dépistage :

a) Principales méthodes :

Pour le dépistage des benzodiazépines et leurs métabolites, les urines et le sang sont les fluides biologiques de choix. Il existe plusieurs méthodes qualitatives immuno- chimiques adéquates, qui reposent sur la compétition entre des antigènes non marqués et d'autres marqués, en regard

d'un anticorps spécifique. Des BZDs, l'oxazépam et le nordazépam, sont tenues comme référence.[59]

Selon la technique exploitée dans la détection des complexes Ag/Ac formés, on peut individualiser :

- **La radio-immunologie** utilisant le marquage isotopique :
 - RIA (*Radioimmunoassay*) : Un test in vitro qui mesure la présence d'un antigène avec une très grande sensibilité. Cette méthode est l'une des méthodes les plus sensibles et les plus spécifiques des tests immunitaires disponibles et la première technique à analyser jusqu'à la concentration picomolaire de toute substance biologique. Elle est effectuée en phase hétérogène, ça veut dire on sépare les complexes Ac-Ag et les formes libres avant la mesure.[146]

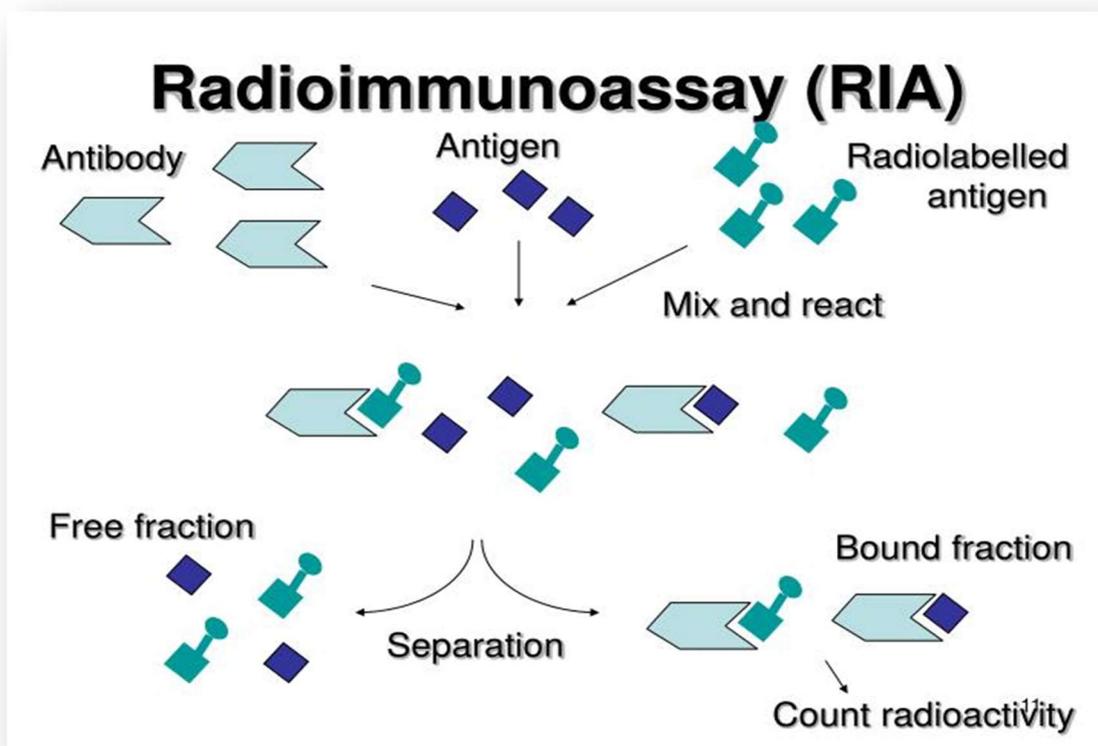


Figure 25: Radioimmunoassay (RIA).[146]

- **Techniques radio-enzymatiques** utilisant le marquage enzymatique :
 - EMIT (*enzyme multiplied immunoassay technic*) : Ce procédé est réalisé dans une phase homogène, rapidement, du fait que les échantillons ne requièrent pas de prétraitement.

On cite « *EMIT-dau Benzodiazepine Metabolite Assay* » utilisée dans le dépistage urinaire,[147] et « *EMIT-Tox Benzodiazepine Essay* » pour le dépistage dans le sang,[148] qui sont les techniques les plus utilisés.

Tableau 8: Détection des principales BZD par EMIT-d.a.u.[149]

Délectable a des concentrations thérapeutiques :	Clobazam, Clorazepate, Diazépam, Nordiazepam, Prazépam, Temazepam.
Délectable a des concentrations toxiques :	Bromazépam, Alprazolam.
Difficilement détectable :	Clonazépam, Lorazépam, Triazolam, Flunitrazépam, Lormétazépam.

- CEDIA (*cloned enzyme donor immunoassay*) : « *CEDIA® Benzodiazepine Assay* » est un outil médical permettant le diagnostic in vitro visant la détection qualitative et semi-quantitative des BZDs contenues dans l'urine humaine..[150]
- **Technique KIMS :**
 - Roche Online KIMS (*kinetic interaction of microparticles in solution*) est un test immunologique qui détermine la vitesse d'inhibition de l'agglutination des particules. Ce test, qui est mesuré par turbidimétrie, est spécifiquement utilisé pour détecter le BZD dans les urines et est facilement applicable aux automates.[151]
- **Techniques de fluorescence** utilisant le marquage fluorophore :
 - FPIA (*fluorescence polarisation immune-assay*) : Utilisé pour les échantillons urinaire et sanguine, par polarisation de fluorescence.[152]

- **Les tests unitaires sur support solide :**

Ces tests présentent un bon niveau de détection et un bonne spécificité, proche des autres techniques immuno- chimiques.[153]

Il existe plusieurs techniques, dont on cite *Stick Test*, Le test AMIA (*Ascend MultiImmunoassay*) qui permet de détecter les BZD avec une petite quantité (140 µL) d'urine.[154] Le test GLORIA (*Gold Labelled Optically-read Rapid immunoassay*) et Syva® *Rapid Test*.

On distingue :

Tableau 9: Méthodes de dépistage et la phase requise :

Méthodes réalisées en phase homogène (sans étape de séparation)	Méthodes réalisées en phase hétérogène (nécessitant une séparation)
<ul style="list-style-type: none"> - <i>EMIT</i> - <i>CEDIA</i> - <i>FPIA</i> - <i>KIMS</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>RIA</i> - <i>EIA</i> - <i>ELISA</i>

b) Avantages et inconvénients :

- Avantages :
 - Rapide
 - Bonne spécificité
 - Adaptées aux urgences
 - Adaptée aux grandes séries (RIA)
 - Automatisable et ne nécessite aucun traitement préalable de l'échantillon. (EMIT)
 - « Syva » : Simple, dépistage multi-drogues, jusqu'à dix drogues différentes en même temps, aucune réfrigération requise.[155]
 - Des modifications du FPIA peuvent fournir un outil bien meilleur pour la détection des benzodiazépines.[152]
- Limites :
 - Bas niveau de détection
 - Coût élevé
 - Manipulation des radio-isotopes (RIA)
 - Seuil de détection inadapté à l'égard des BZD les plus faiblement dosées (triazolam et flunitrazépam).
 - Faux négatifs : à cause du seuil de détection trop élevé, les BZD avec des taux qui n'atteignent pas le seuil de détection ne seront pas tracés.[156]
 - Faux positifs : Un test positif au BZD ne suffit pas pour préserver le diagnostic d'intoxication, d'où l'importance de savoir les traitements actuels et les ATCD médicaux du patient, car ça peut être simplement une imprégnation thérapeutique. Seules les méthodes de quantification précises qui peuvent montrer la différence.[157]

Ainsi, la considération clinique et le jugement professionnel doivent être appliqués à tout résultat du test de dépistage, qui doit être interprété avec précaution, particulièrement lorsque des résultats préliminaires positifs sont utilisés, donc le biologiste doit avoir une compréhension claire des avantages et des limitations des méthodes de dépistage à sa disposition.

2. Méthode d'identification :

Bien que les limites des niveaux de détection et la spécificité de divers tests immunologiques continuent à s'améliorer, ceux-ci ne peuvent fournir que des résultats préliminaires et sont généralement fiables, ce qui permet de gagner un temps précieux. Ces résultats peuvent être confirmés par des méthodes complémentaires plus spécifiques, afin d'identifier les benzodiazépines impliquées,[80] qui sont extraites par un solvant approprié comme l'éther, dans un milieu alcalin (pH=9).[59]

a) Chromatographie sur couche mince (CCM) :

La chromatographie sur couche mince (CCM) fait partie des procédés les plus simples et les plus polyvalents de séparation des composants chimiques d'un mélange, en fonction de leurs propriétés physicochimiques et affinités, afin d'isoler un (des) composé(s) et (les) l'identifier, en raison de son faible coût, de sa simplicité, de son temps de développement rapide, de sa grande sensibilité et de sa bonne reproductibilité.[158]

Les plaques de verre sont recouvertes d'une **couche uniforme (phase stationnaire)** de gel de silice (SiO₂). Une petite quantité de l'échantillon dissous est placé au niveau de la ligne de dépôt sur la plaque, de même qu'un témoin représentant la molécule recherchée (BZD). La plaque est insérée ainsi dans un bocal (pot) à couvercle vissé contenant le **solvant de développement (phase mobile)**,[158] dont les plus appropriés pour les BZDs sont le benzène, le dioxane (éther couronne), l'ammoniac concassé, le méthanol et l'éthanol,[159] et un morceau de papier filtre. Lorsque le solvant a atteint la partie supérieure (front de migration) de la plaque, celle-ci est retirée, séchée, et les molécules seront visualisées à l'aide de l'**acide phosphorique**, ce dernier se fixe sur la molécule et émet une fluorescence jaunâtre visionnée quand soumise à la lumière UV, ou par L'**iodoplatinate** qui donne une coloration grise violacée.[59]

On considère que c'est pratique de vérifier l'identité d'une BZD ou d'un mélange de BZD par l'utilisation de deux ou trois systèmes chromatographiques. Cette méthode est rapide et fiable car trois systèmes ou même plus peuvent fonctionner simultanément et de nombreux échantillons peuvent être placés sur la même plaque.[160]

La séparation des BZD par CCM peut être résolue en utilisant les molécules intactes ou les benzophénones obtenues après hydrolyse acide in situ, et s'avère être une méthode très utile dans l'analyse préliminaire de ces dérivés.[160]

- Avantages : cette technique est fiable et peu coûteuse.
- Inconvénients : peu sensible, limite de détection est de 100 à 400 ng/ml,[59] le dosage est peu précis et la technique est inexploitable au urgences.[149]

b) Spectrophotométrie UV :

La technique de « spectrophotométrie ultraviolet-visible » est une méthode applicable dans l'identification des BZDs en mesurant la lumière absorbée par ces derniers, dans les domaines « ultraviolet » et « visible » du spectre électromagnétique, si les résidus d'extraction sont suffisants, en les remettant dans L'HCL 2N.[59]

Les molécules des BZD, en absorbant la radiation dans le domaine UV-Vis, déclenchent une excitation atomique, c'est-à-dire la transition des molécules d'un état fondamental de faible énergie à un état excité. Avant qu'un atome puisse changer d'état d'excitation, il doit absorber des quantités suffisantes de rayonnement pour que les électrons se déplacent vers des orbitales moléculaires plus élevées. L'énergie requise pour que les molécules subissent ces transitions est donc électrochimiquement spécifique. Un spectrophotomètre UV-Vis peut utiliser ce principe pour quantifier les analytes dans un échantillon sur la base de leurs caractéristiques d'absorption.[161]

Pour les BZD on obtient deux pics, le premier à 240nm et le deuxième à 285nm.[59]

Les méthodes spectrophotométriques sont généralement moins sensibles que les méthodes fluorimétriques, qui s'accommodent de concentrations de quelques nanomoles par millilitre. Cependant, leur champ d'application en biochimie est beaucoup plus large (puisque la plupart des composés biochimiques absorbent dans la région UV-visible ou peuvent être convertis en un dérivé absorbant), tant pour la détermination des espèces que pour l'étude des processus biochimiques. Cette technique permet de déterminer des concentrations micro molaires de substances.[162]

- Avantages : Technique disant automatisable, peu coûteuse, rapide et avec un prétraitement simple.
- Inconvénients : Existe souvent des interférences avec des substances endogènes lors de la détermination du composé d'intérêt et moins sensible que les méthodes fluorimétriques.[149]

3. Méthode de dosage :

De nombreuses procédures de dosage des benzodiazépines présentes dans les échantillons biologiques font appel à la chromatographie en phase gazeuse (GC) ou à la chromatographie liquide à haute performance (HPLC), deux techniques efficaces pour la détection, détermination et dosage de la concentration de la (les) BZD problématique(s). Bien que ces techniques puissent être appliquées dans le contexte du screening toxicologique, leur mise en œuvre reste encore délicate par rapport aux techniques immunoenzymatiques.

a) CPG :

Cette méthode permet de séparer les différents composants des mélanges de gaz et de vapeurs. Elle est couramment employée notamment en chimie analytique et devient un atout de plus en plus important dans les laboratoires de physiologie.

La CPG, couplée à différents types de détecteurs augmentant la spécificité et la sensibilité, ainsi que le détecteur à capture d'électrons (CPG-CE ou ECD de *electron capture detector*),[163] le détecteur azote-phosphore (CPG-NPD encore appelé détecteur thermoïonique spécifique ou DTS)[164] ou le spectromètre de masse (CPG-SM ou GC-MS de *Gas chromatography-mass spectrometry*),[165] est d'une importance capitale dans l'analyse et le dosage des BZD et leurs métabolites,[80] particulièrement dans la validation d'un diagnostic ambigu, car elle est plus polyvalente, plus fiable, très pertinente, précise, plus simple à opérer et moins dépendante des capacités techniques que bon nombre des anciennes méthodes d'identification et de dosage des gaz contenus dans les fluides biologiques.[166]

Pour simplifier, on peut envisager le « chromatographe » comme étant un filtre moléculaire capable de ralentir, sélectivement, le flux des molécules en les séparant sur deux phases, l'une stationnaire et l'autre mobile, conformément à leurs caractéristiques physiques, telles que la forme, les dimensions, le poids et le point d'ébullition. Ce processus analytique se déroule au niveau de la colonne du chromatographe, qui est tout simplement une longueur de tube (en verre, en acier inoxydable ou en cuivre, selon la réactivité des constituants de l'échantillon) renfermant un produit de remplissage, dénommé **phase stationnaire**. La phase stationnaire peut être liquide (comme dans la chromatographie gaz/liquide « CGL ») ou solide (comme dans la chromatographie gaz/solide « CGS »). Les adsorbants liquides peuvent être dispersés sur la paroi de la colonne si l'on utilise un tube capillaire ou peuvent être déposés à la surface d'un

matériau de support inerte tel que de la brique réfractaire, de la Celite ou du Chromosorb si l'on dispose d'un tube à grand diamètre.[166]

Pour faire circuler un échantillon vaporisé dans le chromatographe, il faut un gaz vecteur (**phase mobile**). Le choix du gaz porteur est dicté à la fois par la nature de l'échantillon et par le type de détecteur à employer. L'utilisation d'un détecteur à conductivité thermique exige que la conductivité thermique du gaz porteur soit très différente de celle des échantillons.[166]

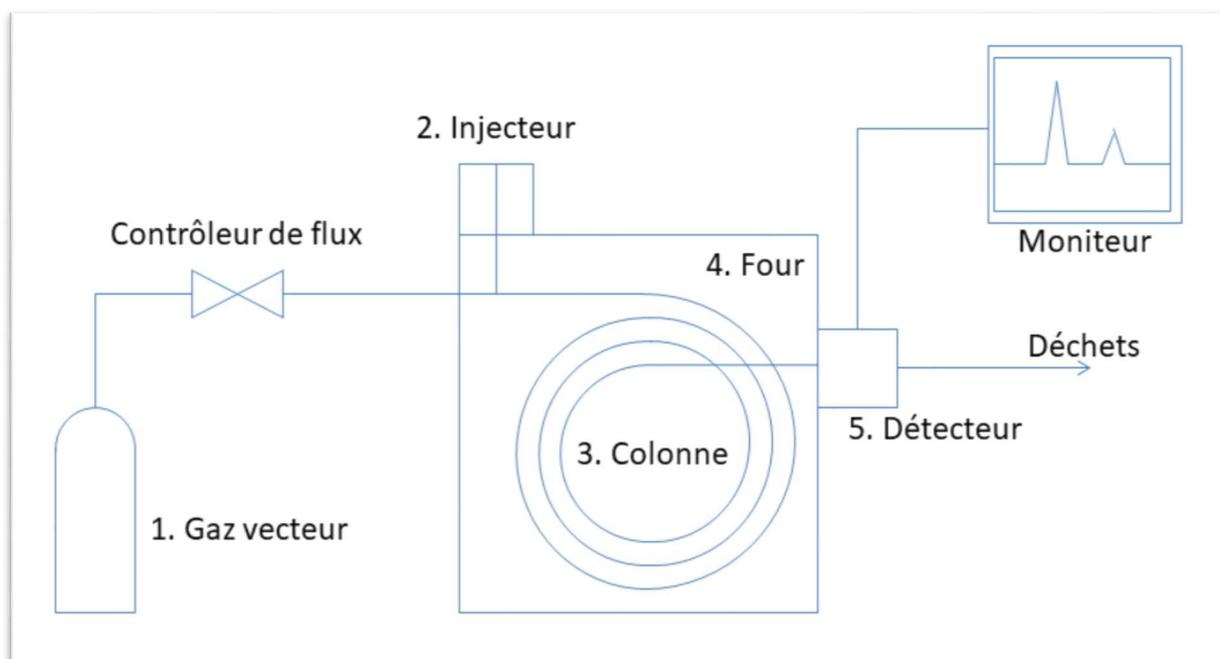


Figure 26: Schéma d'un chromatographe.[167]

Le CPG-MS, appliqué en mode impact électronique ou ionisation chimique, offre le double des avantages du dosage et de l'identification des BZD avec un seuil de détection habituellement bas. Il ne faut oublier que le seuil de détection doit correspondre davantage à des concentrations sub-thérapeutiques et qu'il est superfétatoire, dans un contexte non médico-légal, toxicologique, de chercher à atteindre des limites encore plus basses. Par ailleurs, l'utilisation du CPG soulève un bon nombre de soucis essentiellement relatifs à la thermolabilité de la majorité des BZDs qui se détériorent alors rapidement en absence d'une dérivatisation en amont.[168] Néanmoins, cette dernière est un processus souvent long, délicat et peu compatible avec l'analyse toxicologique d'urgence.

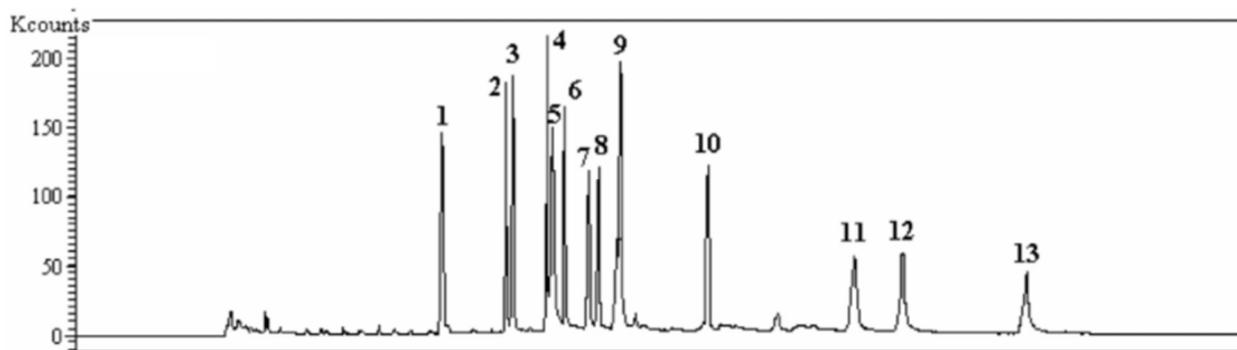


Figure 27: Chromatogramme d'une solution de 13 benzodiazépines à 2,0 µg/ml dans l'acétonitrile.[169]

Médazépam (1), tétrazépam (2), diazépam (3), clotiazépam (4), midazolam (6), flunitrazépam (7), bromazépam (8), prazépam (9), flunitrazépam (10), estazolam (11), alprazolam (12), triazolam (13).

b) HPLC :

La HPLC est sans aucun doute la technique de choix pour la quantification des BZDs dans le sang et les urines. Comparée à la méthode de chromatographie en phase gazeuse, la HPLC ne présente pas de risque de dégradation thermique de la molécule, et peut donc être plus performante que la réaction de "dérivatisation". Généralement, la simple extraction liquide-liquide ou en phase solide est la seule intervention à effectuer pour préparer un échantillon. Plusieurs procédures consacrées à l'analyse des Benzodiazépines par HPLC ont été publiées :

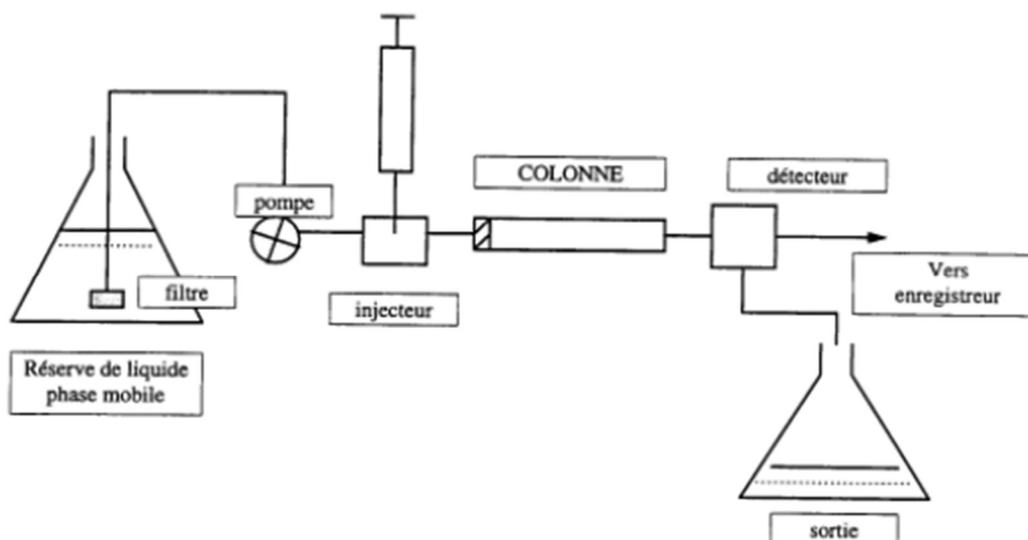


Figure 28: Principe de l'HPLC

(1) HPLC avec spectrométrie UV :

Etant la méthode la plus utilisée, un procédé HPLC a été élaborée pour la détermination simultanée de 15 BZDs dans le sang humain. La séparation a été effectuée à l'aide d'une colonne C8 RP et d'une phase mobile constituée de 65 % de tampon phosphate aqueux à pH 3,0 et de 35 % d'ACN. Le détecteur UV a été ajusté à 220 nm et la « Clomipramine » a été utilisée comme étalon interne. Les indices de précision, tout comme les résultats d'exactitude, ont été satisfaisants et on n'a détecté aucune interférence d'autres médicaments. La méthode paraît donc convenir au suivi thérapeutique des médicaments chez les patients sous traitement par une ou même plusieurs BZDs.[170]

(2) HPLC avec spectrométrie de MASSE :

HPLC, couplée à la spectrométrie de masse (HPLC-MS ou HPLC/MS/MS) est la méthode privilégiée pour identifier et doser les BZDs de plus en plus populaire en toxicologie analytique. En plus de sa haute spécificité, cette méthode fournit également un niveau de détection particulièrement intéressant pour caractériser et quantifier des faibles concentrations circulantes de BZD, notamment le flunitrazépam et le triazolam [10]. En addition, l'automatisation du procédé d'extraction, particulièrement en phase solide, peut usuellement être analysée dans un temps court de 5 à 10 minutes, ce qui est convenable pour les situations urgente.[80]

Grâce à une technique reposant sur la chromatographie liquide à haute performance et la spectrométrie de masse, il a été possible de doser en simultané 33 BZDs dans le sang, y compris les métabolites et les molécules apparentées aux benzodiazépines, avec une sélectivité, exactitude et précision conformes aux exigences cliniques et médico-légales.[171]

(3) UHPLC (*Ultra High-Performance Liquid Chromatography*):

Dans une étude cas-témoins, réalisée pour comparer l'efficacité du système et la durée de l'analyse en ce qui concerne la consommation de solvant et la maintenance du système en chromatographie liquide à haute performance (CLHP ou HPLC) et en chromatographie liquide ultra haute performance (CLUH ou UHPLC), des solutions standard de 7 benzodiazépines et 73 échantillons biologiques tels que l'urine, les tissus... dépistés positifs pour les BZDs, ont été analysés par HPLC et UHPLC dans le laboratoire de toxicologie médico-légale.[172]

Le temps de rétention moyen, l'écart-type, le débit et la répétabilité des résultats analytiques ont été comparés en utilisant les 2 méthodes. Les temps d'exécution de routine en HPLC et UHPLC ont pris 40 et 15 minutes, respectivement. Les changements de composition de la phase mobile des 2 méthodes n'ont pas été nécessaires. Le débit et la consommation du solvant en UHPLC ont diminué. Le Diazépam et le Flurazépam ont été détectés plus fréquemment dans les échantillons biologiques. En UHPLC, le petit diamètre des particules et la longueur réduite de la colonne assurent une séparation efficace et très rapide des BZDs. La réduction du débit, de la consommation du solvant et du volume d'injection permet de gagner en efficacité et de réduire les coûts d'analyse. Ainsi, dans la détection des BZDs, l'UHPLC est une méthode **précise, sensible et rapide** avec un **coût d'analyse réduit**. [172]

c) L'électrophorèse capillaire :

Du fait de la simplicité de sa mise en œuvre, du degré d'automatisation apporté et de la possibilité d'injection directe d'échantillons, l'électrophorèse capillaire (EC) et ses variantes ainsi que l'électrochromatographie capillaire (CEC) et La chromatographie électrocinétique micellaire (CEM), pourraient aussi être exploitées dans l'analyse des BZD. En plus, la CE est de mieux en mieux considérée comme une technique complémentaire aux différentes méthodes de séparation des échantillons par chromatographie..[173]

La séparation EC repose en grande partie sur 4 éléments : la mobilité électrophorétique, le coefficient de partage des phases, la constante d'ionisation et la dimension moléculaire. La variété de chacun de ces paramètres justifie en grande partie le large recours à cette technologie.[174] Les avantages de l'EC sont liés à l'excellente efficacité de la séparation, sa sélectivité, sa flexibilité, sa facilité d'utilisation et sa vitesse d'exécution. D'autre part, la sensibilité de masse élevée, l'utilisation minimale d'échantillons et de solvants, la faible consommation de réactifs et le coût des consommables, en particulier le coût inférieur des capillaires et la possibilité de choisir différents systèmes de détection directe et indirecte (y compris la spectrométrie de masse), peuvent rendre la technique encore plus utilisée.[173]

La combinaison de MS et EC fournit la meilleure spécificité de tous les tests. Il est particulièrement utile pour analyser des substances plus difficiles à analyser en GC-MS, comme les BZDs.[174] Cependant, les complexités actuelles associées à la détermination des conditions idéales de séparation moléculaire rendent l'utilisation régulière de cette technique plus difficile.[175]

Pour conclure, les bénéfices de la quantification des benzodiazépines en pratique dans les intoxications chroniques, sont controversés et dépendent de la situation clinique. Ces techniques quantitatives pourraient faciliter la surveillance et le suivi des intoxications graves par les cliniciens. En raison de leur haut niveau de détection et de leur grande spécificité, les méthodes chromatographiques combinées à la spectrométrie de masse sont particulièrement adaptées aux faibles doses de BZD qui échappent aux techniques de dosage immunoenzymatiques.

D. TRAITEMENT DE L'ADDICTION :

1. Sevrage :

Le corps et le cerveau fonctionnent pour maintenir un état d'équilibre appelé homéostasie. La prise d'une substance altère cet équilibre, de sorte que le corps doit prendre des mesures pour s'adapter, notamment en modifiant les niveaux de certains neurotransmetteurs. Ces agents agissent sur le circuit de récompense du cerveau, déclenchant la libération de substances chimiques.

Lorsqu'on prend régulièrement une substance pendant un temps prolongé, l'organisme peut développer une tolérance et une dépendance à cette substance. La tolérance signifie qu'il faut de plus grandes doses de la substance pour obtenir les mêmes effets que ceux expérimentés

auparavant, tandis que la dépendance signifie que le corps a besoin de la substance pour prévenir les manifestations du sevrage.

Un des indicateurs de la présence d'une dépendance est la manifestation d'un syndrome de sevrage, résultat d'une utilisation prolongée, mais la proportion d'utilisateurs susceptibles de développer un syndrome de sevrage n'est pas claire. Les symptômes de sevrage sont la principale difficulté rencontrée lors de l'arrêt de l'utilisation des benzodiazépines, qui empêchent la majorité des essais d'arrêt et la raison des reprises de la consommation.

a) Définitions :

Le sevrage : la combinaison d'un ensemble d'effets physiques et mentaux qu'une personne subit après avoir cessé de consommer ou réduit sa consommation d'une substance psychoactive utilisée pendant une longue durée, d'une façon répétée ou massive, comme l'alcool et les médicaments sur ordonnance ou à usage récréatif.[176] La consommation d'une substance à fort potentiel de dépendance et l'arrêt soudain ou brutal ou la réduction de la consommation de manière drastique, peut faire apparaître divers symptômes de sevrage. La durée du sevrage et son intensité dépendent de la nature de la drogue utilisée ainsi que de la constitution biologique de l'utilisateur.

Le sevrage peut être désagréable et potentiellement dangereux dans certains cas, particulièrement durant les premiers jours suivant l'arrêt ou la réduction de la consommation, Ce qui évoque l'importance du rôle du médecin avant d'arrêter ou de réduire la consommation d'une substance.

La rechute : apparition des mêmes signes cliniques qui existaient avant le début d'utilisation de la substance psychoactive.[177]

L'effet rebond : réapparition des symptômes initiaux qui étaient contrôlés, avec une accentuation de l'intensité,[177] particulièrement les insomnies et l'anxiété.

b) Clinique :

La dépendance physiologique aux benzodiazépines s'accompagne d'un syndrome de sevrage, qui a des symptômes généralement à l'opposé des effets de la substance,[176] et se caractérise typiquement par des symptômes de surstimulation tels que des troubles du sommeil, de l'irritabilité, une tension et une anxiété intenses, des attaques de panique, des tremblements des mains, des sueurs, des difficultés de concentration, des essoufflements et des nausées, une

certaine perte de poids, des palpitations, des maux de tête, des douleurs et des raideurs musculaires et toute une série de changements de perception. La plupart ces symptômes sont des indications thérapeutiques des BZDs, ce qui explique la fréquence de la rechute.[178]

Des cas sont également signalés dans la catégorie des doses élevées d'évolutions plus graves telles que des crises d'épilepsie et des réactions psychotiques.

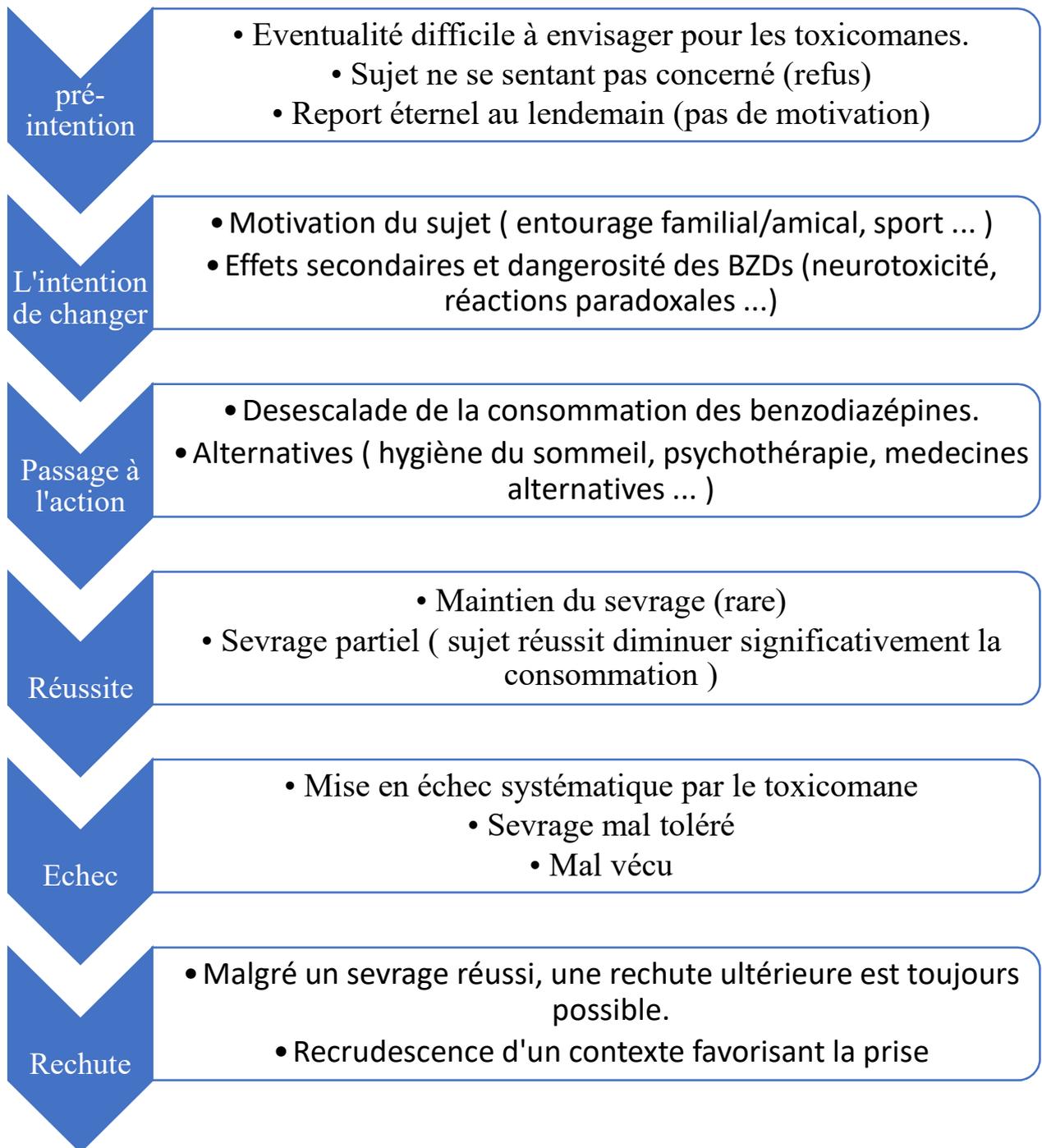
Le sevrage d'une BZD à dose normale peut engendrer plusieurs symptômes. Le plus commun est un "rebond" d'anxiété et d'insomnie de courte durée, apparaissant dans les 1 à 4 jours suivant l'arrêt de la consommation, selon la demi-vie de la drogue en question. Ensuite, c'est le syndrome de sevrage complet, qui persiste généralement durant 10-14 jours. Enfin, le syndrome peut représenter le retour des symptômes d'anxiété qui persistent jusqu'à l'instauration d'une forme de traitement.[179]

Des études ont montré que par rapport aux BZDs avec une demi-vie plus longue, les premières manifestations du sevrage apparaissent rapidement pour les BZDs avec une demi-vie courte (commençant dans les 3 premiers jours) lorsque la consommation des BZDs est soudainement arrêté.[177]

Tableau 10: Liste des symptômes les plus souvent rapportés lors du sevrage graduel des BZDs.[180]–[183]

Intensité	Symptôme
Modérés	Anxiété, nervosité
	Insomnie
	Irritabilité
	Fatigue
	Dysphorie
	Diaphorèse
	Étourdissement
	Goût métallique dans la bouche
	Agitation
	Impatience
	Faiblesses ou raideurs musculaires
	Diarrhée
	Céphalées
	Léthargie
	Trouble de concentration
	Perte d'appétit
	Manque de motivation
	Sensibilité accrue aux bruits et aux odeurs
Sévères	Vertiges
	Nausées, vomissements
	Tremblements
	Fasciculations
	Cauchemars
	Hypotension orthostatique
	Tachycardie, palpitations
	Délire
	Dépersonnalisation
	Distorsion perceptuelle
	Mauvaise ou incoordination motrice
	Confusion
	Convulsion (Rare)

c) Phases du sevrage selon le cas :



d) Conduite à adopter :

Il n'est pas rare que l'échec antérieur soit lié à un sevrage trop rapide, donc les benzodiazépines doivent être arrêtées progressivement sur une période de plusieurs semaines (par exemple, 4 à 6 semaines ou plus pour des doses de diazépam >30 mg par jour), afin de prévenir les crises et d'éviter les symptômes de sevrage graves. Le rythme de sevrage est souvent déterminé par la capacité de la personne à tolérer les symptômes.[184] Les recommandations varient allant d'une réduction hebdomadaire de la dose initiale de benzodiazépine d'environ 50 % [185] à une diminution de 10-25 % de la dose journalière, toutes les deux semaines.[184] Une période de 4-6 ou de 4-8 semaines est appropriée pour le retrait chez la plupart des utilisateurs.. Si possible, les réductions prolongées sur une période de plusieurs mois doivent être évitées afin d'empêcher que le traitement de sevrage ne devienne le " centre d'intérêt morbide " du patient.[186]

La pertinence du passage à un agent à action prolongée comme le diazépam n'est pas claire,[187] tout comme la nécessité d'une admission à l'hôpital pour une "réduction aveugle" (c'est-à-dire que le patient n'est pas informé de la dose exacte). L'utilisation de plusieurs benzodiazépines devrait être convertie en l'utilisation d'une seule, de préférence le diazépam. Le sevrage des benzodiazépines à courte durée d'action est associé à des taux d'abandon plus élevés que le sevrage des agents à plus longue durée d'action,[185], [188] mais le passage d'un médicament à courte demi-vie à un médicament à demi-vie plus longue n'est pas associé à un meilleur résultat.[185], [188] Il est recommandé d'établir un calendrier de sevrage relativement fixe avec une durée précise du traitement de sevrage. Le sevrage est parfois réussi en ambulatoire, mais les patients doivent être hospitalisés pour le sevrage de doses très élevées (une dose équivalente à ≥ 100 mg de diazépam par jour).

Le sevrage doit être préférablement supervisé par un médecin avec un suivi continu, afin d'encourager le sujet à s'adhérer au protocole et assurer le maintien de la démarche précisée, en vérifiant la survenue et ensuite gérer les manifestations et les symptômes dues au sevrage. La première consultation du suivi est généralement programmée pendant la semaine qui suit l'arrêt de la consommation des BZDs. En dehors des consultations avec le médecin, le patient peut toujours se référer à un pharmacien pour s'informer, poser des questions et demander de l'assistance dans son sevrage.

L'intervention est toujours selon les signes cliniques qui surviennent :

Tableau 11: Interventions pendant le sevrage en fonction des signes cliniques.[189]

Signes cliniques sans gravité	Signes cliniques sont plus sévères ou persistent	Signes graves de syndrome de sevrage aux BZD
Revenir au palier posologique antérieur, puis réduire plus progressivement.	Réévaluation du diagnostic s'impose pour une prise en charge spécifique (dépression, troubles anxieux, insomnie avérée...)	Confusion, hallucinations, troubles de vigilance, convulsions, coma... le patient doit être hospitalisé pour un traitement symptomatique.

Chez les patients recevant un traitement d'entretien aux opioïdes, qui est offert pour les toxicomanes consommant les opioïdes de la rue comme la codéine et la morphine, la dose de l'opioïde (par exemple, la méthadone) doit être maintenue stable pendant toute la période de réduction des benzodiazépines et suffisamment élevée pour prévenir les symptômes de sevrage des opioïdes.[190] En cas de doses très élevées de méthadone (>150 mg par jour) et de présentations intoxiquées fréquentes, la dose peut être diminuée.[190] La buprénorphine, un agoniste opioïde partiel, peut comporter un risque de surdose liée aux benzodiazépines plus faible qu'un agoniste complet (p. ex., la méthadone).[190], [191] La désintoxication concomitante aux opioïdes n'est pas recommandée.[184] Chez certains patients qui consomment des benzodiazépines (ou de l'alcool) de façon concomitante, l'opioïde est sous-dosé, et la dose d'opioïde doit être ajustée chez ces patients pour les soulager des symptômes de sevrage des opioïdes.

e) Pharmacothérapie et sevrage :

Il n'existe que peu de recommandations de traitement basées sur des données probantes concernant la pharmacothérapie.[186], [188] Le traitement symptomatique comprend des antidépresseurs pour la dépression et les problèmes de sommeil, ainsi que des stabilisateurs de l'humeur, en particulier la carbamazépine (200 mg deux fois par jour), bien que les preuves empiriques de ces approches soient limitées.[90], [188], [192] Les alternatives sont les agents

anxiolytiques non benzodiazépines, la prégabaline, la gabapentine et les bêta-bloquants;[185], [193] les agents hypnotiques non benzodiazépines sont des options supplémentaires. Il faut tenir compte du risque d'abus des substances GABAergiques telles que la prégabaline.[185] Dans le cas d'un trouble chronique du sommeil, les médicaments recommandés comprennent des antidépresseurs comme la trazodone (à une dose de 25 à 150 mg par jour), la doxépine (10 à 150 mg par jour), la mirtazapine (7,5 à 30 mg par jour) et la trimipramine (10 à 150 mg par jour), dont l'administration est recommandée 1 à 3 heures avant de se coucher. Ces agents agissent principalement par antagonisme au niveau du récepteur H1 de l'histamine et en partie par des actions anticholinergiques et n'ont pas de potentiel d'abus apparent.[194] Les alternatives sont les agents antihistaminiques, dont la plupart sont en vente libre et comprennent la diphénhydramine (25 à 50 mg par jour), la doxylamine (25 à 50 mg par jour), l'hydroxyzine (37,5 à 75 mg par jour) et la prométhazine (25 à 200 mg par jour).[194] Les ATD dont la principale action est d'inhiber le recaptage de la sérotonine sont plus adaptés aux patients présentant des troubles anxieux. Il existe des preuves très modestes que la mélatonine améliore le sommeil pendant le sevrage des benzodiazépines, mais son utilisation reste largement expérimentale,[192], [195], [196] tout comme l'utilisation d'une perfusion sous-cutanée lente de flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines.[197] Cependant, l'utilisation du flumazénil comporte des risques médicaux importants (par exemple, des crises et des psychoses).[192] Une sorte de "substitution de benzodiazépine" avec des benzodiazépines à action lente et prolongée a également été discutée,[198] mais les preuves cliniques soutenant son utilisation font défaut.

f) Psychopharmacothérapie et sevrage :

La psychopharmacothérapie concomitante pour le sevrage des benzodiazépines est orientée vers les symptômes et pragmatique. Il n'existe pas de médicaments approuvés comme traitement des désordres dus à la consommation de BZDs, et très peu d'études ont été menées sur cette problématique. Chez les patients souffrant d'un trouble psychiatrique coexistant (dépression, anxiété ou schizophrénie), des programmes de thérapie intégrative traitant à la fois la condition psychiatrique sous-jacente et l'usage de benzodiazépines sont recommandés.[185]

g) Facteurs favorisant la réussite du sevrage :

En complément de la recherche d'un soutien médical, il y a aussi des choses que le patient peut faire pour l'apaiser pendant le processus du sevrage.[176]

Demander de l'aide

- Que le patient gère le sevrage lui-même ou sous la supervision d'un médecin, il est important d'avoir un soutien social. Parler en à un ami de confiance ou à un membre de votre famille pour qu'il puisse suivre et soutenir le patient pendant le processus.

Bien manger

- Se concentrer sur la consommation des repas nutritifs et bien équilibrés. La consommation d'aliments frits, gras ou sucrés peut avoir un effet négatif sur l'état du patient.

L'exercice physique

- Essayer de pratiquer une activité physique chaque jour. Les étirements, la marche, la natation ou d'autres activités peuvent aider à améliorer l'humeur.

Boire beaucoup d'eau

- Il est important de rester hydraté pendant le sevrage, surtout si le patient ressent des symptômes semblables à ceux de la grippe, comme des nausées et des vomissements.

Soulagez les symptômes

- Utiliser les médicaments appropriés en respectant les doses recommandées en cas de présence des symptômes tels que des maux de tête, des maux d'estomac ou de la diarrhée.

Le sommeil

- Bien que le sevrage puisse parfois entraîner des troubles du sommeil, le patient doit essayer de se reposer suffisamment. Efforcer lui-même d'établir un horaire de sommeil régulier et adopter de bonnes habitudes de sommeil.

Les activités de gestion du stress, comme le yoga et la méditation, peuvent également aider à faire face à l'expérience de sevrage. Toutefois, le patient ne doit pas hésiter à consulter le médecin s'il a du mal à faire face à la situation ou s'il ressent des symptômes inquiétants.

2. Psychothérapie de la dépendance aux benzodiazépines :

Des interventions minimales et brèves dans le cadre des soins primaires (fourniture de conseils simples et de brochures d'information) peuvent faciliter une réduction initiale de l'utilisation des benzodiazépines.[199], [200] Une forme de psychoéducation (c'est-à-dire la transmission d'informations sur les effets et les risques de l'utilisation à long terme des benzodiazépines et sur les alternatives possibles) constitue souvent l'étape initiale du traitement[199] mais doit être accompagnée d'autres interventions psychosociales. La démarche psychothérapeutique en cas de dépendance aux BZDs a pour objectif de faciliter le sevrage proprement dit, de favoriser la continuité et le maintien de l'abstinence et de remédier au trouble sous-jacent.[186]

Il existe de nombreux schémas thérapeutiques reposant sur des données probantes concernant la consommation de drogues en général.[185], [201], [202] Ainsi, les méthodes basées sur le modèle transthéorique intégrative de Prochaska et Velicer qui vise le changement du comportement,[203] tel que l'entretien motivationnel,[204] évaluent la volonté d'un individu d'adopter un nouveau comportement plus sain et offrent des stratégies pour l'orienter et l'aider à mettre en balance les intérêts et les risques de la consommation de drogues. On associe de meilleures attentes, relatives à l'auto-efficacité et une confiance plus solide dans sa volonté d'arrêter de consommer, à des résultats plus favorables.[199] Cependant, on dispose de peu de données sur les interventions psychosociales chez les personnes souffrant à la fois d'une maladie grave et d'une toxicomanie,[205] et seules quelques études expérimentales ont examiné l'efficacité de diverses thérapies pour la dépendance aux médicaments sur ordonnance.[206], [207]

La thérapie cognitivo-comportementale joue un rôle important dans le traitement de la dépendance aux benzodiazépines.[186] Cette approche thérapeutique englobe un certain nombre de techniques et combine des éléments de la théorie de l'apprentissage et du comportement. La thérapie cognitivo-comportementale favorise les changements directs, s'attaque aux facteurs de stress psychosociaux et offre une formation aux compétences d'adaptation et aux aptitudes sociales ainsi qu'à la gestion des situations à risque pour la

consommation de benzodiazépines (prévention des rechutes). Les composantes thérapeutiques comprennent une formation aux compétences sociales, des techniques de relaxation, une formation pour surmonter l'anxiété et d'autres approches de thérapie comportementale. Ces composantes se concentrent sur les raisons et les expériences de l'utilisation de médicaments, sur la façon de gérer les situations à risque et l'anxiété liée à la satisfaction des attentes, et peuvent également aborder les modèles relationnels pathogènes et les conflits mentaux non résolus. La thérapie « cognitivo-comportementale » représente le principal traitement de la dépendance aux BZDs,[208] bien qu'un essai contrôlé randomisé a révélé qu'une réduction graduelle des BZDs pendant quinze mois dans des conditions contrôlées sans psychothérapie était supérieure aux soins habituels seuls ou en combinaison avec une thérapie cognitivo-comportementale.[207] Dans cette étude, les taux d'abstinence à court terme étaient de 29 à 36 %, mais le taux d'abstinence à 10 ans était de 59 %.[209]

La plupart des méta-analyses de la psychothérapie pour les troubles liés à l'utilisation de substances se concentrent sur l'alcool ou les drogues " illégales ".[210] Les interventions psychologiques avec sevrage progressif sont plus efficaces que le traitement standard (soins habituels),[211] et les interventions à court terme effectuées par un médecin de famille sont utiles.[200] Une récente analyse Cochrane des interventions psychosociales pour l'usage et la dépendance aux benzodiazépines a inclus 25 études portant sur un total de 1666 personnes.[212] Deux analyses ont été réalisées : l'une a évalué l'efficacité de la thérapie cognitivo-comportementale plus le sevrage progressif des benzodiazépines par rapport au sevrage seul, et l'autre a examiné l'entretien motivationnel par rapport au traitement habituel. En résumé, à la lumière des résultats de ces analyses, il apparaît que la thérapie cognitivo-comportementale et la diminution graduelle permettent de réduire efficacement la consommation de benzodiazépines sur une courte période de trois mois, mais pas au-delà de 6 mois, et aussi que les données disponibles sont insuffisantes afin de valider le recours à l'entretien motivationnel dans la réduction de la consommation de benzodiazépines.

En général, le pronostic des patients qui suivent un traitement de sevrage pour la dépendance aux benzodiazépines est assez bon.[185] Cependant, des approches thérapeutiques supplémentaires peuvent être nécessaires, selon la présence ou non d'une maladie mentale sous-jacente. Les techniques motivationnelles sont particulièrement utiles pendant le traitement de

sevrage en milieu hospitalier, tandis que les techniques psychothérapeutiques individuelles ou de groupe sont plus utiles pendant le traitement de sevrage en milieu ambulatoire (par exemple, pour la dépendance à de faibles doses). D'autres interventions comprennent l'entraînement à l'autocontrôle, l'exposition à des situations susceptibles de provoquer une envie de benzodiazépines, la thérapie conjugale et familiale et, moins fréquemment, des traitements à orientation psychodynamique qui se concentrent sur les conflits sous-jacents et les déficits du développement du moi et de la personnalité. Les traitements en douze étapes sont fréquemment utilisés aux États-Unis, mais ils sont moins courants dans d'autres parties du monde et sont rarement utilisés pour la dépendance aux benzodiazépines.

Les interventions non pharmacologiques, en particulier le contrôle des stimuli et la restriction du sommeil et, dans une moindre mesure, l'éducation à l'hygiène du sommeil (qui apprend aux patients à maintenir un rythme régulier de veille et de sommeil, à se détendre régulièrement pendant la semaine et à éviter les stimulants et les repas copieux avant le coucher, entre autres choses), sont efficaces pour l'insomnie en général.[213] Une étude a montré que des interventions telles que l'évaluation du sommeil, l'hygiène de base du sommeil (aller au lit à la même heure tous les soirs et éviter les siestes), le contrôle des stimuli (une chambre à coucher calme et confortable, sans télévision au lit et sans lumière), les thérapies comportementales telles que les procédures de restriction du sommeil (qui forcent le temps de sommeil disponible du patient dans une fenêtre fixe), et les techniques de relaxation telles que la relaxation musculaire progressive et les traitements cognitifs étaient efficaces pour l'insomnie pendant l'utilisation à long terme de médicaments hypnotiques, avec des résultats persistant pendant plus d'un an.[214]

3. Protocoles de désintoxication des BZDs :

L'objectif initial d'un protocole de désintoxication est généralement la stabilisation physique. La détoxification est un processus difficile quelle que soit la substance consommée, mais de nombreuses personnes souffrant d'une dépendance aux benzodiazépines se sont vu prescrire ce médicament pour contrôler un trouble anxieux ou un autre problème de santé mentale, ce qui rend la détoxification particulièrement complexe.

Lorsqu'un usager se désintoxique des BZDs, il est susceptible de voir réapparaître les symptômes de tout problème de santé mentale antérieur, en plus des crises de panique, des

hallucinations ou de l'inconfort physique qui accompagnent le syndrome de sevrage. Il est donc particulièrement important de terminer la désintoxication dans un cadre de traitement sûr et professionnel.

Les professionnels du traitement de la toxicomanie recommandent une diminution lente de la dose comme meilleure méthode pour vaincre la dépendance aux benzodiazépines.

a) Normes des protocoles de désintoxication :

Il convient de noter que ces protocoles[215] décrivent les normes minimales convenues pour la fourniture d'un soutien communautaire interagences en matière de désintoxication. En bref, les normes minimales sont les suivantes :

- Planification des soins inter-agences : La planification des soins tient compte de tous les facteurs qui peuvent avoir un impact négatif sur la capacité d'un usager à s'engager dans une désintoxication réussie, comme le logement ou les questions familiales, ainsi que de ceux qui peuvent favoriser la réussite, comme l'utilisation significative du temps et les soutiens sociaux.
- Prévention des rechutes : Des sessions structurées visent à fournir aux usagers du service une base de compétences et de connaissances sur la consommation de drogues, les risques et les rechutes.
- Soutien médical : Des rendez-vous médicaux réguliers sont prévus pour superviser la désintoxication. Le médecin accepte de s'engager dans des communications inter-agences avec le travailleur clé concernant les progrès de l'utilisateur du service et, en particulier, toute modification du programme initial de désintoxication ou du plan de soins.

b) Etapes :

Les 4 étapes de la désintoxication communautaire des Benzodiazépines (Voir le tableau détaillé dans les annexes) :

1. Mise en relation avec le médecin et le travailleur clé : qui peuvent appliquer les protocoles
2. Préparation : séances de travail clés avant toute réduction de la dose
3. Désintoxication : réduction de la dose selon un calendrier déterminé par le médecin
4. Suivi : planification hebdomadaire des soins et prévention des rechutes (6mois après désintoxication)

Exemples de programmes pour les Benzodiazépines :

PROGRAMME DE DÉSINTOXICATION - OPTION 1

Source : Ministère de la santé (Angleterre) et administrations décentralisées (2007). Mauvais usage et dépendance aux drogues : UK Guidelines on Clinical Management.[184]

- Un huitième (entre un dixième et un quart) de la dose quotidienne tous les quinze jours.
- Au départ, diminuer la dose par 2 à 2,5 mg et en cas d'apparition de symptômes de sevrage, la dose est conservée en attendant l'amélioration des symptômes.
- Doses élevées : Réduction plus rapide de la dose élevée à la dose thérapeutique, par exemple de moitié en six semaines.

PROGRAMME DE DÉSINTOXICATION - OPTION 2

Source : Dr Chris Ford, Kay Roberts & Jean-Claude Barjolin, Detox Guidance on Prescribing Benzodiazepines to Drug Users in Primary Care.[216]

- Si la dose est comprise entre 30 et 60 mg, réduisez-la de 5 mg tous les quinze jours.
- Si la dose est comprise entre 20 et 30 mg, réduisez-la de 2 à 5 mg tous les 15 jours.
- Si la dose est inférieure à 20 mg, réduisez-la de 2 mg tous les 15 jours.
- Si vous êtes à 5 mg, réduisez de 1 mg toutes les 2 semaines. (Peut utiliser ½ comprimé de 2mg ou une solution orale de diazépam 2mg/5ml ou 5mg/5ml).
- Durée recommandée : environ 6 mois.

PROGRAMME DE DÉSINTOXICATION - OPTION 3

Source : DOHC (2002) : Benzodiazépines : Good Practice Guidelines for Clinicians.[217]

- Remplacer le médicament utilisé par des doses équivalentes de diazépam à raison d'une dose par jour.
- Réduire de 2 mg si la dose quotidienne est de 15 mg à 20 mg.
- Réduire de 1 mg si la dose quotidienne est de 10 mg à 15 mg.
- Réduisez de 0,5 mg si la dose quotidienne est de 5 mg.

Adaptez la réduction de la dose à la réponse du patient, c'est-à-dire chaque semaine, chaque quinzaine ou chaque mois.

Une fois que le patient a atteint une dose de 0,5 mg par jour, l'intervalle entre les doses peut être augmenté à tous les deux ou trois jours.

E. PREVENTION :

1. Prévention primaire :

a) Prescription :

Afin de lutter contre l'addiction aux benzodiazépines, il faut commencer par les prescriptions, qui doivent être encadrées par les règles de bon usage des benzodiazépines[218] :

- Les benzodiazépines ne doivent pas être prescrites qu'après la non-réussite de plusieurs tentatives avec des méthodes non médicamenteuses.
- La prescription des BZDs doit être la plus courte possible et n'excède pas les durées recommandées par l'AMM, douze semaines pour les anxiolytiques et quatre semaines pour les hypnotiques.
- Réévaluation constante de l'efficacité et des manifestations indésirables.
- L'information du patient des risques liés à l'utilisation des BZDs.
- L'accompagnement du patient pendant l'arrêt et plus particulièrement si une dépendance est déjà développée.

b) Prescripteurs :

Il paraît indispensable de bien analyser les démarches menées auprès des prescripteurs, afin qu'ils puissent mieux prendre en charge leurs patients pour faire face aux phénomènes de tolérance et de sevrage des BZDs. Il est ainsi essentiel de bien respecter les indications et de bien préparer l'arrêt des BZDs :

- Il est préconisé de restreindre la prescription des BZDs ou des molécules apparentées à des indications justifiées en respectant les délais fixés par l'AMM.
- Lors de l'initiation du traitement, le médecin est tenu de renseigner le patient sur la durée du traitement, les différents dangers qui y sont associés, en particulier le risque de développer une dépendance, et ses conditions d'arrêt en raison de ces risques.
- Il est conseillé d'envisager la mise en place d'un plan d'arrêt au moment de la demande de renouvellement du traitement.
- Dans le cas de tout malade traitant journallement pendant plus de 30j, le médecin est censé suggérer une démarche d'arrêt de l'utilisation des BZDs ou d'apparentés

en vue de prévenir les effets secondaires liés à leur utilisation pendant une période prolongée.

Le médecin devra par la suite procéder à l'évaluation de la dépendance du patient et à la planification de l'arrêt. On considère que les sujets sont capables de se lancer à l'arrêt des BZD s'ils le souhaitent, s'ils sont compliants et motivés, s'ils bénéficient d'un soutien social approprié, s'ils n'ont pas d'antécédents de difficultés à l'arrêt de la consommation d'un médicament et s'ils peuvent être suivis d'une façon régulière.

L'arrêt ne sera considéré que suite à une acceptation personnelle du patient, et il faut qu'il comprenne qu'il est l'acteur essentiel dans le déroulement de l'arrêt, notamment en ce qui concerne le choix du rythme qui lui est adapté.

Lorsqu'on entame un sevrage, il est important d'apprécier les espérances du patient, son niveau de rattachement aux benzodiazépines, pour aboutir à une décision commune. Le médecin peut se servir du questionnaire de l'échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB). Par ailleurs, il paraît évident de différencier les cas nécessitant une approche particulière (dépression, toxicomanes, etc.). Si la suggestion d'arrêter les BZD n'est pas approuvée par le patient, il est souhaitable de répéter la proposition au cours d'une autre visite.

Peu importe la méthode adoptée, que ce soit par une prise en charge spécialisée ou non, il faut toujours que le sevrage soit progressif, sur une période de temps allant de quelques semaines jusqu'à plusieurs mois si la consommation était prolongée ou à fortes doses.

ARRÊT DES BENZODIAZÉPINES (BZD) ET APPARENTÉS DÉMARCHE DU MÉDECIN TRAITANT EN AMBULATOIRE

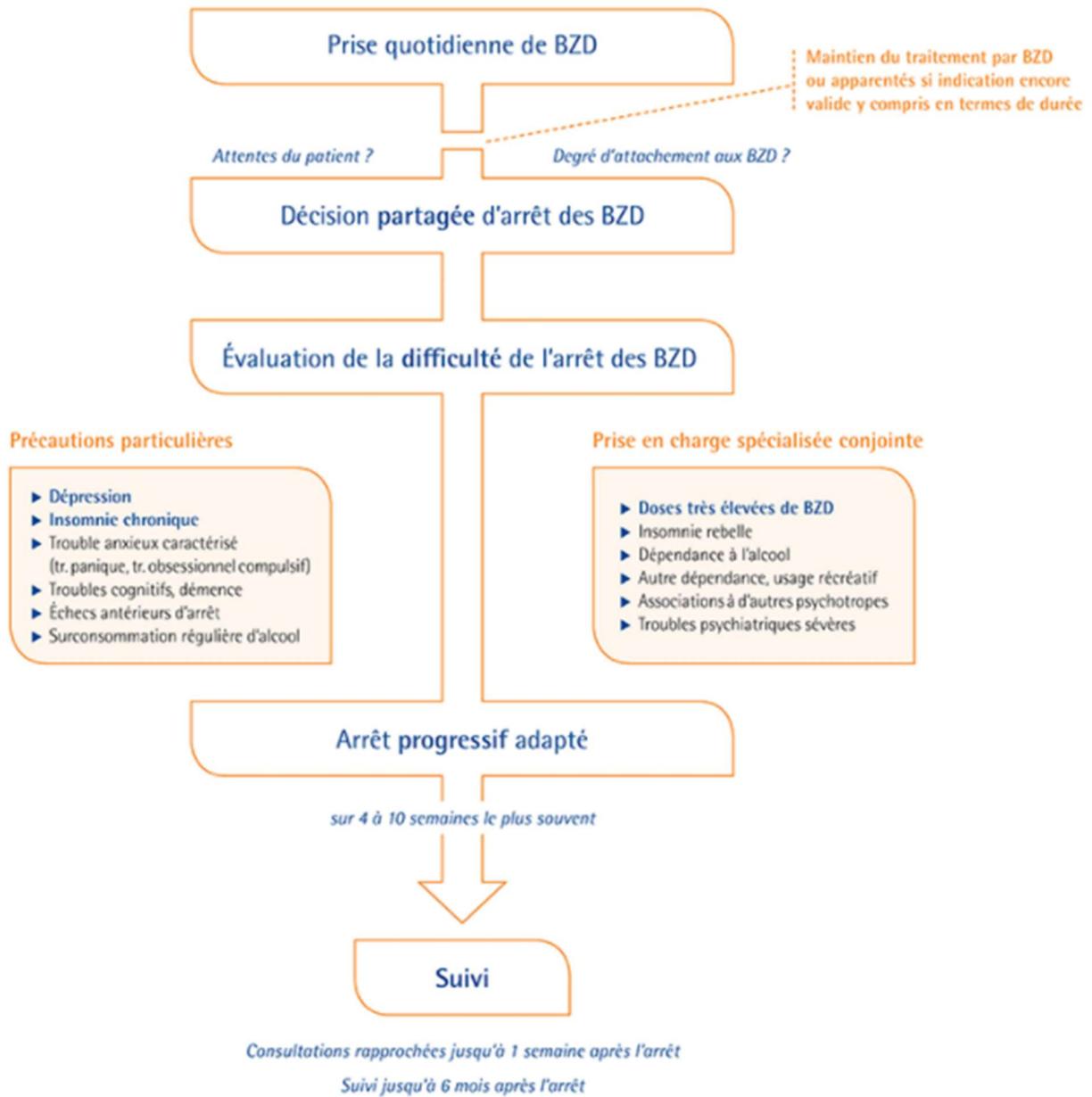


Figure 29: Démarche de l'arrêt des BZDs.[219]

Le but est d'arrêter la consommation de benzodiazépines. Pourtant, juste la limitation de la quantité de drogue consommée est déjà un aboutissement satisfaisant.[219]

c) Pharmacien :

Une étude a été menée auprès de 181 patients sous traitement par les benzodiazépines dans une pharmacie d'officine pour évaluer la pertinence de la prescription des benzodiazépines pour l'insomnie et pour examiner le rôle que pourraient jouer les pharmaciens dans la surveillance des prescriptions inadéquates.

Approximativement la moitié des participants à l'enquête étaient traités pour insomnie et 62% étaient âgés. 52 patients (64 %) suivaient un traitement à long terme de plus de 3 ans, alors que pour 13 patients (16 %), la durée du traitement était située entre 1-3 ans. 33 patients étaient partisans de l'arrêt des BZDs mais dans la totalité des cas cela a été infructueux. De point de vue global, cette étude au sein des pharmacies communautaires a fourni des renseignements sur la médiocrité de la communication avec les insomniaques et sur un usage inapproprié des BZDs. Le respect rigoureux des recommandations est indispensable pour assurer l'utilisation rationalisée des benzodiazépines hypnotiques. Cependant, cette enquête était restreint à un petit groupe de sujets et dans une fourchette d'âge spécifique.[220]

Une autre étude a été réalisée auprès des pharmaciens concernant leur place dans les recommandations et les conseils, ainsi que dans la délivrance des BZDs. Les résultats révèlent la nécessité de revoir les lignes directrices existantes sur les BZD afin de renforcer les connaissances des pharmaciens en matière de prescription à long terme. Le déficit flagrant au niveau de la contribution active des pharmaciens aux différents rôles et activités va plus loin que la simple délivrance des médicaments et nécessite d'être souligné. Comme la majorité des pharmaciens se trouvent confrontés à des ordonnances de BZD dans leur pratique au minimum une fois au quotidien, ils sont parfaitement bien situés pour encourager un usage correct des BZDs. Au cours de cette enquête, les pharmaciens ont déclaré vouloir renforcer leur rôle actuel en ce qui concerne le suivi de leurs patients qui essaient de mettre fin à l'utilisation des BZD à long terme. D'autres recherches sont requises pour déterminer les obstacles qui entravent le rôle des pharmaciens pour leur permettre d'aider les patients à utiliser correctement les BZD à long terme.[221]

2. Prévention secondaire :

a) Thérapie psychologique :

Les contraintes rencontrées au cours du sevrage des benzodiazépines conduisent la majorité des utilisateurs à ne pas abandonner l'usage quand il est nécessaire de le faire, ou à poursuivre leur consommation quelques semaines après l'arrêt.

En 1996, Barter et Cormack notent que plus de 50 % des usagers qui consomment une BZD depuis plusieurs années souhaiteraient cesser de prendre des psychotropes, mais ressentent en réalité une incapacité d'arrêter. Divers spécialistes ont essayé de savoir si le fait de compléter les procédures habituelles de sevrage par une assistance psychologique favoriserait le processus d'arrêt. Le but est de réaliser une revue et une étude exhaustive de ces recherches pour une meilleure idée de la contribution de la méthode thérapeutique cognitivo-comportementale dans la réduction de la dose et dans l'objectif d'un arrêt définitif de la médication. Les constatations effectuées soutiennent la pertinence de cette méthode thérapeutique dans le cadre du sevrage des BZDs. En addition à une complète cessation de la médication et à une abstinence étendue, les éléments particuliers de cette thérapie cognitivo-comportementale parviennent à une réelle optimisation de la condition psychologique des sujets.[222, p. 131-145]

b) Suivi épidémiologique :

Le système épidémiologique rend possible la réalisation des recherches sur l'usage des psychotropes dans leur globalité et sur les comportements de consommation abusive. Cette approche permet de déterminer la classification des comportements déviants, à distinguer selon les catégories sociales en fonction des produits consommés et des modalités d'utilisation. Dans le cas de la toxicomanie, en raison du manque d'un dossier des individus traités, il est nécessaire de réaliser des indicateurs qui permettent un suivi épidémiologique des personnes impliquées, tels que les diagnostics des maladies infectieuses, les savoirs psychosociaux des communautés et identification de nouvelles exigences en matière de soins et d'accompagnement. Une enquête réalisée en épidémiologie clinique et la démarche de l'analyse typologique constituent une source pour apprécier les actions entreprises : des ensembles distingués dont l'évolution peut être évaluée en prenant en compte des diverses interventions sociales et médicales réalisées.[223, p. 159-167]

Ces dernières années, après les préoccupations relatives aux benzodiazépines, de multiples enquêtes épidémiologiques ont été menées pour explorer leurs divers modes d'utilisation et sont mises à jour année après année.

l'HBSC (*Health Behaviour in School-Aged Children*) dont l'OMS est responsable, étude refaite chaque 4ans qui a pour objet de prévoir au mieux les habitudes de santé des étudiants de 11 à 15 ans, l'ESPAD (*European School Survey Project on Alcohol and other Drugs*) qui se déroule tous les quatre ans et menée dans 35 pays du continent européen qui concerne les modalités de la prise de substances psychoactives telles que les médicaments psychotropes par les jeunes moins de 16ans, et MedSPAD (*Mediterranean School Survey Project on Alcohol and Other Drugs*) dont la dernière enquête réalisée au Maroc était en 2017.[5]

En France, l'agence nationale de sécurité des médicaments (ANSM) organise une étude pharmaco-épidémiologique anonyme menée annuellement, appelée « OPPIDUM » qui concerne l'observation des produits psychotropes illicites ou détournés de leur usage médical, via un grand réseau de centres spécialisés dans le traitement des toxicomanies, cette étude collecte plusieurs données concernant les modalités d'utilisation des produits psychoactives consommés par les toxicomanes au cours des 7 jours antérieurs à l'enquête. Ce dernier fait ressortir des particularités par nature de structure spécialisée, par exemple les structures pénitentiaires. En 2014, 175 centres enquêteurs installés au niveau de 62 départements ou collectivités locales d'outre-mer, ont intégré 4969 de personnes.[224]

c) Campagnes de sensibilisation :

Il y a une très faible présence de publicité et de programmes de sensibilisation de la société concernant les dangers et aux effets néfastes des BZDs. Quelques recommandations rédigées par des comités d'experts sont en cours de mise en œuvre en France. Les recommandations visent au premier lieu à établir une action préventive auprès de la population toute entière, en conscientisant et en renseignant le grand public sur les dangers associés à l'usage inapproprié des psychotropes et les risques de développer une dépendance, par des programmes nationaux de sensibilisation et des interventions en milieu scolaire et universitaire, par une communication accrue et des affiches au sein des officines pharmaceutiques et les cabinets de consultation. Et visent également la prise en charge des patients souffrant déjà d'une dépendance aux psychotropes, il paraît donc impératif de susciter le réseautage entre les divers professionnels

et les centres de soins spécialisés, et la bonne orientation du malade suivant un trajet de prise en charge harmonisé et adéquat à ses exigences et à la gravité de sa dépendance, ou même de sa poly-dépendance, notamment si le patient présente une dépendance à l'alcool ou est un consommateur de drogues engagé dans un traitement de substitution.[225]

V. CONCLUSION

Les benzodiazépines sont très consommées par les patients en raison de leurs effets anxiolytiques et hypnotiques, et utilisées au niveau de l'hôpital pour de leurs caractéristiques myorelaxantes et anti-convulsivantes. Les BZDs connaissent une surprescription, sur des périodes de temps très souvent prolongées et inappropriées. De surcroît, ils sont susceptibles d'être dévoyés et de connaître une utilisation illégale en vente dans la rue. Elles servent de renforceurs à d'autres substances utilisées par les toxicomanes, que lorsqu'elles sont associées, peuvent être la cause d'un grand nombre de mortalités par overdose.

La prescription excessive de benzodiazépines et les effets néfastes qui en résultent suscitent de vives inquiétudes. Les personnes dépendantes des benzodiazépines ou à risque en raison d'un mauvais usage doivent être identifiées et évaluées de manière appropriée afin de déterminer leur risque de préjudice. En raison des risques imminents, tels que le surdosage, la dépendance et le sevrage potentiellement mortel, et des difficultés liées à l'arrêt des BZD, de nombreux cliniciens sont devenus trop prudents, en évitant le maximum possible de prescrire des BZD à leurs patients. En outre, les BZDs comportent un risque élevé de responsabilité, certaines complications médicales, telles que les troubles de la mémoire, les arrêts respiratoires, les accidents de véhicules, les chutes et les symptômes de sevrage graves, qui est un phénomène à la fois physiologique et psychologique, y compris le délire qui peut être mortel, sont effrayantes. Par ailleurs, la crainte de la dépendance et de la tolérance en cas d'usage non médical ou abusif est une évidence.

Selon les caractéristiques du patient, les benzodiazépines peuvent être retirées ou le patient stabilisé dans un programme d'entretien. Les interventions de prescription, la substitution, les psychothérapies et les pharmacothérapies contribuent toutes à la gestion de la dépendance aux benzodiazépines. Cependant, certaines de ces interventions ont peu de preuves à l'appui. Il est donc nécessaire de développer une meilleure base de preuves et un de traitement pour ces patients.

La consommation des benzodiazépines et leur rôle dans l'agression et la criminalité est une question complexe. Il existe des preuves anecdotiques qui indiquent que les benzodiazépines augmentent le risque d'agression chez des personnes présentant des facteurs de personnalité spécifiques. Cette réponse benzodiazépine-agression est un problème clinique urgent avec des sérieuses implications cliniques et médico-légales.

La littérature examinée suggère que, bien qu'il semble y avoir une association modérée entre certaines benzodiazépines et un comportement agressif ultérieur chez l'homme, les circonstances dans lesquelles un comportement agressif est susceptible de suivre la consommation de benzodiazépines restent mal comprises, la littérature existante est limitée et il est difficile de tirer des conclusions définitives. Donc, La base de données probante nécessite une étude systématique et de haute qualité des différentes benzodiazépines et de leurs doses. Par conséquent, il est important de trouver des solutions afin de limiter l'utilisation abusive des BZDs, tels que des prescriptions vigilantes voire des stratégies préventives avec la contribution active des professionnels de la santé, notamment les médecins et les pharmaciens.



VI. RESUME

RESUME

Titre : Benzodiazépine et addictions

Auteur : Amine KHNIJER

Rapporteur : Pr. Ait El Cadi Mina

Mot clés : Benzodiazépine, addiction, dépendance, toxicomanie, réactions paradoxales

Bien que les benzodiazépines soient d'une valeur inestimable étant des puissants anxiolytiques, des hypnotiques, des anticonvulsivants, des myorelaxants et anesthésiants, elles présentent un certain potentiel d'abus et peuvent entraîner une dépendance psychologique et physique ou une accoutumance par mésusage généralement à des fins récréatives.

Les effets indésirables comprennent la sédation sur le plan subjectif et les troubles cognitifs et psychomoteurs sur le plan objectif, ainsi que des aptitudes complexes telles que la conduite automobile peuvent être compromises. En plus, Elles peuvent causer une excitation paradoxale, qui se manifeste par un comportement agressif qui peut avoir des implications médico-légales. Les personnes qui abusent intentionnellement dans la consommation des benzodiazépines ont habituellement d'autres problèmes de toxicomanie. Les benzodiazépines sont généralement une drogue secondaire, utilisée principalement pour augmenter l'effet euphorique d'une autre drogue ou pour compenser les effets indésirables d'autres drogues. Peu de cas de dépendance découlent de l'usage légitime des benzodiazépines.

L'utilisation des BZDs à long terme au-delà des durées autorisées est courante, et peut contribuer à l'installation d'une dépendance, qui se manifeste généralement par des symptômes de sevrage (anxiété, insomnie, spasmes et tensions musculaires et hypersensibilité perceptive) lors de l'arrêt brutal du médicament, qui peut être contrôlée et supprimée par une diminution de la dose, un changement de médicament et/ou une augmentation du médicament. Le sevrage et la dépendance ont suscité une inquiétude particulière, voire une polémique. Les schémas qui suivent le sevrage sont très variables. La méthode habituelle de sevrage est une diminution lente (<6 mois), mais elle ne permet pas toujours d'éviter complètement les problèmes.

Tous ces facteurs ont une incidence sur le rapport risque/bénéfice et sur la gravité des indications. La réduction des risques doit se concentrer sur le choix de traitements alternatifs, tant psychologiques que pharmacologiques. Les directives soulignent que les BZD ne sont pas des médicaments de premier choix et qu'ils ne doivent être utilisés qu'à court terme, en insistant sur la lenteur de la réduction progressive lors du sevrage. Les principes généraux de minimisation des dommages dans le domaine de la toxicomanie sont appropriés à l'abus de BZD.

ABSTRACT

Title : Benzodiazepine and addiction

Author : Amine khnijer

Supervisor : Pr. Ait El Cadi Mina

Keywords : Benzodiazepine, addiction, dependance, paradoxical reaction

Although benzodiazepines are invaluable as potent anxiolytics, hypnotics, anticonvulsants, muscle relaxants and anesthetics, they have some potential for abuse and can lead to psychological and physical dependence or addiction through misuse, usually for recreational purposes.

Adverse effects include subjective sedation and objective cognitive and psychomotor impairment, and complex skills such as driving may be compromised. In addition, they can cause paradoxical arousal, which manifests itself in aggressive behavior that may have forensic implications.

People who intentionally abuse benzodiazepines usually have other substance abuse problems. Benzodiazepines are usually a secondary drug, used primarily to enhance the euphoric effect of another drug or to offset the adverse effects of other drugs. Few cases of addiction result from legitimate benzodiazepine use.

Long-term use of BZDs beyond the approved durations is common, and may contribute to the development of dependence, which usually manifests as withdrawal symptoms (anxiety, insomnia, muscle spasms and tension, and perceptual hypersensitivity) upon abrupt discontinuation of the drug, which can be controlled and suppressed by decreasing the dose, changing the drug, and/or increasing the drug. Withdrawal and dependence have been of particular concern and even controversy. Patterns following withdrawal vary widely. The usual method of withdrawal is a slow taper (<6 months), but this does not always completely avoid problems.

All of these factors affect the risk/benefit ratio and severity of indications. Risk reduction should focus on the choice of alternative treatments, both psychological and pharmacological. The guidelines emphasize that BZDs are not first-choice medications and should be used only in the short term, emphasizing the slow taper during withdrawal. The general principles of harm minimization in addiction are appropriate for BZD abuse.

ملخص

العنوان: البنزوديازيبين والإدمان

الكاتب: أمين خنجر

المشرف: الأستاذة ايت القاضي مينة

الكلمات الدالة: البنزوديازيبين، إدمان، رد فعل متناقض

على الرغم من أن البنزوديازيبين مهمة جدًا لكونها مزيلات قوية للقلق، منومات، مضادات الاختلاج، ومرخيات العضلات أنها يمكن أن تؤدي إلى الاعتماد النفسي والجسدي أو الإدمان من خلال إساءة استخدامها عمومًا لأغراض ومهدئات، إلا ترفيحية.

تشمل التأثيرات الضائرة التخدير الذاتي والضعف الإدراكي والنفسي الحركي، وقد تتعطل المهارات المعقدة مثل القيادة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تتسبب في إثارة متناقضة، والتي يمكن أن تتسبب في ظهور سلوك عدواني قد يكون له آثار طبية وقانونية.

عادة ما يعاني الأشخاص الذين يتعاطون البنزوديازيبين عمدًا من مشاكل إدمان أخرى. البنزوديازيبين هي بشكل عام مخدر ثانوي، يستخدم بشكل أساسي لزيادة التأثير البهيج لمخدر آخر أو للتعويض عن الآثار غير المرغوب فيها للأدوية الأخرى. حالات قليلة من الإدمان تنجم عن الاستخدام المشروع للبنزوديازيبين.

يعد الاستخدام طويل المدى للبنزوديازيبين بعد الفترات المسموح بها أمرًا شائعًا، ويمكن أن يساهم في ظهور الإدمان، والذي يتجلى عادةً في أعراض الانسحاب (القلق والأرق وتشنجات العضلات والتوتر وفرط الحساسية الإدراكي) عند التوقف المفاجئ عن تناول الدواء، والذي يمكن التحكم فيه وقمعها عن طريق تقليل الجرعة وتغيير الدواء و / أو زيادة الدواء. آثار الانسحاب والإدمان قلًا خاصًا، وحتى جدلاً. الأنماط التي تعقب الانسحاب متغيرة للغاية. الطريقة المعتادة للانسحاب هي التناقص البطيء (أقل من 6 أشهر)، لكن هذا لا يمنع دائمًا المشاكل تمامًا.

كل هذه العوامل تؤثر على العلاقة مخاطر/فوائد و على شدة المؤشرات. يجب أن نركز في الحد من المخاطر على اختيار العلاجات البديلة، سواء النفسية أو الدوائية. تؤكد الدلائل الإرشادية على أن أقرص البنزوديازيبين ليست من الأدوية التي يجب اللجوء إليها كاختيار أول ويجب استخدامها على المدى القصير فقط، مع التركيز على التناقص البطيء أثناء الانسحاب. المبادئ العامة لتقليل الضرر في مجال الإدمان على المخدرات مناسبة لتعاطي البنزوديازيبين.



VII. ANNEXE

Tableau 12: Les 4 étapes de la désintoxication communautaire des Benzodiazépines.[215] :

Étape 1 - Mise en relation avec le médecin et le travailleur clé	
<p>APERÇU :</p> <p>Chaque utilisateur de services qui demande une communautaire a besoin d'un médecin et d'un travailleur clé qui comprennent le processus et peuvent assumer les rôles décrits dans ces protocoles. Il incombe au courtier de négocier l'implication et le soutien de soutenir les professionnels dans ces rôles.</p>	<p>OUTILS :</p> <p>Accord de participation à la désintoxication communautaire.</p> <p>Information et accord sur les risques pour l'utilisateur du service.</p>
<p>PROCESSUS :</p> <p>1. Référer :</p> <p>Le travailleur clé, l'utilisateur du service ou le médecin peuvent orienter le client vers le broker.</p> <p>2. Engagement :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si nécessaire, le courtier contactera le médecin et le travailleur clé pour expliquer le processus de désintoxication communautaire et transmettre toutes les informations pertinentes. Si nécessaire, une réunion d'information peut être organisée. - Il sera précisé que les professionnels ne sont pas obligés de s'engager dans le processus. - En cas d'engagement d'un nouveau service de travail clé, le responsable sera informé du processus et invité à signer un accord de participation à la désintoxication communautaire qui décrit les rôles et les compétences. <p>3. Informer :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Le broker rencontrera l'utilisateur du service et le travailleur clé pour présenter le processus et répondre aux questions, en soulignant les critères d'entrée et les autres options de traitement telles que la désintoxication résidentielle. 	

- Le courtier précisera lors de la réunion initiale que le service de désintoxication communautaire ne peut être garanti, car il dépend de la participation d'un médecin qui doit être négociée au cas par cas.

4. Accepter :

- Le courtier, le travailleur clé et l'utilisateur discuteront des risques associés à la désintoxication détaillés dans le formulaire 1 : « Information sur les risques de l'utilisateur et accord ». Le but de ce formulaire est de fournir des informations et demander de signer un accord sur :

1) Les risques pendant et après une cure de désintoxication et les informations sur la façon de les gérer.

1) Les risques pendant et après une cure de désintoxication communautaire et les informations sur la manière de gérer ces risques.

2) Vos droits en matière de confidentialité et de partage de vos renseignements personnels nécessaire pour la désintoxication.

3) les contacts futurs concernant votre expérience de la désintoxication.

Ce formulaire doit être signé par l'utilisateur.

- Une copie doit être conservée par le courtier, l'utilisateur du service et le travailleur clé, et une copie doit être transmise au médecin.

5. Confirmer :

Le broker s'assurera que le médecin et le travailleur clé ont chacun :

- Les coordonnées de l'un et l'autre et du broker.

- Une copie de l'information sur les risques de l'utilisateur du service et de l'accord signé.

- Une copie des protocoles communautaires de désintoxication.

- Étapes suivantes suggérées.

6. Lorsqu'un travailleur clé et un médecin ont déjà travaillé ensemble, le broker n'aura pas besoin de faciliter la communication entre eux, conformément au point 5 de cette section.

Étape 2 - Préparation

APERÇU :

L'utilisateur du service et le travailleur clé commencent des séances de travail clés avant que le médecin ne commence à réduire la dose. Il s'agit d'aider l'utilisateur à répondre aux critères d'entrée en établissant ou en révisant le plan de soins et à commencer le travail de prévention des rechutes.

OUTILS :

Journal des drogues
Formulaires d'évaluation et de plan de soins
Ressources sur la prévention des rechutes

PROCESSUS :

1. Risque :

Le risque de sevrage, de crises et d'overdose pendant la désintoxication sera discuté avec l'utilisateur du service par le médecin et le travailleur clé.

2. Critères d'entrée :

Les exigences pour entrer en désintoxication aux benzodiazépines sont les suivantes :

- Fournir un journal des drogues d'au moins 14 jours consécutifs pour la période précédant immédiatement le début de la désintoxication.
- Suivre les conseils du médecin concernant la réduction de la consommation de benzodiazépines non prescrites jusqu'à la dose d'entrée.
- Assister à un minimum de quatre séances portant sur la prévention des rechutes et la planification des soins et avoir complété un plan de soins inter-agences. Ces séances peuvent se dérouler sur un minimum de deux semaines avant la désintoxication, mais des séances hebdomadaires continues doivent avoir lieu jusqu'à ce que l'utilisateur soit prêt et remplisse les autres conditions d'entrée.
- Se présenter au travailleur clé et au médecin comme non affecté[216] et pleinement capable de s'engager dans le processus.

3. Prévention des rechutes et planification des soins :

Le travailleur clé et l'utilisateur consacreront au moins une heure par semaine à la prévention des rechutes et à la planification des soins. Si le besoin s'en fait sentir, cette activité est souvent menée

deux fois par semaine pendant les premiers mois. Les tâches de planification des soins et de prévention des rechutes doivent être clairement différenciées et du temps doit être alloué à chacune.

4. Obstacles à la désintoxication :

Si l'utilisateur du service se présente comme affecté, ou s'il y a d'autres facteurs de risque, alors :

- Cela doit être discuté, de préférence lors d'une réunion à trois, entre le travailleur clé, le médecin et l'utilisateur du service. La réunion peut être convoquée par n'importe quelle partie. Lorsqu'une telle réunion n'est pas possible, les préoccupations peuvent être abordées lors d'une conversation téléphonique entre le médecin et le travailleur clé, et en personne entre l'utilisateur du service et chacun des professionnels de soutien.

- Le temps de préparation à la désintoxication doit être prolongé si nécessaire.

5. Commencer la désintoxication :

- Une fois les critères d'entrée remplis, les carnets de bord et le plan de soins doivent être transmis au médecin, ce qui déclenche le début de la désintoxication. Ce plan de soins doit être transmis par fax, par courrier ou lors d'un entretien individuel, selon le cas. Si l'utilisateur apporte une copie de son plan de soins lors de son rendez-vous avec le médecin, le travailleur clé doit contacter le médecin pour l'informer de cet arrangement.

- Lorsque le médecin est d'accord pour commencer la désintoxication, il en informe le travailleur clé et lui fournit des informations sur le programme de désintoxication à utiliser.

Étape 3 - Désintoxication

Aperçu :

Cette étape implique que l'utilisateur du service réduise sa médication selon un calendrier convenu avec le médecin. Le travailleur clé continue à fournir un soutien à la planification des soins et à la prévention des rechutes tout au long de la période de désintoxication.

Outils :

Formulaires d'évaluation et de plan de soins
Ressources pour la prévention des rechutes

Processus :

1- Après avoir reçu les carnets de bord et une fois que le médecin est d'accord pour commencer la désintoxication, il doit informer le travailleur clé. Il est utile que le médecin mette le programme de désintoxication à la disposition du travailleur clé et de l'utilisateur.

2- Pour évaluer la dose d'entrée et établir le programme de désintoxication, les médecins doivent calculer la dose moyenne sur au moins trois jours, telle que rapportée dans les carnets de bord. La conversion de la consommation en équivalent diazépam[226] pour permettre de calculer la dose de départ et les niveaux de réduction.

3- Le médecin rencontrera l'utilisateur du service toutes les deux semaines, bien que les rendez-vous soient plus ou moins fréquents en fonction de facteurs liés à la stabilité de l'utilisateur du service, à la discrétion du médecin.

4- Une distribution quotidienne de médicaments par la pharmacie devrait être mise en place. Après une période de temps donnée, cela peut être reconsidéré lorsque :

- L'utilisateur fait preuve d'un engagement envers la désintoxication (indiqué par une présence constante aux réunions et un engagement envers le plan de soins, l'absence de comportement indiquant une mauvaise gestion des médicaments, etc.

- L'utilisateur fait preuve d'un engagement envers la désintoxication (comme indiqué ci-dessus) et a des engagements extérieurs tels que le travail ou la famille qui seraient facilités par une distribution moins fréquente.

5- Le travailleur clé et l'utilisateur du service continueront à se réunir au moins une fois par semaine, ce qui comprendra un travail de prévention des rechutes et de planification des soins. Les travailleurs clés doivent continuer à mettre en évidence les risques pour les utilisateurs de services.

6- Lorsque le travailleur clé, le médecin ou l'utilisateur perçoivent un problème ou une inquiétude concernant le risque de rechute ou la capacité à suivre la cure de désintoxication, l'utilisateur est invité, de préférence dans le cadre d'une réunion à trois, à discuter des soutiens supplémentaires nécessaires et de la manière dont le plan de soins et/ou le calendrier de désintoxication doivent être adaptés.

7- Lorsqu'un usager du service manque un rendez-vous, le travailleur clé et le médecin doivent s'efforcer de prendre contact avec l'utilisateur du service pour souligner les risques.

8- Si l'utilisateur du service manque deux rendez-vous avec le médecin ou le travailleur clé sans raison ni report, alors :

- L'autre professionnel sera contacté.
- Un entretien sera programmé conformément au point 6 ci-dessus.
- La non-présence continue sera traitée comme un désengagement.

Directives de désintoxication pour les médecins :

- Les décisions concernant la dose et la réduction doivent être prises par le médecin et le patient dans un esprit de collaboration et de souplesse. Lorsque des programmes rigides sont imposés, les résultats peuvent être compromis.

- Lorsque les symptômes de sevrage sont ingérables, il est recommandé d'éviter d'augmenter la dose, mais de rester statique jusqu'à ce que les symptômes à la dose actuelle deviennent gérables.

Délai de désintoxication

- Le rythme auquel un usager se désintoxique doit être décidé au cas par cas et doit être déterminé par les besoins, la motivation et les objectifs de l'utilisateur.

- La désintoxication doit être cohérente, régulière et en réponse à la tolérance de l'utilisateur, aux symptômes de sevrage et au confort du rythme.

- En général, la littérature préconise des périodes de désintoxication plus longues, impliquant une réduction lente de la dose ; il est recommandé de considérer les programmes de désintoxication comme une question de mois plutôt que de semaines.
- Une désintoxication plus rapide et l'expérience de symptômes de sevrage inconfortables dus à la réduction de la dose sont associées à la rechute.
- Les soutiens psychosociaux minimums décrits dans ces protocoles ont été développés pour aider les utilisateurs de services pendant une désintoxication plus longue. Les protocoles ne sont pas adaptés à une désintoxication à plus court terme (par exemple moins de six semaines).
- Dans certaines circonstances, les médecins peuvent accepter de fournir une désintoxication plus courte à leurs patients. Dans ce cas, un soutien psychosocial et médical plus intensif doit être mis en place. Les principes du travail inter-agences inscrits dans ces protocoles peuvent être utiles à cet égard.
- Si l'on opte pour une désintoxication plus courte, le travailleur clé et le médecin doivent expliquer à l'utilisateur du service le risque accru d'aggravation des symptômes de sevrage, de rechute et des risques qui y sont associés.
- Si un usager se sent contraint de terminer une désintoxication dans un délai plus court que celui qui est conseillé, par exemple pour répondre aux critères d'accès à un établissement de traitement résidentiel, le médecin/travailleur clé doit tenter de négocier un délai plus approprié avec l'établissement résidentiel et s'assurer que la désintoxication ambulatoire est effectuée de la manière la plus sûre possible.
- Ces protocoles ne couvrent pas la désintoxication ultra-rapide sous anesthésie.

Étape 4 - Suivi

<p>Aperçu :</p> <p>Le travailleur clé et l'utilisateur continuent de participer à la planification hebdomadaire des soins et à la prévention des rechutes pendant six mois après la fin de la désintoxication.</p>	<p>Outils :</p> <p>Formulaires d'évaluation et de plan de soins</p> <p>Outils de prévention des rechutes</p>
---	---

Processus :

- 1- Il s'agit d'une étape importante du processus en raison des risques liés aux crises de sevrage, à la rechute, à l'overdose due à la réduction de la tolérance et à la mort pendant la période qui suit la désintoxication.
- 2- Certains usagers peuvent choisir d'intégrer des services de réhabilitation résidentiels à ce stade.
- 3- Lorsque l'utilisateur du service reste dans la communauté, le travailleur clé continuera à fournir un travail clé et des supports de planification des soins appropriés aux besoins de l'utilisateur du service.
- 4- Lorsqu'il y a un obstacle à la fourniture continue de ces soutiens, ou que l'utilisateur du service souhaite se désengager du service de travail clé, le broker sera contacté et une disposition alternative appropriée sera prise avec un autre service de soutien approprié où la prévention des rechutes et la planification des soins peuvent être fournies.

En cas de rechute de l'utilisateur, le travailleur clé doit immédiatement faire appel à un soutien médical.

VIII. BIBLIOGRAPHIES

- [1] A. M. Cressman, A. Natekar, E. Kim, G. Koren, et P. Bozzo, « Cocaine Abuse During Pregnancy », *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, vol. 36, n° 7, p. 628-631, juill. 2014, doi: 10.1016/S1701-2163(15)30543-0.
- [2] RABELAIS, *ECN Référentiel de psychiatrie et addictologie: Psychiatrie de l'adulte. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Addictologie*, 3ème édition. RABELAIS, 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.abebooks.com/ECN-R%C3%A9f%C3%A9rentiel-psychiatrie-addictologie-ladulte-lenfant/30827539815/bd>
- [3] J. Inchley *et al.*, *FINDINGS FROM THE 2017/2018 HEALTH BEHAVIOUR IN SCHOOL-AGED CHILDREN (HBSC) SURVEY IN EUROPE AND CANADA INTERNATIONAL REPORT VOLUME 1. KEY FINDINGS Spotlight on adolescent health and well-being Spotlight on adolescent health and well-being*. 2020.
- [4] European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction., *ESPAD report 2019: results from the European school survey project on alcohol and other drugs*. LU: Publications Office, 2020. Consulté le: 15 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://data.europa.eu/doi/10.2810/877033>
- [5] F. E. Omari, M. Sabir, et J. Toufiq, « Usage de substances psychoactives auprès des adolescents scolarisés au Maroc. MedSPAD III Maroc 2017 », p. 60, 2018.
- [6] HAS, « Critères d'usage nocif et de dépendance à une substance psychoactive et au tabac selon la Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes de l'OMS, 10e révision (CIM-10) ». octobre 2014. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-11/annexe_criteres_cim-10_abus_dependance.pdf
- [7] D. S. Hasin *et al.*, « DSM-5 Criteria for Substance Use Disorders: Recommendations and Rationale », *AJP*, vol. 170, n° 8, p. 834-851, août 2013, doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12060782.
- [8] C. Harper, « Diagnostic and statistical manual of mental disorders », P. Taylor, K. Corteen, et S. Morley, Éd. The Policy Press, 2014. Consulté le: 23 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://eprints.lincoln.ac.uk/id/eprint/11942/>
- [9] « The 11 Official Criteria for Addiction », *Verywell Mind*. <https://www.verywellmind.com/what-are-the-official-criteria-for-addiction-22493> (consulté le 23 septembre 2021).
- [10] G. Munch et D. Touzeau, « Les addictions selon le DSM-5 », p. 2.
- [11] « Les différents types d'usage », p. 14.
- [12] C. Pesci-Bardon et I. Prêcheur, « Conduites addictives : tabac, alcool, psychotropes et drogues illicites. Impacts sur la santé buccodentaire », p. 9.

- [13] P. Batel, « Des drogues ? Lesquelles et à quels risques ? », *Après-demain*, vol. N ° 44, NF, n° 4, p. 16-18, oct. 2017.
- [14] F. Ducci et D. Goldman, « The Genetic Basis of Addictive Disorders », *Psychiatr Clin North Am*, vol. 35, n° 2, p. 495-519, juin 2012, doi: 10.1016/j.psc.2012.03.010.
- [15] P. V. Piazza et V. Deroche-Gamonet, « A multistep general theory of transition to addiction », *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 229, n° 3, p. 387-413, oct. 2013, doi: 10.1007/s00213-013-3224-4.
- [16] M. L. L. Gega Addictologie, Prématurité, Ackerman, Responsabiliser, Advice, Sage, « Repérage précoce et Intervention Brève durant la grossesse - ppt video online télécharger ». <https://slideplayer.fr/slide/5401692/> (consulté le 25 septembre 2021).
- [17] C. Olievenstein, *La Drogue ou la vie*. Paris : France loisirs, 1984. Consulté le: 25 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://archive.org/details/ladrogueoulavie0000olie>
- [18] C. Salzman, « Geriatric Psychopharmacology », in *The Practitioner's Guide to Psychoactive Drugs*, A. J. Gelenberg, E. L. Bassuk, et S. C. Schoonover, Éd. Boston, MA: Springer US, 1991, p. 319-339. doi: 10.1007/978-1-4757-1137-0_8.
- [19] D. J.-M. Cloos, « Le dépistage précoce des mésusages d'alcool et/ou de benzodiazépines », p. 13.
- [20] *Addictions et comorbidités*. 2021. Consulté le: 25 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.dunod.com/sciences-humaines-et-sociales/addictions-et-comorbidites>
- [21] L. D. Johnston et P. M. O'Malley, « Why Do the Nation's Students Use Drugs and Alcohol? Self-Reported Reasons from Nine National Surveys ». *The Journal of Drug Issues*, 1986. [En ligne]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/002204268601600103>
- [22] J. W. Dalley *et al.*, « Nucleus Accumbens D2/3 Receptors Predict Trait Impulsivity and Cocaine Reinforcement », *Science*, vol. 315, n° 5816, p. 1267-1270, mars 2007, doi: 10.1126/science.1137073.
- [23] R. Courtois, C. Galan, P. Brunault, et N. Ballon, « Addiction et environnement socioculturel », *La Lettre - Société des Neurosciences*, 2017, Consulté le: 26 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03265313>
- [24] C.-Y. Liu et F.-Y. Kuo, « A study of Internet addiction through the lens of the interpersonal theory », *Cyberpsychol Behav*, vol. 10, n° 6, p. 799-804, déc. 2007, doi: 10.1089/cpb.2007.9951.
- [25] J. R. DiFranza *et al.*, « Measuring the Loss of Autonomy Over Nicotine Use in Adolescents: The DANDY (Development and Assessment of Nicotine Dependence in Youths)

Study », *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, vol. 156, n° 4, p. 397-403, avr. 2002, doi: 10.1001/archpedi.156.4.397.

[26] S. J. Bahr, J. P. Hoffmann, et X. Yang, « Parental and peer influences on the risk of adolescent drug use », *J Prim Prev*, vol. 26, n° 6, p. 529-551, nov. 2005, doi: 10.1007/s10935-005-0014-8.

[27] D. C. Ajonijebu, O. Abboussi, V. A. Russell, M. V. Mabandla, et W. M. U. Daniels, « Epigenetics: a link between addiction and social environment », *Cell Mol Life Sci*, vol. 74, n° 15, p. 2735-2747, août 2017, doi: 10.1007/s00018-017-2493-1.

[28] P. Beaulieu, « Généralités sur les benzodiazépines », p. 8.

[29] M. Uusi-Oukari et E. R. Korpi, « Regulation of GABA_A Receptor Subunit Expression by Pharmacological Agents », *Pharmacol Rev*, vol. 62, n° 1, p. 97-135, mars 2010, doi: 10.1124/pr.109.002063.

[30] R. L. Macdonald et R. W. Olsen, « GABAA Receptor Channels », *Annual Review of Neuroscience*, vol. 17, n° 1, p. 569-602, 1994, doi: 10.1146/annurev.ne.17.030194.003033.

[31] W. Sieghart, « Pharmacology of benzodiazepine receptors: an update », *J Psychiatry Neurosci*, vol. 19, n° 1, p. 24-29, janv. 1994.

[32] U. Rudolph *et al.*, « Benzodiazepine actions mediated by specific gamma-aminobutyric acid(A) receptor subtypes », *Nature*, vol. 401, n° 6755, p. 796-800, oct. 1999, doi: 10.1038/44579.

[33] W. A. Kaufmann, C. Humpel, G. F. Alheid, et J. Marksteiner, « Compartmentation of alpha 1 and alpha 2 GABA(A) receptor subunits within rat extended amygdala: implications for benzodiazepine action », *Brain Res*, vol. 964, n° 1, p. 91-99, févr. 2003, doi: 10.1016/s0006-8993(02)04082-9.

[34] F. Crestani, K. Löw, R. Keist, M. Mandelli, H. Möhler, et U. Rudolph, « Molecular targets for the myorelaxant action of diazepam », *Mol Pharmacol*, vol. 59, n° 3, p. 442-445, mars 2001, doi: 10.1124/mol.59.3.442.

[35] J. Monod, J. Wyman, et J.-P. Changeux, « On the nature of allosteric transitions: A plausible model », p. 31.

[36] J. Olds et P. Milner, « Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain », *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, vol. 47, n° 6, p. 419-427, 1954, doi: 10.1037/h0058775.

[37] SCÉRÉN-CNDP, « Première S », 29 août 2008. <http://www.cndp.fr/entrepot/themadoc/vivre-sa-sexualite-les-bases-neurobiologiques-du-comportement-sexuel/en-pratique/premiere-s.html> (consulté le 27 septembre 2021).

- [38] R.-G. Denis, C. Cansell, J. Castel, et S. Luquet, « Circuits de la récompense et prise alimentaire », *Médecine des Maladies Métaboliques*, vol. 7, n° 1, p. 13-21, févr. 2013, doi: 10.1016/S1957-2557(13)70487-5.
- [39] « Le blog du cerveau à tous les niveaux – Niveau débutant ». <https://www.blog-lecerveau.org/debutant/> (consulté le 27 septembre 2021).
- [40] B. W. Balleine, M. R. Delgado, et O. Hikosaka, « The Role of the Dorsal Striatum in Reward and Decision-Making », *Journal of Neuroscience*, vol. 27, n° 31, p. 8161-8165, août 2007, doi: 10.1523/JNEUROSCI.1554-07.2007.
- [41] M. REYNAUD, L. KARILA, H.-J. AUBIN, et A. BENYAMINA, « Traité d'addictologie », *Librairie Lavoisier*, 2016. <https://www.lavoisier.fr/livre/medecine/traite-d-addictologie-2-ed/reynaud/descriptif-9782257206503> (consulté le 27 septembre 2021).
- [42] « Tyrosine hydroxylase », *Wikipédia*. 8 septembre 2020. Consulté le: 27 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Tyrosine_hydroxylase&oldid=174553814
- [43] J. A. Morón, A. Brockington, R. A. Wise, B. A. Rocha, et B. T. Hope, « Dopamine Uptake through the Norepinephrine Transporter in Brain Regions with Low Levels of the Dopamine Transporter: Evidence from Knock-Out Mouse Lines », *J Neurosci*, vol. 22, n° 2, p. 389-395, janv. 2002, doi: 10.1523/JNEUROSCI.22-02-00389.2002.
- [44] la rédaction de Futura, « Tabac : dopamine et addiction », *Futura*. <https://www.futura-sciences.com/sante/dossiers/medecine-arreter-fumer-affranchir-tabac-1164/page/10/> (consulté le 27 septembre 2021).
- [45] Landry Yves, *Pharmacologie: des cibles vers l'indication thérapeutique: cours et exercices corrigés / Yves Landry,... Jean-Pierre Gies,...*, 2e édition. Paris: Dunod, 2009.
- [46] « Dopamine: à quoi sert cette "hormone du bonheur"? » <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2519980-dopamine-hormone-definition-fonction-sport-drogues/> (consulté le 27 septembre 2021).
- [47] la rédaction de Futura, « Dopamine », *Futura*. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-dopamine-3263/> (consulté le 27 septembre 2021).
- [48] la rédaction de Futura, « Définition | Sérotonine - 5-hydrotryptamine - 5-HT | Futura Santé », *Futura*. <https://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-serotonine-4570/> (consulté le 17 octobre 2021).
- [49] « Sérotonine », *Wikipédia*. 5 mai 2021. Consulté le: 17 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=S%C3%A9rotonine&oldid=182614825>

- [50] « Comment la sérotonine freine l'addiction à la cocaïne - Communiqués de presse - UNIGE », 9 septembre 2021. <https://www.unige.ch/communication/communiques/2021/comment-la-serotonine-freine-laddiction-a-la-cocaine/> (consulté le 17 octobre 2021).
- [51] G. A. Higgins et P. J. Fletcher, « Serotonin and drug reward: focus on 5-HT_{2C} receptors », *Eur J Pharmacol*, vol. 480, n° 1-3, p. 151-162, nov. 2003, doi: 10.1016/j.ejphar.2003.08.102.
- [52] M. C. Ritz, E. J. Cone, et M. J. Kuhar, « Cocaine inhibition of ligand binding at dopamine, norepinephrine and serotonin transporters: a structure-activity study », *Life Sci*, vol. 46, n° 9, p. 635-645, 1990, doi: 10.1016/0024-3205(90)90132-b.
- [53] J. E. Smith, K. Shultz, C. Co, N. E. Goeders, et S. I. Dworkin, « Effects of 5,7-dihydroxytryptamine lesions of the nucleus accumbens on rat intravenous morphine self-administration », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 26, n° 3, p. 607-612, mars 1987, doi: 10.1016/0091-3057(87)90173-0.
- [54] M. E. Carroll, S. T. Lac, M. Asencio, et R. Kragh, « Fluoxetine reduces intravenous cocaine self-administration in rats », *Pharmacol Biochem Behav*, vol. 35, n° 1, p. 237-244, janv. 1990, doi: 10.1016/0091-3057(90)90232-7.
- [55] M. E. Carroll, S. T. Lac, M. Asencio, et R. Kragh, « Intravenous cocaine self-administration in rats is reduced by dietary L-tryptophan », *Psychopharmacology (Berl)*, vol. 100, n° 3, p. 293-300, 1990, doi: 10.1007/BF02244596.
- [56] M. H. Pollack et J. F. Rosenbaum, « Fluoxetine treatment of cocaine abuse in heroin addicts », *J Clin Psychiatry*, vol. 52, n° 1, p. 31-33, janv. 1991.
- [57] J. Y. Wick, « The history of benzodiazepines », *Consult Pharm*, vol. 28, n° 9, p. 538-548, sept. 2013, doi: 10.4140/TCP.n.2013.538.
- [58] intracto, « Benzodiazépines », *Centre Antipoisons Belge*. <https://www.centreantipoisons.be/m-dicaments/benzodiaz-pines> (consulté le 11 septembre 2021).
- [59] « Toxicité des Benzodiazépines » Analytical Toxicology », *Analytical Toxicology*, 17 décembre 2014. <https://www.analyticaltoxicology.com/toxicite-des-benzodiazepines/> (consulté le 11 octobre 2021).
- [60] Vincent Bianchi et S. EL Anbassi, *Médicaments*, 2e édition. 2018. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.deboecksuperieur.com/ouvrage/9782807306417-medicaments>
- [61] M. Marine, « Née le 8 décembre 1989 à Nice », p. 170.

- [62] « Benzodiazepine », *Wikipedia*. 30 août 2021. Consulté le: 11 septembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Benzodiazepine&oldid=1041378875>
- [63] « Benzodiazépines » Analytical Toxicology », *Analytical Toxicology*, 23 décembre 2016. <https://www.analyticaltoxicology.com/benzodiazepines/> (consulté le 5 octobre 2021).
- [64] « Chlordiazépoxyde », *Wikipédia*. 29 mai 2021. Consulté le: 5 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Chlordiaz%C3%A9poxyde&oldid=183379004>
- [65] « Diazépam », *Wikipédia*. 2 septembre 2021. Consulté le: 5 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Diaz%C3%A9pam&oldid=186016163>
- [66] R. K. M. D. Ries, D. A. M. D. Fiellin, S. C. M. D. Miller, et R. M. D. Saitz, Éd., *Principles of Addiction Medicine*, 4th edition. Philadelphia, Pa.: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.
- [67] D. J. Greenblatt, M. D. Allen, B. J. Noel, et R. I. Shader, « Acute overdose with benzodiazepine derivatives », *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 21, n° 4, p. 497-514, 1977, doi: 10.1002/cpt1977214497.
- [68] M. P. Ekström, A. Bornefalk-Hermansson, A. P. Abernethy, et D. C. Currow, « Safety of benzodiazepines and opioids in very severe respiratory disease: national prospective study », *BMJ*, vol. 348, p. g445, janv. 2014, doi: 10.1136/bmj.g445.
- [69] C. E. Griffin, A. M. Kaye, F. R. Bueno, et A. D. Kaye, « Benzodiazepine Pharmacology and Central Nervous System–Mediated Effects », *Ochsner J*, vol. 13, n° 2, p. 214-223, 2013.
- [70] « List of Common Benzodiazepines + Uses & Side Effects », *Drugs.com*. <https://www.drugs.com/drug-class/benzodiazepines.html> (consulté le 6 octobre 2021).
- [71] « Accueil - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/> (consulté le 6 octobre 2021).
- [72] « Nordazépam - Grossesse et allaitement », *lecrat*, 26 octobre 2020. https://lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=200 (consulté le 6 octobre 2021).
- [73] « Liste de benzodiazépines », *Wikipédia*. 28 mars 2021. Consulté le: 6 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Liste_de_benzodiaz%C3%A9pines&oldid=181340911
- [74] R. I. Shader et D. J. Greenblatt, « Clinical implications of benzodiazepine pharmacokinetics », *Am J Psychiatry*, vol. 134, n° 6, p. 652-656, juin 1977, doi: 10.1176/ajp.134.6.652.

- [75] L. Wang *et al.*, « Study on the Pharmacokinetics of Diazepam and Its Metabolites in Blood of Chinese People », *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*, vol. 45, n° 4, p. 477-485, août 2020, doi: 10.1007/s13318-020-00614-8.
- [76] N. De Cooman et A. Verstraete, « Dosage de 33 benzodiazépines et métabolites dans le sérum ou le plasma par chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en haute résolution », *Toxicologie Analytique et Clinique*, vol. 28, n° 2, Supplement, p. S20, juin 2016, doi: 10.1016/j.toxac.2016.03.031.
- [77] E. S. L. U. August 6 et 2021, « How Long Do Benzodiazepines Stay in Your System? », *American Addiction Centers*. <https://americanaddictioncenters.org/benzodiazepine/how-long-in-system> (consulté le 6 octobre 2021).
- [78] « Benzodiazepines Drug Class: List, Uses, Side Effects, Types & Addition », *RxList*. <https://www.rxlist.com/benzodiazepines/drug-class.htm> (consulté le 6 octobre 2021).
- [79] « Antiépileptiques ».
<https://www.sfm.uoi.edu/toxin/PROTOCOL/ANTIEPI/ANTIEPI0.HTM> (consulté le 7 octobre 2021).
- [80] G. Hoizey, H. Marty, D. Lamiable, et R. Vistelle, « Intoxications aiguës par les benzodiazépines », *Revue Française des Laboratoires*, vol. 2000, n° 322, p. 47-52, avr. 2000, doi: 10.1016/S0338-9898(00)80476-X.
- [81] P. Gaudreault, J. Guay, R. L. Thivierge, et I. Verdy, « Benzodiazepine poisoning. Clinical and pharmacological considerations and treatment », *Drug Saf*, vol. 6, n° 4, p. 247-265, août 1991, doi: 10.2165/00002018-199106040-00003.
- [82] A. TRACQUI *et al.*, *Dangers de l'utilisation détournée d'une association benzodiazépines-buprénorphine (Subutex®)*. 1997.
- [83] « Flumazénil », *Wikipédia*. 20 mai 2021. Consulté le: 11 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur:
<https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Flumaz%C3%A9nil&oldid=183070568>
- [84] « Résumé des caractéristiques du produit - FLUMAZENIL PANPHARMA 0,1 mg/ml, solution injectable - Base de données publique des médicaments ». <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68101988&typedoc=R> (consulté le 5 octobre 2021).
- [85] A. A. Weinbroum, R. Flaishon, P. Sorkine, O. Szold, et V. Rudick, « A Risk-Benefit Assessment of Flumazenil in the Management of Benzodiazepine Overdose », *Drug-Safety*, vol. 17, n° 3, p. 181-196, sept. 1997, doi: 10.2165/00002018-199717030-00004.
- [86] « flumazenil | Michigan Medicine ». <https://www.uofmhealth.org/health-library/d01407a1> (consulté le 5 octobre 2021).

- [87] « Résumé des Caractéristiques du Produit ». <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0229149.htm> (consulté le 11 octobre 2021).
- [88] C. Fry et National Drug Law Enforcement Research Fund (Australia), *Benzodiazepine and pharmaceutical opioid misuse and their relationship to crime: an examination of illicit prescription drug markets in Melbourne, Hobart and Darwin : national overview report*. Hobart: National Drug Law Enforcement Research Fund, 2007.
- [89] C. Paton, « Benzodiazepines and disinhibition: a review », *Psychiatr. bull.*, vol. 26, n° 12, p. 460-462, déc. 2002, doi: 10.1192/pb.26.12.460.
- [90] M. Lader, « Benzodiazepines revisited--will we ever learn? », *Addiction*, vol. 106, n° 12, p. 2086-2109, déc. 2011, doi: 10.1111/j.1360-0443.2011.03563.x.
- [91] G. Gardos, « Disinhibition of behavior by antianxiety drugs », *Psychosomatics*, vol. 21, n° 12, p. 1025-1026, déc. 1980, doi: 10.1016/S0033-3182(80)73576-4.
- [92] J. R. Lion, C. L. Azcarate, et H. H. Koepke, « “Paradoxical rage reactions” during psychotropic medication », *Diseases of the Nervous System*, vol. 36, n° 10, p. 557-558, 1975.
- [93] S. Zisook et R. A. DeVaul, « Adverse behavioral effects of benzodiazepines », *J Fam Pract*, vol. 5, n° 6, p. 963-966, déc. 1977.
- [94] F. E. Karch, « Rage Reaction Associated with Clorazepate ».
- [95] J. F. Rosenbaum, S. W. Woods, J. E. Groves, et G. L. Klerman, « Emergence of hostility during alprazolam treatment », *The American Journal of Psychiatry*, vol. 141, n° 6, p. 792-793, 1984, doi: 10.1176/ajp.141.6.792.
- [96] J. E. Kalachnik, T. E. Hanzel, R. Sevenich, et S. R. Harder, « Brief report: clonazepam behavioral side effects with an individual with mental retardation », *J Autism Dev Disord*, vol. 33, n° 3, p. 349-354, juin 2003, doi: 10.1023/a:1024466819989.
- [97] A. Dåderman, H. Strindlund, N. Wiklund, S.-O. Fredriksen, et L. Lidberg, « The importance of a urine sample in persons intoxicated with flunitrazepam-legal issues in a forensic psychiatric case study of a serial murderer », *Forensic science international*, vol. 137, p. 21-7, nov. 2003, doi: 10.1016/S0379-0738(03)00273-1.
- [98] B. Poyen, F. Rodor, M. H. Jouve-Bestagne, M. C. Galland, R. Lots, et J. Jouglard, « [Amnesia and behavior disorders of criminal appearance after ingestion of benzodiazepines] », *Therapie*, vol. 37, n° 6, p. 675-678, déc. 1982.
- [99] A. M. Dåderman, B. Fredriksson, M. Kristiansson, L.-H. Nilsson, et L. Lidberg, « Violent behavior, impulsive decision-making, and anterograde amnesia while intoxicated with flunitrazepam and alcohol or other drugs: a case study in forensic psychiatric patients », *J Am Acad Psychiatry Law*, vol. 30, n° 2, p. 238-251, 2002.

- [100] B. Smith, P. Miller, B. O'Keefe, et al., *Benzodiazepine and pharmaceutical opioid misuse and their relationship to crime: Victorian report*. Hobart, Tas.: NDLERF, 2007.
- [101] J. Payne et A. Gaffney, « How much crime is drug or alcohol related? Self-reported attributions of police detainees », *Australian institute of Criminology*, n° 439, p. 6, 2012.
- [102] R. C. Hall et J. R. Joffe, « Aberrant response to diazepam: a new syndrome », *Am J Psychiatry*, vol. 129, n° 6, p. 738-742, déc. 1972, doi: 10.1176/ajp.129.6.738.
- [103] O. Blin *et al.*, « Pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of sedative and amnesic effects of lorazepam in healthy volunteers », *Clin Neuropharmacol*, vol. 24, n° 2, p. 71-81, mars 2001, doi: 10.1097/00002826-200103000-00002.
- [104] G. Gardos, A. DiMascio, C. Salzman, et R. I. Shader, « Differential Actions of Chlordiazepoxide and Oxazepam on Hostility », *Archives of General Psychiatry*, vol. 18, n° 6, p. 757-760, juin 1968, doi: 10.1001/archpsyc.1968.01740060117014.
- [105] D. J. Greenblatt, R. I. Shader, M. Divoll, et J. S. Harmatz, « Adverse reactions to triazolam, flurazepam, and placebo in controlled clinical trials », *J Clin Psychiatry*, vol. 45, n° 5, p. 192-195, mai 1984.
- [106] J. T. Dietch et R. K. Jennings, « Aggressive dyscontrol in patients treated with benzodiazepines », *J Clin Psychiatry*, vol. 49, n° 5, p. 184-188, mai 1988.
- [107] D. L. Gardner et R. W. Cowdry, « Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personality disorder », *Am J Psychiatry*, vol. 142, n° 1, p. 98-100, janv. 1985, doi: 10.1176/ajp.142.1.98.
- [108] J. O. Cole et J. C. Kando, « Adverse behavioral events reported in patients taking alprazolam and other benzodiazepines », *J Clin Psychiatry*, vol. 54 Suppl, p. 49-61; discussion 62-63, oct. 1993.
- [109] S. Jean-Luc, L. Michel, et SENNINGER Jean-Luc, « Réactions paradoxales de violence secondaires à la prise de benzodiazépines », *ANNALES MEDICO PSYCHOLOGIQUES*, n° 4 vol 153, p. 278-281, 1995.
- [110] A. P. French, « Dangerously aggressive behavior as a side effect of alprazolam », *Am J Psychiatry*, vol. 146, n° 2, p. 276, févr. 1989, doi: 10.1176/ajp.146.2.276b.
- [111] R. J. R. Blair et H. V. Curran, « Selective impairment in the recognition of anger induced by diazepam », *Psychopharmacology*, vol. 147, n° 3, p. 335-338, 1999, doi: 10.1007/s002130051177.
- [112] S. E. Svenson et R. G. Hamilton, « A critique of overemphasis on side effects with the psychotropic drugs: an analysis of 18,000 chlordiazepoxide-treated cases », *Curr Ther Res Clin Exp*, vol. 8, n° 10, p. 455-464, oct. 1966.

- [113] M. F. Brunette, D. L. Noordsy, H. Xie, et R. E. Drake, « Benzodiazepine use and abuse among patients with severe mental illness and co-occurring substance use disorders », *Psychiatr Serv*, vol. 54, n° 10, p. 1395-1401, oct. 2003, doi: 10.1176/appi.ps.54.10.1395.
- [114] A. J. Bond, H. V. Curran, M. S. Bruce, G. O'Sullivan, et P. Shine, « Behavioural aggression in panic disorder after 8 weeks' treatment with alprazolam », *J Affect Disord*, vol. 35, n° 3, p. 117-123, déc. 1995, doi: 10.1016/0165-0327(95)00053-4.
- [115] T. G. Short, P. Forrest, et D. C. Galletly, « Paradoxical reactions to benzodiazepines--a genetically determined phenomenon? », *Anaesth Intensive Care*, vol. 15, n° 3, p. 330-331, août 1987, doi: 10.1177/0310057X8701500314.
- [116] R. D. Sheth, K. J. Goulden, et G. M. Ronen, « Aggression in children treated with clobazam for epilepsy », *Clin Neuropharmacol*, vol. 17, n° 4, p. 332-337, août 1994, doi: 10.1097/00002826-199408000-00004.
- [117] A. Marcus, M. Bahro, J. Sartoris, et M. H. Schmidt, « Acute exogenic psychosis following oral ingestion of 2 mg lormetazepam in an eleven-year-old boy », *Pharmacopsychiatry*, vol. 26, n° 3, p. 102-103, mai 1993, doi: 10.1055/s-2007-1014352.
- [118] M. Massanari, J. Novitsky, et L. J. Reinstein, « Paradoxical reactions in children associated with midazolam use during endoscopy », *Clin Pediatr (Phila)*, vol. 36, n° 12, p. 681-684, déc. 1997, doi: 10.1177/000992289703601202.
- [119] A. Gérard, H. Lôo, J.-P. Olié, et Séminaire de psychiatrie biologique (Paris), *Séminaire de psychiatrie biologique: Hôpital Sainte-Anne: [comptes-rendus]. Tome 28, Les dépendances*. Paris: Rhône-Poulenc, 1998.
- [120] R. M. Tamblyn, P. J. McLeod, M. Abrahamowicz, et R. Laprise, « Do too many cooks spoil the broth? Multiple physician involvement in medical management of elderly patients and potentially inappropriate drug combinations. », *CMAJ*, vol. 154, n° 8, p. 1177-1184, avr. 1996.
- [121] K. A. Miczek, E. M. Weerts, et J. F. DeBold, « Alcohol, benzodiazepine-GABAA receptor complex and aggression: ethological analysis of individual differences in rodents and primates », *J Stud Alcohol Suppl*, vol. 11, p. 170-179, sept. 1993, doi: 10.15288/jsas.1993.s11.170.
- [122] G. Lee et S. C. Gammie, « GABAA receptor signaling in caudal periaqueductal gray regulates maternal aggression and maternal care in mice », *Behav Brain Res*, vol. 213, n° 2, p. 230-237, déc. 2010, doi: 10.1016/j.bbr.2010.05.001.
- [123] A. M. Weisman, M. E. Berman, et S. P. Taylor, « Effects of clorazepate, diazepam, and oxazepam on a laboratory measurement of aggression in men », *Int Clin Psychopharmacol*, vol. 13, n° 4, p. 183-188, juill. 1998, doi: 10.1097/00004850-199807000-00005.

- [124] A. M. Dåderman et L. Lidberg, « Flunitrazepam (Rohypnol) abuse in combination with alcohol causes premeditated, grievous violence in male juvenile offenders », *J Am Acad Psychiatry Law*, vol. 27, n° 1, p. 83-99, 1999.
- [125] V. I. Rickert et C. M. Wiemann, « Date rape among adolescents and young adults », *J Pediatr Adolesc Gynecol*, vol. 11, n° 4, p. 167-175, nov. 1998, doi: 10.1016/s1083-3188(98)70137-8.
- [126] M. Fava, « Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression », *Psychiatric Clinics of North America*, vol. 20, n° 2, p. 427-451, 1997, doi: 10.1016/S0193-953X(05)70321-X.
- [127] A. J. Bond, « Drug-induced behavioural disinhibition: Incidence, mechanisms and therapeutic implications », *CNS Drugs*, vol. 9, n° 1, p. 41-57, 1998, doi: 10.2165/00023210-199809010-00005.
- [128] P. van der Bijl et J. A. Roelofse, « Disinhibitory reactions to benzodiazepines: a review », *J Oral Maxillofac Surg*, vol. 49, n° 5, p. 519-523, mai 1991, doi: 10.1016/0278-2391(91)90180-t.
- [129] B. Söderpalm et A. I. Svensson, « Naloxone reverses disinhibitory/aggressive behavior in 5,7-DHT-lesioned rats; involvement of GABAA receptor blockade? », *Neuropharmacology*, vol. 38, n° 12, p. 1851-1859, 1999, doi: 10.1016/S0028-3908(99)00076-3.
- [130] P. N. S. Hoaken et S. H. Stewart, « Drugs of abuse and the elicitation of human aggressive behavior », *Addict Behav*, vol. 28, n° 9, p. 1533-1554, déc. 2003, doi: 10.1016/j.addbeh.2003.08.033.
- [131] R. C. W. Hall et S. Zisook, « Paradoxical reactions to benzodiazepines », *Br J Clin Pharmacol*, vol. 11, n° Suppl 1, p. 99S-104S, 1981.
- [132] D. D. Ben-Porath et S. P. Taylor, « The effects of diazepam (Valium) and aggressive disposition on human aggression: An experimental investigation », *Addictive Behaviors*, vol. 27, n° 2, p. 167-177, 2002, doi: 10.1016/S0306-4603(00)00175-1.
- [133] P. D. Anderson et G. Bokor, « Forensic Aspects of Drug-Induced Violence », *Journal of Pharmacy Practice*, vol. 25, n° 1, p. 41-49, févr. 2012, doi: 10.1177/0897190011431150.
- [134] M. L, L. JP, et MICHEL L, « Benzodiazépines et passage à l'acte criminel », *ENCEPHALE*, n° 6 cahier 1 vol 29, p. 479-485, 2003.
- [135] E. Masson, « Benzodiazépines et passage à l'acte criminel », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/83222/benzodiazepines-et-passage-a-l-acte-criminel> (consulté le 12 février 2022).
- [136] S. E. Buffett-Jerrott et S. H. Stewart, « Cognitive and sedative effects of benzodiazepine use », *Curr Pharm Des*, vol. 8, n° 1, p. 45-58, 2002, doi: 10.2174/1381612023396654.

- [137] R. E. Thomas, « Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association », *Can Fam Physician*, vol. 44, p. 799-808, avr. 1998.
- [138] J. C. Verster, D. S. Veldhuijzen, et E. R. Volkerts, « Is it Safe to Drive a Car when Treated with Anxiolytics? Evidence from onthe- Road Driving Studies During Normal Traffic », *Current Psychiatry Reviews*, vol. 1, n° 2, p. 215-225, juin 2005, doi: 10.2174/1573400054065613.
- [139] M. A. Pisani, T. E. Murphy, K. L. B. Araujo, P. Slattum, P. H. Van Ness, et S. K. Inouye, « Benzodiazepine and opioid use and the duration of intensive care unit delirium in an older population », *Crit Care Med*, vol. 37, n° 1, p. 177-183, janv. 2009, doi: 10.1097/CCM.0b013e318192fcf9.
- [140] E. W. Ely *et al.*, « Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) », *JAMA*, vol. 286, n° 21, p. 2703-2710, déc. 2001, doi: 10.1001/jama.286.21.2703.
- [141] M. C. Balas, C. S. Deutschman, E. M. Sullivan-Marx, N. E. Strumpf, R. P. Alston, et T. S. Richmond, « Delirium in older patients in surgical intensive care units », *J Nurs Scholarsh*, vol. 39, n° 2, p. 147-154, 2007, doi: 10.1111/j.1547-5069.2007.00160.x.
- [142] « Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit - PubMed ». <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17698685/> (consulté le 7 octobre 2021).
- [143] D. M. Long, « Aging in the nervous system », *Neurosurgery*, vol. 17, n° 2, p. 348-354, août 1985, doi: 10.1227/00006123-198508000-00022.
- [144] P. D. Coleman et D. G. Flood, « Neuron numbers and dendritic extent in normal aging and Alzheimer's disease », *Neurobiol Aging*, vol. 8, n° 6, p. 521-545, déc. 1987, doi: 10.1016/0197-4580(87)90127-8.
- [145] M. Kang, M. A. Galuska, et S. Ghassemzadeh, « Benzodiazepine Toxicity », in *StatPearls*, Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021. Consulté le: 7 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482238/>
- [146] « Radioimmunoassay (RIA) », *Bioscience Notes*, 28 mai 2018. <https://www.biosciencenotes.com/radioimmunoassay-ria/> (consulté le 8 octobre 2021).
- [147] A. Poklis, « An evaluation of EMIT-dau Benzodiazepine Metabolite Assay for urine drug screening », *J Anal Toxicol*, vol. 5, n° 4, p. 174-176, août 1981, doi: 10.1093/jat/5.4.174.
- [148] A. D. Fraser, W. Bryan, et A. F. Isner, « Modification of the EMIT tox benzodiazepine assay for screening of alprazolam in serum », *J Anal Toxicol*, vol. 12, n° 4, p. 197-199, août 1988, doi: 10.1093/jat/12.4.197.
- [149] P. Nisse, « Le screening toxicologique aux urgences », p. 14, 2010.

- [150] R. L. Fitzgerald et D. A. Herold, « Improved CEDIA benzodiazepine assay eliminates sertraline crossreactivity », *J Anal Toxicol*, vol. 21, n° 1, p. 32-35, févr. 1997, doi: 10.1093/jat/21.1.32.
- [151] K. L. Klette, R. F. Wiegand, C. K. Horn, P. R. Stout, et J. Magluilo, « Urine benzodiazepine screening using Roche Online KIMS immunoassay with beta-glucuronidase hydrolysis and confirmation by gas chromatography- mass spectrometry », *J Anal Toxicol*, vol. 29, n° 3, p. 193-200, avr. 2005, doi: 10.1093/jat/29.3.193.
- [152] O. Beck, P. Lafolie, P. Hjemdahl, S. Borg, G. Odelius, et P. Wirbing, « Detection of benzodiazepine intake in therapeutic doses by immunoanalysis of urine: two techniques evaluated and modified for improved performance », *Clin Chem*, vol. 38, n° 2, p. 271-275, févr. 1992.
- [153] P. MOULSMA, G. LARDET, P. P. M. C. GAGNIEU, J. M. GAULIER, et J. J. VALLON, « Immunological screening of benzodiazepines in blood and urine. Toxicorama vol VIII n°3 ». Toxicorama, 1996.
- [154] M. Tominaga *et al.*, « Efficacy of drug screening in forensic autopsy: Retrospective investigation of routine toxicological findings », *Legal Medicine*, vol. 17, n° 3, p. 172-176, mai 2015, doi: 10.1016/j.legalmed.2015.01.001.
- [155] Siemens Medical Solutions USA, « Syva RapidTest® Point of Care Testing », *Siemens Healthineers*, 2021. <https://www.siemens-healthineers.com/en-us/drug-testing-diagnostics/point-of-care-drug-testing> (consulté le 8 octobre 2021).
- [156] E. Masson, « Intoxications par les benzodiazépines et les antidépresseurs tricycliques : comparaison des résultats obtenus par les tests EMIT et l'HPLC avec détecteur à barrette de diodes », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/162472/intoxications-par-les-benzodiazepines-et-les-antid> (consulté le 8 octobre 2021).
- [157] J. Perrone, F. De Roos, S. Jayaraman, et J. E. Hollander, « Drug screening versus history in detection of substance use in ED psychiatric patients », *Am J Emerg Med*, vol. 19, n° 1, p. 49-51, janv. 2001, doi: 10.1053/ajem.2001.20003.
- [158] M. Santiago et S. Strobel, « Thin layer chromatography », *Methods Enzymol*, vol. 533, p. 303-324, 2013, doi: 10.1016/B978-0-12-420067-8.00024-6.
- [159] A. Zevzikoviene, A. Zevzikovas, et A. Bertulis, « [Investigations of poisonings with benzodiazepine derivatives mixtures by thin-layer chromatography] », *Medicina (Kaunas)*, vol. 39, n° 11, p. 1100-1102, 2003.
- [160] G. Hancu, E. Fulop, A. Rusu, E. Mircia, et A. Gyeresi, « Thin Layer Chromatographic Separation of Benzodiazepine Derivates », *Analele Universității din București – Chimie*, vol. 19, p. 83-90, déc. 2011.

- [161] « What is a UV-Vis Spectrophotometer? », *DeNovix*, 16 octobre 2018. <https://www.denovix.com/blog/what-is-a-uv-vis-spectrophotometer/> (consulté le 9 octobre 2021).
- [162] « Ultraviolet Visible Spectrophotometry - an overview | ScienceDirect Topics ». <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/ultraviolet-visible-spectrophotometry> (consulté le 9 octobre 2021).
- [163] E. D. Pellizzari, « Electron capture detection in gas chromatography », *Journal of Chromatography A*, vol. 98, n° 2, p. 323-361, sept. 1974, doi: 10.1016/S0021-9673(00)92077-6.
- [164] « GC couplée à un détecteur azote-phosphore (GC-NPD) ». <http://www.airproducts.fr/Industries/Analytical-Laboratories/analytical-lab-applications/product-list/gc-with-nitrogen-phosphorous-detector-gc-npd-analytical-laboratories.aspx?itemId=861F64AABFF94773AEAE196816F59BBD> (consulté le 9 octobre 2021).
- [165] « ATEM - CPG-SM - Principe de fonctionnement - Université Lille 1 ». <http://atechimie.univ-lille.fr/Techniques/CPG-SM/Principe-fonctionnement/> (consulté le 9 octobre 2021).
- [166] W. T. Fothergill, « Gas chromatography. Technique. », *Proc R Soc Med*, vol. 61, n° 5, p. 525-528, mai 1968.
- [167] « La chromatographie en phase gazeuse: principe », *CultureSciences-Chimie*. <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-analytique/chromatographie/la-chromatographie-en-phase-gazeuse-principe> (consulté le 9 octobre 2021).
- [168] C. Giroud et M. Augsburger, « Dosage des benzodiazépines par chromatographie gazeuse dans les échantillons biologiques », *Toxicorama*, vol. 8, p. 30-34, 1996.
- [169] S. Bouchonnet et D. Libong, « Le couplage chromatographie en phase gazeuse-spectrométrie de masse », mars 2022.
- [170] L. Mercolini, R. Mandrioli, M. Amore, et M. A. Raggi, « Separation and HPLC analysis of 15 benzodiazepines in human plasma », *J Sep Sci*, vol. 31, n° 14, p. 2619-2626, août 2008, doi: 10.1002/jssc.200800212.
- [171] B. E. Smink *et al.*, « Quantitative analysis of 33 benzodiazepines, metabolites and benzodiazepine-like substances in whole blood by liquid chromatography-(tandem) mass spectrometry », *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, vol. 811, n° 1, p. 13-20, nov. 2004, doi: 10.1016/j.jchromb.2004.03.079.
- [172] B. Behnoush, A. Sheikazadi, E. Bazmi, A. Fattahi, E. Sheikazadi, et S. H. Saberi Anary, « Comparison of UHPLC and HPLC in benzodiazepines analysis of postmortem

samples: a case-control study », *Medicine (Baltimore)*, vol. 94, n° 14, p. e640, avr. 2015, doi: 10.1097/MD.0000000000000640.

[173] G. Hancu, A. Gáspár, et A. Gyéresi, « Separation of 1,4-benzodiazepines by micellar elektrokinetic capillary chromatography », *J Biochem Biophys Methods*, vol. 69, n° 3, p. 251-259, janv. 2007, doi: 10.1016/j.jbbm.2006.02.003.

[174] L. Laurence, D. Marc, et D. Jean-Pierre, « Applications de l'électrophorèse capillaire en toxicologie clinique et médico-légale », *Annales de Toxicologie Analytique*, p. 17, 2000.

[175] C. Plaut et C. Staub, « Analyse des benzodiazépines par l'électrophorèse capillaire, TOXICORAMA vol VIII n°3 ».

[176] « What Is Drug Withdrawal? », *Verywell Mind*. <https://www.verywellmind.com/what-is-withdrawal-how-long-does-it-last-63036> (consulté le 29 octobre 2021).

[177] E. Schweizer et K. Rickels, « Benzodiazepine dependence and withdrawal: a review of the syndrome and its clinical management », *Acta Psychiatr Scand Suppl*, vol. 393, p. 95-101, 1998, doi: 10.1111/j.1600-0447.1998.tb05973.x.

[178] J. Fialip, O. Aumaitre, A. Eschalié, B. Maradeix, G. Dordain, et J. Lavarenne, « Benzodiazepine withdrawal seizures: analysis of 48 case reports », *Clin Neuropharmacol*, vol. 10, n° 6, p. 538-544, déc. 1987.

[179] H. Pétursson, « The benzodiazepine withdrawal syndrome », *Addiction*, vol. 89, n° 11, p. 1455-1459, nov. 1994, doi: 10.1111/j.1360-0443.1994.tb03743.x.

[180] P. Landry et N. Mainguy, « Conseils cliniques pour faciliter le sevrage des benzodiazépines », *smq*, vol. 28, n° 2, p. 43-58, 2003, doi: 10.7202/008616ar.

[181] G. L. MacKinnon et W. A. Parker, « Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation », *Am J Drug Alcohol Abuse*, vol. 9, n° 1, p. 19-33, 1982, doi: 10.3109/00952998209002608.

[182] E. Schweizer, K. Rickels, W. G. Case, et D. J. Greenblatt, « Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II. Effects of gradual taper », *Arch Gen Psychiatry*, vol. 47, n° 10, p. 908-915, oct. 1990, doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810220024003.

[183] E. Schweizer, K. Rickels, N. De Martinis, G. Case, et F. García-España, « The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients », *Psychol Med*, vol. 28, n° 3, p. 713-720, mai 1998, doi: 10.1017/s0033291798006540.

[184] Department of Health (England), Scottish Government, Welsh Assembly Government, et Northern Ireland Executive, « Drug misuse and dependence: UK guidelines on clinical management. », 2007. https://webarchive.nationalarchives.gov.uk/ukgwa/20170807160623/http://www.nta.nhs.uk/uploads/clinical_guidelines_2007.pdf (consulté le 31 octobre 2021).

- [185] M. Soyka, *Medikamentenabhängigkeit: Entstehungsbedingungen – Klinik – Therapie*. Schattauer Verlag, 2015.
- [186] M. Lader, A. Tylee, et J. Donoghue, « Withdrawing Benzodiazepines in Primary Care », *CNS Drugs*, vol. 23, n° 1, p. 19-34, janv. 2009, doi: 10.2165/0023210-200923010-00002.
- [187] W. Caan et J. de Bellerocche, Éd., *Drink, Drugs and Dependence: From Science to Clinical Practice*. London: Routledge, 2002. doi: 10.4324/9780203219812.
- [188] M. Lader, « Benzodiazepine harm: how can it be reduced? », *British Journal of Clinical Pharmacology*, vol. 77, n° 2, p. 295-301, 2014, doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04418.x.
- [189] « Le bon usage des benzodiazépines par les professionnels de santé - Ministère des Solidarités et de la Santé ». <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/bon-usage-par-les-professionnels/article/le-bon-usage-des-benzodiazepines-par-les-professionnels-de-sante> (consulté le 15 février 2022).
- [190] N. Lintzeris et S. Nielsen, « Benzodiazepines, Methadone and Buprenorphine: Interactions and Clinical Management - Lintzeris - 2010 - The American Journal on Addictions - Wiley Online Library », 2010. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1521-0391.2009.00007.x> (consulté le 31 octobre 2021).
- [191] S. Nielsen, P. Dietze, N. Lee, A. Dunlop, et D. Taylor, « Concurrent buprenorphine and benzodiazepines use and self-reported opioid toxicity in opioid substitution treatment », *Addiction*, vol. 102, n° 4, p. 616-622, 2007, doi: 10.1111/j.1360-0443.2006.01731.x.
- [192] M. Lader et A. Kyriacou, « Withdrawing Benzodiazepines in Patients With Anxiety Disorders », *Curr Psychiatry Rep*, vol. 18, n° 1, p. 8, janv. 2016, doi: 10.1007/s11920-015-0642-5.
- [193] J. J. Mariani *et al.*, « Pilot trial of gabapentin for the treatment of benzodiazepine abuse or dependence in methadone maintenance patients », *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, vol. 42, n° 3, p. 333-340, mai 2016, doi: 10.3109/00952990.2015.1125493.
- [194] C. Nissen, L. Frase, G. Hajak, et T. C. Wetter, « [Hypnotics--state of the science] », *Nervenarzt*, vol. 85, n° 1, p. 67-76, janv. 2014, doi: 10.1007/s00115-013-3893-6.
- [195] L. Baandrup *et al.*, « Prolonged-release melatonin versus placebo for benzodiazepine discontinuation in patients with schizophrenia: a randomized clinical trial - the SMART trial protocol », *BMC Psychiatry*, vol. 11, n° 1, p. 160, oct. 2011, doi: 10.1186/1471-244X-11-160.
- [196] L. Baandrup, B. Y. Glenthøj, et P. J. Jennum, « Objective and subjective sleep quality: Melatonin versus placebo add-on treatment in patients with schizophrenia or bipolar disorder withdrawing from long-term benzodiazepine use », *Psychiatry Research*, vol. 240, p. 163-169, juin 2016, doi: 10.1016/j.psychres.2016.04.031.

- [197] M. Faccini *et al.*, « Slow subcutaneous infusion of flumazenil for the treatment of long-term, high-dose benzodiazepine users: a review of 214 cases », 2016. <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881116647505> (consulté le 31 octobre 2021).
- [198] M. Liebreuz, L. Boesch, R. Stohler, et C. Caflisch, « Agonist substitution—a treatment alternative for high-dose benzodiazepine-dependent patients? - Addiction », *Wiley Online Library*, 2010. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1360-0443.2010.02933.x> (consulté le 31 octobre 2021).
- [199] G. B. Ten Wolde, A. Dijkstra, P. Van Empelen, W. Van Den Hout, A. Knuistingh Neven, et F. Zitman, « Long-term effectiveness of computer-generated tailored patient education on benzodiazepines: a randomized controlled trial », *Addiction*, vol. 103, n° 4, p. 662-670, 2008, doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02141.x.
- [200] K. Mugunthan, T. McGuire, et P. Glasziou, « Minimal interventions to decrease long-term use of benzodiazepines in primary care: a systematic review and meta-analysis », *Br J Gen Pract*, vol. 61, n° 590, p. e573-e578, sept. 2011, doi: 10.3399/bjgp11X593857.
- [201] M. Berglund, S. Thelander, et E. Jonsson, « Treating Alcohol and Drug Abuse: An Evidence Based Review », in *Treating Alcohol and Drug Abuse*, John Wiley & Sons, Ltd, 2003. doi: 10.1002/3527601465.fmatter.
- [202] A. Lingford-Hughes, S. Welch, L. Peters, et D. Nutt, « BAP updated guidelines: evidence-based guidelines for the pharmacological management of substance abuse, harmful use, addiction and comorbidity: recommendations from BAP », *J Psychopharmacol*, vol. 26, n° 7, p. 899-952, juill. 2012, doi: 10.1177/0269881112444324.
- [203] J. O. Prochaska et W. F. Velicer, « The Transtheoretical Model of Health Behavior Change », *Am J Health Promot*, vol. 12, n° 1, p. 38-48, sept. 1997, doi: 10.4278/0890-1171-12.1.38.
- [204] W. R. Miller et S. Rollnick, *Motivational Interviewing: Helping People Change*. Guilford Press, 2012.
- [205] G. Hunt, N. Siegfried, K. Morley, T. Sitharthan, et M. Cleary, « Psychosocial interventions for people with both severe mental illness and substance misuse. », *Cochrane Library*, 2008. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001088.pub2/full> (consulté le 31 octobre 2021).
- [206] R. C. O. Voshaar *et al.*, « Long-term outcome of two forms of randomised benzodiazepine discontinuation », *The British Journal of Psychiatry*, vol. 188, n° 2, p. 188-189, févr. 2006, doi: 10.1192/bjp.bp.105.012039.

- [207] R. C. O. Voshaar *et al.*, « Tapering off long-term benzodiazepine use with or without group cognitive-behavioural therapy: three-condition, randomised controlled trial », *The British Journal of Psychiatry*, vol. 182, n° 6, p. 498-504, juin 2003, doi: 10.1192/bjp.182.6.498.
- [208] C. Otto *et al.*, « Brief intervention in general hospital for problematic prescription drug use: 12-Month outcome », *Drug and Alcohol Dependence*, vol. 105, n° 3, p. 221-226, déc. 2009, doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.07.010.
- [209] N. de Gier, W. Gorgels, P. Lucassen, R. Oude Voshaar, J. Mulder, et F. Zitman, « Discontinuation of long-term benzodiazepine use: 10-year follow-up », *Family Practice*, vol. 28, n° 3, p. 253-259, juin 2011, doi: 10.1093/fampra/cmq113.
- [210] L. Dutra, G. Stathopoulou, S. Basden, T. Leyro, M. Powers, et M. Otto, « A Meta-Analytic Review of Psychosocial Interventions for Substance Use Disorders. », *American Journal of Psychiatry*, 2008. Consulté le: 31 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ajp.2007.06111851>
- [211] J. M. Parr, D. J. Kavanagh, L. Cahill, G. Mitchell, et R. McD. Young, « Effectiveness of current treatment approaches for benzodiazepine discontinuation: a meta-analysis », *Addiction*, vol. 104, n° 1, p. 13-24, 2009, doi: 10.1111/j.1360-0443.2008.02364.x.
- [212] C. D. Darker, B. P. Sweeney, J. M. Barry, M. F. Farrell, et E. Donnelly-Swift, « Psychosocial interventions for benzodiazepine harmful use, abuse or dependence », *Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 5, 2015, doi: 10.1002/14651858.CD009652.pub2.
- [213] C. Morin, J. Culbert, et S. Schwartz, « Nonpharmacological interventions for insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. », *American Journal of Psychiatry*, 1994. Consulté le: 31 octobre 2021. [En ligne]. Disponible sur: https://scholar.google.com/scholar_lookup?hl=en&publication_year=1994&author=CM+Morin&author=JP+Culbert&author=SM+Schwartz&title=Nonpharmacological+interventions+for+insomnia%3A+a+meta-analysis+of+treatment+efficacy.
- [214] K. Morgan, S. Dixon, N. Mathers, J. Thompson, et M. Tomeny, « Psychological treatment for insomnia in the regulation of long-term hypnotic drug use », *Health Technol Assess*, vol. 8, n° 8, févr. 2004, doi: 10.3310/hta8080.
- [215] Progression Routes, « COMMUNITY DETOXIFICATION PROTOCOLS: BENZODIAZEPINES ». 2011. [En ligne]. Disponible sur: http://www.drugs.ie/downloadDocs/Community_Detox_Benzodiazepines_2011.pdf
- [216] C. Ford, K. Roberts, et J. Barjolin, « Detox Guidance on Prescribing Benzodiazepines to Drug Users in Primary Care. » 2005. [En ligne]. Disponible sur: http://www.exchangesupplies.org/conferences/NDTC/2009_NDTC/presentations/chris_ford_benzo_guidance.doc

- [217] « Benzodiazepines: good practice guidelines for clinicians. », Department of Health and Children, Dublin, Report, 2002. Consulté le: 10 novembre 2021. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.drugsandalcohol.ie/5349/>
- [218] « Consommation des benzodiazépines : Bien respecter les règles de bon usage pour limiter les risques dont celui de démence », *Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ansm)*, p. 2, 2012.
- [219] « Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire », *Haute Autorité de Santé*. https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire (consulté le 12 novembre 2021).
- [220] S. A. M. Urru, L. Pasina, P. Minghetti, et C. Giua, « Role of community pharmacists in the detection of potentially inappropriate benzodiazepines prescriptions for insomnia », *Int J Clin Pharm*, vol. 37, n° 6, p. 1004-1008, déc. 2015, doi: 10.1007/s11096-015-0166-4.
- [221] C. A. Cadogan et S. A. Ryder, « Community pharmacists' role in benzodiazepine supply in Ireland: a questionnaire of pharmacists' views and experiences », *Int J Pharm Pract*, vol. 23, n° 6, p. 415-422, déc. 2015, doi: 10.1111/ijpp.12182.
- [222] E. Masson, « Apport de la thérapie cognitivo-comportementale dans le sevrage des benzodiazépines : analyse des études D'efficacité », *EM-Consulte*. <https://www.em-consulte.com/article/97141/apport-de-la-therapie-cognitivo-comportementale-da> (consulté le 13 novembre 2021).
- [223] F. Facy et D. Rosch, « [Use of psychotropic drugs and addiction: approaches to epidemiologic research] », *Drug Alcohol Depend*, vol. 25, n° 2, p. 159-167, avr. 1990, doi: 10.1016/0376-8716(90)90057-1.
- [224] « OPPIDUM », *Addictovigilance*. <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/oppidum/> (consulté le 13 novembre 2021).
- [225] ANSM, « Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France », p. 60, 2017.
- [226] F. Delcò, L. Tchambaz, R. Schlienger, J. Drewe, et S. Krähenbühl, « Dose adjustment in patients with liver disease », *Drug Saf*, vol. 28, n° 6, p. 529-545, 2005, doi: 10.2165/00002018-200528060-00005.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

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 ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أجدل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفيها لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأتلا أقصر أبداً في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

لأحصى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحقر من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 41

سنة: 2022

البنزوديازيبين والإدمان

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:/...../.....

من طرفه

السيد أمين خنجر

المزاداد في 03 دجنبر 1997 بسلا

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: البنزوديازيبين، إدمان، رد فعل متناقض

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ياسر بوسليمان

مشرفة

أستاذ في علم السموم

مشرف

السيدة مينة آيت القاضي

عضو

أستاذة في علم السموم

السيد رشيد الجاودي

أستاذ في علم السموم

السيد جواد الحارثي

أستاذ في الكيمياء العلاجية