

RÉSUMÉ : Disponibles depuis 1960, les benzodiazépines ont représenté une avancée majeure dans le traitement pharmacologique de l'anxiété et de l'insomnie. Les benzodiazépines possèdent de nombreux avantages, notamment leur efficacité symptomatique rapide et leur faible toxicité. Elles ne sont cependant pas dépourvues d'effets secondaires (sommolence initiale et troubles mnésiques notamment) et peuvent être à l'origine d'une utilisation anormalement prolongée. Le respect de quelques règles de prescription doit permettre d'en obtenir une aide symptomatique temporaire souvent très précieuse en limitant les inconvénients.

HISTORIQUE

L'histoire des benzodiazépines commence au début des années 30 à l'Université de Cracovie (Pologne) où Leo Sternbach, à la recherche de nouveaux colorants, travaille sur des dérivés benzo-heptoxdiazines. Aucun des dérivés ne possède de propriétés colorantes utiles et la recherche est abandonnée. L'histoire reprend en 1954 quand Sternbach, travaillant alors pour les Laboratoires Roche à Nutley (New Jersey, USA), entreprend un vaste programme de synthèse en vue de rechercher des composés actifs en psychopharmacologie. Il se souvient de ses travaux antérieurs et étudie une série de benzo-heptoxdiazines. Il constate que la structure présumée de ces composés est fautive : ils possèdent un cycle à 6 atomes et sont en fait des quinazolines 3-oxydes. Diverses transformations de ces composés conduisent à des molécules qui se révèlent dépourvues d'intérêt. Ce programme est alors arrêté et ce n'est qu'en 1957, lors d'une opération de nettoyage du laboratoire, que quelques centaines de mg d'une poudre cristalline préparée en 1955 sont retrouvés et soumis à une évaluation pharmacologique, afin de clore définitivement le chapitre. A l'étonnement général, Lowell Randall trouve au produit des propriétés tout à fait remarquables dans les épreuves animales de prédiction des activités tranquillisantes et sédatives. L'étude de la structure chimique du composé réalisée en 1958 met en évidence un cycle à 7 atomes de type 1,4 benzodiazépine qui recevra le nom générique de chlordiazépoxyde (Librium®) (1).

Les épreuves de pharmacologie animale du chlordiazépoxyde sont publiées en 1960 : réduction de l'irritabilité, myorelaxation, action anti-convulsivante, stimulation de l'appétit, toxicité minime.

Les premières études cliniques débutent dès 1957. En novembre 1959, un groupe d'investigateurs réunis à Galvestone (Texas), font état de résultats particulièrement favorables du chlordiazépoxyde chez les patients anxieux non psychotiques. Chez les schizophrènes, le chlordiazépoxyde n'apporte pas d'amélioration significative. De même, il ne possède pas de pouvoir antidépresseur réel. Des résultats encourageants sont notés dans l'éthylisme et l'épilepsie. Le chlordiazépoxyde fut commercialisé en 1960 sous le nom de Librium®.

Les recherches sur les benzodiazépines se poursuivirent intensivement dans les laboratoires Roche et parmi tous les dérivés synthétisés, le diazépam (Valium®) apparut sur le marché en 1964, le nitrazépam (Mogadon®) en 1966, le bromazépam (Lexotan®) en 1974, le clonazépam (Rivotril®) en 1975 et le flunitrazépam (Rohypnol®) en 1976. D'autres laboratoires investirent également cette voie de recherche, notamment les laboratoires Wyeth avec la commercialisation de l'oxazépam (Seresta®) en 1966 et du lorazépam (Temesta®) en 1971, les laboratoires Clin-Midy avec la commercialisation du clorazépate (Tranxene®) en 1971 et les laboratoires Upjohn avec la commercialisation de triazolo-benzodiazépines, le triazolam (Halcion®) en 1977 et l'alprazolam (Xanax®) en 1982. C'est ainsi que l'on trouve aujourd'hui en Belgique 22 molécules de la famille des benzodiazépines commercialisées comme anxiolytiques, hypnotiques ou antiépileptiques correspondant à 38 noms commerciaux (tableau I). Il faut noter que les études pilotes de la plupart des benzodiazépines ont été réalisées à l'Université de Liège (2-4).

Cette famille de molécules tranquillisantes a suscité un engouement considérable à tel point qu'elle est devenue l'un des groupes de médicaments les plus utilisés mondialement. Comme souvent, à cette période d'enthousiasme excessif, où les benzodiazépines étaient utilisées sans restriction aucune, a succédé une période de rejet tout aussi injustifiée où n'étaient plus pris en compte que les dangers liés à l'utilisation chronique et inconsidérée de ces médicaments.

L'utilisation raisonnable des benzodiazépines impose d'en bien connaître les avantages et les inconvénients. Dans le cadre de cette synthèse, nous nous limiterons au domaine de l'anxiété.

(1) Chargé de cours, Université de Liège, Service de Psychiatrie et Psychologie médicale.

TABLEAU I

A. Benzodiazépines commercialisées en Belgique		
Année	Noms chimiques	Noms commerciaux
1964	diazépam	Valium® - Diazepam®
1966	oxazépam	Seresta® - Oxazepam®
1966	nitrazépam	Mogadon®
1971	clorazépate	Tranxene® - Uni-Tranxene® - Belseren®
1971	lorazépam	Temesta® - Serenase® - Loridem® - Lorazepam® - Vigiten®
1974	bromazépam	Lexotan® - Bromidem® - Bromazepam®
1975	clonazépam	Rivotril®
1976	flunitrazépam	Rohypnol® - Flunitrazepam®
1976	temazépam	Levanol® - Euhypnos®
1977	triazolam	Halcion®
1978	clobazam	Frisium®
1980	prazépam	Lysanxia®
1980	nordazépam	Calmday®
1981	kétazolam	Unakalm® - Solatran®
1981	lormetazépam	Loramet® - Noctamid® - Lormetazepam®
1982	alprazolam	Xanax® - Alpraz®
1985	clotiazépam	Clozan®
1985	loprazolam	Dormonoct®
1985	brotizolam	Lendormin®
1986	flurazépam	Staurodorm®
1988	loflazépate	Victan®
1989	cloxazolam	Akton®

B. Autres anxiolytiques et hypnotiques récents		
Année	Noms chimiques	Noms commerciaux
1986	buspiron	Buspar®
1987	zopiclone	Imovane®
1989	zolpidem	Stilnoct®

AVANTAGES

1. ACTIVITÉ ANXIOLYTIQUE.

Les benzodiazépines représentent actuellement les meilleurs médicaments anxiolytiques tant qualitativement que quantitativement. Leur activité anxiolytique est réelle, puissante et relativement spécifique. Elle ne dépend pas d'une diminution globale du niveau de vigilance comme c'est le cas avec les barbituriques notamment. De plus, cette action symptomatique est particulièrement rapide et déjà notable 20 minutes à 1 heure après prise orale. Elle est vécue comme très confortable et reproductible par le sujet anxieux.

2. CONTRE-INDICATIONS RARES

Les contre-indications à l'utilisation des benzodiazépines sont rares :

- la myasthénie, où tout effet myorelaxant doit être évité. C'est une maladie rare et, si les benzodiazépines peuvent aggraver la symptomatologie, elles ne présentent cependant aucun risque toxique;
- les décompensations respiratoires graves (bronchite chronique importante, asthme décompensé) où toutes les substances sédatives sont contre-indiquées dans la mesure où elles inhibent le centre respiratoire et perturbent donc

des mécanismes de riposte tout à fait nécessaires;

- la détérioration intellectuelle (les états démentiels même débutants, toute symptomatologie de confusion mentale) où les benzodiazépines risquent d'aggraver considérablement la symptomatologie déficitaire, voire d'induire des pseudo-démences.

3. TRÈS FAIBLE TOXICITÉ

Les benzodiazépines sont très peu toxiques, que ce soit en traitement chronique sur les différents systèmes de l'organisme (hépatique, rénal, endocrinien, cardio-vasculaire ...) ou en intoxication aiguë. Il est pratiquement impossible de réussir un suicide avec des benzodiazépines absorbées seules. Cependant, l'association d'autre sédatifs et surtout l'alcool éthylique augmente notablement le risque léthal. De même, une action tératogène des benzodiazépines est improbable.

4. PEU D'INTERFÉRENCES MÉDICAMENTEUSES

Les benzodiazépines ne posent guère de problèmes d'interférences médicamenteuses. La cimétidine (Tagamet®) peut prolonger la demi-vie d'élimination de certaines benzodiazépines; cependant les répercussions cliniques de cette modification sont négligeables.

INCONVÉNIENTS

Les benzodiazépines sont globalement des médicaments très confortables et bien tolérés. Cependant, certains effets secondaires méritent d'être rappelés.

1. SOMNOLENCE

La somnolence est l'effet secondaire le plus fréquent des benzodiazépines. Elle se manifeste fréquemment en début de traitement mais a tendance à diminuer, voire à disparaître par la suite par des mécanismes d'adaptation centraux. La somnolence est fonction du produit utilisé, de la dose prescrite et de la sensibilité individuelle. Elle impose de toujours commencer un traitement par des doses faibles afin de tester la sensibilité du sujet. Cette somnolence initiale implique une grande prudence dans la conduite automobile ou le maniement de machines dangereuses. Idéalement, l'utilisation d'un véhicule et le maniement de machines devraient être interrompus dans les premiers jours d'instauration d'un traitement par benzodiazépines. Par la suite, après évaluation du niveau de tolérance de la personne, l'utilisation prudente pendant de courtes durées d'un véhicule peut redevenir possible. Il existe une relation significative entre

l'incidence d'accidents automobiles et d'accidents de travail et la prise de benzodiazépines. Cependant, de telles relations doivent être interprétées avec prudence car la prise de benzodiazépines et les accidents peuvent représenter deux signes de fragilité psychologique associés.

Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets sédatifs des benzodiazépines et imposent une prudence particulière dans le choix des doses utilisées. En cas de surdosage, les personnes âgées peuvent même représenter des syndromes de type ataxique avec des troubles de l'équilibre. C'est ainsi que l'on a pu mettre en évidence une relation entre la consommation de doses importantes de benzodiazépines hypnotiques au coucher chez certaines personnes âgées et l'incidence de fracture du col du fémur liée à des chutes lors de levers en cours de nuit.

2. TROUBLES MNÉSQUES

Les troubles mnésiques secondaires au traitement par benzodiazépines sont trop rarement mentionnés. En fait, les benzodiazépines provoquent des troubles nets de la mémoire de fixation. Ces effets sont d'autant plus importants que la dose est élevée et le traitement prolongé.

3. RÉACTIONS PARADOXALES

Certains individus peuvent réagir à l'utilisation de benzodiazépines par des réactions paradoxales avec désinhibition, agressivité ou affects dépressifs aigus, pouvant entraîner des actes hétéro- ou auto-agressifs. Ces réactions paradoxales surviennent essentiellement chez des personnalités pathologiques, surtout de type psychopathique. Elles imposent une grande prudence dans la prescription de benzodiazépines dans les personnalités psychopathiques avec tendances agressives, impulsivité, instabilité.

4. INDUCTION D'UN ÉTAT DÉPRESSIF

Bien que la controverse subsiste, il semble bien que l'utilisation prolongée de hautes doses de benzodiazépines puisse favoriser l'apparition d'une symptomatologie dépressive. Il est important de rappeler qu'aucune benzodiazépine ne possède d'action antidépressive réelle. Les benzodiazépines peuvent cependant parfois être utilisées dans les états dépressifs à composante anxieuse en association avec des antidépresseurs dans les premières semaines de traitement. Elles peuvent permettre une amélioration symptomatique plus rapide que les antidépresseurs sur une partie de la symptomatologie mais doivent être diminuées, puis arrêtées, dès que l'effet antidépresseur s'est manifesté.

5. POTENTIALISATION DES EFFETS DE L'ALCOOL

Les benzodiazépines potentialisent de façon marquée les effets psychotropes des boissons alcoolisées. Elles peuvent ainsi provoquer des états d'ébriété pour des alcoolémies nettement inférieures à celles qui seraient attendues.

6. DÉPENDANCE

Le danger le plus sérieux lié à l'utilisation de benzodiazépines est l'induction d'un état de dépendance. En effet, ces molécules sont manifestement surconsommées et surtout consommées de façon trop prolongée. On peut définir la dépendance par le fait de ne plus être capable d'arrêter le médicament lorsque celui-ci est devenu inutile. On distingue habituellement deux phénomènes dans la dépendance:

- *la dépendance psychologique* : la personne a la conviction - fausse - que le médicament lui est nécessaire pour se sentir bien;

- *la dépendance physique* : la personne a des symptômes physiques de sevrage lorsqu'elle essaye d'arrêter le médicament.

En ce qui concerne les benzodiazépines, il s'agit avant tout d'un problème de dépendance psychologique. En fait, la personne qui a expérimenté l'effet bénéfique de ces médicaments dans une période de crise psychologique acquiert vite la conviction que ces derniers sont indispensables à son équilibre. Cette liaison symbolique : médicament = bien-être; pas de médicament = souffrance, est la base de la prolongation inutile de nombreux traitements. La prise de médicaments devient alors un "rituel" nécessaire à l'équilibre de l'individu. La dépendance physique est plus rare : en cas d'arrêt brutal du traitement, le sujet peut présenter des réactions d'angoisse intense, des crises convulsives, de la confusion mentale, des tremblements, une hyperesthésie avec intolérance majeure au bruit et même un délire et des hallucinations. Le mécanisme d'induction d'un état de dépendance physique aux benzodiazépines est imparfaitement connu. Cependant, divers facteurs jouent manifestement un rôle favorisant.

D'abord, deux facteurs relatifs aux conditions d'utilisation présentent une importance capitale dans la genèse d'une pharmacodépendance : la durée prolongée du traitement et les fortes doses journalières utilisées.

Ensuite, et bien que certaines données restent controversées, trois facteurs de risque relatifs à la benzodiazépine utilisée doivent être pris en considération :

1) la puissance de la molécule, la mieux caractérisée par son affinité pour les récepteurs cérébraux spécifiques des benzodiazépines. Les molécules possédant une forte affinité auront plus tendance à donner des problèmes de dépendance que les molécules possédant une affinité plus modeste;

2) la durée de la demi-vie d'élimination plasmatique. Plus cette demi-vie plasmatique sera prolongée, plus les effets de sevrage seront retardés ou limités;

3) la rapidité d'apparition de l'effet clinique après prise orale. Les molécules résorbées rapidement ont tendance à procurer beaucoup plus fréquemment un effet "flash" inducteur de toxicomanie.

Enfin, deux facteurs de risque sont relatifs au patient : la personnalité pharmacophile et la dépendance préalable à l'alcool éthylique, aux analgésiques ou à d'autres sédatifs.

La meilleure connaissance de ces facteurs favorisants peut permettre de diminuer le risque d'induire une pharmacodépendance. De toute façon, un traitement prolongé par benzodiazépines doit toujours être arrêté de façon très progressive.

MÉCANISME D'ACTION

C'est en 1977 que le mécanisme d'action des benzodiazépines a été élucidé par la mise en évidence de récepteurs spécifiques situés dans le système nerveux central, particulièrement dans le cortex, le système limbique et le cervelet (5, 6). Ces récepteurs des benzodiazépines sont couplés à un récepteur au GABA et à un ionophore (un pore membranaire) au chlorure. La fixation de la benzodiazépine potentialise l'action du GABA qui rend perméable l'ionophore au chlorure permettant ainsi la dépolarisation du neurone et donc sa moindre excitabilité (fig. 1). Il existe une relation tout à fait évidente entre l'affinité des diverses benzodiazépines commercialisées pour le récepteur et leur puissance d'action aux niveaux pharmacologique et clinique.

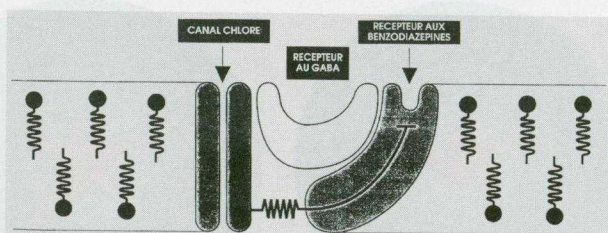


Fig. 1. Schéma du mécanisme d'action des benzodiazépines : potentialisation de l'action du GABA qui en se fixant sur ses récepteurs provoque l'ouverture d'un canal chlorure et la dépolarisation de la cellule.

PROFIL CLINIQUE

Le profil clinique d'une benzodiazépine dépend en partie de sa puissance et de certains paramètres métaboliques et pharmacocinétiques. Afin de visualiser les différences cliniques entre benzodiazépines, nous avons proposé en 1979 une représentation graphique en "étoile" qui évalue leur activité sur 5 paramètres dont la figure 1 représente une version actualisée (7). De plus, afin de neutraliser l'effet de la dose, nous avons défini un paramètre appréciant la spécificité anxiolytique de la molécule : l'index anxiolytique. Les différents index anxiolytiques sont présentés dans le tableau II.

TABLEAU II. INDEX ANXIOLYTIQUES (*) DES BENZODIAZÉPINES ET SUBSTANCES APPARENTÉES

prazépam 20 mg (Lysanxia®)	2,32
alprazolam 0.5 mg (Xanax®, Alpraz®)	2,26
clonazepam 2 mg (Akton®)	2,19
clotiazépam 10 mg (Clozan®)	2,07
clobazam 20 mg (Frisium®)	2,00
temazépam 10 mg (Levanxol®)	1,89
lorazépam 2.5 mg (Temesta®, Serenase®, Loridem®, Lorazepam®, Vigiten®)	1,69
bromazépam 12 mg (Lexotan®, Bromidem®, Bromazepam®)	1,59
clorazépate 15 mg (Tranxene®, Uni-Tranxene®, Belseren®)	1,50
oxazépam 50 mg (Seresta®, Oxazepam®)	1,34
diazépam 10 mg (Valium®, Diazepam®)	1,10
temazépam 20 mg (Euhypnos®, Normison®)	1,08
loprazolam 2 mg (Dormonoc®)	1,07
lormetazépam 2 mg (Loramet®, Noctamid®, Lormetazepam®)	1,05
loflazépate 2 mg (Victan®)	0,97
flurazépam 30 mg (Staudorm®)	0,95
kétazolam 45 mg (Unakalm®, Solatran®)	0,93
nordazépam 10 mg (Calmday®)	0,86
nitrazépam 5 mg (Mogadon®)	0,86
zopiclone 7,5 mg (Imovane®)	0,82
clonazépam 2 mg (Rivotril®)	0,75
flunitrazépam 4 mg (Rohypno®, Flunitrazepam®)	0,75
brotizolam 0.25 mg (Lendormin®)	0,70
zolpidem 10 mg (Stilnoct®)	0,65
triazolam 0.5 mg (Halcion®)	0,56

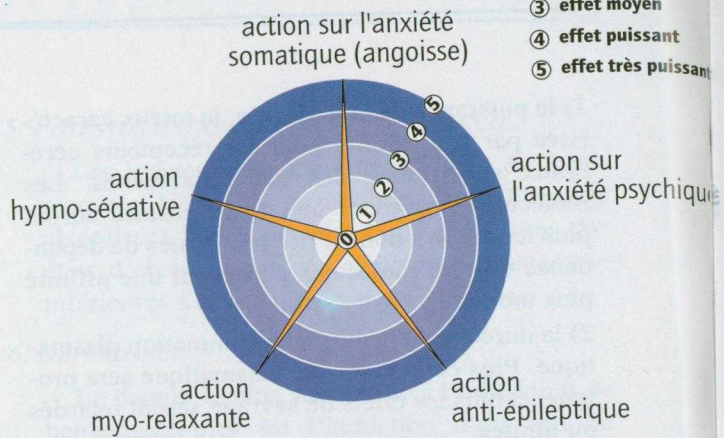
(*) notes brutes anti-anxiété + anti-angoisse/note brutes sédation + myo-relaxation

PLACE DES BENZODIAZÉPINES DANS LE TRAITEMENT DE L'ANXIÉTÉ

Le patient qui consulte pour des troubles anxieux pose au médecin un problème de diagnostic difficile. En effet, le patient ne consulte quasi jamais directement pour son "anxiété" mais pour une symptomatologie somatique aussi polymorphe qu'aspécifique. Les plaintes les plus fréquentes concernent le système cardiovasculaire (palpitations, précordialgies, lipothymies), le système digestif (nausées, gastralgies, diarrhées), le système respiratoire (dyspnée, polypnée) et le système nerveux (vertiges, céphalées, paresthésies). Ces symptômes somatiques sont associés à un vécu psychique anxieux : le patient se sent nerveux, tracassé,

RmLg

- ① effet très faible
- ② effet faible
- ③ effet moyen
- ④ effet puissant
- ⑤ effet très puissant



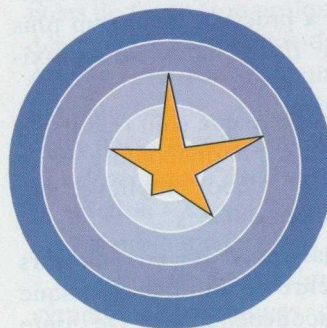
© Pr. Marc Ansseau, Service de Psychiatrie, Université de Liège



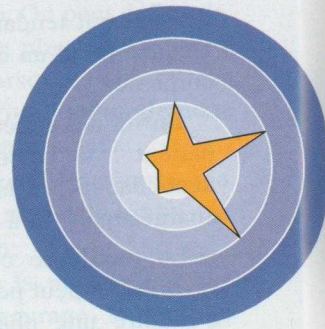
alprazolam 0,5
Xanax[®], Alpraz[®]



clonazepam 2
Akton[®]



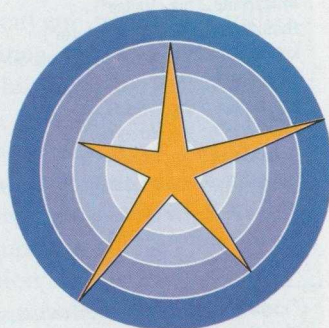
clonazepam 10
Clozan[®]



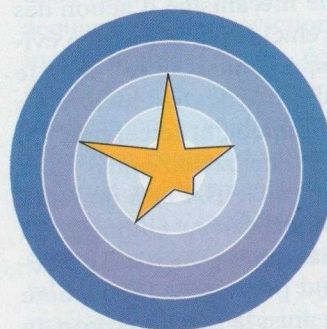
clobazam 20
Frisium[®]



oxazepam 50
Seresta[®], Oxazepam[®]



diazepam 10
Valium[®], Diazepam[®]



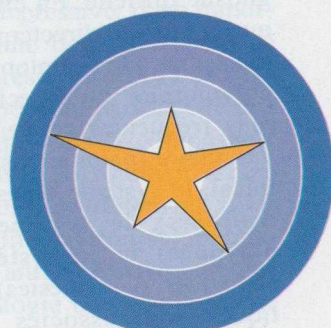
temazepam 20
Euhypnos[®], Normison[®]



loperazolam 2
Dormonoc[®]



nordazepam 10
Calmday[®]



nitrazepam 5
Mogadon[®]

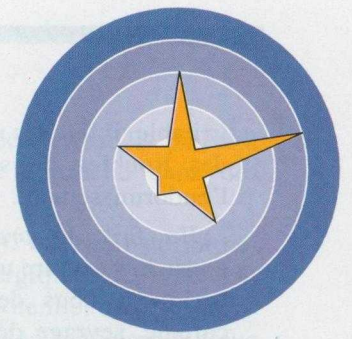


zopiclone 7,5
Imovane[®]

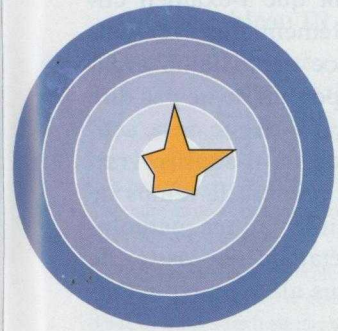


clonazepam 2
Rivotril[®]

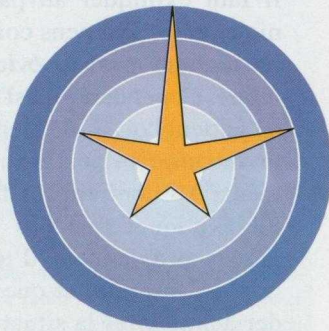
Les benzodiazépines et leurs étoiles



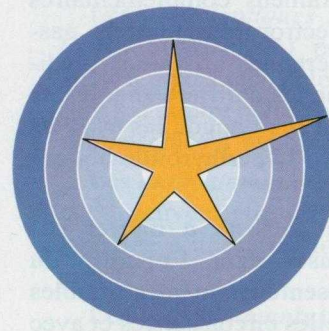
prazepam 20
Lysanzia®



temazepam 10
Levaxol®



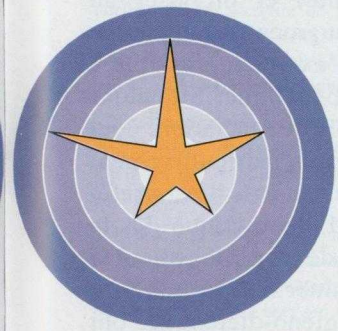
lorazepam 2,5
Temesta®, **Serenase®**,
Loridem®, **Lorazepam®**,
Vigiten®



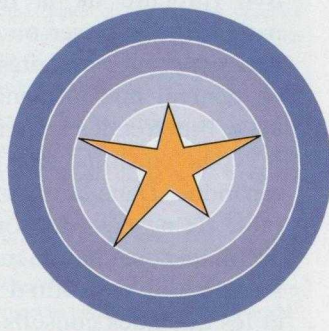
bromazepam 12
Lexotan®, **Bromidem®**,
Bromazepam®



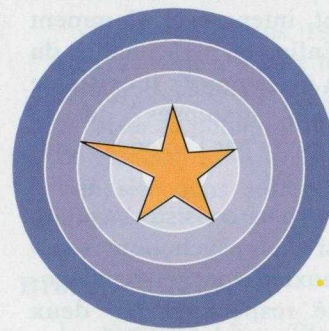
clorazepate 15
Tranxène®,
Uni-Tranxène®,
Belseren®



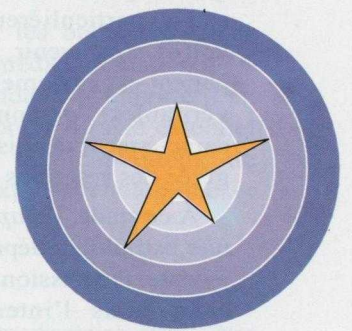
lormetazepam 2
Loramet®,
Noctamid®,
Lormetazepam®



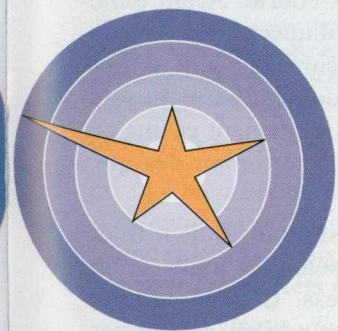
loflazepate 2
Victan®



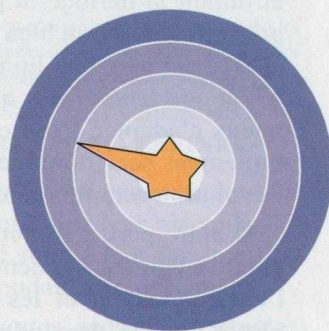
flurazepam 30
Staurodorm®



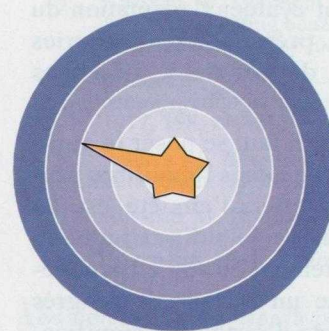
ketazolam 45
Unakalm®,
Solatran®



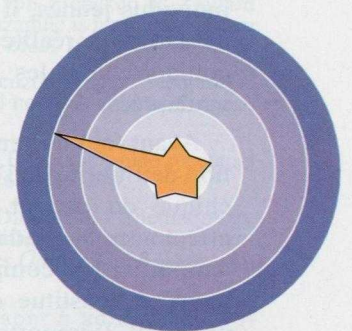
flunitrazepam 4
Rohypnol®,
Flunitrazepam®



brotizolam 0,25
Lendormin®



zolpidem 10
Stilnoct®



triazolam 0,5
Halcion®

irritable, il fait des montages de tout, rumine et a des troubles du sommeil, particulièrement à l'endormissement.

En fait, la *première étape diagnostique* consiste à exclure une cause médicamenteuse ou toxique : abus de boissons contenant de la caféine, sevrage de boissons alcoolisées ou de sédatifs, prise de psychostimulants ou d'anorexigènes.

La *deuxième étape* consiste à éliminer une pathologie organique. Pour cela, il est important de pratiquer un examen clinique soigneux et, si nécessaire, certains examens complémentaires (biologie sanguine, électrocardiogramme, gastroscopie). En effet, certaines affections médicales peuvent être difficiles à différencier d'une symptomatologie anxieuse : l'angor, les troubles du rythme cardiaque et l'hyperthyroïdie notamment.

La *troisième étape* consiste à insérer ces manifestations anxieuses dans l'histoire du patient : a-t-il déjà présenté les mêmes troubles dans le passé, dans quelles circonstances et avec quelle évolution ? D'autre part, il faut replacer la symptomatologie dans le cadre de l'environnement actuel du patient : sa situation familiale, conjugale ou professionnelle s'est-elle modifiée ou va-t-elle se modifier prochainement ? Est-ce que le patient se trouve aux prises avec des stress particulièrement intenses ? Comment voit-il son avenir ? Enfin, la personnalité du patient est également à investiguer : il existe de véritables "personnalités anxieuses" qui se caractérisent depuis toujours par l'intensité exagérée des réactions au stress.

A ce stade, l'*étape suivante* consiste à exclure une pathologie dépressive ou psychotique sous-jacente. Dépression et anxiété sont souvent associées mais l'intensité respective des deux symptomatologies détermine le choix thérapeutique. Le patient est-il triste, pessimiste, a-t-il perdu le plaisir de vivre, le goût des activités ? Lui arrive-t-il de penser au suicide ? Afin de rechercher une éventuelle problématique psychotique sous-jacente, particulièrement chez les individus jeunes, il faut évaluer l'adaptation du patient à la réalité, la présence de bizarreries comportementales ou de réactions affectives inadaptées.

Avant tout traitement, il faut se poser la question de l'utilité de l'anxiété dans l'équilibre psychique du patient. En effet, l'anxiété est un affect normal et adaptatif : elle oblige l'individu à modifier son comportement ou son environnement et constitue donc un facteur de progrès potentiel. Il importe donc d'évaluer la signification de l'anxiété dans l'histoire du patient et ses

répercussions familiales, professionnelles, sociales et médicales. Ce n'est que lorsque, par son intensité ou sa durée, l'anxiété devient inhibitrice (empêche tout comportement productif) ou engendre un degré de souffrance incompatible avec une vie normale qu'elle nécessite d'être traitée.

Le traitement de l'anxiété peut s'articuler sur deux axes : *psychothérapeutique* et *médicamenteux*. La première règle est la réassurance, et une bonne relation médecin-malade permet au patient de se sentir "compris" et pris au sérieux. Il faut expliquer au patient que l'examen clinique et les examens complémentaires éventuels ne mettent pas en évidence de maladie organique. Cependant, il est important de ne pas dire au patient "qu'il n'a rien" car il risque de se sentir incompris dans la mesure où il souffre vraiment. Au contraire, il faut prendre le temps de lui expliquer que ces manifestations pathologiques proviennent d'un état de nervosité, de "stress" anormal et que vous allez pouvoir l'aider à améliorer la situation.

Il faut évaluer avec le patient, d'une part tout ce qui, dans sa vie actuelle, a une influence négative sur son état (augmente son anxiété) et essayer de le supprimer ou de mieux le contrôler ; d'autre part, tout ce qui a une influence positive (procure de la détente) et proposer au patient de favoriser ou d'augmenter ce type de situations ou d'activités. L'exercice physique a en général une influence bénéfique. Signalons aussi l'intérêt des techniques de relaxation, dont le yoga constitue une forme particulièrement répandue. Dans la majorité des cas, il est préférable de ne pas prescrire d'anxiolytique dès la première consultation mais de revoir le patient la semaine suivante afin d'évaluer si la réassurance et les quelques conseils hygiéno-diététiques ont permis une amélioration suffisante.

Si ce n'est pas le cas, un traitement médicamenteux peut être instauré mais en respectant quelques principes essentiels : utiliser les substances les plus "douces", à posologie minimale et durant la période la plus courte. Avant toute prescription, il faut bien expliquer au patient que le médicament peut lui procurer une aide symptomatique *temporaire* qui doit lui permettre de mieux s'adapter à son environnement et que ce traitement sera diminué et interrompu dès que l'évolution sera favorable.

D'autre part, l'anxiété est éminemment fluctuante selon les moments, selon les jours, selon l'environnement et les stress. C'est pourquoi, plutôt que de demander au patient d'absorber systématiquement un traitement anxiolytique

trois fois par jour, il est souvent possible de lui conseiller d'adapter sa prise médicamenteuse à son état actuel et aux circonstances tout en insistant sur le fait de n'utiliser les médicaments qu'en cas de nécessité et en prévoyant une limite journalière à ne pas franchir. De toute façon, il importe de réévaluer à chaque consultation la nécessité de la prescription avant de la renouveler automatiquement. Dans la majorité des cas, la prise d'anxiolytiques répond à un besoin passager et peut être progressivement diminuée puis arrêtée dès que la situation le permet. Les principales règles de prescription sont schématisées dans le tableau III.

TABLEAU III. LES 10 RÈGLES DE L'UTILISATION RAISONNABLE DES BENZODIAZÉPINES ANXIOLYTIQUES

1. Ne pas considérer toute anxiété comme pathologique. L'anxiété possède un rôle adaptatif essentiel dans l'équilibre de l'individu. Ce n'est que lorsque, par son intensité ou sa durée, l'anxiété devient inhibitrice ou engendre un degré de souffrance incompatible avec une vie normale qu'elle nécessite d'être traitée.
2. Toujours inclure le médicament dans une stratégie globale visant à améliorer l'hygiène de vie, la gestion du stress, l'expression des émotions et l'adaptation à l'environnement. L'utilité de techniques de relaxation ou d'une approche psychothérapeutique plus formelle doit être envisagée.
3. Toujours expliquer au patient la stratégie thérapeutique et la durée présumée du traitement. Un traitement anxiolytique ne devrait pas dépasser 3 mois. Ne jamais prescrire de benzodiazépines pour des durées illimitées.
4. Ne jamais prescrire plus d'une benzodiazépine anxiolytique à la fois.
5. Utiliser les benzodiazépines à la dose minimale efficace, adaptée individuellement. Ne prescrire de benzodiazépines qu'aux patients capables d'une bonne compliance aux directives thérapeutiques. Ne pas prescrire de benzodiazépines en ambulatoire chez les patients alcooliques ou toxicomanes aux sédatifs, aux stimulants ou aux analgésiques.
6. Passer aussi rapidement que possible d'une prise systématique à une prise "si nécessaire" en prévoyant une posologie journalière à ne pas dépasser. Envisager la possibilité de diminuer la posologie dès la ou les premières semaines de traitement.
7. Revoir le patient régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement; ne pas renouveler la prescription sans réévaluation de la symptomatologie et du contexte. Limiter le traitement prolongé par benzodiazépines au patient chez qui une approche psychologique est impossible ou inefficace.
8. Ne jamais dépasser les posologies maximales recommandées, si ce n'est pour des périodes très brèves.
9. Intervenir immédiatement en cas de tendance spontanée à l'augmentation progressive de la posologie afin d'assurer un meilleur respect du traitement et en cas d'échec, arrêter le médicament. De même, en cas de dépassement injustifié des posologies prescrites, arrêter le traitement.
10. Diminuer la posologie de manière progressive, particulièrement chez les patients consommant des benzodiazépines à hautes doses et/ou pendant des durées prolongées. Dans de tels cas, étaler la décroissance posologique sur 6 à 8 semaines, voire plus.

ALTERNATIVES AUX BENZODIAZÉPINES

Le *méprobamate*, les *barbituriques* et les *neuroleptiques incisifs* n'ont plus leur place dans le traitement de l'anxiété suite à leur faible efficacité et leurs effets secondaires importants.

Les *extraits de plantes sédatives* (simples) possèdent une action pharmacologique limitée

mais très peu d'effets secondaires. Ils peuvent représenter une première approche dans des troubles anxieux légers.

La *buspirone* (Buspar®), un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques de type 1A, présente l'avantage d'un potentiel de pharmacodépendance quasi nul. Son activité anxiolytique est cependant inférieure à celle des benzodiazépines et plus lente à se manifester.

Les *antidépresseurs* (tricycliques ou sérotoninergiques) peuvent être indiqués dans les troubles anxieux chroniques.

Les *neuroleptiques sédatifs* type lévomépromazine (Nozinan®) possèdent des propriétés anxiolytiques sans potentiel toxicomanogène. Ils sont par contre nettement sédatifs et peuvent être responsables d'hypotension.

Les *antihistaminiques* type hydroxyzine (Atarax®) peuvent être utilisés lorsque l'anxiété est associée à une affection dermatologique ou au prurit.

Les *bêta-bloquants* type propranolol (Inderal®) diminuent les symptômes neurovégétatifs de l'anxiété. Ils sont particulièrement utiles dans la prévention de l'anxiété situationnelle (trac) liée à une prestation artistique, un examen ...

CONCLUSION

Présentes depuis 1960, les benzodiazépines représentent toujours les médicaments anxiolytiques de référence. Cependant, il importe d'en préciser la bonne utilisation et il reste essentiel de placer le traitement médicamenteux de l'anxiété dans son contexte psychologique et social.

BIBLIOGRAPHIE

1. Stembach LE.— The benzodiazepine story. *Prog Drug Res*, 1978, 22, 1-43.
2. Collard J.— Clinical experience with diazepam in neurosis. *J Neuropsychiat*, 1962, 3, 157-158.
3. Collard J.— Initial psychopharmacological study of lorazepam (WY4036). *Arzneim. Forsch. (Drug Res.)*, 1971, 21, 1091-1095.
4. Ansseau M, Doumont A, Von Frenckell R, Collard J.— A long-acting benzodiazepine is more effective in divided doses? *New Engl J Med*, 1984, 310, 526.
5. Mohler H, Okada T.— Benzodiazepine receptors: demonstration in the central nervous system. *Science*, 1977, 198, 849-851.
6. Squires RF, Braestrup C.— Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 1977, 266, 732-734.
7. Ansseau M, Doumont A, Diricq St.— Methodology required to show clinical differences between benzodiazépines. *Current Med Res Opin*, 1984, 8 (suppl. 4), 108-114.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr M. Ansseau, Service de Psychiatrie et de Psychologie médicale, CHU du Sart Tilman, 4000 Liège.