

Usage et abus des benzodiazépines*

GRUPE OMS D'EXAMEN

Les benzodiazépines sont très largement utilisées pour traiter l'anxiété, l'insomnie et certains troubles convulsifs ou neuromusculaires. Cependant, la facilité avec laquelle on peut se les procurer a fait craindre qu'elles ne soient prescrites de façon excessive, d'autant que les médecins praticiens ne sont pas d'accord sur leurs indications cliniques. Si beaucoup de pays industrialisés ont mis en place des mesures visant à contrôler la fabrication et la vente des benzodiazépines, les dispositions de ce genre sont souvent insuffisantes dans les pays en développement. Le plupart des pays ne possèdent donc pas d'informations adéquates sur l'utilisation de ces médicaments, et il est par conséquent difficile d'obtenir des données comparatives fiables sur la consommation des produits en différents endroits.

Le présent article fait le point des connaissances sur les benzodiazépines (pharmacologie, clinique, épidémiologie) et les problèmes liés à leur utilisation; il précise les secteurs dans lesquels il serait bon d'approfondir les recherches et présente des recommandations concernant les travaux futurs.

Le problème posé par l'usage et l'abus des benzodiazépines est particulièrement complexe du fait que les médecins praticiens ne sont pas d'accord sur les indications cliniques de ces produits. De toute évidence, les benzodiazépines représentent un traitement sûr et efficace de l'anxiété, de l'insomnie et de certains troubles convulsifs ou neuromusculaires; mais la facilité avec laquelle on peut les obtenir a donné à craindre qu'elles ne soient prescrites de façon excessive. De plus, divers pays ont signalé que des benzodiazépines ont été détournées pour vente et usage illégaux. Le présent article fait le point des connaissances sur les benzodiazépines (pharmacologie, clinique, épidémiologie), rappelle les problèmes que pose l'utilisation de ces produits et définit les secteurs dans lesquels il paraît nécessaire d'approfondir les recherches.

PHARMACOLOGIE

Les benzodiazépines actuellement utilisées en clinique présentent toutes en gros le même profil pharmacologique; sédatives et hypnotiques, anxiolytiques, anticonvulsivantes, elles entraînent une relaxation musculaire avec une interférence minimale sur la locomotion.

Leurs effets sur le comportement des animaux de laboratoire sont semblables à ceux des barbituriques. Les benzodiazépines ont une action remarquable contre l'agressivité. Il ressort d'études menées au moyen de méthodes de conditionnement que les benzodiazépines ont des effets différents sur les comportements induits par des facteurs positifs ou négatifs; ainsi, un comportement entretenu par la fourniture d'aliments, par exemple, se trouvera généralement renforcé tandis que pour les mêmes doses de produit on constatera une réduction du contrôle d'un comportement induit par des stimulus nocifs. L'aptitude des benzodiazépines à promouvoir un comportement qui a été supprimé par la

* Cet article a été préparé à partir du rapport d'un groupe OMS d'examen réuni à Genève du 6 au 10 septembre 1982 (document OMS non publié MNH/82.44, 1982). On trouvera pages 767-769 la liste des participants. Les demandes de tirés à part doivent être adressées à la Division de la Santé mentale, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

L'article original en anglais a paru dans le *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 61 (4), 551-562 (1983).

punition est clairement établie, et elle a son importance en thérapeutique.

Il semblerait que les procédures de discrimination pharmacologique, dont on a démontré l'utilité pour caractériser les classes de médicaments,^a pourraient permettre d'élucider des effets comportementaux distinctifs des benzodiazépines. Dans ces procédures, on commence par dresser des animaux à répondre d'une certaine façon à un produit donné, puis on leur administre le médicament à essayer. Celui-ci est réputé produire des stimulus distinctifs semblables à ceux que provoque la drogue d'apprentissage si les animaux manifestent la réponse appropriée. La méthode apporte des informations analogues à celles que donnerait une épreuve d'expérimentation humaine dans laquelle les sujets doivent classer les médicaments selon leurs effets subjectifs. On a pu ainsi dresser des animaux à distinguer entre une benzodiazépine et une solution saline. Lorsque, chez des animaux entraînés à recevoir du diazépam ou du chlordiazépoxyde, on a remplacé le produit habituel par un autre, la réponse appropriée a été obtenue avec toutes les benzodiazépines essayées de même qu'avec la plupart des autres sédatifs-hypnotiques, mais pas avec les neuroleptiques, ce qui dénote une certaine spécificité dans les effets. Si, dans ces épreuves de discrimination, les animaux dressés à réagir au pentobarbital et à l'alcool réagissent normalement aux benzodiazépines aussi, on peut les entraîner à faire une distinction entre le chlordiazépoxyde et le pentobarbital. Cela prouve qu'il existe des différences aussi bien que des ressemblances dans les qualités des médicaments sédatifs-hypnotiques.

Vingt-deux benzodiazépines utilisées en clinique ont été comparées systématiquement dans le cadre d'une série d'épreuves pharmacologiques sur l'animal, notamment en ce qui concerne les grands effets comportementaux, l'activité anticonvulsivante, la potentialisation du temps de sommeil induit par les barbituriques, et la suppression du réflexe de redressement; on a constaté que l'activité relative des composés variait considérablement selon l'épreuve utilisée. Sans doute est-il nécessaire d'approfondir les recherches avant de pouvoir présenter des conclusions définitives, mais ces résultats donnent à penser qu'il peut y avoir des différences importantes entre les benzodiazépines sur le plan des effets pharmacologiques.

En ce qui concerne le sommeil, les effets des benzodiazépines sont les suivants: diminution de la phase de latence, augmentation de la durée du sommeil, augmentation de la latence de la phase paradoxale et diminution de cette phase elle-même. Le sommeil est moins agité. Le stade II est allongé, tandis que les stades III et IV sont habituellement raccourcis. Lors du sevrage, le phénomène de rebond constaté avec beaucoup d'hypnotiques est moins fréquent avec les benzodiazépines.

Chez les animaux comme chez l'homme, les benzodiazépines empêchent la diffusion subcorticale de l'activité convulsivante. Leur effet inhibiteur, très marqué contre les crises convulsives induites par le pentétrizol et la picrotoxine, est moins net contre les convulsions dues à la strychnine ou aux électrochocs. Dans les modèles expérimentaux d'épilepsie, les benzodiazépines empêchent toutes la diffusion de l'activité convulsivante produite par les foyers épileptogènes dans le cortex, le thalamus et le rhinencéphale, mais ne suppriment pas la décharge anormale du foyer. Les benzodiazépines abolissent également les réflexes polysynaptiques dans la moelle épinière et diminuent l'activité neuronale dans le système réticulé mésencéphalique.

A doses thérapeutiques, les benzodiazépines n'exercent pas chez l'homme d'influence notable sur la respiration et les fonctions cardio-vasculaires si l'administration se fait par voie orale; par voie intraveineuse, ces produits peuvent entraîner une dépression respiratoire. Aucune benzodiazépine n'a d'effet direct sur l'appareil digestif.

Si toutes les benzodiazépines sont bien absorbées par voie gastro-intestinale, on constate des différences entre les produits en ce qui concerne la rapidité d'absorption, la

^a OMS, Série de Rapports techniques, n° 618, 1978

biodisponibilité générale, le degré et la forme de métabolisation et d'élimination, la clairance, le volume de distribution et la vitesse de pénétration dans le cerveau. Certaines benzodiazépines, comme le clorazépate ou l'halazépam, sont des prodrogues relativement inactives jusqu'à ce qu'elles soient converties, dans l'organisme, en des formes plus actives. Ce sont ces différences pharmacocinétiques qui déterminent le déclenchement et la durée des effets pharmacologiques. Les composés à effet relativement lent (halazépam, oxazépam, prazépam, etc.) risqueront probablement moins d'entraîner des abus que ceux qui, tels le diazépam, ont une action d'apparition rapide.

Les benzodiazépines diffèrent entre elles par leur taux et leur mode de métabolisation. Certaines, comme le diazépam, sont métabolisées par N-déméthylation et hydroxylation; d'autres, comme l'oxazépam, se conjuguent avec l'acide glucuronique pour former des dérivés solubles dans l'eau. Les benzodiazépines présentent aussi de grandes différences en ce qui concerne leurs demi-vies plasmatiques, celle du diazépam étant de cinquante heures ou plus, tandis que celle du triazolam n'excède pas quelques heures. Enfin, certaines ont des métabolites actifs (diazépam N-déméthylé) et d'autres, l'oxazépam par exemple, n'en ont pas. L'effet des benzodiazépines est habituellement plus long chez les personnes âgées, du fait notamment d'une élimination plus lente.

Deux découvertes récentes vont peut-être se révéler de grande importance pour élucider le mécanisme d'action des benzodiazépines. La première est la proche relation constatée entre les benzodiazépines et le système GABAergique. La seconde est la mise en évidence de sites de liaison spécifiques à haute affinité pour les benzodiazépines. La signification physiologique et clinique de ces sites est démontrée par l'étroite corrélation enregistrée entre les effets comportementaux et les affinités de fixation de ces composés. Plus récemment, on a identifié plusieurs sous-types de récepteurs diversement distribués dans le cerveau. Les benzodiazépines diffèrent dans leurs affinités relatives pour ces récepteurs, et l'on a avancé l'hypothèse que cela se trouvait peut-être reflété en profils pharmacologiques différents. Certains des sites de fixation sont très proches du système GABAergique, et ont une relation fonctionnelle avec les récepteurs de ce système couplés aux ionophores au chlore. Ces complexes peuvent aussi renfermer des sites de fixation pour la picrotoxine et les barbituriques.

Actuellement, une ligne de recherche importante s'oriente vers l'isolement d'un ligand endogène pour les récepteurs des benzodiazépines. On dispose dans cette recherche d'instruments nouveaux très prometteurs, grâce à la récente mise au point d'antagonistes sélectifs des benzodiazépines, dont on a prouvé qu'ils inhibaient la fixation du [³H]-diazépam ou du [³H]-flurazépam et qu'ils contraient les effets des benzodiazépines.

Les benzodiazépines et d'autres dépresseurs du système nerveux central se potentialisent réciproquement, par suite, semble-t-il, d'une plus grande fixation des benzodiazépines sur les sites récepteurs.

Une accoutumance aux effets sédatifs, anticonvulsivants et myorelaxants de certaines benzodiazépines a été observée tant chez des animaux d'expérience que chez des malades. Il semble toutefois que les bénéfices d'un traitement par ces composés se maintiennent longtemps chez des patients souffrant d'insomnie ou d'anxiété.

ÉTUDE SUR LA DÉPENDANCE CHEZ L'ANIMAL

Dépendance physique

Des études précliniques sur la capacité d'induction d'une dépendance physique des benzodiazépines ont été menées essentiellement sur des rats, des chiens et des singes. On a

obtenu dans les trois espèces un tableau assez semblable, donnant à penser que les benzodiazépines engendrent une dépendance physique analogue à celle que causent les barbituriques.

Pour vérifier l'aptitude des benzodiazépines à engendrer une telle dépendance, on a recouru à trois méthodes: l'épreuve de substitution, l'épreuve d'induction primaire^b et l'épreuve de précipitation du syndrome d'abstinence.

Epreuve de substitution

Il faut pour cette épreuve des animaux que l'on aura rendus physiquement dépendants d'un barbiturique (barbital par exemple) par administration répétée du produit pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines. On supprime alors le barbiturique, et après l'apparition de signes non équivoques de sevrage on donne à l'animal le produit à essayer, à raison soit d'une dose unique, soit de doses répétées à bref délai. La mesure dans laquelle sont supprimés les signes de sevrage traduit le potentiel d'induction d'une dépendance physique croisée du produit essayé.

Des études ainsi menées sur des singes et des rats rendus dépendants à l'égard des barbituriques ont montré que toutes les benzodiazépines essayées jusqu'ici supprimaient totalement ou en partie les symptômes de sevrage barbiturique. Les doses nécessaires pour obtenir une suppression complète varient selon le produit, mais ont une bonne corrélation avec les doses recommandées en clinique et avec l'activité pharmacologique. Parmi les benzodiazépines testées, le camazépam, l'halazépam et le témazépam se sont révélés des substituts relativement peu actifs des barbituriques.

Epreuve d'induction primaire

Dans cette épreuve également, le produit à essayer sera administré à des animaux neufs une fois par jour au moins pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines. Ensuite on arrête le médicament et on garde les animaux en observation un certain temps pour voir s'ils présentent des symptômes de sevrage. On peut répéter le cycle avec des doses plus importantes afin d'avoir des résultats convaincants, positifs ou négatifs. On considère qu'un produit a un potentiel plus ou moins grand d'induction de la dépendance physique selon que les symptômes seront «légers», «moyens» ou «graves».

Cette épreuve aussi a fait ressortir une certaine dépendance physique chez les singes, les rats et les chiens, pour toutes les benzodiazépines essayées. Il ressort des données rassemblées jusqu'ici que les benzodiazépines n'ont pas toutes la même aptitude à engendrer une dépendance physique, et que le phénomène n'a pas de relation systématique avec l'activité pharmacologique. Si certaines benzodiazépines qui sont d'assez mauvais substituts des barbituriques suscitent une dépendance physique relativement faible, d'autres (fludiazépam, flunitrazépam, nitrazépam) qui sont de bons substituts n'engendrent elles aussi qu'une dépendance physique assez faible.

Epreuve de précipitation du syndrome d'abstinence

Après avoir administré le produit à tester à un animal, une ou plusieurs fois par jour pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines, on donne à cet animal un antagoniste des récepteurs de la benzodiazépine, et on l'observe pendant quelques heures pour voir s'il apparaît des signes de dépendance physique. Cette méthode a permis de mettre en évidence l'apparition du syndrome chez des rats, des chats, des babouins et d'autres singes qui avaient reçu régulièrement des benzodiazépines.

^b Voir note a, page 758.

Auto-administration et propriété de renforcement

Ces expériences, dans lesquelles des animaux de laboratoire s'administrent eux-mêmes le produit étudié,^c visent à rassembler pour différents médicaments des informations sur le potentiel d'induction d'une dépendance, notamment des données comparatives sur l'effet de renforcement et sur les doses auxquelles est maintenue l'auto-administration. La validité de cette méthode est prouvée par la bonne correspondance constatée entre les drogues que s'auto-administrent les animaux de laboratoire et celles qui font l'objet d'auto-administration et d'abus chez l'homme.

Toute une série de benzodiazépines ont été ainsi étudiées sur des rats et sur des primates autres que l'homme, l'auto-administration se faisant par voie intraveineuse, intragastrique et orale.

Dans l'ensemble, les études menées sur le rat n'ont donné que des indications limitées concernant le renforcement exercé par la drogue. Si en effet on a pu constater dans plusieurs études que les animaux consommaient plus de benzodiazépine que de placebo, et ce quelle que soit la voie d'auto-administration (intraveineuse, intragastrique ou orale), le phénomène n'a pas été retrouvé dans d'autres expériences.

Les études menées sur des primates autres que l'homme ont apporté des preuves plus convaincantes des propriétés de renforcement des benzodiazépines. Dans ces études, le pourcentage des animaux qui s'administrent le produit, la quantité de drogue consommée et la fréquence d'administration, la préférence enfin manifestée par les animaux pour la benzodiazépine face au placebo, sont considérés comme les indicateurs d'une relative activité de renforcement de la drogue. Ces études ont montré que la classe des benzodiazépines a un pouvoir de renforcement supérieur à celui d'autres substances psychotropes (y compris la chlorpromazine, l'imipramine, l'halopéridol ou la perphénazine) mais inférieur à celui d'une série d'autres produits tels que le pentobarbital, l'alcool, l'amobarbital, le sécobarbital et la cocaïne. Dans l'ensemble, les données recueillies indiquent que les benzodiazépines peuvent être considérées comme possédant un pouvoir de renforcement faible. Plusieurs études comparant l'auto-administration de différentes benzodiazépines donnent à penser que certains composés rapidement absorbés et éliminés offrent un plus grand potentiel pour l'entretien de l'auto-administration que les composés dont l'absorption et l'élimination sont plus lentes.

Des données comparées provenant d'études sur l'auto-administration intragastrique continue de différentes benzodiazépines montrent que certains singes rhésus sensibles s'administrent des doses journalières élevées de certaines benzodiazépines (l'importance de la dose étant calculée par rapport à la dose minimale efficace); en revanche, la consommation est plus faible pour d'autres benzodiazépines comme le bromazépam, le camazépam, le clobazam et l'halazépam.

L'effet renforçateur des opiomimétiques est augmenté chez les animaux physiquement dépendants. Par contre une étude récente menée sur des singes rhésus a conclu qu'une dépendance physique à l'égard du diazépam n'accroît pas l'efficacité du renforcement.

ÉTUDES DE DÉPENDANCE CHEZ L'HOMME

Dépendance physique

L'existence d'une dépendance physique à l'égard des substances du groupe des benzodiazépines ressort clairement d'expériences systématiques sur l'homme. Comme c'est le

^c Voir note a, page 758.

cas pour les médicaments appartenant à d'autres classes pharmacologiques, il y a corrélation entre le degré de dépendance physique d'une part, l'intervalle entre les doses et la durée d'administration d'autre part. La dépendance physique a aussi été prouvée par de nombreuses observations publiées dans la littérature, et peut apparaître après administration de benzodiazépines à doses thérapeutiques prolongée sur plusieurs mois. L'incidence de l'apparition d'une telle dépendance est inconnue, mais elle risque d'être appréciable. On a avancé l'hypothèse que les personnes âgées, les gros « buveurs mondains » ou ceux qui ont des antécédents d'alcoolisme seraient particulièrement exposés au risque de dépendance physique pour les benzodiazépines. Parmi les manifestations de dépendance physique associées à un brusque sevrage après absorption prolongée de fortes doses de benzodiazépines figurent: malaise intense, nausées, vomissements, faiblesse musculaire ou tremblements, hypersensibilité de perception, secousses musculaires, convulsions, états psychotiques confusionnels. La plupart de ces signes et symptômes de sevrage ont été observés pour des doses thérapeutiques. Les signes et symptômes de dépendance physique ressemblent à ceux que l'on constate avec les barbituriques. Les composés de benzodiazépines qui s'éliminent rapidement peuvent donner des réactions d'abstinence plus intenses que des composés d'élimination plus lente.

Dépendance psychologique et capacité de renforcement

Des observations de dépendance psychologique à l'égard des benzodiazépines ont été publiées dans la littérature. Il s'agissait en général de patients qui avaient reçu de fortes doses, et de tels cas sont rares si l'on tient compte de la grande utilisation faite des benzodiazépines en thérapeutique. Il est facile en effet de se procurer ces produits dans de nombreux pays, et les médecins les prescrivent facilement, à doses thérapeutiques.

Les études sur l'auto-administration de la drogue et ses effets subjectifs chez des sujets ayant des antécédents d'abus de sédatifs ont montré que le diazépam était préféré au placebo, que son auto-administration intervenait à des doses plus fortes que pour le placebo et la chlorpromazine, et qu'il produisait des effets que l'on pouvait qualifier d'« euphorisants ». Les résultats d'expériences visant à comparer directement la dépendance psychologique induite respectivement par le diazépam et par le pentobarbital ont été peu concluants. On a constaté que le diazépam peut entraîner des effets subjectifs typiques analogues, en ce qui concerne le déclenchement, le pic et la durée, à ceux du pentobarbital (euphorie comprise). D'autres études, où l'on a utilisé des doses plus élevées, ont montré que le diazépam suscite des élévations relativement modestes dans l'évaluation subjective de « l'appétence », et qu'à dose moyenne le pentobarbital est toujours préféré au diazépam. Une autre étude comparée a montré que l'auto-administration était constamment maintenue à des doses plus fortes avec le pentobarbital qu'avec le diazépam.

Il ressort de plusieurs études que l'auto-administration de benzodiazépines est relativement rare chez des individus sans antécédents d'abus de drogue. On a constaté, dans une étude, que si l'administration intraveineuse de diazépam a un effet à la fois sédatif et euphorisant chez des sujets normaux, elle entraîne une euphorie, mais pas de sédation, chez les utilisateurs habituels de benzodiazépines.

Des travaux récents ont fait apparaître des différences significatives entre les benzodiazépines en ce qui concerne leur capacité de renforcement et leurs effets subjectifs. On a comparé au cours de trois expériences le diazépam avec, respectivement, l'oxazépam, le chloridiazépoxycide et l'halazépam. Les résultats ont montré que le diazépam était plus « apprécié » que les autres drogues. A l'inverse des autres benzodiazépines, l'halazépam n'entraîne pas, si on augmente les doses, une augmentation de l'appétence.

UTILISATION THÉRAPEUTIQUE DES BENZODIAZÉPINES

Les benzodiazépines comptent, dans l'arsenal thérapeutique moderne, parmi les produits les plus utilisés. On s'en sert pour soulager les symptômes qui accompagnent de nombreux troubles psychologiques, psychomatiques et somatiques. Dans bien des pays elles ont remplacé les barbituriques en tant que sédatifs-hypnotiques et anxiolytiques.

Les benzodiazépines sont essentiellement utilisées dans le traitement des troubles émotionnels, de l'anxiété et des réactions en rapport avec le stress notamment. Nombre d'essais en ont prouvé l'efficacité, aussi bien pour atténuer des sentiments subjectifs d'impatience, de tension, de crainte de l'avenir, que pour alléger des symptômes physiques caractéristiques de l'anxiété (palpitations, tremblements, sueurs). Contre l'anxiété, toutes les benzodiazépines paraissent se valoir. Elles ne représentent d'ailleurs qu'une partie du traitement, à côté par exemple de mesures visant à rassurer et soutenir le patient, favoriser son ajustement social, d'une psychothérapie formelle et de mesures comportementales.

Très souvent aussi les benzodiazépines sont prescrites dans les cas d'insomnie, surtout quand celle-ci est en rapport avec un état d'anxiété générale. Les benzodiazépines sont des hypnotiques efficaces, mais on sait qu'elles modifient la structure du sommeil, et les implications de ce phénomène n'ont pas encore été tirées au clair. Le diazépam, en particulier, est utilisé aussi pour soigner des troubles du sommeil tels que le somnambulisme ou les terreurs nocturnes, parce qu'il supprime le stade du sommeil durant lequel ils se produisent.

On se sert beaucoup également des benzodiazépines contre les troubles neuromusculaires caractérisés par la spasticité, notamment l'infirmité motrice cérébrale, la sclérose en plaques, les suites d'accidents cérébrovasculaires, les lésions de la moelle épinière, les spasmes musculaires associés aux lombalgies, les traumatismes sportifs.

Le diazépam intraveineux est un élément majeur du traitement de l'état de mal épileptique. On se sert du nitrazépam par voie orale pour prévenir les spasmes infantiles. Le clonazépam est utilisé comme anticonvulsivant, seul ou en association avec d'autres médicaments; il peut être nécessaire cependant d'alterner le clonazépam et d'autres produits, pour empêcher l'accoutumance.

La sédation profonde et l'amnésie qu'elles suscitent font utiliser les benzodiazépines comme prémédication en chirurgie, ainsi que pour des interventions médicales ou chirurgicales telles que les endoscopies ou la chirurgie dentaire. On s'en sert de même comme adjuvants dans le traitement de relaxation des phobiques et dans le sevrage des alcooliques.

Les autorités de nombreux pays se sont inquiétées à l'idée que le grand usage qui est fait des benzodiazépines puisse venir de prescriptions inadéquates des médecins. Mais il est difficile d'évaluer avec précision dans quelle mesure ces médicaments sont prescrits à tort, particulièrement dans le traitement de l'anxiété, car les praticiens ne s'accordent pas sur l'intensité des symptômes qui justifient le traitement. Des programmes éducatifs s'adressant aussi bien aux médecins qu'au grand public paraissent le moyen le plus approprié d'assurer une utilisation adéquate de ces substances. C'est à eux que l'on peut attribuer la diminution du nombre de prescriptions de benzodiazépines constatée au Canada, aux Etats-Unis d'Amérique et au Royaume-Uni.

DONNÉES SUR L'UTILISATION DES BENZODIAZÉPINES

Les médecins et autres agents de santé restent souvent confondus devant le nombre excessif des préparations contenant des benzodiazépines, qui par ailleurs impose une

lourde charge économique à bien des pays en développement.

Le schéma d'utilisation des médicaments dans chaque pays est une information indispensable aux autorités sanitaires pour:

- surveiller les tendances et l'évolution des prescriptions;
- évaluer la mesure dans laquelle l'usage des produits est médicalement justifié;
- évaluer l'étendue des abus, du mauvais usage et du détournement d'usage licite en usage illicite du médicament;
- évaluer le prix de revient du traitement;
- surveiller en permanence l'importation, l'exportation et la distribution du produit à l'intérieur du pays (dans les hôpitaux, les pharmacies, les centres de soins de santé primaires, etc.);
- évaluer les problèmes sociaux et de santé publique que peut impliquer l'utilisation d'un produit psychotrope particulier;
- apprécier l'impact des mesures de réglementation prises par les autorités sanitaires (avertissements dans les journaux médicaux, révision des informations publicitaires et promotionnelles, restrictions, etc.).

Malheureusement, les informations tirées de la pharmacovigilance sont loin d'être adéquates dans la plupart des pays. Pour obtenir des données comparatives fiables sur la consommation de médicaments dans différents pays, il serait précieux de disposer d'une base commune, universellement acceptable pour la classification des substances pharmaceutiques, les unités de mesure, etc. On aura en outre besoin de techniques spéciales pour la validation, l'analyse et l'interprétation des données recueillies. Ces considérations ont fait le thème de diverses publications.^d

ABUS DES DROGUES ET PROBLÈMES DE SANTÉ PUBLIQUE LIÉS À CET ABUS

La plupart des pays industrialisés exercent un certain contrôle sur la fabrication et la vente des benzodiazépines, qui en général ne peuvent être obtenues que sur ordonnance médicale. En revanche, beaucoup de pays en développement qui importent ces médicaments en tout licéité n'ont pas mis en place de mesures de contrôle suffisantes. Ce peut être parce qu'ils manquent des structures administratives nécessaires, ou parce que les fabricants et les distributeurs n'ont pas fourni d'informations détaillées sur les indications de ces médicaments et sur les abus potentiels. Dans la plupart des cas aussi, ces pays ont d'autres besoins sociaux et économiques d'importance primordiale. Dans les pays en développement, les mesures de contrôle se trouvent souvent compliquées par l'importation et la distribution illégale des benzodiazépines, quelquefois sous de fausses dénominations. La grande majorité des benzodiazépines mises illicitement sur le marché est destinée, pense-t-on, à une utilisation non médicale.

Qu'il y ait abus des benzodiazépines est un fait prouvé par plus d'une source. Cet abus n'est pas nécessairement en relation avec une indication médicale de ces produits. Les données disponibles ne permettent pas d'estimer avec quelque fiabilité l'ampleur de ce problème.

L'abus des benzodiazépines a été signalé dans toutes les régions du monde, mais à des degrés extrêmement variables. Les preuves d'un abus important ont été rapportées pour

^d OMS, Série de Rapports techniques, n° 656, 1981; BERGMAN, U. ET AL., ed. *Etudes sur la consommation pharmaceutique. Méthodes et applications*. Copenhague, Bureau régional de l'OMS pour l'Europe, 1981 (Série européenne, n° 8), *Nordic statistics on medicines, 1975-77*, Helsinki et Oslo, Conseil nordique des Médicaments, 1979; IDANPAAN-HEIKKILÄ, J. & KHAN, I. ed., *Public health problems and psychotropic substances*, Helsinki, Government of Finland, 1982.

beaucoup de médicaments, dont le bromazépam, le chlórdiazépoxyde, le clobazam, le clonazépam, le diazépam, le fludiazépam, le flunitrazépam, le lorazépam, le nitrazépam, l'oxazépam et le triazolam. On a également signalé en Argentine, au Japon, au Royaume-Uni et à Singapour des abus d'autres benzodiazépines. Ces produits auraient également servi d'additifs à l'héroïne.

S'il a été prouvé au-delà de tout doute que ces substances font dans de nombreux pays l'objet d'un trafic illicite, il est difficile de déterminer avec précision l'ampleur du problème. Selon les indications que l'on a pu rassembler, il apparaît que les trafiquants de drogue sont en train d'étendre leurs opérations aux benzodiazépines, mais on pense que cela ne se fait encore que sur une échelle relativement réduite. Malgré le manque de données sûres, il semble que le trafic des benzodiazépines aille en augmentant. Il est à noter que les saisies judiciaires sont presque toujours opérées à l'occasion d'enquêtes et de saisies portant sur des substances soumises aux règlements nationaux ou internationaux sur les stupéfiants et les psychotropes. Il apparaît en outre que là où les autorités nationales ont pris l'initiative de placer une substance psychotrope sous contrôle national, la quantité de drogue en vente illégale a diminué, même s'il a été signalé parfois qu'une autre substance analogue — mais qui, elle, n'avait pas été mise sous contrôle — faisait son apparition sur le marché clandestin. Il est indispensable de réunir de plus amples informations à cet égard.

Le marché clandestin s'approvisionne en détournant, à partir de sources licites, des benzodiazépines déjà conditionnées ou en vrac, qui sont ensuite traitées et revendues par des canaux non autorisés. On n'a pas signalé l'existence de laboratoires clandestins, mais les produits en vrac sont préparés pour la vente dans la rue. On a aussi fabriqué des comprimés imitant les comprimés de méthaqualone, pour les vendre à un prix supérieur au prix normal des benzodiazépines.

Dans de nombreuses régions du monde, les polytoxicomanes utilisent beaucoup les benzodiazépines, mais rarement comme élément primaire de leur abus de drogues. Il semble que les usagers clandestins aient recours aux benzodiazépines pour deux raisons: à cause de leur effet euphorisant d'abord — ce qui peut conduire à une escalade de la consommation — et en second lieu à titre d'automédication, contre les symptômes de manque ressentis quand la drogue de choix (héroïne par exemple) ne peut être obtenue.

CONSÉQUENCES SANITAIRES ET SOCIALES

Toxicité

Les benzodiazépines sont des composés d'une relative innocuité. Elles n'entraînent de dépression cardiovasculaire ou respiratoire que dans des circonstances particulières (injection intraveineuse rapide, troubles graves de la fonction hépatique, association avec l'alcool, affection pulmonaire concomitante par exemple). De ce fait, il est rare que des surdoses de benzodiazépines seules soient cause de mort ou de morbidité grave, à l'inverse des barbituriques ou autres dépresseurs du système nerveux central.

L'effet secondaire le plus fréquent enregistré aux doses thérapeutiques est une sédation, notable surtout au début du traitement; l'accoutumance à cet effet est de règle. Dans certains cas, par exemple chez des personnes âgées présentant une sensibilité accrue aux psychotropes, ou après des doses excessives, ou encore quand il y a accumulation du produit actif dans l'organisme, on peut rencontrer confusion, somnolence, ataxie, dysarthrie ou même coma. On a également signalé chez des personnes ayant absorbé des benzodiazépines quelques effets secondaires rares tels qu'excitation, délire et comportement violent. Différents faits donnent à penser que l'incidence de ces effets inaccoutumés

varie selon les benzodiazépines en cause.

Des réactions hématologiques, hépatiques et dermatologiques peuvent aussi se produire, mais leur incidence est faible, elles ne mettent pas en jeu le pronostic vital et elles disparaissent à l'arrêt du traitement.

L'administration répétée de benzodiazépines, même aux doses thérapeutiques, peut engendrer une dépendance physique. Parmi les signes et symptômes de l'état de manque, on signalera: anxiété, agitation, délire, insomnie, paresthésies, sueurs profuses, tremblements, convulsions, crampes abdominales et musculaires, anorexie, nausées, vomissements, perte de poids. La durée, la gravité et les caractères du syndrome d'abstinence peuvent varier selon les benzodiazépines et selon la rapidité du sevrage. L'importance clinique de ces phénomènes de sevrage au regard de la persistance dans l'usage et l'abus de la drogue ainsi que des problèmes sociaux et de santé publique qui y sont liés n'a pas été mise clairement en évidence.

La tératogénicité de ces produits, antérieurement rapportée, n'a pas été confirmée; il est cependant recommandé de ne pas administrer de benzodiazépines aux femmes enceintes. On a signalé des manifestations ressemblant aux symptômes d'abstinence chez des nouveau-nés dont la mère avait absorbé des doses importantes de benzodiazépines pendant sa grossesse.

Effets défavorables sur le comportement

Il a été démontré, pour différentes benzodiazépines, un effet défavorable sur les fonctions psychomotrices et cognitives. Ainsi par exemple des sujets normaux ayant reçu du diazépam aux doses normalement employées en thérapeutique ont eu des difficultés à accomplir les tâches prescrites au cours d'une épreuve de vigilance. Le degré de sédation et d'atteinte comportementale varie selon les benzodiazépines. Il sera nécessaire de procéder à des études comparées de ces médicaments, en utilisant toute une série de doses, pour déterminer l'étendue et la signification de ces différences.

Chez des personnes abusant des benzodiazépines (absorption aiguë ou chronique de fortes doses) ont été notées une intoxication importante ainsi qu'une sérieuse détérioration des facultés cognitives et du comportement. On a rapporté une dégradation frappante dans les soins personnels et dans les interactions sociales. D'autres études donnent à penser que l'administration chronique de benzodiazépine a un effet nocif sur les facultés d'apprentissage, la mémoire et les fonctions psychomotrices.

Des études ont montré que les benzodiazépines, seules, mais plus encore quand elles sont associées à l'alcool, ont des effets nocifs en ce qui concerne la conduite des véhicules. Sur la base de ces observations, les autorités sanitaires des pays scandinaves ont décidé, en accord avec les fabricants, l'apposition sur les préparations de benzodiazépines d'un symbole d'avertissement spécial.

Des tests effectués le matin chez des sujets qui avaient reçu le soir précédent, au coucher, des benzodiazépines à titre de traitement de l'insomnie, ont mis en évidence des déficits dans les performances psychomotrices et cognitives. Cette «rémanence» des effets des benzodiazépines varie beaucoup selon le produit en cause; elle est probablement liée à la durée d'action des différentes substances.

On a signalé toute une gamme de troubles du comportement et de l'humeur en relation avec l'administration répétée de benzodiazépines à titre clinique, dont en particulier une augmentation de l'agressivité, une dépression, un comportement antisocial, des idées paranoïaques, des tendances suicidaires. De telles observations étant relativement peu fréquentes, on en a souvent conclu que ces effets traduisent des réactions idiosyncrasiques. Cependant, une série d'études contrôlées avec du chlordiazépoxyde et du diazépam chez des sujets non anxieux fait penser que l'augmentation de l'agressivité peut

représenter un effet habituel plutôt qu'idiosyncrasique de quelques-uns de des produits. Plusieurs rapports font état d'une aggravation des symptômes dépressifs par certaines benzodiazépines chez des patients ne recevant pas en même temps des antidépresseurs.

RECOMMANDATIONS TOUCHANT LES TRAVAUX FUTURS

Il apparaît nécessaire de poursuivre différentes recherches, cliniques, épidémiologiques et de laboratoire, sur les benzodiazépines. Il faudrait dans toute la mesure possible normaliser les méthodes et les sources pour la collecte des données, et prendre le diazépam comme base de comparaison.

Il faudrait élargir les recherches sur la dépendance physique chez les animaux, afin d'avoir plus d'informations comparatives sur les différents produits appartenant à la classe des benzodiazépines. On devra utiliser des techniques permettant de normaliser les dosages dans les études de dépendance primaire reposant sur la production d'un effet standard par le médicament.

Les futures recherches sur l'homme et l'animal devraient fournir plus de données comparatives sur l'activité de renforcement des diverses benzodiazépines. Il faudra, dans le cadre de ces études, porter une attention particulière aux différences dans le taux d'absorption, la pénétration dans le système nerveux central et la durée d'action.

Jusqu'ici, les recherches sur l'administration de benzodiazépines à des animaux, par voie orale ou intragastrique, sont restées assez limitées. Il faudrait approfondir les études à cet égard, afin de mettre au point des modèles animaux, du fait que c'est la voie orale qui est la plus communément utilisée par les sujets humains qui abusent des benzodiazépines.

Les recherches à mener tant sur l'homme que sur l'animal devront viser à fournir des données expérimentales et épidémiologiques de base sur l'histoire de la drogue et sur d'autres différences de population en tant que déterminants potentiels d'auto-administration de benzodiazépines.

Afin d'avoir une idée juste et équilibrée des possibilités d'abus des substances psychoactives, il faudra considérer attentivement les effets défavorables de ces substances: défaillances de mémoire, troubles sensitifs et moteurs, détériorations de l'humeur et du comportement, etc. La recherche animale et humaine devra déterminer l'ampleur et la fréquence de ces effets, ainsi que les mécanismes qui les causent.

Il faudra mener des études prospectives sur des patients traités par benzodiazépines, pour déterminer la fréquence avec laquelle apparaît une dépendance physique et psychologique dans les conditions thérapeutiques.

Comme il est nécessaire d'avoir des données sur l'utilisation des drogues, il faudra instituer, pour rassembler des indications chiffrées sur la consommation des drogues, et en particulier des psychotropes, un mécanisme qui soit universellement applicable et universellement accepté.

L'adoption d'une classification uniforme des médicaments et d'un système international pour la comparaison des unités (par exemple, la dose journalière définie) est une condition essentielle si l'on veut que les études et enquêtes soient normalisées.

LISTE DES PARTICIPANTS

R. R. Griffiths, Département de Psychiatrie, Université Johns Hopkins, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique

- K. Kelemen, Université de Médecine Semmelweis, Budapest, Hongrie
 M. Lader, Institut de Psychiatrie, Denmark Hill, Londres, Royaume-Uni
 G. Lagier, Département de Pharmacologie clinique, Hôpital Fernand-Widal, Paris, France
 V. Navaratnam, Centre national de recherches sur la pharmacodépendance, Université Sains, Penang, Malaisie
 O. O. Ogunremi, Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Ilorin, Ilorin, Nigéria (*Président*)
 C. R. Schuster, Département de Psychiatrie, Université de Chicago, Chicago, IL, Etats-Unis d'Amérique (*Rapporteur*)
 M. Shuaib, Conseiller au Bureau pakistanais de lutte contre les Stupéfiants, Islamabad, Pakistan (*Co-rapporteur*)
 T. Yanagita, Laboratoires de recherches précliniques, Institut central des animaux d'expérience, Kawasaki, Japon (*Co-président*)

Représentants d'autres organisations

- P. K. Bailey, Section de l'application des traités et du secrétariat de la Commission, Division des Stupéfiants, Organisation des Nations Unies, Vienne, Autriche
 M. Frank, Division des Stupéfiants, Organisation des Nations Unies, Vienne, Autriche
 F. Galter-Sala, Coordonnateur principal, PNUD/FNULAD, Genève, Suisse

Organe international de Contrôle des Stupéfiants

- A. M. Hemanis, Chef du Contrôle des substances psychotropes, OICS, Vienne, Autriche
 S. Kaymakçalan, Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine de l'Université d'Ankara, Ankara, Turquie

Organisation internationale de Police criminelle

- H. de Fine, Organisation internationale de Police criminelle, Saint-Cloud, France

Conseil international sur les Problèmes de l'Alcoolisme et des Toxicomanies

- P. H. Connell, Drug Dependence Clinical Research and Treatment Unit, Maudsley Hospital, Londres, Angleterre

Centres collaborateurs OMS pour la recherche et la formation en matière de pharmacodépendance

- D. Jasinski, National Institute on Drug Abuse, Addiction Research Centre, Baltimore, MD, Etats-Unis d'Amérique
 E. M. Sellers, Clinical Institute, Addiction Research Foundation, Toronto, Ontario, Canada

Secrétariat de l'OMS

- P. Kalix, Département de Pharmacologie, Centre médical universitaire, Genève, Suisse (*Conseiller temporaire*)
 I. Khan, Division de la Santé mentale, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse (*Secrétaire*)
 N. Sartorius, Division de la Santé mentale, Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse

H. J. Schlenzka, Bureau du Conseiller juridique, Organisation mondiale de la Santé,
Genève, Suisse

Observateurs

H. Coper, Institut de Neuropsychopharmacologie de l'Université libre de Berlin, Berlin
(Ouest)

H. McClain, Jr, Drug Control Section, Drug Enforcement Administration, Washington,
DC, Etats-Unis d'Amérique

C. O'Brien, Département de Psychiatrie, Université de Pennsylvanie, Philadelphie, PA,
Etats-Unis d'Amérique
