

12-Benzodiazépines et apparentés

La première BZD, le chlordiazépoxyde (LIBRIUM®) maintenant retiré, a été commercialisée en 1961 suivie en 1964 par le **diazépam (VALIUM®)** qui a longtemps été considéré comme le chef de file de la famille.

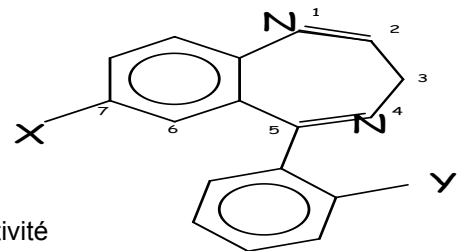
Les BZD sont les médicaments **psychotropes** les plus souvent prescrits dans le traitement de **l'anxiété** et **des troubles du sommeil**. Elles sont efficaces, **très bien tolérées** et ne présentent que peu d'effets secondaires. Cependant, elles peuvent entraîner d'une part une **accoutumance** et une **dépendance** et d'autre part un syndrome associant, à des degrés divers, une altération de l'état de conscience à des troubles du comportement et de la mémoire.

1 Structure

Les benzodiazépines doivent leur nom à leur structure chimique commune : **le noyau benzodiazépine**.

⇒ structure cyclique qui associe : + une molécule de benzène (benzo-) + un hétérocycle dont 2 atomes sont des azote (-diaz-), présents en 1,4 ; 1,5 ou 2,3

⇒ 3 classes distinctes mais la plus grande majorité des BZD actuellement utilisées en thérapeutique sont de type 1,4



Relation structure-activité

Substitution en 7 : position la plus favorable pour augmenter l'activité

$CF_3 > NO_2 > Br > Cl > OCH_3 > R$.

- si **NO₂** : action hypnotique
- si **X** : action anxiolytique

Substitution en 1 : ↑ activité par alkylation

Substitution en 3 : non substituée ou OH : ↑ polarité : glucuroconjugaison : élimination plus rapide

Substitution en 2 :

- atome électronégatif (O ou N) dérivés carboxylés : BZD de 1^{ère} génération
- non substituées (médazépan NOBRIUM® : plus commercialisé)

Cycle benzénique en 5 :

- substitution en ortho : Cl, F : ↑ activité (groupe attracteur d'électrons)
- remplacé par un autre cycle :
 - Cyclohexenyl (tétrazépan)
 - Pyridyl (bromazépan)

2 Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques

Les benzodiazépines **se fixent** spécifiquement sur le **récepteur GABA A** (récepteur canal Chlore). Le site de fixation des BZD sur ce récepteur est appelé **sous unité α** .

Les récepteurs GABA A sont localisés dans : système limbique, cortex, tronc cérébral, noyaux gris centraux.

⇒ 40% des neurones comportent des Rc GABA A.

Un récepteur GABA-A, comporte, en plus **des sites de fixation au GABA** : des **sous-unités** correspondant aux sites de fixation des :

- **benzodiazépines**
- barbituriques
- certains stéroïdes notamment les métabolites de la progesterone

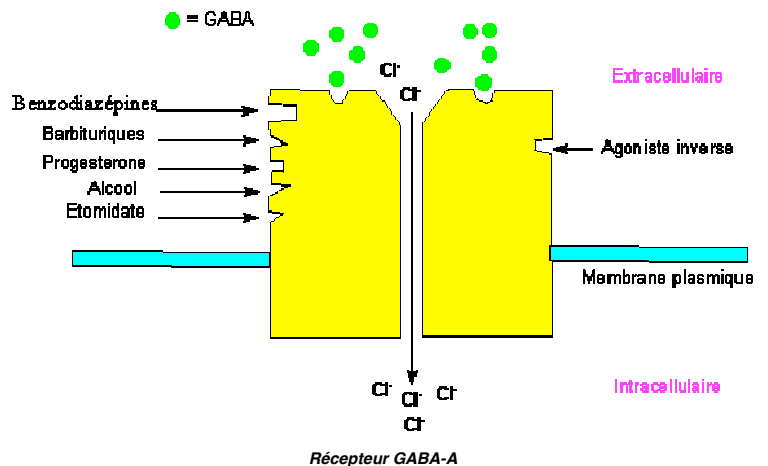
L'ouverture de ce récepteur-canal perméable aux ions Cl^- est commandée **directement par le GABA**. La fixation de deux molécules de GABA entraîne son ouverture, **la pénétration des ions Cl^-** et une **hyperpolarisation** cellulaire. Cependant, un excès de GABA désensibilise le récepteur.

Une particularité du récepteur GABA-A est d'être **modulé allostériquement par d'autres récepteurs**. Ces récepteurs **favorisent l'effet du GABA**.

Note : du GABA est quand meme nécessaire cette action.

Le GABA possède un rôle dans :

la motricité extrapyramidale
 les sensations
 le comportement (prise alimentaire, sommeil, stress)
 les fonctions cognitives



Effets de l'ouverture du canal chlore :

	ouverture du canal Chlore ⇒ entrée de Cl^-	Fermeture du canal Chlore ⇒ inhibition d'entrée de Cl^-
EFFETS PHARMACOLOGIQUES	Anxiolytique	Anxiogène
	Sédatif hypnotique	Stimulant
	Anticonvulsivant	Proconvulsivant
	Amnésiant	Promnésiant
	Myorelaxant	

Section 5 item 12

Les benzodiazépines sont des **agonistes** qui favorisent l'ouverture du canal Cl par le GABA et ont donc un **effet inhibiteur**.

Elles ont des **propriétés pharmacologiques communes** :

- Hypnotiques
- Anxiolytiques
- Myorelaxantes
- Amnésiantes
- Anti Convulsivantes

Pour résumer :

Les BDZ entraînent : ↑ affinité GABA pour son récepteur → ↑ ouverture Canal Chlore → Hyperpolarisation → ↓ de l'excitabilité

3 Classification

ANXIOLYTIQUES	ANTIÉPILEPTIQUES	HYPNOTIQUES	MYORELAXANTS
action courte (5 h) Clotiazépam VERATRAN®		action courte (3 h) Triazolam HALCION® Midazolam HYPNOVEL	
action intermédiaire (10-24 h) Oxazépam SERESTA® Alprazolam XANAX® Lorazépam TEMESTA® Bromazépam LEXOMIL®		action intermédiaire (8-10 h) Loprazolam HAVLANE® Lormétazépam NOCTAMIDE® Témazépam NORMISON®	
action longue (>24 h) Diazépam VALIUM® Clobazam URBANYL®	action longue (>30 h) Diazépam VALIUM® Clonazépam RIVOTRIL® Clobazam URBANYL®	action longue (>15 h) Nitrazépam MOGADON® Estazolam NUCTALON® Flunitrazépam ROHYPNOL®	action longue (>24 h) Tétrazépam MYOLASTAN®
action très longue (>48 h) Prazépam LYSANXIA® Nordazépam NORDAZ® Clorazépate diK TRANXENE® loflazépate d'éthyle VICTAN®			

4 Pharmacocinétique

4.1 Absorption

Orale : rapide et complète (30 min à 6 heures) Le pic plasmatique est obtenu 1h à 3h après l'administration per os, la biodisponibilité étant de 80 à 95%.

IM : irrégulière et plus lente, capable de se fixer sur les protéines musculaires

Section 5 item 12

IV : rapide donc utilisation en IV lente (sinon, réaction veineuse locale et dépression respiratoire)
Rectale : rapide mais incomplète (Attention : utilisation quand IV impossible, chez les enfants)

4.2 Distribution

très bonne du fait de la **lipophilie**
fixation aux protéines **plasmatiques +++**,

4.3 Métabolisme

La plupart des BDZ sont transformés avant leur élimination en métabolite le plus souvent actifs eux aussi ce qui peut prolonger leur demie vie de façon très importante.

4.4 Elimination

Les BZD sont essentiellement **éliminées par voie rénale** sous forme de **métabolites glucuroconjugués**.

Une faible fraction est éliminée par voie biliaire. Les BZD sont également retrouvées dans le lait maternel

5 Effets Pharmacologiques

Effet anxiolytique :

- A dose faible et sans effets sédatifs.

Effet sédatif / Hypnotique :

- A dose + importante :
- ↓ de l'activité motrice,
- ↓ du niveau de vigilance → induction du sommeil
- Cauchemars si arrêt brutal

Effet myorelaxant :

- ↓ tonus musculaire
- Si trop important → chutes
- Intérêt dans Tétanos , hyperspasticité

Effet anti-convulsivant

- Traitement d'urgence : Crise d'épilepsie rebelle, Etat de mal asthmatique

Effet Amnésiant :

- Touche mémoire antérograde ou de fixation (à long terme)→ Touche faits qui se sont produit après administration
- Peut être mise à profit lors d'examens endoscopiques ;)

6 Indications

Anxiété :

Essentiellement avec des **BDZ à demie vie longue**.

- Traitement symptomatique des **manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes**.
- **En association**
 - ⇒ avec un **ATD pour éviter les levées d'inhibition** (acte suicidaire), TOC, syndromes dépressifs et attaques de panique.
 - ⇒ **avec des neuroleptiques** dans le traitement des **psychoses chroniques**
- En prévention et pour le traitement du **delirium tremens** et des autres manifestations du sevrage alcoolique

ATTENTION ici le traitement est limité à **3 mois (12 semaines)** avec arrêt progressif.

Bromazéпам	LEXOMIL®
Lorazéпам	TEMESTA®
Oxazéпам	SERESTA®
Clobazam	URBANYL®
Alprazolam	XANAX®
Diazéпам	VALIUM®
Clorazéпам	TRANXENE®

Troubles du sommeil :

- **endormissement** (utilisation de BZD d'action rapide)
- **insomnie matinale** (utilisation de BZD d'action longue)
- **réveil nocturne**

ATTENTION ici le traitement est limité à **4 semaines**

Triazolam	HALCION®
Nitrazéпам	MOGADON®
Lométazéпам	NOCTAMIDE®
Flunitrazéпам	ROHYPNOL®
Clorazéпам+NL	NOCTRAN®

Epilepsie & Convulsions

Traitement des crises épileptiques et notamment **l'état de mal +++**

- Diazéпам VALIUM®
- Clonazéпам RIVOTRIL® (crises partielles et généralisées)

Traitement d'entretien des **épilepsies réfractaires**

- Clonazéпам RIVOTRIL®
- Clobazam URBANYL®

Convulsion hyperthermique de l'enfant (diazéпам en intra rectal)

Section 5 item 12

Délirium tremens

⇒ Prévention et traitement

NB. Efficace aussi sur les autres manifestations du sevrage alcoolique

Contractures musculaires (Tétrazépam MYOLASTAN®)

Diazépam VALIUM®

Lorazépam TEMESTA®

Prémédication (avant une exploration fonctionnelle)

Tétanos (diazépam VALIUM®)

Douleurs

AMM : RIVOTRIL® :

- névralgies du trijumeau

- douleurs de désafférentation fulgurantes

Hors AMM : BZD antiépileptiques : douleurs neuropathiques

Note : **Cas ou les BZD doivent être utilisés en IV :**

Utilisation comme agent adjuvant aux anesthésiques

Utilisation comme anticonvulsivant

Utilisation comme myorelaxant

Utilisation dans les intoxications à la chloroquine

Urgences neuropsychiatriques (clorazépatate dipotassique TRANXENE®)

7 Effets secondaires

Les accidents graves provoqués par les BZD sont exceptionnels, mais la fréquence des troubles mineurs est de l'ordre de 10%.

Effets respiratoires (surtout avec les BZD injectables)

Les BZD sont **dépresseurs respiratoires**.

La dépression respiratoire est plus marquée chez les personnes âgées, ainsi que chez les insuffisants respiratoires, ils feront l'objet de posologies réduites

Somnolence et sédation

La somnolence est l'effet indésirable le plus courant. Elle s'estompe généralement en quelques semaines, ou après diminution de la posologie. L'effet sédatif peut être responsable d'une asthénie.

Dépendance, syndrome de sevrage et tolérance

La prise de doses fortes ou de doses usuelles de façon prolongée peut induire des états de dépendance psychique, voire physique, exposant à un syndrome de sevrage.

⇒ l'arrêt du traitement devra toujours être progressif, afin d'éviter tout **phénomène de rebond**.

Il existe aussi un phénomène de rebond qui oblige à augmenter les doses.

Hypotonie musculaire

Effets psychiques

Troubles de la mémoire :

Pharmaétudes

Section 5 item 12

- **amnésie antérograde** (amnésie de la période précédant la prise du médicament),
- **amnésie-automatisme** (état d'obnubilation euphorique avec levée de l'inhibition)

Désinhibition pouvant produire des troubles du comportement (sexuel notamment)

Réactions paradoxales à titre d'agitation, d'agressivité, troubles de l'humeur (surtout chez les personnes âgées)

Effets indésirables divers

- éruptions cutanées
- effets cardiovasculaires (notamment hypotension)

8 Contre-Indications

Absolues :

- **Insuffisance respiratoire sévère.**
- Syndrome **d'apnée du sommeil.**
- Insuffisance hépatique sévère (risque de survenue d'une encéphalopathie).
- Hypersensibilité aux BZD.

Relatives :

- Alcool
- MyasthénieHypersensibilité

9 Précautions d'emploi

- sujets âgés (réduction de la posologie)
- Grossesse (si traitement « obligatoire », préférer des BZD sans métabolites actifs), allaitement
- Insuffisance hépatique (adaptation posologique nécessaire)
- Insuffisance rénale (adaptation posologique nécessaire)
- Utilisateurs de machine (sédatif)
- Toxicomanie, alcoolisme
- ATCD de dépendance

10 Interactions médicamenteuses

potentialisation de l'effet sédatif avec :

- antidépresseurs
- neuroleptiques
- hypnotiques
- alcool
- antihypertenseurs centraux

potentialisation de l'effet myorelaxant avec :

- les curarisants
- myorelaxants

11 Toxicité

Intoxication fréquente :

- bon pronostic si BZD seules
- moins bon si associés à de l'alcool ou à un autre toxique.

Section 5 item 12

⇒ Coma peu profond, calme, pas de perte de réflexes (stades 1-2) avec dépression respiratoire et hypotonie.

⇒ **Traitement**: évacuation du toxique et antidote : **Flumazénil ANEXATE®** (inhibition compétitive spécifique des BZD).

Le flumazénil, **imidazobenzodiazépine**, est un antagoniste spécifique des récepteurs GABA centraux.

L'injection de flumazénil en présence d'une benzodiazépine va entraîner la levée de certains de ses effets pharmacologiques (narcose, dépression respiratoire), mais pas de l'amnésie.

En absence de BZD dans le sang, le flumazénil n'entraîne aucun effet clinique.

La durée d'action du flumazénil reste inférieure à celle de l'agoniste, obligeant à des réinjections multiples, ou à une injection .

L'utilisation du flumazénil peut entraîner des effets délétères liés à la levée des effets des BZD.

Dans les intoxications poly-médicamenteuses associant BZD et anti-dépresseurs, l'administration de flumazénil peut entraîner des convulsions. En effet les BZD protègent le patient de l'effet convulsivant des anti-dépresseurs.

Les apparentés aux Benzodiazépines

Dérivé de la famille des cyclopyrrolones : Zopiclone IMOVANE®

Remarque : effets anxiolytiques, myorelaxants et anti-convulsivants faibles.

Pharmacocinétique

- **bonne résorption**
- faible liaison aux protéines plasmatiques
- métabolisme hépatique
- élimination rénale
- t $\frac{1}{2}$ courte (6 h)

Effets secondaires

dose dépendants

Idem aux BZD mais amnésie moins fréquente.

Contre-indications

allergie
insuffisance respiratoire sévère
grossesse, allaitement et enfants de moins de 15 ans.

Interactions médicamenteuses et précautions d'emploi

Idem aux BZD

Indications

Insomnie d'endormissement (\uparrow durée et de la qualité du sommeil, \downarrow réveil nocturne et précoce).

!!!! Traitement limité à 4 semaines

Contre indications

- hypersensibilité
- Insuffisance respiratoire
- Insuffisance hépatique sévère
- apnées du sommeil
- grossesse, allaitement
- enfants < 15 ans

Dérivé de la famille imidadazopyridines : Zolpidem STILNOX®, IVADAL 10 mg®

Même pharmacologie que la zopiclone, pas d'effets anxiolytiques, myorelaxants, anticonvulsivants

Pharmacocinétique

- action rapide (t $\frac{1}{2}$ courte : 2-3 h)
- forte liaison aux protéines plasmatiques
- métabolisme hépatique
- élimination : urinaire (métabolites inactifs) et fécale (37 %)

Section 5 item 12

Effets indésirables

⇒ **dose-dépendants**

- somnolence diurne
- vertige, confusion
- céphalée
- amnésie

Indications

Insomnie d'endormissement (↑ durée et de la qualité du sommeil, ↓ réveil nocturne et précoce).

Traitement maximum 4 semaines.

Contre indications

- hypersensibilité
- Insuffisance respiratoire
- Insuffisance hépatique sévère
- apnées du sommeil
- grossesse, allaitement
- enfants < 15 ans

Autres Anxiolytiques

CARBAMATES Meprobamate **EQUANIL®**

Fixation sur Récepteur BZD + Récepteur Spécifique

Indication : Sédatif, Anxiolytique, Myorelaxant, Anxiété lié à un état d'agitation (Sevrage Alcoolique), Anxiété de la personne âgée (Pas d'effet amnésique)

EI : Dépendance + Rebond

Contre-Ind : Idem BZD

ANTI-HISTAMINIQUES Hydroxyzine **ATARAX®**

Faible

Anxiété mineure

Ex : Stress avant un examen IRM

EI : Anticholinergique et Dépendance

Agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5HT1A Buspirone **BUSPAR®**

↓ Transmission Dopamine et Nor Adrénaline

Anxiolytique uniquement

EI : Rebond mais pas sédatif, pas dépendance