

Anxiolytiques

Anxiété

- Trouble émotionnel caractérisé par un sentiment d'insécurité.
- L'anxiété est une sensation déplaisante de tension, d'appréhension, d'angoisse dont les causes sont rarement connues.
- Réactions physiques: sensation d'étouffement, palpitation, sueurs, vertige...

Anxiolytiques

- Substances qui suppriment l'angoisse et provoquent une sédation.
- Aujourd'hui la prescription des anxiolytiques est telle qu'elle révèle une pathologie collective indéniable.
- En France 15% de la population consomme régulièrement ou épisodiquement des tranquillisants.

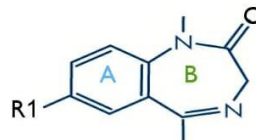
Classification des Anxiolytiques

- **Benzodiazépines**
- **Carbamates**
- **Azaspirones**
- **Autres:** Antihistaminiques, bêtabloquants, neuroleptiques...

I. Benzodiazépines

- C'est la famille chimique la plus importante.
- On reconnaît un médicament de cette famille au fait que la terminaison de la DCI se termine souvent par « ZEPAM » : exemple diaZEPAM (Valium).

Structure chimique



A : cycle benzène (benzo)

B : hétérocycle diazépine : - Deux atomes d'azote (diaza)

- Un cycle azoté à 7 atomes (azépine)

Relation structure / Activité

Selon la position des atomes N, on distingue 3 groupes:

-1- 4 BDZ

-1 -5 BDZ

-2 -3 BDZ

R1: -NO > -Cl > -Br



Activité hypnotique

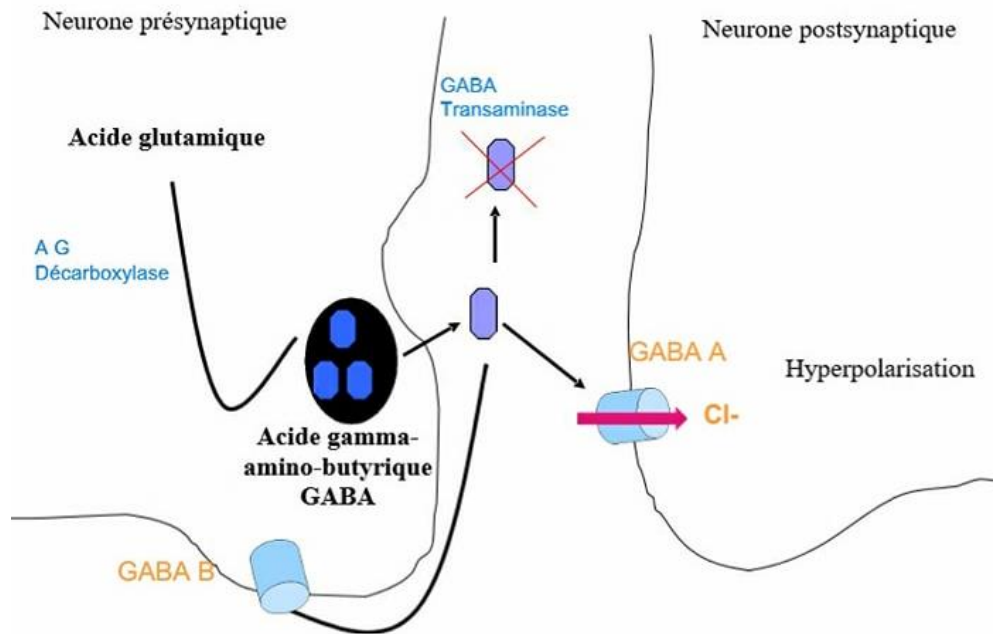
Nitrazépam



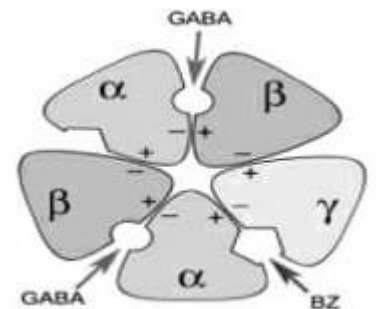
Activité anxiolytique

Bromazépam

Mécanisme d'action



- GABA; acide gamma-aminobutyrique: principal neurotransmetteur inhibiteur au niveau du SNC.
- Le message transmis par le GABA est un message inhibiteur: il permet aux neurones qu'il contacte d'en ralentir ou d'en arrêter l'émission.
- Le GABA exerce en général une influence apaisante sur le cerveau. Il est en quelque sorte comme l'hypnotiseur et le tranquillisant naturel du corps humain
- Récepteur GABA A post synaptiques: leur stimulation entraîne l'ouverture des canaux Cl⁻ puis entrée des chlorures : hyperpolarisation; potentiel inhibiteur.
- BDZ se fixent sur la sous unité alpha des récepteurs GABA A entraînant des modifications allostériques du récepteur qui :
 - Augmente la sensibilité du récepteur pour son ligand GABA.
 - Augmentant ainsi la fréquence d'ouverture du canal Cl⁻



BZD Principales spécialités pharmaceutiques.

DCI	PRINCIPALE SPECIALITE
Diazépam	VALIUM* Cp 2,5 et 10 mg, Sol <u>buy</u> , <u>Inj</u>
Bromazépam	LEXOMIL* Cp 6 mg
Nordazépam	NORDAZ* Cp 7,5 et 15 mg
Oxazépam	SÉRESTA* Cp 10 et 50 mg
Clorazépate	TRANXENE* Cp 5, 10 et 50 mg, <u>Inj</u>
Clobazam	URBANYL* Cp 10 et 20 mg
Clonazepam	RIVOTRIL cp 2 mg, gouttes, injectble
Clotiazépam	VÉRATRAN* Cp 5 et 10 mg
Alprazolam	XANAX* Cp 0,25 et 0,5 mg
Loflazépate	VICTAN* Cp 2 mg
Prazépam	LYSANXIA* Cp 10 et 40 mg, Sol <u>buy</u>

Propriétés pharmacologiques

Action:

- Anxiolytique
- Sédatif ne se produit qu'à haute dose ou avec des composés spécifiques
- Amnésiante
- Myorelaxante Action tout à fait intégrée à l'action anxiolytique. Un médicament est spécialement commercialisé MYOLASTAN
- Anticonvulsivante elle est présente chez toutes les benzodiazépines mais sur le plan thérapeutique ne concerne que 3 spécialités : VALIUM, URBANYL, RIVOTRIL

Propriétés pharmacocinétiques

La différence essentielle entre les médicaments de cette famille porte sur 2 points :

La demi-vie qui donne une idée de la persistance des médicaments dans l'organisme. On distingue ainsi des médicaments à :

Demi-vie courte < 12 heures : SERESTA, XANAX, TEMESTA

Demi-vie intermédiaire : LEXOMIL, LYSANXIA, URBANYL

Demi-vie longue > 24 heures : VALIUM, TRANXENE

Le métabolisme :

Certains composés sont directement actifs : SERESTA, XANAX, TEMESTA

D'autres sont transformés en métabolites actifs qui persistent dans l'organisme : VALIUM, TRANXENE, LYSANXIA

Ces 2 différences expliquent les différences entre benzodiazépines en ce qui concerne l'intensité et la durée des effets sédatifs .

Indications

Elles découlent des propriétés pharmacologiques :

Pathologie mentale : l'anxiété psychologique réactionnelle,

Les autres indications en pathologie mentale donnent des résultats moins constants :

Anxiété au cours des névroses

Les états de panique (XANAX),

Les troubles phobiques ou obsessionnels

Traitements d'appoint dans le traitement de l'anxiété chez les malades dépressifs.

Autres indications :

- Troubles du comportement liés au sevrage d'un toxique quel qu'il soit. Les doses utilisées sont alors élevées puis sont réduites progressivement. Chez les alcooliques seul le SERESTA doit être utilisé.
- Maladies psychosomatiques : traitement d'appoint
- Traitement préventif ou curatif (urgence y compris) des convulsions notamment fébriles .

- Effet amnésiant dans certains gestes ou situations pénibles.
- Contracture ou spasticité musculaires. MYOLASTAN est une BDZP uniquement utilisée dans cette indication. Attention elle en a tous les effets secondaires
- Douleurs aiguës ou chroniques. RIVOTRIL est particulièrement utilisé dans cette indication.

Classification des benzodiazépines selon leur indication

Anxiolytiques	Hypnotiques	Myorelaxants	Anticonvulsivants	Anesthésiques
Chlodiazepoxide (Librium)	Nitrazépam (Mogadon)	Diazépam (Valium)	Diazépam (Valium)	Midazolam (Hypnovel)
Bromazépam (Léxomil)	Flunitrazépam (Rohypnol)	Tétrazépam (Myolastan)	Clonazépam (Rivotril)	
Clorazépate (Tranxène)	Estrazolam (Nuctalon)		Lorazépam (Témesta)	
Diazépam (Valium)	Triazolam (Halcion)			
Prazépam (Lysanxia)	Lormétazépam (Noctamide)			
Oxazépam (Seresta)				
Alprazolam (Xanax)				

Effets indésirables

- Amnésie antérograde
- Troubles de la vigilance : précautions d'emploi chez les conducteurs
- Confusion chez le sujet âgé
- Myasthénie
- Risque tératogène
- A long terme :
 - Tolérance
 - Dépendance physique et psychique
 - Syndrome de sevrage à l'arrêt brutal : anxiété, insomnie, vomissements , tremblements, convulsion.
- Intoxication aiguë:
 - index thérapeutique large
 - antagoniste spécifique ; Flumazénil (Anexate)

Contre- Indications

- Chez les personnes ayant une activité exigeant une parfaite vigilance
- Myasthénie
- Risque de dépression respiratoire : sujet âgé, Insuffisant respiratoire
- Insuffisance hépatique
- Femme enceinte et allaitante

Interactions médicamenteuses

- Dépresseurs du SNC, alcool
- Caféine: antagoniste
- Compétition au niveau des pr- plasmatiques :
- Inducteurs et inhibiteurs enzymatiques

II. Les carbamates (Méprobamate (EQUANIL))

- Mécanisme mal élucidé : action sur les recp GABA
- Toutes les propriétés des BDZP mais en plus mauvais sur tout notamment en effet iatrogène, risque toxicomanogène,
- Inducteurs enzymatiques
- Tolérance, dépendance, syndrome de sevrage
- sevrages en toxiques du fait de sa demi-vie longue.
-

III. Les azaspirones (Buspirone (Buspar))

- Mécanisme: - Agonistes des recp 5 HT1A de la sérotonine
- Anatagonistes des recp D2 de la dopamine
- Effet anxiolytique (efficacité moins constante)
- Pas d'effets sédatif, hypnotique, myorelaxant, anticonvulsivant
- Pas de tolérance, dépendance, syndrome de sevrage
- en théorie l'anxiolytique parfait
- En réalité il est tellement parfait que les malades n'en veulent pas car il sont habitués aux BDZP, y ont pris goût et s'aperçoivent rapidement de la différence.
-

IV. Antres anxiolytiques

Antihistaminiques: Hydroxyzine (Atarax)

- Mécanisme: Antagonistes des recp H1 de L'histamine
- Propriétés antihistaminiques, anxiolytiques, sédatives et antiémétiques.
- Effets anticholinergiques

Bétabloquants : Propranolol

- Diminuent les signes neuro-végétatifs de l'anxiété.

Antidépresseurs

Neuroleptiques sédatifs

Bromo-galacto-gloconate de Ca⁺⁺ (Calcibronat)

Conclusion

- Benzodiazépines:
 - Mds efficaces, bien tolérés —————> Largement prescrits
 - Dépendance, tolérance, syndrome de sevrage



Prescription occasionnelle

Durée limitée à 12 semaines

Arrêt progressif

Hypnotiques

Insomnies

- Diminution de la durée habituelle de sommeil et/ou l'atteinte de la qualité de celui-ci avec un retentissement sur la qualité de la veille du lendemain.
 - Insomnies par difficultés d'endormissement
 - Insomnies par réveils fréquents
 - Insomnies par réveil précoce
 - Insomnies secondaire à une pathologie

Hypnotiques

- Substances utilisées pour traiter, de manière symptomatique, les insomnies.
- la durée de prescription de ces médicaments est limitée à 14 jours.

Classification des hypnotiques

- Barbituriques
- Benzodiazépines
- Apparentés aux BDZ
- Autres (antihistaminiques, neuroleptiques sédatifs...)

I. Barbituriques

- Mécanisme: Action sur récp GABA A (s/unités beta):
 - augmente la sensibilité du récepteur pour son ligand GABA.
 - amplifie le courant chlorure induit par le GABA en prolongeant les périodes des séquences d'ouverture du canal Cl⁻.
- Abandonnés : effets indésirables , induction enzymatique

II. Benzodiazépines

Hypnotiques
Nitrazépam (Mogadon) Flunitrzipam (Rohypnol) Estrazolam (Nuctalon) Triazolam (Halcion) Lormétazépam (Noctamide)

DETOURNEMENT D' UTILISATION

- Les benzodiazépines sont détournés de leur utilisation thérapeutique par :
- Les toxicomanes qui utilisent le ROHYPNOL (« roche »), le LYSANXIA et le TRANXENE à forte dose afin de retrouver des effets hallucinatoires identiques à l'héroïne à moindre risque et quelquefois remboursés par la sécu.
- Le trafic est important : SURVEILLER LES STOCKS DANS LES SERVICES. Attention aux demandes bizarres.
- Les « violeurs » qui utilisent les propriétés sédatives et amnésiantes des BDZP à des fins illicites. Le ROHYPNOL est maintenant présenté d'une façon à le reconnaître facilement dans les boissons alcoolisées.

III. Apparentés aux benzodiazépines

- Zopiclone (Imovane) : PPTés proches de celles des BDZ
- Zolpidem (Stilnox): Plus intéressant que les BDZ
 - Respecte mieux les stades du sommeil
 - Moins d'effets indésirables
 - Moins de risque de tolérance, de dépendance et de sevrage

Recommandations

- **Grande prudence avant de prescrire les hypnotiques :**
 - Rechercher la cause de l'insomnie
 - Conseiller les petits moyens (hydratation, douche, lait...)
 - Choisir l'hypnotique qui perturbe le moins possible le sommeil physiologique et ne provoque pas de tolérance et de dépendance
 - Commencer par la dose la plus faible