

Les anxiolytiques et hypnotiques

Introduction

On appelle psychotrope toute substance naturelle ou synthétique capable de modifier le psychisme, en agissant sur le cerveau

Définitions

- **L'anxiété** est un trouble émotionnel se traduisant par un sentiment indéfinissable d'insécurité. Elle peut être normale ou pathologique.
- **Les anxiolytiques, ou les tranquillisants mineurs** sont des médicaments psycholeptiques destinés à traiter l'anxiété pathologique.
- **Le sommeil** est un état physiologique temporaire, immédiatement réversible, reconnaissable par la suppression de la vigilance et le ralentissement du métabolisme.
- **L'insomnie** est un trouble du sommeil caractérisé par une diminution de la durée habituelle du sommeil et/ou une atteinte de sa qualité.
- **Les hypnotiques** sont des médicaments nooleptiques utilisés pour traiter de manière symptomatique, les insomnies. Ils sont capables d'induire ou de maintenir le sommeil.

Classification

1. **Les benzodiazépines** : la plus part des anxiolytiques et hypnotiques appartiennent à cette classe.

On distingue les benzodiazépines anxiolytiques et les benzodiazépines hypnotiques.

2. **Les anxiolytiques non benzodiazépines** :

- ✓ **Les carbamates** : ex : Méprobamate.
- ✓ **Les azapirones** : ex : Buspirone.
- ✓ **Autres anxiolytiques non benzodiazépines** : certains antihistaminiques (hydroxyzine), certains antidépresseurs, certains β bloquants.

3. **Les hypnotiques non benzodiazépines** :

- ✓ **Les molécules apparentées aux benzodiazépines : les cyclopyrolones** : représentés par la zopiclone.

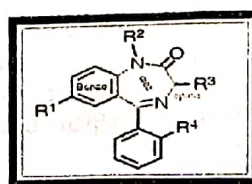
Et les imidazopyridines : représentés par le zolpidem.

- ✓ **La mélatonine**
- ✓ **Certains antihistaminiques.**

I. Les benzodiazépines (BZD)

I.1. Structure chimique

Les BZD sont composées d'un cycle benzène (benzo) accolé à un hétérocycle diazépine .



Les anxiolytiques et hypnotiques

I.2. Mécanisme d'action

Le GABA (Acide Gamma Amino Butirique) : C'est le principal neuromédiateur inhibiteur du SNC.

Le récepteur GABA-A : localisé en post-synaptique, lié à un canal ionique central qui permet l'entrée des ions chlorures (Cl^-) dans la cellule. Il comporte un site « allostérique » dont la stimulation modifie l'affinité du site principal pour le GABA.

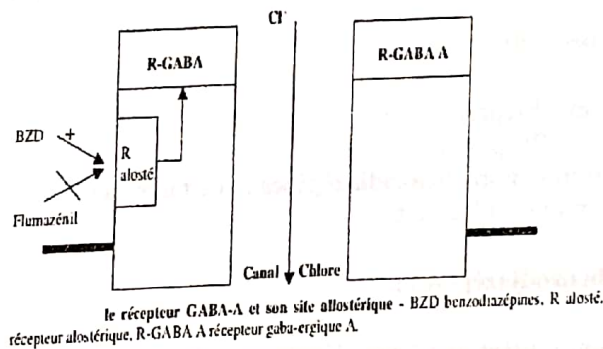
Rôle du GABA :

- ✓ Les effets GABA-A : effet sédatif et hypnogène, effet anxiolytique, effet anticonvulsivant, effet amnésiant, effet myorelaxant.

Les BZD se fixent sur le site allostérique du récepteur GABA-A, il en résulte :

1. Une augmentation de **l'affinité** du site principal du récepteur pour son ligand GABA.
2. Une augmentation de **la fréquence** d'ouverture du canal ionique central : augmentation de l'entrée des ions Cl^- d'où hyperpolarisation.

Le flumazénil (ANEXATE®) est un antagoniste compétitif réversible des BZD, il est utilisé par voie parentérale comme antidote des BZD en cas de surdosage.



I.3. Pharmacocinétique

Les BZD possèdent des propriétés communes. Le choix de la BZD dépend de ses propriétés pharmacocinétiques (demi-vie d'élimination).

- Le volume de distribution est élevé en plus ce sont des substances fortement liposolubles, donc elles ont tendance à s'accumuler dans le tissu adipeux.
- Il y a un risque d'un passage placentaire et de diffusion dans le lait maternel.
- Métabolisme : hépatique, les dérivés à demi-vie longue ont un métabolisme complexe.
- Excrétion : rénale. Demi-vie variable permet le classement des BZD.

Selon la demi-vie d'élimination on distingue :

BZD à courte durée d'action ($T_{1/2} < 6h$)	BZD à durée d'action intermédiaire ($T_{1/2}$ 6-24h)	BZD à durée d'action longue ($T_{1/2} > 24h$)
Effet hypnotique Ex. triazolam	Effet hypnotique et anxiolytique Ex. lorazépam, bromazépam	Effet anxiolytique Exp : Diazépam, chlorazépate

Remarque : midazolam $T_{1/2}$ (2-3) h : utilisé comme anesthésique.

Les anxiolytiques et hypnotiques

I.4. Propriétés pharmacologiques

Effet anxiolytique ; effet sédatif et hypnotique ; effet anticonvulsivant et antiépileptique ; effet amnésiant ; effet myorelaxant.

I.5. Recommandations d'utilisation

Voies d'administration : surtout la voie orale ; injectable (IM, IV) ou rectale.

- ✓ Les recommandations d'utilisation des BZD :
 - La première prescription chez un patient est une prescription à risque qui peut entraîner le patient dans un processus de consommation de longue durée.
 - Leur prescription est réglementairement limitée suivant leurs indications, à 28 jours pour l'insomnie (sauf le triazolam, 2 semaines) et 12 semaines pour l'anxiété, y compris la période de réduction des doses.
 - Aucun traitement anxiolytique de plusieurs semaines ne doit être arrêté brutalement.
 - Le traitement sera initié avec la posologie la plus faible et les posologies maximales recommandées ne doivent pas être dépassées.
 - Selon ANSM (2012): la prescription de clonazépam (Rivotril®) a été restreinte aux neurologues et ou pédiatre pour limiter le mésusage important de cette molécule.
 - Prescription sur ordonnance sécurisée du Rivotril®; Tranxène®; Rhohypnol® (flunitrazépam).
 - L'extension de la prescription sur ordonnance sécurisée pour l'ensemble des BZD est envisagée.

I.6. Indications

- L'anxiété sur toutes ses formes- Insomnies- Certaines formes d'épilepsie et les convulsions de l'enfant- Par voie injectable, en anesthésiologie- Myorelaxants : dans les contractures douloureuses : (au cours de sciatiques, lombalgies, contractures musculaires...), dans le tétanos, on utilise des doses très élevées de Diazépam injectable en perfusion.
- Autres indications : En prémédication avant certaines explorations fonctionnelles (endoscopie, extractions dentaires, ponctions pleurales...). Exp : tétrazépam- L'infarctus et l'hypertension...pour traiter l'anxiété associée- Adjuvants des cures de désintoxication alcoolique et prévention des accidents de sevrage.

I.7. Effets indésirables

- Somnolence- Amnésie antérograde- Troubles de la coordination et du tonus musculaires pouvant entraîner des chutes, facteur de risque reconnu chez les personnes âgées- Hypotonie musculaire avec difficulté respiratoire.

➤ Pharmacodépendance aux BZD

Dès que les traitements dépassent quelques semaines, la pharmacodépendance est fréquente elle se manifeste à l'arrêt brutal du traitement, en particulier chez l'alcoolique et le toxicomane avec dépendance physique (le syndrome de sevrage se manifeste sous forme d'irritabilité et d'agressivité, tremblements, anxiété aiguë, insomnies et parfois convulsions, voire hallucinations) et psychique faible.

Donc il faut réduire progressivement les doses lors de l'arrêt du traitement.

I.8. Contre indications

- Conducteurs d'engins et d'automobiles, les BZD représentent un facteur d'accidents- Grossesse et allaitement.
- Insuffisance hépatique ; insuffisance rénale ; insuffisance respiratoire- Personne âgée.

I.9. Interactions médicamenteuses

- Les BZD posent peu de problèmes d'interactions pharmacocinétiques.

- Les interactions pharmacodynamiques :

- ✓ potentialisation des effets sédatifs des BZD avec:
 - Les médicaments dépresseurs du SNC notamment : les autres anxiolytiques et hypnotiques, les neuroleptiques sédatifs, la plus part des antidépresseurs, certains antihistaminiques, les morphiniques, certain antihypertenseurs « clonidine, α methyl dopa »...
 - Association déconseillée avec l'alcool.

BZD anxiolytiques	Bromazépan (Léxomil [®]) ; chlorazépanate (Tranxène [®]) ; diazépan (valium [®]) ; prazépan (lysanxia [®])
BZD hypnotiques	Nitrazépan ; triazolam
BZD anticonvulsivants	Diazépan ; Clonazépan (Rivotril [®]) ; lorazépan (Temesta [®])
BZD myorelaxants	Tétrazépan ; diazépan
BZD anesthésiques	Midazolam

Tableau1 : exemples de BZD avec leurs indications.

II. Les anxiolytiques non benzodiazépines

II.1. les carbamates : Méprobamate

- Les carbamates ont un mode d'action encore imprécis ; ils interagissent avec les récepteurs gabaergiques A.
- Activité anxiolytique aussi puissante que celle des BZD, rapide mais de très brève durée.
- Effet hypnotique et myorelaxant.
- Ils provoquent une somnolence, et à long terme tolérance, dépendance.

Le méprobamate (comprimés 250 mg et 400 mg : Équanil[®], Méprobamate[®]) a été retiré du marché le 10 janvier 2012, par voie orale. Un suivi de pharmacovigilance a confirmé le risque de coma et de décès en cas de surdosage, un index thérapeutique défavorable, notamment chez le sujet de plus de 65 ans. La forme injectable reste disponible (Adulte : IM profonde).

II.2. les dérivés azapirones : Buspiron

A. Mécanisme d'action : différent de celui des BZD il fait intervenir la sérotonine.

B. Propriétés pharmacologiques :

Effet anxiolytique, ; ne provoque pas une dépendance ; action sédatrice beaucoup moins intense que celle des benzodiazépines, donc elle est plus aisément prescrite aux conducteurs d'engin et automobilistes.

C. Indications thérapeutiques

Traitement de l'anxiété chronique.

II.3. Autres anxiolytiques non BZD

- A. **Certains antihistaminiques : les dérivés pipérazine : hydroxyzine « Atarax® »**
- Activité sur les symptômes mineurs de l'anxiété, effet antihistaminique, effet sédatif.
- Traitement symptomatique de l'anxiété, en prémédication en anesthésie générale.
- B. **Certains antidépresseurs :**
✓ Certains antidépresseurs sont utilisés dans le traitement de l'anxiété. Exemple : Citalopram, paroxétine, fluoxétine, sertraline...

Ils constituent le traitement privilégié des manifestations anxieuses chroniques.

C. **Certains β -bloquants**

Certains β -bloquants ex. propranolol « Avlocardyl® » : il diminue les symptômes sympathiques accompagnant l'anxiété comme la tachycardie, les tremblements, et la sueur.

III. **Les hypnotiques non benzodiazépines**

III.1. **les apparentés aux BZD**

- Les cyclopyrolones sont représentés par la zopiclone (Imovan®)
- Et les Imidazopyridines par le zolpidem (Stilmox®).
- Ces deux familles sont proches de celle des benzodiazépines, concernant leur mécanisme d'action et leur profil pharmacologique.
- Ces médicaments plus récents respectent mieux la physiologie du sommeil. Ils sont également relativement mieux tolérés. Pour autant, il convient de toujours demeurer prudent, leur prescription n'étant en rien anodine.
- Ces différences par rapport aux BZD sont liées à leur action plus spécifique sur les récepteurs centraux des BZD. D'où une moindre incidence de leurs effets indésirables et une meilleure maniabilité.

III.2. **La mélatonine**

Commercialisée comme médicament, la mélatonine (Circadin®) n'a pas d'action myorelaxante, anxiolytique ou amnésiante. Elle est indiquée dans l'insomnie idiopathique avec sommeil de mauvaise qualité chez le patient de plus de 55 ans.

III.3. **Certains antihistaminiques**

D'autres composés sont indiqués dans le traitement des troubles du sommeil, notamment des antihistaminiques H1. On peut citer la niaprazine (Nopron®), actuellement indiquée dans le traitement des insomnies occasionnelles de l'enfant, la doxylamine (Donormyl®, Méréprine®), la prométhazine (Phénergan®) ou l'alimémazine (Théralène®).

Le rapport bénéfice/risque des associations de principes actifs (acéprométazine + méprobamate « Mépronizine® » ; acéprométazine + acépromazine + clorazépate dipotassique « Noctran® ») a été réévalué par l'Afssaps en 2011. Ayant été jugé négatif, ces médicaments ont été retirés du marché, en octobre 2011 (Noctran®) et en janvier 2012 (Mépronizine®).

Conclusion

Les BZD représentent le premier traitement des troubles du sommeil et des états anxieux du fait de leur facilité d'action et de leur sécurité d'emploi. Il faut éviter deux aptitudes :

- Prescrire les BZD de façon erronée et trop fréquente.
- Ou priver les patients d'un médicament dont ils pourraient tirer un avantage certains.