

Neuropharmacologie:

2. Anxiolytiques – sédatifs - hypnotiques

Paul M. Tulkens, Dr Med. Lic. Sc. Biomed., Agr. Ens. Sup.

Faculté de pharmacie et sciences biomédicales
Faculté de médecine et de médecine dentaire
Université catholique de Louvain
Bruxelles, Belgique



Université d'Abomey-Calavi
Cotonou, Bénin



Ces diapositives sont reprises du cours donné à l'Université catholique de Louvain par le Prof. E. Hermans

Les anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques



Anxiété pathologique

Exagération sans motif réel des réactions émotionnelles et somatiques de peur/appréhension qui se développent d'ordinaire face à une menace.

Ces réactions affectent alors la vie (affective, professionnelle,...)
de l'individu et son entourage.

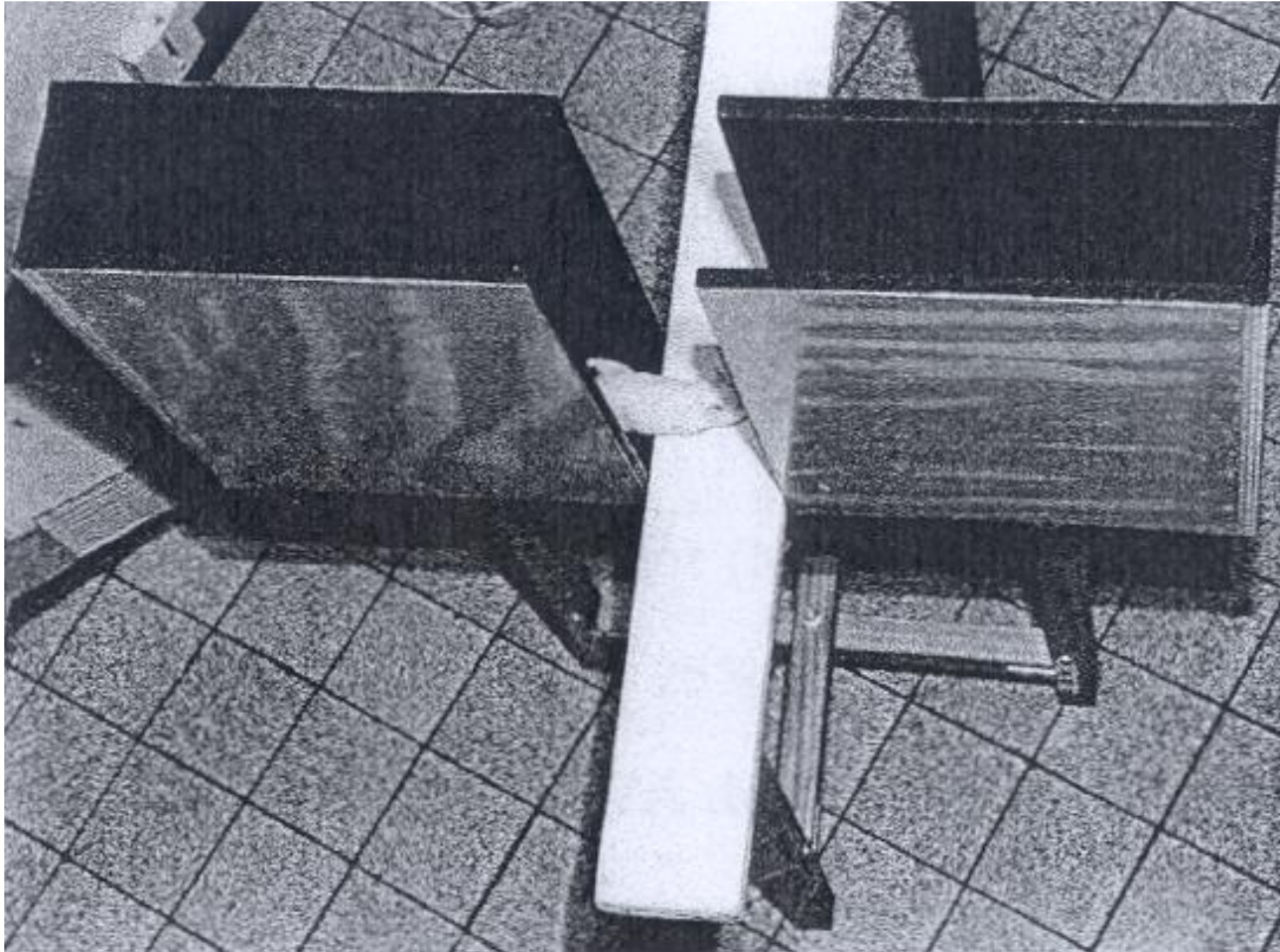
Manifestations de l'anxiété :

- Plaintes verbales.
- Le patient indique qu'il est impatience, nerveux, énervé.
- Effets somatiques et autonomes. Agitation, tachycardie, transpiration, troubles gastro-intestinaux.
- Effets sociaux. Perturbations de l'activité quotidienne et des relations.

Causes secondaires de l'anxiété :

- Secondaires à une affection respiratoire, endocrinienne, cardiovasculaire, métabolique, neurologique
- Secondaires à des traitements pharmacologiques : sympathomimétiques, anticholinergiques, antihistaminiques, dopaminergiques,
- Secondaire à l'arrêt d'un traitement pharmacologique : benzodiazépine, barbiturique, narcotique, autre sédatif (alcool...)

Évaluation des propriétés anxiolytiques



*Expérimentation chez l'animal : « elevated cross-maze »
L'animal redoute l'environnement ouvert. Après administration d'anxiolytiques, le temps d'exploration passé dans cet environnement ouvert augmente.*

Anxiété pathologique

Exagération sans motif réel des réactions émotionnelles et somatiques de peur/appréhension qui se développent d'ordinaire face à une menace.

Ces réactions affectent alors la vie (affective, professionnelle,...) de l'individu et son entourage.

Trouble anxieux généralisé : symptômes présents de manière continue pendant une période prolongée (voir critères DSM-IV)

Phobies anxieuses : Crainte exagérée

exemple : phobie sociale (crainte d'être gêné en public)

exemple : anorexie mentale (crainte de prendre du poids)

exemple : hypocondrie (crainte d'avoir une maladie)

Troubles Paniques: Symptômes aigus de peur, crainte d'être pris de panique

Comportement obsessionnel et compulsif : idées répétitives (obsessions; exemple crainte d'être contaminé) et comportements répétitifs (compulsions)

Stress post-traumatique

Critères diagnostiques de l'anxiété généralisée (DSM-IV) (extraits)

A. Anxiété et soucis excessifs survenant la plupart du temps durant au moins six mois

B. La personne éprouve des difficultés à contrôler cette préoccupation

C. L'anxiété et les soucis sont associés à au moins trois des symptômes suivants :

- agitation ou sensation d'être survolté ou à bout
- fatigabilité
- difficultés de concentration ou trous de mémoire
- irritabilité
- tension musculaire
- perturbation du sommeil

D. Se distingue des autres types de troubles anxieux (voir suite)

E. L'anxiété et les soucis entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel...

F. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale

Anxiété pathologique

Exagération sans motif réel des réactions émotionnelles et somatiques de peur/appréhension qui se développent d'ordinaire face à une menace.

Ces réactions affectent alors la vie (affective, professionnelle,...) de l'individu et son entourage.

Trouble anxieux généralisé : symptômes présents de manière continue pendant une période prolongée (voir critères DSM-IV)

Phobies anxieuses : Crainte exagérée

exemple : phobie sociale (crainte d'être gêné en public)

exemple : anorexie mentale (crainte de prendre du poids)

exemple : hypocondrie (crainte d'avoir une maladie)

Troubles Paniques: Symptômes aigus de peur, crainte d'être pris de panique

Comportement obsessionnel et compulsif : idées répétitives (obsessions; exemple crainte d'être contaminé) et comportements répétitifs (compulsions)

Stress post-traumatique

Troubles du sommeil :

- Troubles de l'endormissement (latence prolongée du premier sommeil)
- Troubles du maintien de l'état de sommeil (interruptions fréquentes ou trop longues du sommeil par des états d'éveil)
- Réveils précoces

Classification des insomnies :

- Primaires : trouble physiopathologique du sommeil
- Secondaires :
 - à un trouble psychiatrique (anxiété...)
 - à un traitement ou abus d'une substance
 - à un état médical, une douleur, un trouble respiratoire
 - à un non-respect du rythme circadien (voyage)

Relation entre anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques

EVEIL

Soulagement de l'anxiété

SEDATION

(Étourdissement, diminution temps de réaction)

HYPNOSE

Confusion, Delirium, Ataxie

ANESTHESIE chirurgicale

Dépression respiratoire et
dépression des centres vasomoteurs
du tronc cérébral (COMA)

MORT

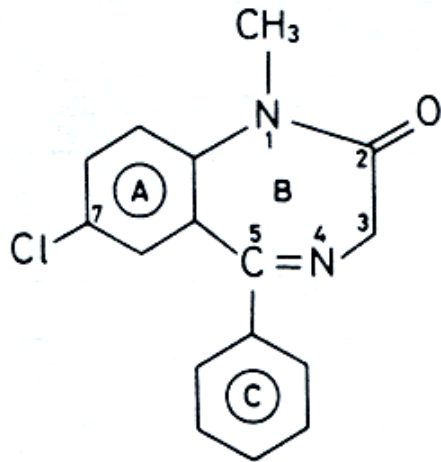
*L'effet anxiolytique, sédatif
ou hypnotique dépend dès
lors de la puissance du
composé et de la dose*

Les substances sédatives au cours de l'histoire :

- opiacés, atropine, scopolamine
- éthanol
- sels de brome
- barbituriques
- pipéridine-diones, gluthétimide, méthylpyrone
- Antihistaminiques (**diphenhydramine**)
- hydrate de chloral
- méprobamate
- **benzodiazépines**
- ligands **non-benzodiazépines** des récepteurs des benzodiazépines

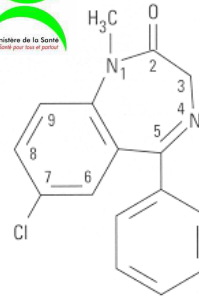
Structure des benzodiazépines

1,4 benzodiazépine

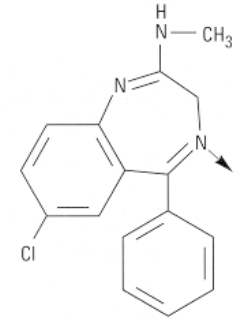


A = cycle benzène

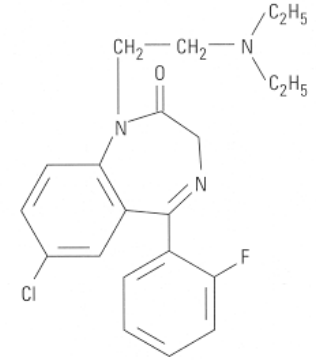
B = cycle 1,4 diazépine



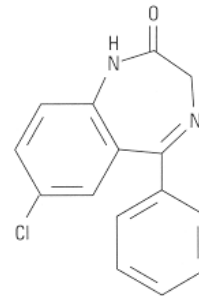
Diazépam



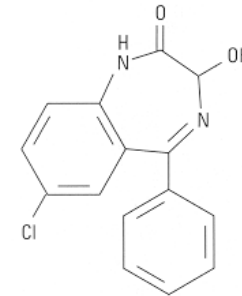
Chlordiazépoxyde



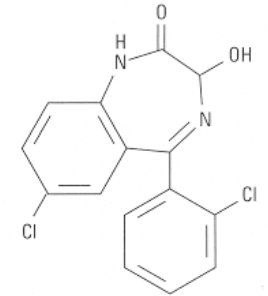
Flurazépam



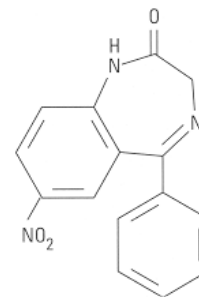
Desméthyldiazépam



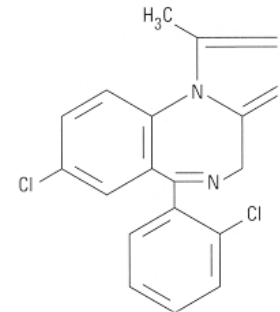
Oxazépam



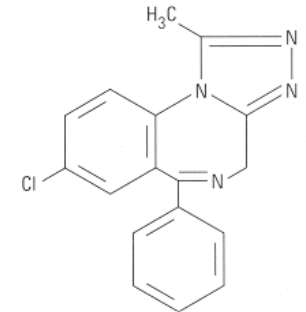
Lorazépam



Nitrazépam



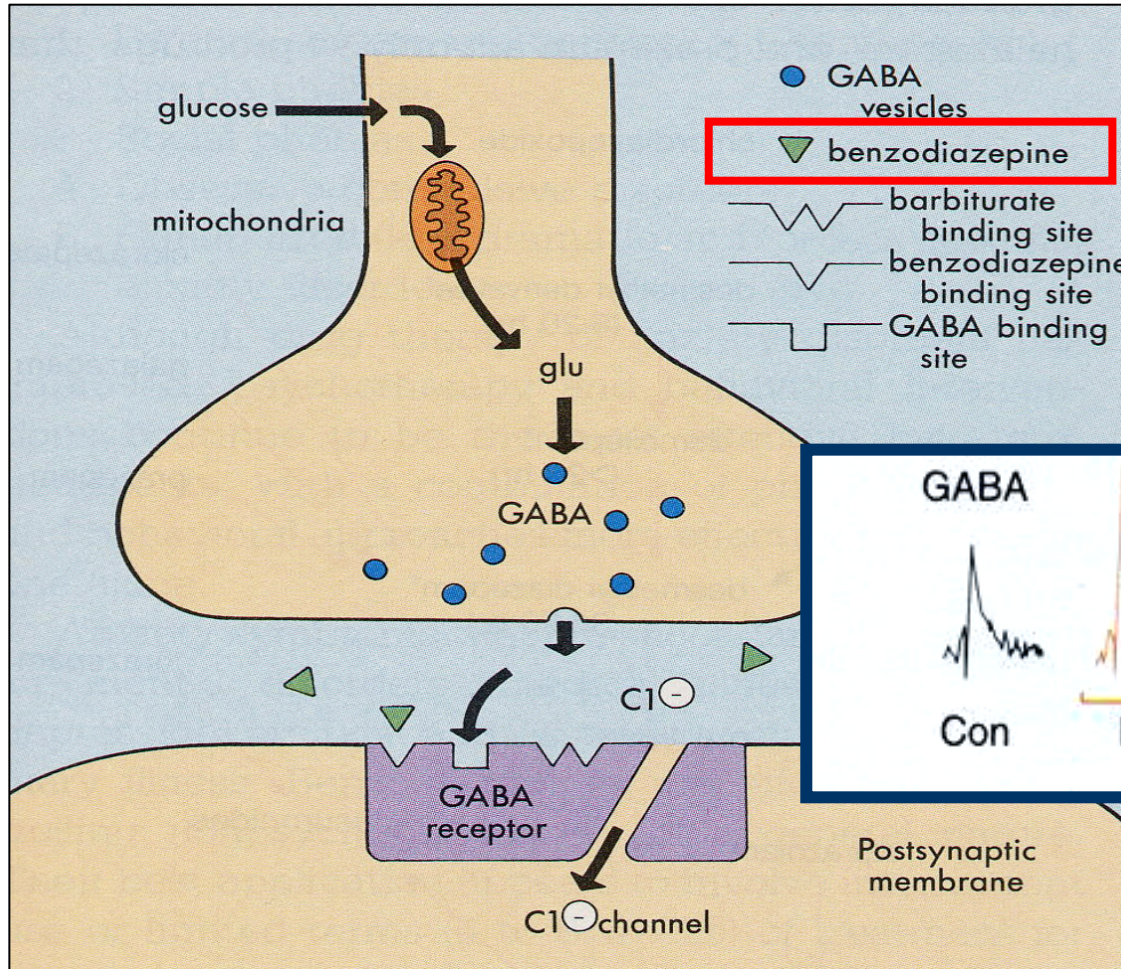
Triazolam



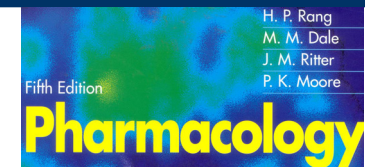
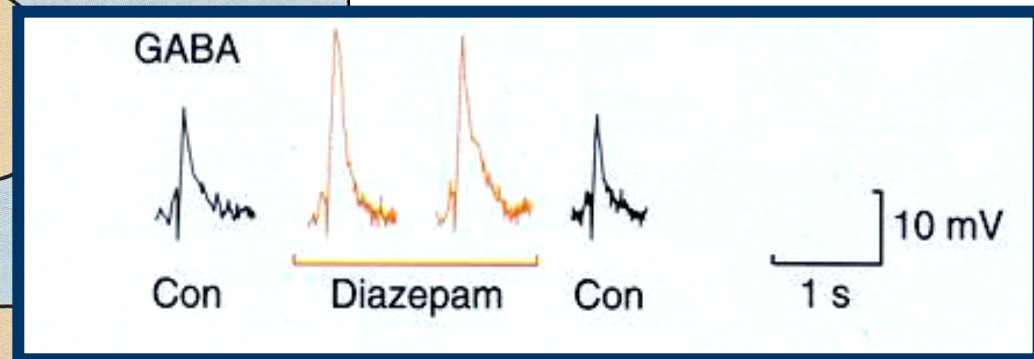
Alprazolam

Benzodiazépines : Mécanisme d'action

- Les benzodiazépines se lient au récepteur GABA-A



Réc GABA-A = canal ionique
Réc GABA-B = métabotrope



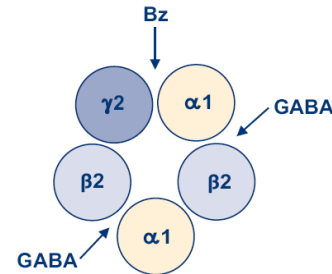
Benzodiazépines : Mécanisme d'action

• Les benzodiazépines se lient au récepteur GABA-A

Rappel : Ce récepteur est un complexe multiprotéique établissant un canal Cl⁻ de la membrane neuronale. L'ouverture du canal est induite par le GABA, et conduit à une hyperpolarisation cellulaire.

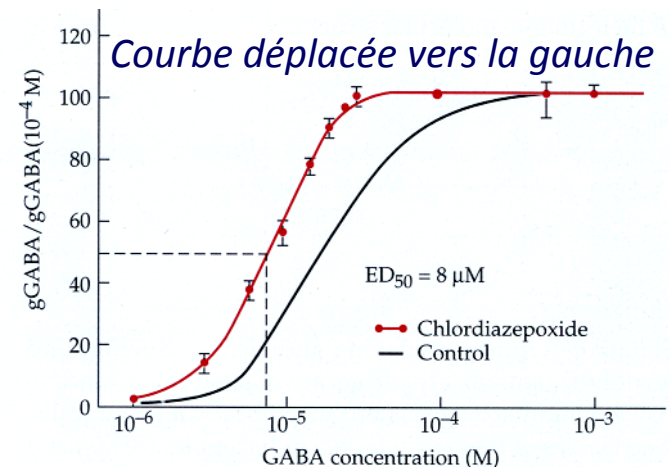
Note : il existe une multitude de récepteurs GABA-A. 3 assemblages prédominant :

- $\alpha 1\beta 2\gamma 2$
- $\alpha 2\beta 3\gamma 2$
- $\alpha 3\beta 3\gamma 2$



• Les benzodiazépines favorisent l'action du GABA

La fixation des benzodiazépines sur un site allostérique du récepteur augmente la puissance du GABA (mais pas son efficacité maximale)

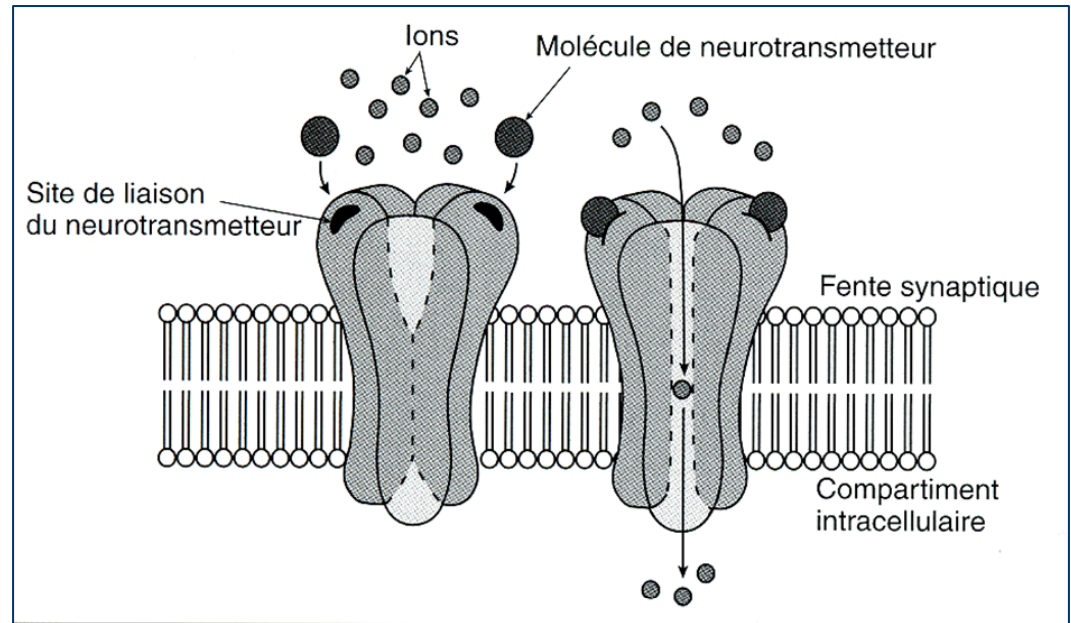


Les benzodiazépines potentialisent l'action du GABA sur les récepteurs GABA-A en augmentant la probabilité d'ouverture du canal en réponse au GABA et en augmentant l'affinité du GABA pour son récepteur

Les récepteurs aux benzodiazépines sont constitués de l'assemblage de diverses sous unités ($\alpha\beta\gamma$).

Selon la présence ou pas de certaines sous-unités (en particulier α_1 ou α_2), la sensibilité aux benzodiazépines peut varier.

La sous-unité α_2 semble impliquée dans les effets anxiolytiques. α_1 dans les effets sédatifs.

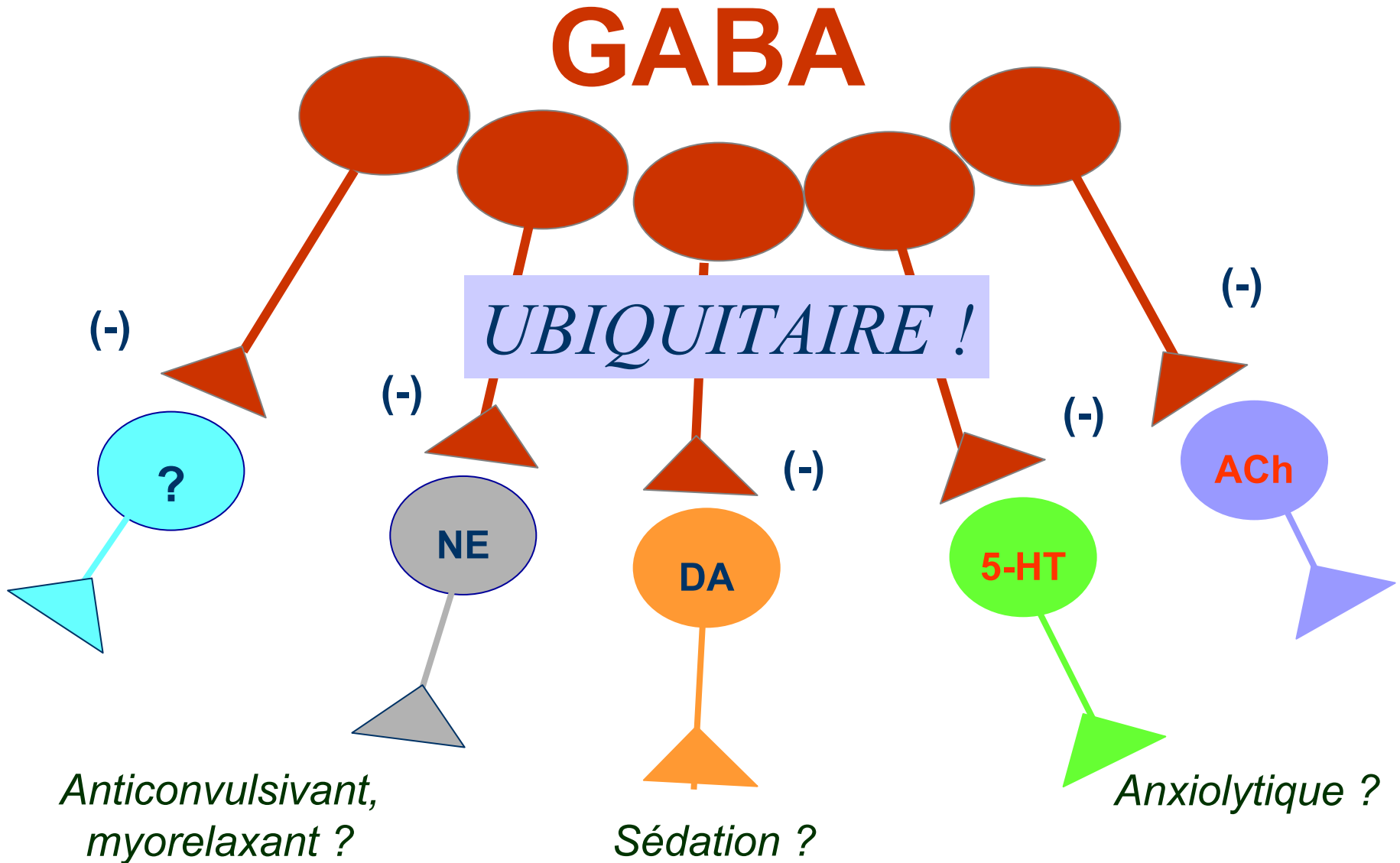


Le diazépam (VALIUM) est anxiolytique

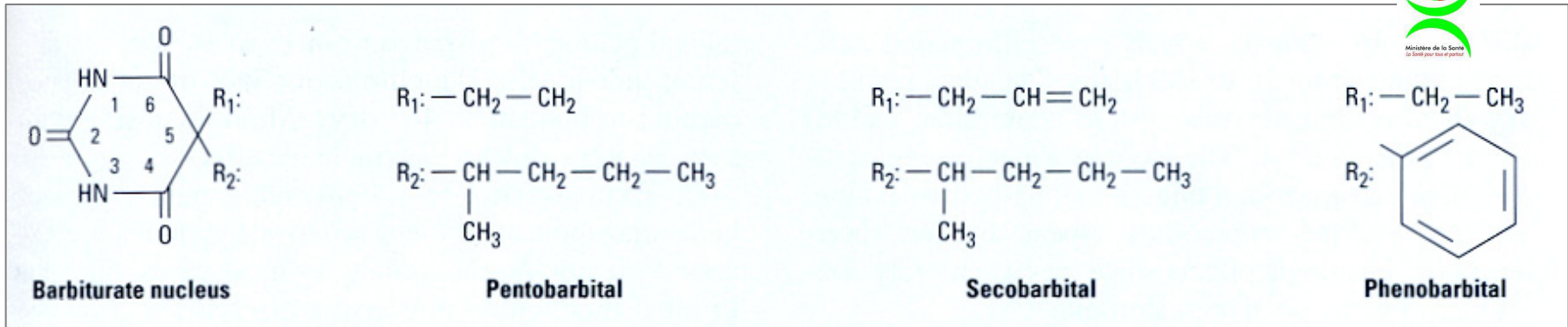
Chez l'animal transgénique où la sous unité α_2 est éliminée, le valium n'a plus son effet anxiolytique.

De futurs composés actifs sur α_2 et pas sur α_1 pourraient constituer de bons anxiolytiques dénués d'effets sédatifs.

Activité inhibitrice du GABA dans le SNC



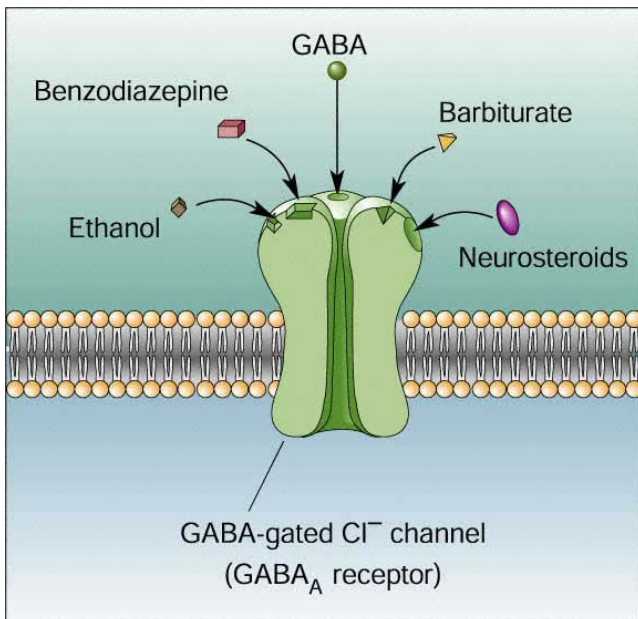
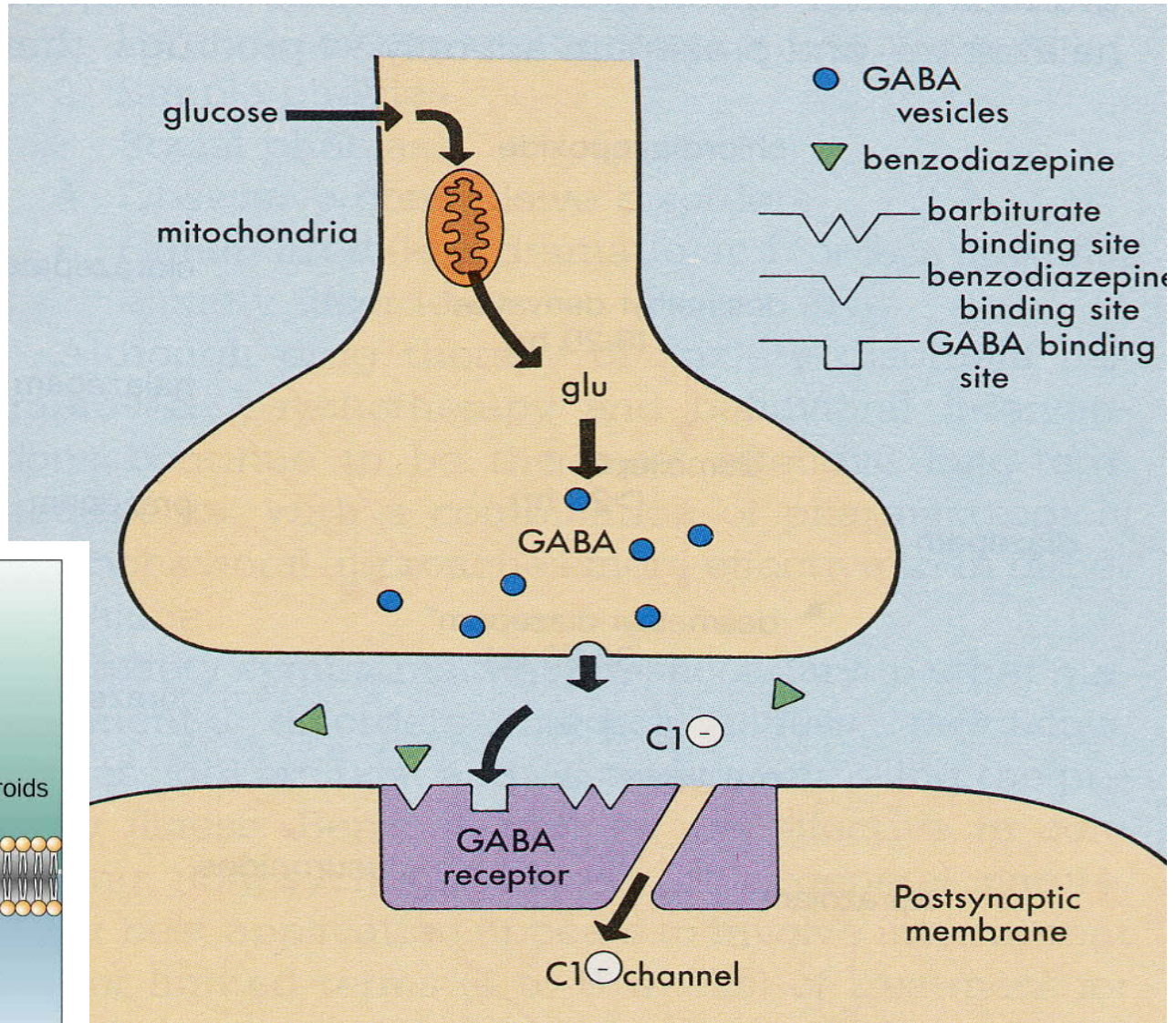
Les barbituriques... (prudence)



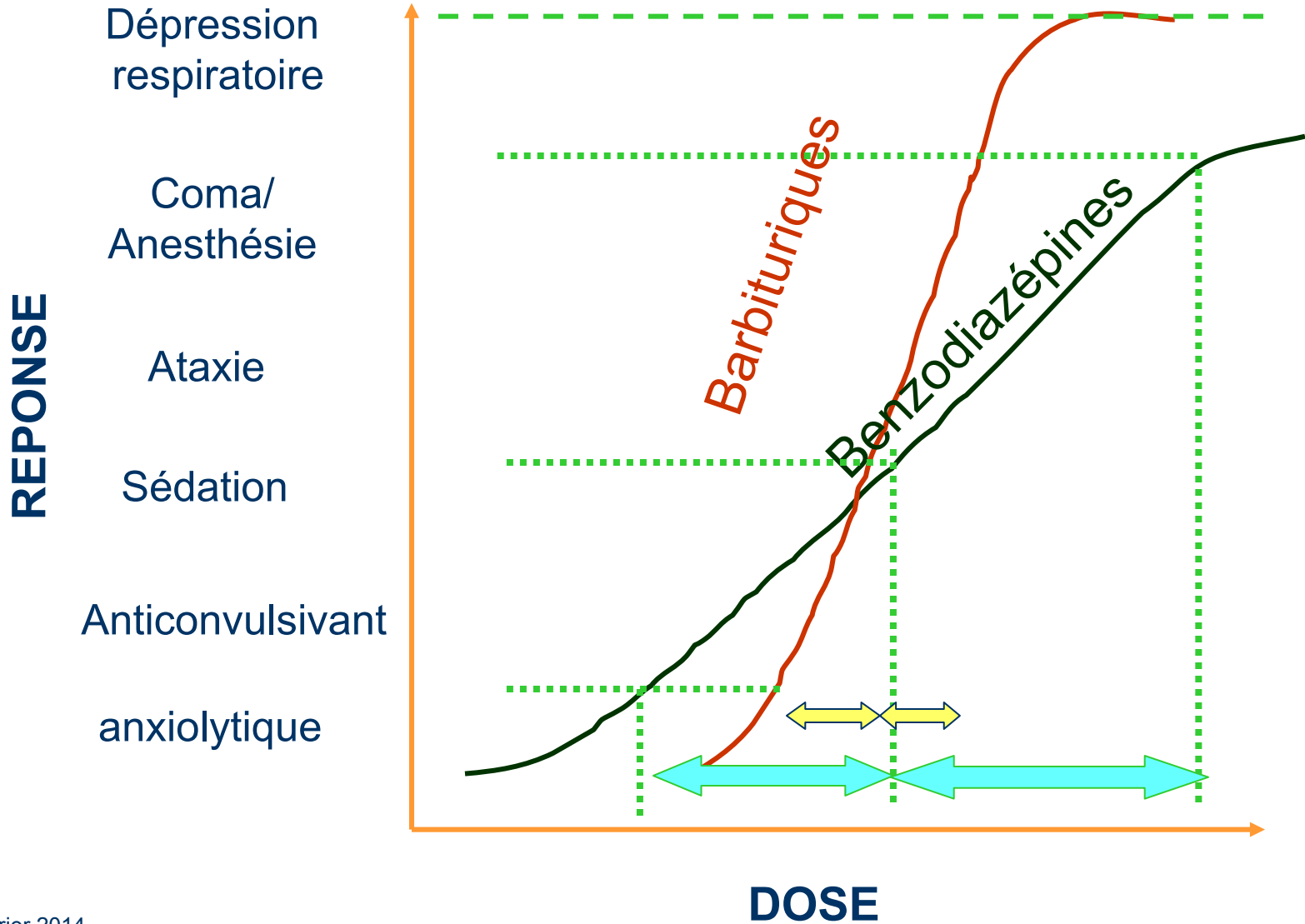
- Possèdent également un site de fixation sur le récepteur GABA-A (site différent de celui des benzodiazépines; non-compétition benzodiazépines-barbituriques)
- Facilitent (aussi) l'action du GABA sur son récepteur, mais en augmentant la durée d'ouverture du canal induite par le GABA.
- A haute concentration, les barbituriques miment l'effet du GABA et ouvrent le canal.

La synapse GABAergique

Site GABA
≠
site benzodiazépine
≠
site barbiturique
≠
site ethanol



Sécurité d'utilisation des barbituriques et benzodiazépines



Actions des benzodiazépines et usages cliniques:

Effet anxiolytique

➔ *Usage dans l'anxiété aiguë (pas adéquat dans chronique).*

Effet hypnotique et sédatif

➔ *Usage dans les troubles du sommeil pour des traitements courts. Aussi pour sédation ponctuelle (ex : petite chirurgie).*

Effet anticonvulsivant

➔ *Usage dans le traitement de l'épilepsie (diazépam injecté ds état de mal épileptique).*

Effet myorelaxant (central)

➔ *Usage dans le traitement des spasmes musculaires.*

Effet amnésiant (amnésie antérograde)

➔ *Usage dans les chirurgies mineures.*

Différence de propriétés entre les multiples benzodiazépines :

1. Puissance :

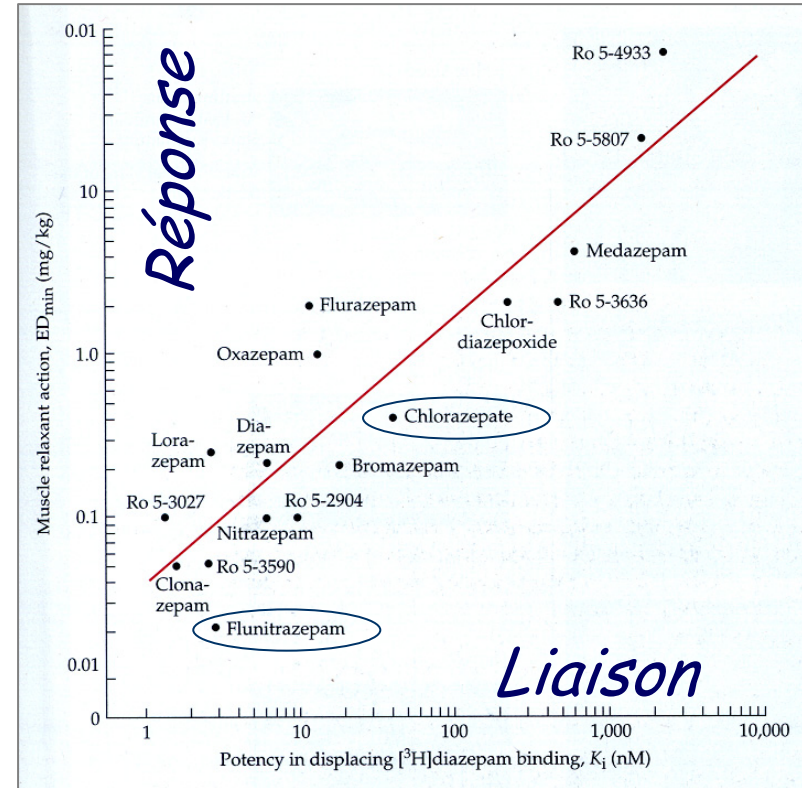
affecte **l'intensité** de l'effet liée à leur affinité respective pour le récepteur GABA-A

se traduit par des posologies différentes
ex : dose Flunitrazépam < chlorazépate

2. Pharmacocinétique :

affecte le **délai, la durée et l'intensité** de l'effet et **même l'indication!**

- Vitesse de résorption
- Distribution, accessibilité SNC, liaison protéines plasmatiques
- Métabolisme (en métabolites éventuellement actifs !!!)
- Excrétion



Remarque : VARIABILITES INDIVIDUELLES. TOUJOURS COMMENCER DOSES FAIBLES ET AUGMENTER ENSUITE

Équivalences du diazépam 10 mg (valeurs en mg).

alprazolam	0,5 - 1	loflazépate d'éthyle	1 - 3
bromazépam	4,5 - 9	loprazolam	0,5 - 2
brotizolam	0,25 - 0,5	lorazépam	2 - 8
clobazam	10 - 30	lormétazépam	1 - 2
clonazépam	2	midazolam *	7,5 - 15
clorazépate	10- 30	nitrazépam	5 - 10
clotiazépam	5 - 10	nordazépam	2,5 - 10
cloxazolam	1 - 2	oxazépam	15 - 100
flunitrazépam	0,5 - 2	prazépam	30 - 60
flurazépam	15 - 60	témazépam	15 - 60
kétazolam	15 - 75	tétrazépam	25 - 100
		triazolam	0,25 - 0,5

* **Midazolam (i.v.)** : anesthésie, endoscopies...

Répertoire commenté des médicaments 2003, CBIP

Benzodiazépines : pharmacocinétique (1)

• **Résorption :**

Les benzodiazépines sont résorbées par voie orale, en milieu alcalin, à partir du duodénum, de façon plus ou moins rapide selon les produits. (note : aussi en i.v.)

Rapide : **Triazolam, midazolam** : pic plasmatique atteint en 1 heure

Diazépam : rapide (pic : 1-2 heures)

Clorazépate : Prodrogue convertie en desméthildiazépam par hydrolyse acide dans l'estomac

Lente : **Oxazépam, lorazépam et témazépam**

• **Distribution :**

Liaison protéines plasmatiques souvent importante (60 à 95%)

affecte la durée d'action en diminuant l'excrétion

mais ne semble pas entrer en compétition avec d'autres médicaments

Passage de la barrière hémato-encéphalique variable selon lipophilicité

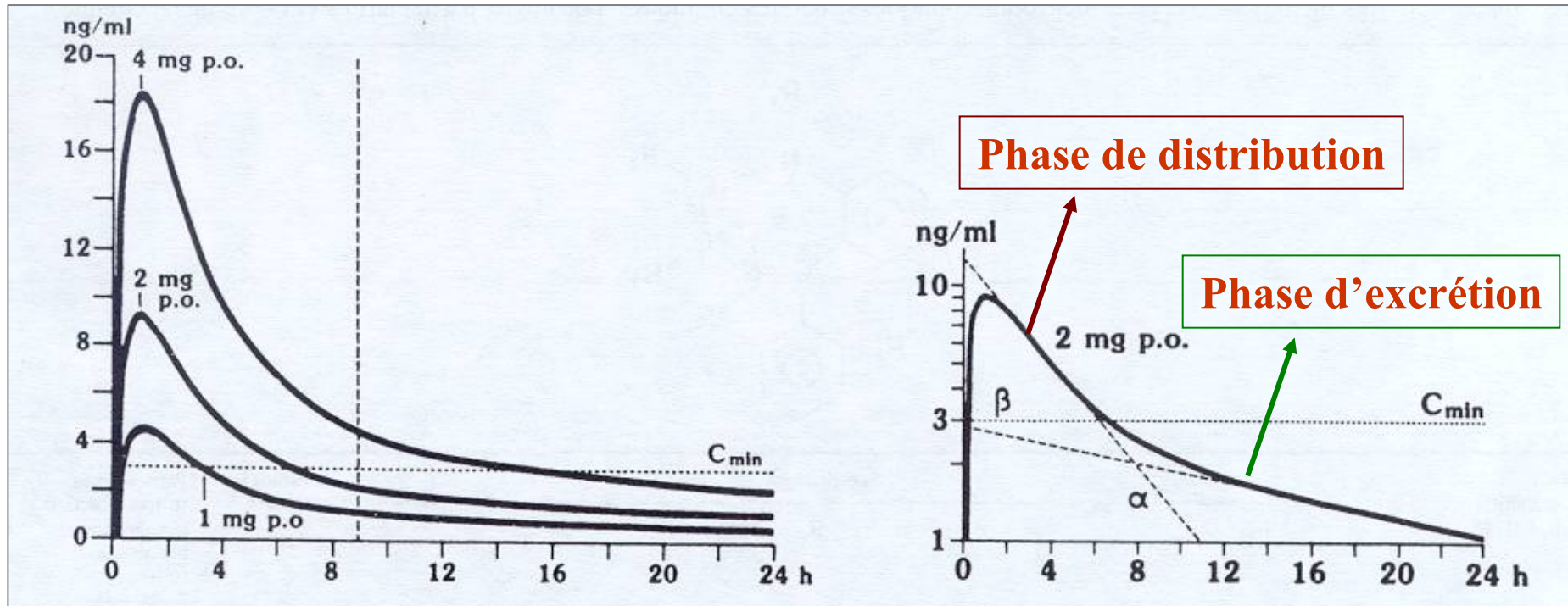
affecte l'accessibilité au site d'action pharmacologique

Diazépam et triazolam : très liposolubles, action rapide

Chlordiazépoxyde et lorazépam : moyennement liposoluble, activité plus tardive

Diffusion importante à travers la barrière placentaire.

Distribution et excrétion du flunitrazépam en prise unique



Dans le cas des benzodiazépines, la distribution tissulaire (y compris la fixation aux protéines plasmatiques) est un facteur déterminant de la durée d'action (parfois plus important que la vitesse d'élimination). En effet, la simple distribution tissulaire suffit à ramener la concentration plasmatique sous la concentration thérapeutique minimale.

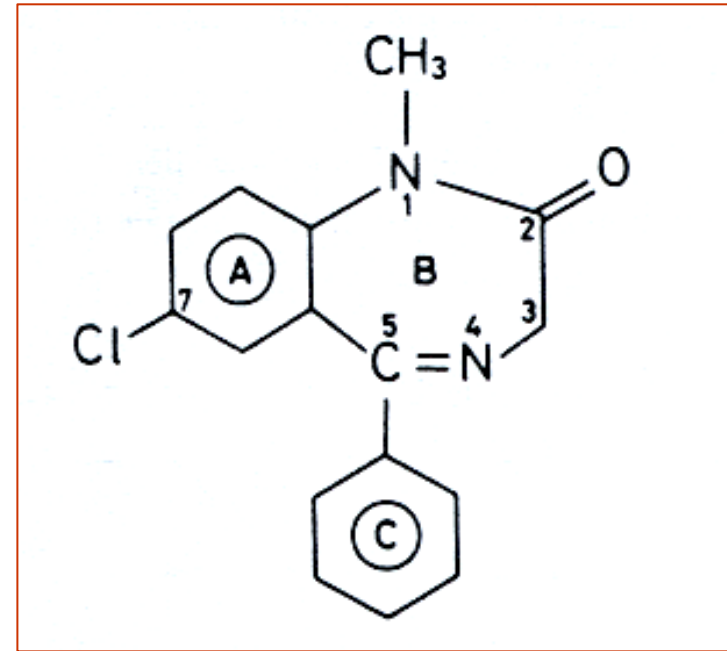
Illustration : cas du Flunitrazépam. Ceci est valable pour une prise unique. En cas d'administrations répétées, à la fois la distribution et l'élimination jouent un rôle.

Benzodiazépines : pharmacocinétique (2)

• Métabolisme :

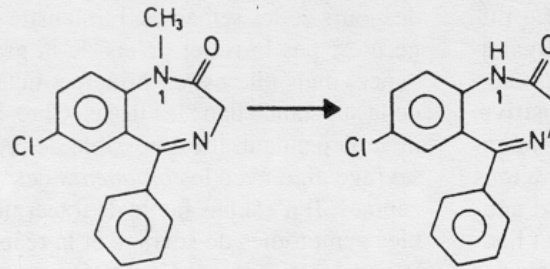
Réactions de phase I :

- Déalkylation du cycle diazépine, hydroxylation, réduction du NO₂
- Les métabolites de ces réactions restent la plupart du temps actifs. Mais leur distribution tissulaire et leur cinétique d'excrétion sont changées

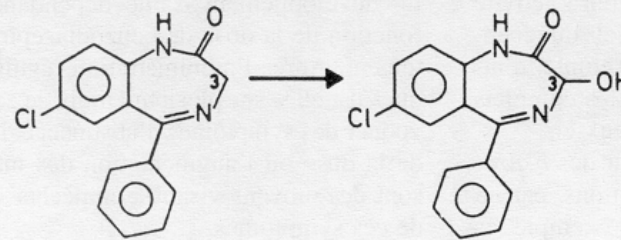


Métabolisme des benzodiazépines (exemples de réactions de phase I)

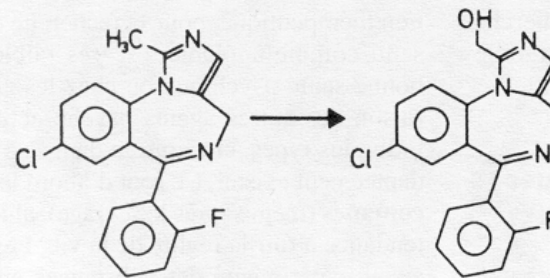
déalkylation du cycle diazépine →



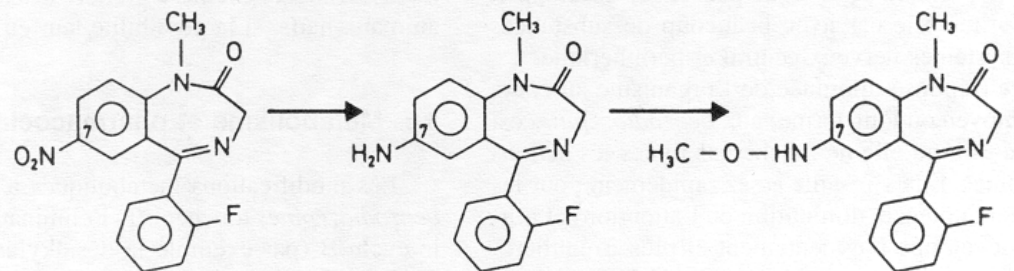
hydroxylation →



hydroxylation →

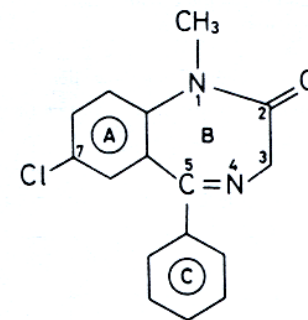


réduction du NO₂ →



Benzodiazépines : pharmacocinétique (2)

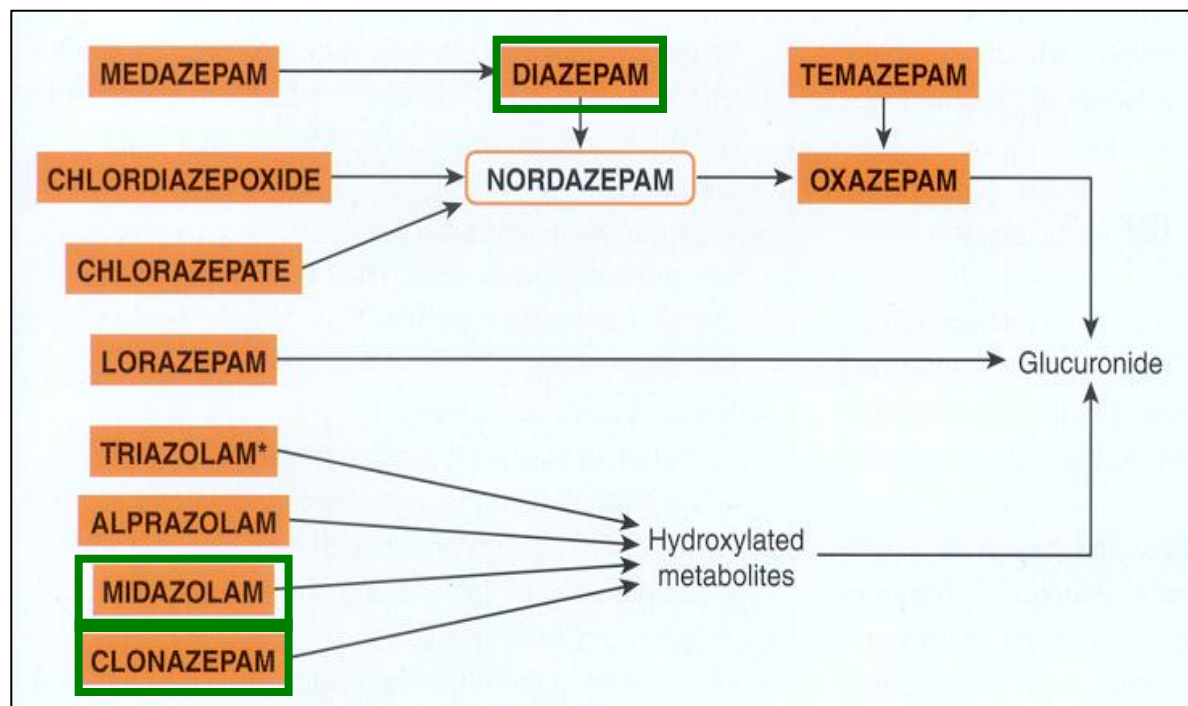
• Métabolisme :



Réactions de phase II :

- glucuroconjugaison, augmentation de l'hydrosolubilité et perte d'activité

Métabolisme des benzodiazépines
En surligné, substances actives



Benzodiazépines : pharmacocinétique (3)

• **Élimination :**

- Les benzodiazépines sont excrétées dans les urines sous forme de dérivés hydrosolubles et conjugués
- Les réactions de phase I affectent les vitesses d'élimination. Exemple : le Flurazépam, utilisé comme hypnotique (rapide) est métabolisé en dérivés divers présentant des demi-vies d'élimination de 40 à 100 heures .
- L'insuffisance rénale légère ou moyenne a peu d'influence sur l'excrétion.

Benzodiazépine	Pic sanguin (heures)	Demi-vie (heures)
Alprazolam	1-2	12-15
Chlordiazépoxyde	2-4	15-40
Clorazépoxyde	1-2	50-100
Diazépam	1-2	20-80
Flurazépam	1-2	40-100
Lorazépam	1-6	10-20
Oxazépam	2-4	10-20
Triazolam	1	2-3

Barbituriques : pharmacocinétique

- Résorption : administration orale : résorption très rapide
- Distribution : accès au SNC dépend de la lipophilicité.
Note : les **thiobarbituriques** montrent une très haute lipophilicité. Ils pénètrent rapidement dans SNC et ont donc un effet rapide. Ensuite, ils se redistribuent rapidement dans les tissus périphériques (dont le tissu adipeux), faisant ainsi chuter la concentration. La durée d'action est donc brève. **Le thiopental** est utilisé en anesthésiologie (inducteur de narcose).
- Métabolisme : oxydation au niveau des substituants (métabolites inactifs) suivie de glucuroconjugaison.
- Élimination : urinaire après métabolisme
Note : **le phénobarbital** est peu métabolisé et est éliminé lentement tel quel dans les urines. Demi-vie : 4-5 jours. Usage : antiépileptique

Benzodiazépines : Effets indésirables

Concentrations thérapeutiques

- **Sédation**, dépression de l'activité du SNC, aggravée en combinaison avec l'alcool
- **Désinhibition comportementale**
Irritabilité, excitation, agressivité (<1%)
- **Inhibition psychomotrice et cognitive**
 - troubles de la coordination, de l'attention (conduite, manipulation de machines)
 - altération des perceptions visuelles (inconsciente)
 - ataxie, confusion

Utilisés seules, les benzodiazépines présentent peu d'effets indésirables par rapport aux autres psychotropes

Toxicité

- Surdosage : **décès exceptionnel** sans autres médicament
- Dépression de l'activité du SNC et dépression respiratoire sévère si combinées à l'alcool, aux barbituriques, aux narcotiques, aux antidépresseurs tricycliques

Benzodiazépines : Tolérance, dépendance, sevrage

Tolérance : diminution de la réponse à une substance après administration répétée

- métabolique : induction des systèmes de métabolisme de la substance
(important dans le cas des barbituriques)
- pharmacodynamique : modification de la sensibilité au niveau de l'organe cible
(dans le cas des benzodiazépines, par **down-régulation des récepteurs aux benzodiazépines**)

note : les benzodiazépines montrent une tolérance partielle : se développe vite pour les effets sédatifs et quasi absente pour les effets anxiolytique et hypnotiques

Dépendance : état psychologique et/ou physiologique (dépendance physique) nécessitant la répétition de l'administration d'une substance pour éviter l'apparition de symptômes d'abstinence (sevrage)

- Dans le cas des anxiolytiques/sédatifs/hypnotiques : augmentation de l'anxiété, insomnie, excitabilité (jusqu'à convulsions)
- L'importance des symptômes varie selon la nature de l'hypnotique utilisé (demi-vie, etc...), de la dose et de la durée du traitement précédant le sevrage

note : les benzodiazépines avec demi-vie courte sont plus susceptibles de causer des troubles de sevrage. Ex: le triazolam utilisé comme hypnotique (demi-vie de 4 h) peut causer de l'anxiété diurne (même de l'agressivité -rebond!).

Sevrage des benzodiazépines

- **Sévère si arrêt brutal** de l'administration (ou si administration d'un antagoniste des récepteur benzodiazépines, flumazénil)
- Peut apparaître immédiatement (avec les composés à demi-vie courte) OU ultérieurement (jusqu'à 3 semaines !) (avec les composés à demi-vie longue)
- **Symptômes :**
 - dysfonctions neurovégétatives : troubles G-I, hypertension, tachycardie
 - céphalées, étourdissement,
 - insomnie, irritabilité, anxiété
 - troubles des perceptions sensorielles, hallucinations, mouvements anormaux
 - convulsions
- **Traitement :** administration de benzodiazépines à demi-vie longue
- **Prévention :** arrêt progressif du traitement (1/8 par 15 jours!), utilisation de benzodiazépines à demi-vie longue

Barbituriques versus Benzodiazépines

Mécanisme pharmacologique essentiellement identique :
potentialisation de l'effet inhibiteur des systèmes GABAergiques

Mais

- Aux doses élevées, les barbituriques activent le récepteur GABA-A en l'absence de GABA. Risque important d'intoxication par dépression des centres respiratoires, coma, mort. Pas d'antidote spécifique.
- La fenêtre thérapeutique des barbituriques très étroite.
- Le métabolisme hépatique des barbituriques est en compétition avec de nombreux autres médicaments et composés endogènes.
- Les barbituriques sont des inducteurs du métabolisme hépatique.
- Les barbituriques (comme les benzodiazépines) conduisent à des états de tolérance et de dépendance .

Les barbituriques n'ont plus leur place dans le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil. Seuls le phénobarbital est encore utilisé comme antiépileptique et le thiopental (thiobarbiturique) est utilisé en anesthésiologie.

Toxicité des anxiolytiques

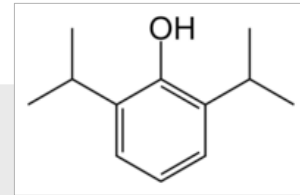
- **Jimi Hendrix** : alcool + comprimés de Vesperax (association de secobarbital, brallobarbital & Hydroxyzine, antihistamine)
- **Marilyn Monroe** : Seconal
- **Elvis Presley** : mélange de méthaqualone, morphine, codeine & plusieurs barbituriques
- **Michael Jackson** : propofol
- **Amy Winehouse** : héroïne, ecstasy, cocaïne, kétamine et alcool
- **Whitney Houston**: cocaine + ?



Note sur les Anesthésiques injectables

La plupart des anesthésiques centraux sont des gaz (usage hosp).
Exemple : sévoflurane.

Quelques autres sont injectables :



Propofol :

- activation des récepteurs GABA_A (sous unité **beta**₃) = analgésie
- activation des récepteurs GABA_A (sous unité **beta**₂) = effet sédatif

Le midazolam : benzodiazépine uniq en injectable est utilisé pour l'anesthésie et de la sédation palliative

La kétamine : antagoniste des récepteur NMDA du glutamate.
Efficace, mais hallucinations (et abus/toxicomanie)

Autres médicaments avec usage anxiolytique/hypnotique:

!! Attention à la toxicité en cas d'associations !!
Certains autres psychotropes sont très sédatifs, ex : quétiapine

Antidépresseurs utilisés comme anxiolytiques (& T.O.C.)
Fluoxétine, Paroxétine, Sertraline

Antihistaminiques : **Prométhazine** & Diphenhydramine

Mélatonine (jet-lag), ou insomnie chez patient âgé

Remarque : l'hypersomnie – Narcolepsie

*Intérêt des stimulants centraux :
modafinil, méthylphénidate et fénétylline*

Les agonistes α_2 adrénergiques dans le traitement de l'anxiété :

- Une hyperactivité des **neurones noradrénergiques** (Locus coeruleus) serait responsable de l'anxiété ainsi que des symptômes du système nerveux autonome qui y sont associés.
- Un agoniste des autorécepteurs adrénergiques (récepteurs adrénergiques α_2) tel la **clonidine** permet une inhibition de la libération de NA, et réduit ainsi les symptômes (effet sur le rétro-contrôle présynaptique).
- Utilisé dans le traitement de troubles paniques
- Usage aussi dans le traitement de l'anxiété associée au **sevrage** à la nicotine ou aux opiacés
- Attention : clonidine = antihypertenseur. L'arrêt brutal après traitement prolongé peut déclencher des crises hypertensives sévères
- Alternativement, on bloquera les effets adrénergiques directs avec un antagoniste des récepteurs β -adrénergiques (habituellement : **propranolol**)

Thérapie des troubles du sommeil

- Rechercher **la cause** : hygiène du sommeil, maladie organique (ex : respiratoire), troubles nerveux (ex : dépressions)... ... et la traiter!
- Évaluer **la nature** du trouble du sommeil (endormissement, réveil nocturne etc...).
- 1er choix (et quasi exclusif) : les benzodiazépines hypnotiques ou hypnotiques/anxiolytiques.
- Dans le traitement des troubles du sommeil, l'usage rationnel n'est justifié que pour des périodes courtes (3 semaines). Sinon, tolérance, dépendance, rebond...



Note : la sécurité d'usage des benzodiazépines n'en fait pas une thérapeutique banale : Ne pas oublier les effets secondaires (amnésie, tolérance/dépendance, troubles de la vigilance).

