

LES ANXIOLYTIQUES

L'ANXIETE

C'est un état émotionnel associant la peur et l'angoisse, se traduisant par des symptômes psychiques et physiques. Il s'agit d'une composante normale de la psychologie humaine. Elle devient pathologique quand elle entraîne une désorganisation du fonctionnement intellectuel.

Il existe différents types des troubles anxieux : Anxiété généralisée, post-traumatique, sociale, trouble obsessionnel compulsif (TOC), spécifique, panique.

LES ANXIOLYTIQUES : tranquillisants mineurs

Médicaments psychotropes (psycholeptiques et thymoleptiques) qui réduisent l'anxiété dans ses manifestations psychiques et physiques (diminuent l'activité mentale). Ils regroupent de nombreuses substances :

1. Les benzodiazépines (BZD) : les plus utilisées
2. Les BZD like (ou apparentées aux BZD)
3. Les carbamates : retirés du marché
4. Les antihistaminiques
5. Autres : antidépresseurs, bêtabloquants, neuroleptiques, buspirone (agoniste sérotoninergique)

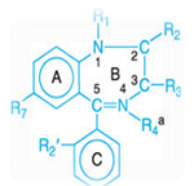
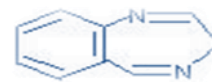
LES BENZODIAZÉPINES

Étymologie

BENZO : adjonction d'un cycle benzénique à la diazépine

AZÉPINE : hétérocycle dont les atomes de « C » → « N ».

DI : 2 atomes de carbone « C » remplacés par « N ».



- La structure des BZD comprend en général un cycle benzénique supplémentaire : cycle C
- Selon la nature et le nombre des substituants, on a plusieurs molécules de BZD.
- Les atomes d'azote peuvent se situer en position 1,4 1,5 ou 3,4

Relation structure activité

Cycle A	Cycle B	Cycle C
<p>L'activité ↑ avec l'électronégativité du substituant sur R7 (N₂O=CF₃>Br>Cl>F>H).</p> <p>▪ Nitrosés : sont hypnotiques (<i>flunitrazépam</i>) ou antiépileptiques (<i>clonazépam</i>).</p> <p>➤ Halogénés sont anxiolytiques</p>	<p>▪ R1 (-CH₃) : ↑ l'activité.</p> <p>▪ R3 (-COOH):prodrogue</p>	<p>▪ Groupement actif en lui même.</p> <p>▪ Sa suppression induit une perte d'activité (<i>Flumazénil</i>).</p> <p>▪ Sa substitution par un halogène augmente l'activité (F>Cl>H).</p>

Propriétés physico-chimiques

- Bases faibles.
- Liposolubles surtout les hypnotiques (chloroforme, éther); solubles dans l'éthanol
- La double liaison 4-5 et le doublet de l'azote en 1 sont responsables d'une conjugaison
- Le clorazépate (TRANXENE®) donne des sels hydrosolubles (R3= COOH)

Pharmacocinétique

Absorption

- Orale : rapide et complète (en 30 min à 6h)
- IM : irrégulière, moins complète et plus lente
- Rectale : satisfaisante dans les convulsions de l'enfant

Distribution

- Lipophiles : bonne fixation tissulaire, traversent la BHE et la barrière placentaire
- La fixation aux protéines plasmatiques 75 à 95%.

Métabolisme

- Essentiellement hépatique.
- Réactions : phase I suivie de glucuroconjugaison
- Principal métabolite de nombreuses BZD : Le N-desméthyldiazépam (**Nordiazépam**)
T/2 = 65 heures lui-même est métabolisé en **oxazépam** (SÉRESTA®).

Elimination

- Essentiellement urinaire sous forme de métabolites glucuroconjugués.
- Voie biliaire : faible fraction
- Lait maternel
- Demi-vie :
 1. **Courte (<5h)** : Triazolam (HALCION®).
 2. **Intermédiaire (5-20 h)** : Lorazépam (TEMESTA®), bromazépam (LEXOMIL®)
 3. **Longue (>24 h)** : Diazépam, Nordiazépam

L'âge, la co-ingestion avec les aliments ou l'alcool, les ATCD hépatiques ou rénaux peuvent influencer la cinétique des BZD.

Mode d'action

a- Action SNC

- Liaison des BZD sur leurs sites (sous-unité du récepteur GABA).
- Augmentation de l'affinité du GABA pour son récepteur
- Changement de conformation allostérique
- Augmentation de la perméabilité aux ions chlorures : hyperpolarisation (**Diminution de l'hyperactivité neuronale = ANXIOLYSE**)

Les BZD possèdent des propriétés pharmacologiques diverses: anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant, relaxant musculaire qui dépendent de l'activité intrinsèque, l'affinité pour les récepteurs et la cinétique.

b- Action sur la ventilation :

- Dépression du réflexe laryngé
- Diminution de la fréquence et du volume respiratoire total (apnée).

c- Action cardiovasculaire :

- Diminution du débit cardiaque
- Diminution de la pression artérielle
- Fréquence cardiaque conservée.

d- Autres actions :

- Hypotonie oculaire
- Vasodilatation cutanée
- Ralentissement du transit, pas d'effets antispasmodique et anti cholinergique
- Augmentation de la thermolyse
- Hyperglycémie (courte durée)

INDICATIONS

- 1- Psychiatrie :** manifestations anxieuses, sevrage alcoolique (TRT des convulsions)
- 2- Neurologie :** épilepsies de l'adulte et de l'enfant: diazépam, clonazépam et clobazam).
- 3- Anesthésiologie :** en prémédication par voie orale ou avec l'**anesthésie générale** par voie IV : flunitrazépam (NARCOZEP®) et midazolam (HYPNOVEL®)

EFFETS INDESIRABLES

1. Somnolence et sédation : s'estompent généralement en quelques semaines, ou après diminution de la posologie. L'effet sédatif peut être responsable d'une asthénie.
2. Troubles mnésiques (amnésie antérograde) : ++++½ vie courte,
3. Tolérance, dépendance, syndrome de sevrage, phénomène de rebond
4. Effets paradoxaux
5. Dépression
6. Hypotonie musculaire
7. Autres: dépression respiratoire, éruption cutanée

CONTRE INDICATIONS

ABSOLUES

1. Insuffisance respiratoire sévère
2. Syndrome d'apnée du sommeil
3. Insuffisance hépatique sévère
4. Hypersensibilité aux BZD

RELATIVES

1. Alcool
2. Femme enceinte ou nourrisse
3. Dépression
4. Myasthénie
5. Conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines

INTERACTIONS

Pharmacocinétique : Avec les inducteurs et les inhibiteurs enzymatiques

Pharmacodynamique : Avec les morphiniques, alcool, les BZD (Antagonisme compétitif)

TOXICITE AIGUE

Circonstances : accidentelles, volontaires, soumission chimique

Index thérapeutique élevé : la toxicité aigüe est observée à forte dose, en cas d'association avec l'alcool, les morphiniques ou autres psychotropes, d'ATCD respiratoires, hépatiques,...

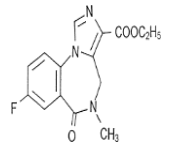
Molécule	<i>Doses toxiques</i>	
	Adulte (mg)	Enfant (mg/kg)
Diazépam (VALIUM®)	500	5
Chlorazépate diK(TRANXENE®)	500	5
Lorazépam (TEMESTA®)	100	1
Flunitrazépam (ROHYPNOL®)	20	0,02

Symptômes :

- **Phase initiale :** troubles du comportement, agitation, agressivité et ébriété.
- Aggravation des effets sédatifs (sommolence, obnubilation → coma calme hypotonique) ;
- **Dépression respiratoire** chez l'enfant ou personne âgé
- Hyperexcitabilité sinusale, hypotension surtout avec les BZD d'action rapide.
- **Pronostic favorable** et rarement mortelle (sauf sujet âgé, ou BZD d'action rapide).

Traitements :

- **TRT symptomatique** : intubation trachéale et ventilation assistée
- **TRT évacuateur** : LG, charbon activé.
- **TRT épurateur** : La diurèse osmotique neutre peut faciliter l'élimination.
- **TRT spécifique Flumazénil (ANEXATE®)** : antagoniste pur et spécifique des BZD, forme injectable, effet rapide mais de courte durée, bonne tolérance.



TOXICITE CHRONIQUE

- Troubles de la vigilance
- Altération des performances physiques
- Chez les sujets âgés : confusion mentale, hypotonie musculaire
- Troubles de la concentration, amnésie antérograde
- Etat dépressif
- En cas d'effets paradoxaux (hostilité, insomnies)

ANALYSE

1. Qualitative

*Dépistage par méthode immunochimique

*Spectrophotométrie après extraction : 2 pics à 240 et 285 nm

2. Quantitative :

***Dosage colorimétrique (Diazocopulation)**: L'hydrolyse acide et à chaud des BZD et de leurs métabolites aboutit à la formation d'une amine aromatique diazocopulable (coloration violette) mesurée par spectrophotométrie à 550nm (réaction croisée avec le paracétamol)

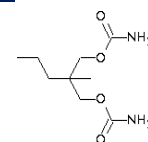
***Techniques chromatographiques** : HPLC, CPG

Les molécules apparentées aux benzodiazépines: BZD like

- Structure chimique différente de celle des BZD
- Mêmes caractères basique et lipophile
- Mêmes propriétés pharmacologiques (Action identique sur les Rcp GABA-ergiques)
- Ce sont des dérivées de la famille des Cyclopyrolones (Zopiclone - IMOVANE®) et de celle des Imidazopyridines (Zolpidem - STILNOX®).
- Molécules à visée hypnotique, très peu toxiques même à dose massive. La dépendance psychique induite est modérée voire absente. Le sevrage se fait sans effets indésirables.

LES CARBAMATES

- Premiers anxiolytiques synthétisés (1950) → retirés du marché et remplacés par les BZD
- Ce sont des esters de l'acide carbamique, le chef de file : **Méprobamate (EQUANIL®)**



MODE D'ACTION

Blocage des réflexes poly synaptiques médullaires (circuits thalamiques et système limbique)

EFFETS PHARMACOLOGIQUES

- Anxiolytique, sédatif, myorelaxant, hypnotique (à forte dose), dépression respiratoire et cardio-vasculaires à doses élevées. Effet inducteur enzymatique modéré

Efficacité pharmacologique inférieure et une toxicité supérieure par rapport aux BZD.

INDICATIONS

Anxiété excessive, états d'agitation, delirium tremens, insomnies, contractures musculaires

EFFETS INDESIRABLES +++ importants que BZD

- Somnolence diurne, tolérance, dépendance, syndrome de sevrage
- Eruptions cutanées allergiques, nausées, vomissements, céphalées, vertiges, ataxie
- Atteintes hépatiques (surtout si le traitement est prolongé)

TOXICITE

Doses toxiques (Méprobamate) : Adulte > 4g, Enfant > 0,05 g/kg

Symptômes d'intoxications aigue : État ébriéux pouvant conduire à un coma calme hypotonique profond avec troubles hémodynamiques

Traitement : symptomatique, évacuateur, épurateur.

ANALYSE

Extraction par l'éther, le dichlorométhane ou l'acétate d'éthyle.

- Caractérisation par **CCM** :
 - Para-diméthylamino-benzaldéhyde : coloration jaune qui vire à l'orange
 - Nitrate mercurieux (LEMAIRE): coloration grise sur un fond blanc
- Dosage par **HPLC ou CPG**.

Hydroxizine

Antihistaminique dérivé de la pipérazine

- ✓ **Mode d'action :** sédatif, Contrôle de la réactivité
- ✓ **Indications :** Antihistaminique, Sédatif, Anti cholinergique, Effets quinidine-like
- ✓ **Toxicité : A dose thérapeutique :** réactions allergiques
- ✓ **A dose toxique :** agitation, tremblements, coma, convulsions, dépression respiratoire, syndrome atropinique (mydriase, sécheresse buccale...).
- ✓ **Traitement :** Décontamination digestive dans l'heure qui suit, Ventilation assistée en cas de coma, Diazépam en cas de convulsions.