

## Utilisation des benzodiazépines

### Extrait de la liste des médicaments de la PIC

Édition octobre 2016

#### 1. Utilisation des benzodiazépines

par Nicolas Schaad

##### **Introduction**

*Les psychotropes ayant des propriétés anxiolytiques appartiennent à différentes classes chimiques (alcools, antihistaminiques, clonidine, buspirone, etc...). Bien que les benzodiazépines soient les substances les plus fréquemment utilisées tant en milieu hospitalier qu'en médecine ambulatoire, certaines d'entre-elles sont prescrites principalement comme somnifères, alors que d'autres sont commercialisées comme anxiolytiques. Cette classification est le plus souvent artificielle. Rappelons que les  $\beta$ -bloqueurs sont également indiqués pour le traitement des manifestations somatiques de l'anxiété (transpiration, tremor), et que pour les manifestations d'anxiété généralisée, les antidépresseurs ont un effet bénéfique.*

##### **L'anxiété : apport des modèles animaux**

La peur et l'anxiété partagent de nombreuses analogies. Alors que la peur est généralement considérée comme étant une réaction face à un danger, l'anxiété peut être vue comme une réaction de peur disproportionnée par rapport à un danger réel ou imaginaire. La peur, considérée comme un comportement assimilé à l'anxiété, est fréquemment étudiée dans des modèles animaux. Un des modèles les plus fréquemment exploités est un labyrinthe surélevé en forme de croix, dont 2 bras permettent à l'animal de se cacher et 2 bras sont ouverts. En présence d'un médicament anxiolytique, l'animal de laboratoire passera plus de temps à explorer les bras ouverts, et moins de temps à se cacher.

On considère que des structures neuronales telles que l'amygdale et les hippocampes sont importantes pour les réactions de peur<sup>1</sup>. Ainsi un chat présentant des lésions au niveau de l'amygdale n'a plus peur des chiens, et les humains ayant subi de telles lésions ont de la peine à reconnaître les stimuli qui signalent normalement un danger. Les neurones de l'amygdale projettent vers diverses zones du système nerveux qui participent aux réponses physiologiques (par exemple le système hypothalamo-hypophyso-surrénalien) et comportementales caractéristiques de la peur et de l'anxiété. Parmi les neurotransmetteurs impliqués dans l'activation de ces voies nerveuses, l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique ou GABA, joue un rôle important. L'injection d'agents gabaergiques tels que les benzodiazépines au niveau de l'amygdale diminue les réponses physiologiques des animaux de laboratoire face à un danger.

#### **Généralités au sujet du mode d'action des benzodiazépines**

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur le plus important au niveau du système nerveux central. Son action résulte de la stimulation d'un récepteur pentamérique à la surface des neurones, couplé à l'entrée de ions chlorure dans la cellule. Le neurone ainsi hyperpolarisé devient moins excitable. Le récepteur au GABA résulte de l'association de 5 sous-unités parmi un choix d'au moins 18 protéines différentes ( $\alpha_{1-6}$ ,  $\beta_{1-3}$ ,  $\gamma_{1-3}$ ,  $\rho_{1-3}$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\theta$ ). Le nombre de combinaisons de récepteurs est donc pratiquement infini, et on ne parle plus à l'heure actuelle de « récepteurs aux benzodiazépines », mais de la famille des récepteurs au GABA. En effet, les benzodiazépines ne représentent que l'une classe de médicaments qui agissent en potentialisant l'effet du GABA. L'alcool et les barbituriques influencent également l'activité de ce neurotransmetteur, mais leur utilisation comme anxiolytique ne saurait être recommandée.

Des techniques de biologie moléculaire ont tenté de mieux différencier le type de récepteur impliqué dans les diverses actions des benzodiazépines. Le but de ces expériences est de développer des médicaments qui seraient uniquement anxiolytiques, hypnotiques, myorelaxants ou anticonvulsivants. Une souris de laboratoire ayant reçu une dose de diazépam passe plus de temps à explorer les bras ouverts du labyrinthe décrit plus haut. Si la sous-unité  $\alpha_2$  du récepteur au GABA est rendue insensible aux benzodiazépines par une mutation, le diazépam ne manifeste plus son effet anxiolytique. Les autres effets des benzodiazépines sont par contre conservés<sup>2</sup>. Ceci expliquerait pourquoi le zolpidem, qui a une affinité élevée pour la sous-unité  $\alpha_1$  et une faible affinité pour la sous-unité  $\alpha_2$  n'a pas d'effet anxiolytique. Les effets sédatifs, amnésiants, ainsi qu'une partie des effets anticonvulsivants des benzodiazépines seraient dus à une affinité particulière des agents pour la sous-unité  $\alpha_1$ <sup>3</sup>. La sous-unité responsable des effets hypnotiques des benzodiazépines n'est pas connue à l'heure actuelle. La sous-unité  $\alpha_1$  n'est vraisemblablement pas impliquée, malgré l'efficacité clinique des agents "sélectifs" pour cette protéine<sup>4</sup>. L'obtention d'agents sélectifs pour un sous-type de récepteur, par exemple celui contenant la sous-unité  $\alpha_2$ , permettrait théoriquement de réduire la survenue de certains effets indésirables.

L'efficacité clinique de toutes les benzodiazépines résulte du même mode d'action. Par contre, les paramètres pharmacocinétiques influencent le profil d'utilisation clinique de cette classe de médicament. Ainsi, il est important de connaître les paramètres mentionnés sur le Tableau 1. Certaines molécules telles que le zolpidem, le zopiclone et le zalcéplon interagissent spécifiquement

avec un sous-type de récepteur au GABA, alors que les benzodiazépines, d'une manière générale, n'ont que peu de sélectivité vis-à-vis des récepteurs caractérisés. Il faut toutefois garder à l'esprit que, comme mentionné plus haut, la variabilité des récepteurs au GABA est très élevée, et que l'affinité relative des différents agents pour tous les récepteurs au GABA n'est pas connue. Ces somnifères représentent une nouvelle génération de médicaments qui permettront de différencier les effets pharmacologiques (anxiolytique, sédatif, anticonvulsivant et myorelaxant), et ceci indépendamment des paramètres pharmacocinétiques.

### **Caractéristiques de quelques benzodiazépines et produits apparentés**

#### **alprazolam (Xanax®)**

- Insuffisance hépatique : retarde l'élimination
- Insuffisance rénale: pas d'influence.
- Élimination retardée chez les obèses.
- Prescrit de préférence dans les troubles anxieux.
- Peu myorelaxant à dose anxiolytique<sup>5</sup>.
- Régulièrement prescrit comme antidépresseur, indication dans laquelle il aurait un effet comparable aux substances de référence. Toutefois, dans la plupart des études comparatives, l'antidépresseur de référence était utilisé à des doses suboptimales<sup>6</sup>.
- Attention à l'effet rebond lors de sevrage.
- L'alprazolam donne naissance à 29 métabolites différents.
- Métabolisé par le CYP3A4<sup>7</sup>. Attention lors de prescription simultanée d'inducteurs ou d'inhibiteurs de ce CYP.

#### **bromazépam (Lexotanil®)**

- La nourriture retarde et diminue l'absorption de manière significative.
- Élimination retardée de moitié chez les patients âgés de 60-81 ans par rapport aux patients de 21-31 ans.
- Peu de données concernant la prescription en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.
- Prescrit de préférence dans les troubles anxieux.
- Possède de bonnes propriétés myorelaxantes à dose anxiolytique<sup>5</sup>.
- Peu de littérature à disposition malgré une utilisation intensive.

#### **clobazam (Urbanyl®)**

- Élimination retardée chez la personne âgée.
- Peu de données concernant la prescription en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (réduction en cas d'insuffisance hépatique ?).
- Prescrit de préférence comme antiépileptique.

#### **clonazépam (Rivotril®)**

- Élimination retardée chez la personne âgée.
- Peu de données concernant la prescription en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (réduction en cas d'insuffisance hépatique<sup>8</sup>).

- Prescrit de préférence comme antiépileptique, plus rarement comme somnifère.
- Le clonazépam est aussi indiqué pour le traitement des terreurs nocturnes, du somnambulisme et du restless legs syndrome.

**clorazépate (Tranxilium®)**

- Il s'agit en fait d'un pro-médicament converti en desméthyl diazépam dans le milieu acide de l'estomac. Lors de l'administration concomitante d'un antiacide, les taux de desméthyl diazépam sont plus bas<sup>9</sup>. Cette interaction ne semble pas avoir été décrite en présence d'un inhibiteur de la pompe à protons tel que l'oméprazole.
- Élimination probablement retardée en cas d'insuffisance hépatique (peu de données).
- Insuffisance rénale : pas d'influence.

**diazépam (Pacéum®, Valium®, Stesolid®)**

- La demi-vie peut atteindre 1 semaine chez les patients âgés de plus de 65 ans<sup>10</sup>.
- Élimination retardée lors d'insuffisance hépatique ou rénale.

**lorazépam (Lorasifar®, Temesta®)**

- Le métabolisme du lorazépam est comparable à celui de l'oxazépam.
- Peu de retard d'élimination lors d'insuffisance hépatique<sup>11</sup>.
- Insuffisance rénale : peu de données. Adaptation posologique probablement pas nécessaire lors d'insuffisance rénale<sup>28</sup>.

**lormétazépam (Noctamid®)**

- Peu de données concernant la prescription en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (réduction en cas d'insuffisance hépatique ?).
- Prescrit principalement comme hypnotique.

**midazolam (Dormicum®)**

- Lors d'insuffisance rénale sévère, réduire la dose de midazolam<sup>12</sup>.
- Prescrit principalement comme somnifère et en prémédication anesthésiologique.
- Métabolisme retardé chez les patients cirrhotiques<sup>13</sup>.
- Métabolisé par le CYP3A4<sup>14</sup>. Attention lors de prescription simultanée d'inducteurs ou d'inhibiteurs de ce CYP.

**nitrazépam (Mogadon®)**

- Peu de données concernant la prescription en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (réduction en cas d'insuffisance hépatique ?).
- Utilisé principalement comme somnifère.

**oxazépam (Anxiolit®, Seresta®)**

- L'absorption n'est pas affectée par la prise alimentaire.

- Pas d'adaptation posologique nécessaire en cas d'insuffisance hépatique même sévère.
- Les données sont contradictoires en cas d'insuffisance rénale. Il est prudent de diminuer la dose surtout chez le patient hémodialysé<sup>28</sup>.
- Métabolisme indépendant de l'âge ou du sexe.

#### **zolpidem (Stilnox<sup>®</sup>)**

- Contrairement aux benzodiazépines qui ont tendance à diminuer les phases de sommeil profond (stade 3 et 4), ainsi que la durée du sommeil paradoxal, le zolpidem n'affecte que peu la microarchitecture du sommeil. Le zolpidem est essentiellement hypnotique, et n'est que peu anxiolytique, myorelaxant ou anticonvulsivant.
- Les taux plasmatiques sont plus élevés chez les femmes. La dose recommandée chez ces dernières est donc de 5 mg<sup>29</sup>.
- Il convient de réduire les doses en cas d'insuffisance rénale ou hépatique grave.
- La demi-vie est prolongée chez la personne âgée.
- Les effets indésirables et les précautions sont similaires à ceux des benzodiazépines.
- Métabolisé par le CYP3A4<sup>15</sup>. Attention lors de prescription simultanée d'inducteurs ou d'inhibiteurs de ce CYP.

#### **zopiclone (Zopiclone<sup>®</sup>, Imovane<sup>®</sup>)**

- Pharmacologie apparentée à celle du zolpidem.
- Effet prolongé et élimination plus lente que celle du zolpidem.
- Une adaptation posologique est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique sévère<sup>16</sup>. Il est également prudent de diminuer la posologie chez les patients avec insuffisance rénale chronique particulièrement dès le stade 5<sup>28</sup>.

#### **clométhiazole (Distraneurine<sup>®</sup>)**

##### Mode d'action

- Le clométhiazole (=chlorméthiazole) est un dérivé de la thiamine (vitamine B1). Cette molécule a des propriétés anticonvulsivantes, sédatives et hypnotiques.[1,2] Le mécanisme d'action exact du clométhiazole n'est pas connu mais il semblerait que cette molécule augmente la transmission GABAergique dans le système nerveux centrale (SNC), au niveau du cortex cérébral surtout. Le clométhiazole potentialiserait également l'inhibition du stimulus électrique par la voie de la glycine.[1,2,6] Le clométhiazole agit sur le récepteur GABA<sub>A</sub> en potentialisant l'action du GABA (comme les benzodiazépines) mais en l'activant directement également (comme les barbituriques). Ce dernier mécanisme fait que le flumazénil (antidote des benzodiazépines) n'a pas d'effet en cas d'intoxication au clométhiazole.[6,9]

Sur le sommeil, le clométhiazole a un effet supprimeur de la phase REM. Un effet rebond est observé à l'arrêt du traitement (réveils nocturnes, symptômes de manque) tout comme avec l'alcool et les benzodiazépines. Toutefois cette molécule a été très peu étudiée sur de tout petits collectifs et il y a plus de 30 ans.[8]

#### Pharmacocinétique

- Les études de pharmacocinétiques sur le clométhiazole remontent aux années 70-80 et ne sont pour la plupart pas disponibles à la consultation online.
- Délai de l'action sédative après administration per os : 2h (caps) et 20-30 min (sirop). [1]
- Biodisponibilité orale : 10-15% (plus élevée chez les patients cirrhotiques selon une étude de Pentikainen PJ et al. Eur J Clin Pharmacol 1980) [1,7]
- Métabolisme hépatique : 70%-80% (métabolites inactifs : 5-acetyl-4-methylthiazole et 5-(1-hydroxyethyl)-4-methylthiazole).[1]
- Excrétion rénale : 0.1% à 5% [1]
- Demi-vie d'élimination : 2.6 à 4.7 h pour les patients en sevrage alcoolique, 6.3 à 8.5 h chez les personnes âgées et 8.9 h pour les patients cirrhotiques.[1]

#### Utilisations cliniques

- Le clométhiazole est une molécule utilisée exclusivement en Europe.[6] Il est utilisé comme sédatif-hypnotique et anticonvulsivant. Il a été utilisé en i.v. dans la prise en charge des états de mal épileptiques surtout chez les patients réfractaires aux benzodiazépines et barbituriques.[6] Aucune étude contrôlée n'a été conduite pour évaluer l'efficacité et la tolérance de cette molécule dans l'état de mal. Seulement quelques rapports de cas (surtout des enfants) sont disponibles. Les évidences supportant cette utilisation sont donc très rares. Plusieurs effets insérables ont été rapportés incluant des thrombophlébites et des dépressions respiratoires.[10]
- Le clométhiazole a été étudiée comme neuroprotecteur dans le post AVC mais aucun effet positif n'a pu être démontré.[1,11]
- C'est pour le sevrage alcoolique que son utilisation est la plus connue.[1] Toutefois, selon un article de la Revue Médicale Suisse, le clométhiazole a le désavantage de provoquer une hypersécrétion bronchique et une dépression respiratoire plus importante que celle qui peut être attribuée aux autres médications envisagées dans le syndrome de sevrage alcoolique. Son efficacité est considérée comme supérieure au placebo pour la prévention de signes et symptômes de sevrage (selon des études datant des années 60 à 80), mais elle est inconnue dans la prévention des convulsions et du delirium tremens. Une fréquence de pneumonies nosocomiales plus élevée et une durée d'intubation plus longue

ont été notées chez des malades avec syndrome de sevrage alcoolique traités par l'association clométhiazole-halopéridol par rapport à un traitement de benzodiazépines, avec ou sans clonidine.[4]

- Actuellement, le clométhiazole est surtout utilisé comme hypnotique/sédatif, indication très peu étudiée. Il n'existe que quelques études sur de tous petits collectifs, datant de plus de 30 ans, dont la plupart ne sont pas disponibles à la lecture online.[12,13]

#### Doses

- Autrefois le dosage des caps de Distraneurine® était de 300 mg (= 300 mg de d'édilsilate de clométhiazole), or les capsules ne contenant pas le sel d'édilsalte mais le clométhiazole sous forme de base, le fabricant a changé le libellé du dosage en 192 mg (=192 mg de clométhiazole).  
La Distraneurine® Mixture n'est plus disponible en Suisse mais elle existe encore en Allemagne.  
La biodisponibilité de la mixture étant meilleure que celle des capsules, l'équivalence de dose est la suivante : [7]
- **1 cps Distraneurine® (192 mg clométhiazole) = env. 5 mL Distraneurine® Mixture (250 mg clométhiazole édilsilate = 157.5 mg clométhiazole)**
- Pour l'insomnie, la dose usuelle est de 1-2 caps (=192 à 384 mg de clométhiazole base).[7]
- Pour l'agitation, chez les personnes âgées, 1 caps (=192 mg de clométhiazole base) pourrait être données 3x/j.
- Chez les personnes âgées une réduction de la dose est recommandée car la demi-vie peut être doublée et les taux plasmatique jusqu'à 5x plus hauts mais ceci n'a pas été bien étudié.[7]
- En cas d'insuffisance hépatique, une réduction de la dose est recommandée pour les patients qui ont une cirrhose car la biodisponibilité serait 10 fois supérieure chez ces patients. Le clométhiazole subit un important 1er passage hépatique qui pourrait être dose dépendant. La biodisponibilité augmentée est dû à la dégradation de ce processus.[1,3]

#### Contre-indication

- Le clométhiazole est contre-indiqué dans l'insuffisance respiratoire aigüe et doit être utilisé avec beaucoup de précautions dans l'insuffisance respiratoire chronique. [2,3,7]

#### Effets indésirables

- Irritation, congestion et augmentation des sécrétions nasales parfois associées à des maux de tête.[7,8]
- Augmentation des sécrétions bronchique.[1,7]
- Irritation oculaire et un flushing faciale.[6]
- Rash cutanés et urticaires, dans de rares cas éruptions bulleuses. [7]
- Nausées et vomissements. [7]
- Augmentation des enzymes hépatiques et de la bilirubine.[7]
- Excitation paradoxale ou confusion dans de rares cas.[7]

- De rares cas d'anaphylaxies.[7]
- Risque de dépendance, particulièrement chez le patient alcoolique.[2,5,7]
- En cas d'intoxication au clométhiazole, les symptômes sont les mêmes qu'avec les barbituriques (coma profond, dépression respiratoire, hypotension et hypothermie). Le clométhiazole induit aussi une hypersalivation qui peut compromettre la fonction respiratoire. La toxicité du clométhiazole est augmentée par la prise d'éthanol de manière synergique (possiblement par augmentation de la biodisponibilité).[6]
- Des dépressions respiratoires fatales et des dommages hypoxiques cérébraux ont eu lieu après administration de clométhiazole en perfusion pour le traitement du sevrage alcoolique de patients cirrhotiques.[6]

#### Interactions

- Clométhiazole - Cimetidine : toxicité du clométhiazole  
L'administration concomitante de cimetidine 1g/j et de clométhiazole 700 mg - 800 mg/j per os augmente la  $\frac{1}{2}$  vie d'élimination du clométhiazole et réduit sa clairance ce qui peut induire une sur-sédation et une dépression respiratoire. La ranitidine et la famotidine sont moins à risque d'altérer le métabolisme du clométhiazole.[1]

#### Références :

1. Micromedex® 2.0, (electronic version). Truven Health Analytics, Greenwood Village, Colorado, USA. Available at: <http://www.micromedexsolutions.com/> (consulté le 22.08.2016)
2. Aldo Calanca. Vade-mecum de thérapeutique psychiatrique. 2001
3. Stephen Bazire. Psychotropic Drug Directory 2016. 2016
4. P.-A. Petignat. Rev Med Suisse 2005.
5. Simon Wills. Drugs of abuse 2nd ed. 2005
6. Haddad Shannon Winchester. Clinical Management of poisoning and drug overdose. 2nd ed. 1998.
7. Martindale, 35th ed, 2007
8. Horst Gann et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2005.
9. R.M. Neslon and al. European Journal of Pharmacology 2002.
10. Eugen Trinka and al. Drugs (2015)
11. Harold P. Adams and al. Guidelines for the Early Management of Adults With Ischemic Stroke A Guideline From the American Heart Association. Stroke 2007.
12. P. W. Overstall and al. Age and Ageing 1987.
13. James A. Tulloch and al. Age and Ageing 1991.

### Choix d'une benzodiazépine anxiolytique

Chez un patient jeune, il n'y a pas de raison de choisir un médicament plutôt qu'un autre (clorazépatate, alprazolam, diazépam). L'expérience du prescripteur est déterminante quant au choix. Le traitement sera initié avec de faibles doses, augmentées progressivement.

Chez la **personne âgée**, il est préférable de ne pas utiliser une benzodiazépine dont la durée d'action est longue pour les raisons suivantes :

- Il existe une tendance d'accumulation après plusieurs doses.



- Le métabolisme oxydatif est réduit chez la personne âgée, ce qui retarde l'élimination des benzodiazépines donnant naissance à des métabolites actifs (voir tableau 2).
- Le métabolisme oxydatif est réduit en cas d'insuffisance hépatique.
- Le **lorazépam** et l'**oxazépam** échappent au métabolisme oxydatif et empruntent directement la voie de conjugaison avant d'être éliminés par voie rénale en métabolites inactifs. Ceci en fait les molécules à préférer chez les personnes âgées si une BZD ne peut être évitée<sup>30</sup>.
- Il existerait une corrélation entre la demi-vie et le risque de fracture suite à des chutes lors de l'utilisation de BZD<sup>19,20</sup>, mais ces études n'ont pas toutes été confirmées<sup>21,22</sup>. Le facteur prépondérant semble être toutefois la dose du médicament plutôt que sa demi-vie<sup>23</sup>.
- Utiliser toujours la dose la plus faible possible, durant une période limitée.

#### **Choix d'une benzodiazépine hypnotique**

Afin d'éviter une somnolence diurne, la préférence sera également donnée à un médicament éliminé rapidement ou éventuellement à durée d'action moyenne. L'oxazépam et le zolpidem sont des bons choix, comme le lormétazépam. Il faut garder à l'esprit que l'effet de l'oxazépam est plus lent que celui d'autres hypnotiques. Pour des troubles de l'endormissement uniquement, le midazolam pourrait être envisagé.

L'effet hypnotique a tendance à diminuer avec le temps, et il n'y a pas de travaux attestant de l'efficacité des BZD au delà de 4 semaines de traitement continu<sup>24</sup>.

#### **Principaux effets indésirables**

L'effet sédatif lors de traitement anxiolytique est souvent pénible, mais une tolérance à cet effet indésirable se développe. L'avantage de l'utilisation d'une benzodiazépine à longue durée d'action comme le diazépam est que les taux thérapeutiques sont atteints plus lentement, pendant qu'une tolérance se développe. Les effets délétères des benzodiazépines sur les performances psychomotrices sont bien connus, et une fréquence plus élevée d'accidents de la circulation et de ski a été décrite. Des troubles mnésiques, en particulier des amnésies antérogrades sont fréquents. Cet effet indésirable se manifeste particulièrement lors de traitements prolongés<sup>3</sup>. Les benzodiazépines diminuent la mémoire à long terme et n'affectent que peu celle à court terme. La tolérance à ce phénomène semble être faible<sup>24</sup>.

Des réactions paradoxales surviennent le plus souvent chez l'enfant, la personne âgée, ou chez les patients ayant subi un traumatisme crânien, ainsi que chez les retardés mentaux<sup>6</sup>. Rappelons qu'il est établi qu'une tolérance se développe aux effets sédatifs, myorelaxants et anticonvulsivants, mais ceci est moins clair en ce qui concerne l'effet anxiolytique. Une dépendance physique et un risque d'abus existent réellement. Une prudence est de rigueur chez les patients ayant des antécédents d'abus médicamenteux ou d'alcool.

La survenue d'un syndrome de sevrage est à attendre de 1-2 jours (benzodiazépines dont la durée d'action est courte) à 3-7 jours (durée d'action plus longue) après l'arrêt d'une benzodiazépine. Ce phénomène s'observe particulièrement si la benzodiazépine a été utilisée à long terme (plus de 2 semaines) et/ou si la posologie est élevée. Il se caractérise par l'apparition d'anxiété, d'agitation, d'une insomnie, ainsi que par des convulsions. Une insomnie de rebond est fréquemment observée à l'arrêt d'une benzodiazépine ayant une durée d'action courte. Une réduction graduelle de la posologie est à recommander.

L'utilisation de zolpidem ou de zopiclone peut également s'accompagner d'une perte d'efficacité, d'une dépendance, ainsi que d'un syndrome de sevrage<sup>25</sup>.

#### **Contre-indications**

Myasthénie: toutes les benzodiazépines ont un effet myorelaxant.

Décompensation respiratoire grave: les benzodiazépines sont généralement contre-indiquées car elles diminuent la réponse à l'hypercapnie. Les patients très anxieux peuvent toutefois voir leur fonction pulmonaire améliorée sous benzodiazépine (pour une revue, voir<sup>26</sup>).

Etats démentiels précoces et autre détérioration intellectuelle: les benzodiazépines peuvent aggraver considérablement la symptomatologie déficitaire.

#### **Références :**

1 à 27) voir PIC News No 31, 2002

28) sitegpr.com/fr/, consulté le 1.9.2016

29) FDA Drug Safety Communication issued on 1/10/2013.

30) Clinical Handbook of Psychotropic Drugs. K. Z. Bezchlibnyk-Butler, 20th ed. 2014

Tableau 1: Quelques paramètres cinétiques importants pour les benzodiazépines

Paramètre	Implication clinique	Exemple
Vitesse d'absorption	Permet d'estimer le début de la durée de l'effet	La vitesse d'absorption de l'oxazépam est relativement lente, ce qui explique que son effet somnifère n'est pas immédiat. En dépit de son nom, la forme Expidet ne permet pas d'obtenir plus rapidement des taux thérapeutiques. Le midazolam est par contre rapidement absorbé, ce qui se traduit par un effet hypnotique rapide.
Lipophilie	Permet d'évaluer la rapidité du début de l'effet, ainsi que la redistribution du médicament <sup>10</sup>	Le diazépam est très lipophile, ce qui signifie qu'il entre facilement dans le SNC, mais il est ensuite rapidement redistribué dans le tissu adipeux, ce qui justifie sa prise 2 x/j, bien qu'il ait une demi-vie longue et qu'il donne naissance à des composés actifs dont la demi-vie ( $T_{1/2}$ ) est encore plus prolongée.
Demi-vie	Permet d'estimer la durée d'action	Ce paramètre n'est pas le seul déterminant la durée d'action. Ainsi le lorazépam a une demi-vie (14 h) plus courte que le diazépam (40-60 h), mais il est moins lipophile que le diazépam; il subit donc moins de redistribution dans le tissu adipeux.
Affinité pour le récepteur	Conditionne la durée d'action du médicament  Permettrait d'évaluer le risque de symptômes de sevrage à l'arrêt du traitement <sup>8</sup>	Le nitrazépam a une grande affinité pour le récepteur au GABA, ce qui se traduit par une faible vitesse d'élimination depuis le LCR ( $T_{1/2} = 68$ h), plus lente que la vitesse d'élimination du plasma ( $T_{1/2} = 27$ h). Le diazépam, qui a moins d'affinité pour le récepteur au GABA, est éliminé à la même vitesse depuis ces 2 compartiments. Traditionnellement, on considère que les benzodiazépines à courte durée d'action produisent plus de symptômes de sevrage que celles à plus longue durée d'action. Il semblerait que l'affinité de la benzodiazépine pour son récepteur ait également son importance. Ainsi le lorazépam, une benzodiazépine puissante (= utilisé à faible dosage) produirait plus de symptômes de sevrage que l'oxazépam, qui est moins puissante, bien que la demi-vie et la liposolubilité de ces composés soient analogues.

**Tableau 2: Caractéristiques de quelques benzodiazépines**

Principe actif	Spécialité (en gras= en liste)	Délai d'action	Substances actives (=activité modérée)	Métabolites actifs	Demi-vie(h)	Durée d'action	Dose usuelle [mg/j]	Dose équival [mg]*
midazolam	<b>DORMICUM®</b>	(très) rapide	midazolam (1-OH-midazolam) (4-OH-midazolam)	oui	1-4	très courte	7.5-15	2
triazolam	<b>HALCION®</b>	moyen	triazolam	non	1.5-5h	très courte	0,125-0,250	0.25
zolpidem	<b>ZOLPIDEM®</b> <b>STILNOX®</b>	rapide	zolpidem	non	2.6	courte	5-10	
lorazépam	<b>TEMESTA®</b> <b>LORASIFAR®</b>	moyen-lent	lorazépam	non	8-25	moyenne	2-6 en 2 à 3 prises/j	1
lormétazépam	<b>NOCTAMID®</b> <b>LORAMET®</b>	moyen	lormétazépam (deméthylormétazépam)	non	11	moyenne	0.5-2	
nitrazépam	<b>MOGADON®</b>	rapide	nitrazépam	non	24	moyenne	5-10	2.5
oxazépam	<b>ANXIOLIT®</b> <b>SERESTA®</b>	lent	oxazépam	non	5-14	moyenne	15-60 en 3 à 4 prises/j	15
zopiclone	<b>IMOVANE®</b>	rapide	zopiclone zopiclone N-oxide	oui	3.5-6.5	moyenne	7.5-15	
témazépam	<b>NORMISON®</b>	moyen	témazépam	non	3.5-18	moyenne	10-20	7.5-30
alprazolam	<b>XANAX®</b>	moyen	alprazolam ( $\alpha$ -OH-alprazolam)	oui	14	moyenne à longue	0.75-1.5 en 3 prises/j (max. 4)	0.5
bromazépam	<b>LEXOTANIL®</b>	moyen	bromazépam (3-OH-bromazépam)	oui	20 (homme) 30 (femme)	longue	3-9 en 2 à 3 prises/j	2.25
clobazam	<b>URBANYL®</b>	court	clobazam (desméthylclobazam)	oui	10-50	longue	10-30 en 1 à 2 prises/j	
clonazépam	<b>RIVOTRIL®</b>	lent	clonazépam	non	20-80	longue	0.5-4 en 2 à 3 prises/j	0.25
clorazépate	<b>TRANXILIUM®</b>	rapide	desméthyl diazépam oxazépam	oui	60	longue	5-60 en 2 à 3 prises/j	7.5
diazépam	<b>VALIUM®</b> <b>STESOLID®</b> <b>PSYCHOPAX®</b>	rapide	diazépam desméthyl diazépam méthyl oxazépam oxazépam	oui	40 60 10 5-14	longue	5-20 en 2 à 4 prises/j	5
flurazépam	<b>DALMADORM®</b>	rapide	flurazépam desalkylflurazépam	oui	2 47-100	longue	15-30	30
clométhiazole	<b>DISTRANEURINE®</b>	lent	clométhiazole	non	3-8h	moyenne	192-384	

\* Lexicomp® consulté le 5.8.16 et Aldo Calanca. Et Vade-mecum de thérapeutique psychiatrique, 9<sup>ème</sup> éd. 2001.