

Item 176 : Prescription et surveillance des Psychotropes

Objectifs:

- Savoir distinguer les différents types d'anxiolytiques
- Connaître les mécanismes d'action des benzodiazépines
- Connaître les effets pharmacologiques, les effets thérapeutiques et les indications des anxiolytiques
- Savoir distinguer les benzodiazépines anxiolytiques et les benzodiazépines hypnotiques
- Connaître les effets indésirables
- Savoir expliquer les règles du bon maniement des benzodiazépines

Plan

Introduction

1. Classification

2. Les benzodiazépines

- 2.1. Les médicaments
- 2.2. Effets pharmacologiques - Mécanismes d'action
- 2.3. Effets cliniques - indications
- 2.4. Pharmacocinétique
- 2.5. Effets indésirables
- 2.6. Interactions médicamenteuses
- 2.7. Maniement –contre-indications

3. Les Carbamates

4. Autres anxiolytiques : Buspirone, Hydroxyzine

Pour vous aider à mémoriser les informations, elles sont présentées avec la mise en forme suivante

- Information très importante
- *Information importante*

Introduction

La prescription des anxiolytiques pose un réel problème de santé publique en France en raison de son ampleur :

- 20-25 % de la population française utilisent des anxiolytiques (79 millions de boîtes en France en 1995)
- cette surconsommation est spécifique à la France comme le montrent les chiffres ci-dessous :

Consommation en nombre de doses / 1000 personnes/jour

| | |
|-------------|------|
| France | 69,2 |
| Italie | 28,9 |
| Allemagne | 12,6 |
| Royaume Uni | 7,1 |

Une bonne connaissance de cette classe est nécessaire même pour les généralistes car ils prescrivent 85 % des anxiolytiques (10 % par psychiatres).

La prescription des anxiolytiques doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique (30 % des patients sont traités par des anxiolytiques pour une action autre que «tranquillisante») et doit être régulièrement réévaluée. La prescription de ces médicaments fait l'objet d'une RMO (voir en annexe : la fiche de transparence : les anxiolytiques).

1. Classification

Les anxiolytiques sont des médicaments de structure chimique assez variable qui ont tous en commun de réduire ou de supprimer l'anxiété et de provoquer une sédation. Ils n'ont pas d'effet psychotique et n'ont pas d'action antidépressive.

La classification des anxiolytiques est chimique. On distingue clairement les benzodiazépines d'une part, ils dominent la classe par leur nombre, et les « autres » : carbamates, hydroxyzine, buspirone.

2. Les Benzodiazépines

Seules les propriétés communes à cette classe seront exposées ici.

2.1. Les médicaments

| | |
|-------------|-------------------------------------|
| Clotiazépam | Vératran® |
| Oxazépam | Séresta® |
| Alprazolam | Xanax®, Alprazolam® |
| Lorazépam | Témasta®, Lorazépam®, Equitam® |
| Bromazépam | Lexomil®, Anyrex®, Bromazépam® |
| Diazépam | Valium®, forme orale et injectable |
| Clorazépate | Tranxène® forme orale et injectable |
| Clobazam | Urbanyl® |
| Prazépam | Lysanxia® |
| Nordazépam | Nordaz® |
| Loflazépate | Victan® |

2.2. Effets pharmacologiques - Mécanismes d'action

De manière simplifiée, on peut caractériser les benzodiazépines anxiolytiques par les propriétés pharmacologiques suivantes :

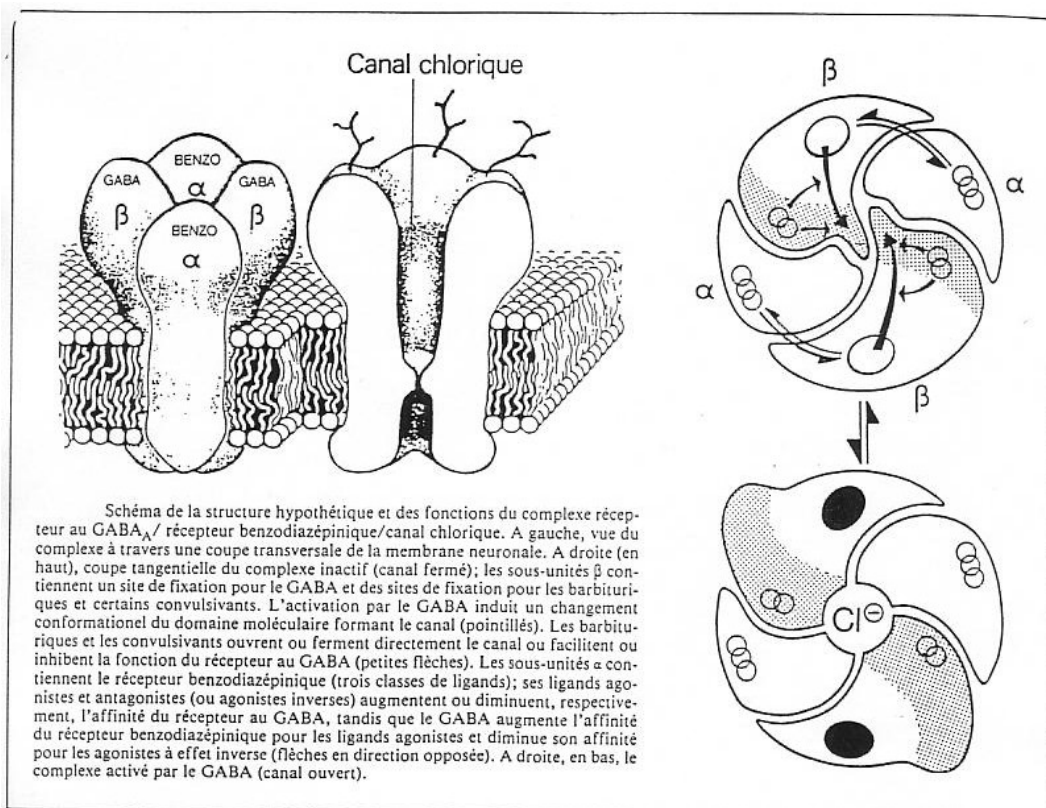
- anxiolytique : chez l'animal, les anxiolytiques entraînent des modifications des comportements conditionnés (soit liés à des conflits, soit de situations nouvelles)
- sédatif : cet effet est particulièrement utilisé dans l'indication d'hypnotique, elle donne lieu à une réaction de rebond marquée lors du sevrage. L'effet anxiolytique et l'effet sédatif sont obtenus avec les mêmes doses de benzodiazépines
- myorelaxante : relève d'une diminution des réflexes spinaux au niveau du cervelet. On observe une diminution du tonus musculaire et de la coordination. Cet effet s'observe avec toutes les benzodiazépines mais à une dose supérieure à celle nécessaire pour induire l'anxiolyse et la sédation.
- anticonvulsivante : chez l'animal, l'effet anticonvulsivant est plus marqué dans des modèles à épilepsie pharmacologique (bicuculline, leptazole) que dans les modèles de convulsion par choc électrique. Cet effet est obtenu pour des concentrations élevées.

Mécanismes d'action

En 1977, l'existence de récepteurs cérébraux spécifiques aux benzodiazépines était démontrée simultanément par deux groupes. On observe une fixation spécifique et de forte affinité des benzodiazépines pour ce récepteur. Il existe une bonne corrélation entre l'affinité des benzodiazépines pour le récepteur et leurs effets pharmacologiques. La répartition des récepteurs dans d'autres tissus est très faible ou inexistante et au niveau du cerveau on observe une distribution particulière de ces récepteurs : ils sont très nombreux dans le cortex cérébral et plus rares dans le système limbique.

Sur le plan moléculaire, le récepteur des benzodiazépines est associé à la sous-unité alpha du complexe formé par le récepteur GABA- A /canal chlore. (Voir représentation schématique ci-dessous). Rappel : Ce complexe est aussi le site de fixation des barbituriques.

Ce complexe est formé de plusieurs sous-unités qui fixent soit le GABA et les barbituriques, soit les benzodiazépines. Le GABA en se fixant à son récepteur, induit une modification conformationnelle du domaine moléculaire formant le canal chlore. Par ce mécanisme, il permet l'entrée du chlore dans la cellule.



Selon leur structure, les benzodiazépines auront soit un effet agoniste, agoniste inverse ou antagoniste sur le complexe.

Benzodiazépine agoniste (et/ ou agoniste partiel)

Majore l'entrée du chlore déclenchée par le GABA, toutes les benzodiazépines anxiolytiques appartiennent à cette catégorie.

Benzodiazépine agoniste inverse

Diminue l'entrée du chlore déclenchée par le GABA, ex: stimulants de la vigilance

Benzodiazépine antagoniste

Pas d'effet électrophysiologique, déplace les benzodiazépines de leur site de fixation de la sous-unité alpha,

ex: Flumazépil (Anexate®), benzodiazépine antagoniste des anxiolytiques

2.3. Effets cliniques - indications

Les effets cliniques sont parallèles aux effets pharmacologiques. S'y ajoute un effet amnésiant antérograde.

- anxiolyse
- sédation
- effet myorelaxant
- anticonvulsivant
- amnésiant

Les effets anxiolytique, sédatif et amnésiant sont mesurés par des échelles d'évaluation. et des tests d'attention, de mémorisation ou de vigilance. L'effet myorelaxant est testé par l'enregistrement du tonus musculaire. Il n'y a pas ou peu d'effets périphériques.

Indications (prescription légalement limitée à 12 semaines au maximum)

Elles sont en rapport direct avec les effets pharmacologiques et cliniques :

- Formes orales : anxiété excessive, insomnies d'endormissement, états névrotiques, manifestations psychosomatiques, anxiété des psychotiques, tremblements essentiels, désintoxication alcoolique (en cure courte), symptômes extrapyramidaux précoces de type akathisie et akinésie dus aux neuroleptiques.
- Formes injectables : crise d'angoisse aiguë, états d'agitation et d'agressivité, delirium tremens, prémédication, tétanos (clorazébate)

2.4. Pharmacocinétique

Certaines propriétés sont communes aux benzodiazépines comme la résorption et la distribution, par contre chaque molécule a un métabolisme spécifique dont pour certaines la formation de métabolites actifs et une durée d'élimination propre.

- Résorption : elle est rapide et importante (70-90%) avec toutefois une variabilité interindividuelle, en moyenne, le Tmax est obtenu en 1 heure (sauf pour oxazépam, lorazépam qui sont résorbés plus lentement). On peut retenir que l'effet sédatif est souvent majoré en cas de résorption très rapide.
- Distribution : la fixation aux protéines plasmatiques est généralement élevée, le volume de distribution moyen est de 1 L/kg de poids corporel suggérant une accumulation tissulaire.
- Métabolisme : variable et complexe, dépendant des molécules. Il conduit pour certaines benzodiazépines à la formation de métabolites actifs. Selon le nombre d'étapes du métabolisme (glucuroconjugaison directe ou non) qui détermine leur durée d'action, on distingue deux types de composés : les benzodiazépines à action brève et celles à action prolongée. De plus il faut retenir la présence de métabolite actif à longue durée d'action (la demi-vie du nordiazépam : métabolite actif du diazépam, du prazépam et du clorazébate est de 60 heures). Le tableau ci-dessous illustre la grande variabilité des demi-vies d'élimination des benzodiazépines.

| | <i>Demi-vie (moyenne)</i> |
|--------------------|----------------------------------|
| <i>Clotiazépam</i> | <i>5 heures</i> |
| <i>Oxazépam</i> | <i>10 heures</i> |
| <i>Alprazolam</i> | <i>12 heures</i> |
| <i>Lorazépam</i> | <i>12 heures</i> |
| <i>Bromazépam</i> | <i>20 heures</i> |
| <i>Diazépam</i> | <i>32 heures</i> |
| <i>Clorazébate</i> | <i>40 heures</i> |

| | |
|----------------------|--------------|
| <i>Clobazam</i> | 20-50 heures |
| <i>Prazépam</i> | 65 heures |
| <i>Nordazépam</i> | 65 heures |
| <i>Loflazépatate</i> | 77 heures |

- Elimination : les métabolites sont éliminés par les urines
- Toutes les benzodiazépines passent dans le placenta et dans le lait

Il est nécessaire de souligner qu'en raison de son métabolisme hépatique, on observe une variation importante des demi-vies d'élimination en fonction de l'âge comme l'illustre le tableau suivant :

Demi-vie plasmatique (heures) du diazépam en fonction de l'âge
(données issues d'une étude comparative)

| | |
|--------------------|---------|
| Prématuré | 75 ± 37 |
| Nouveau-né à terme | 31 ± 2 |
| Enfant | 20 ± 3 |
| Adulte | 18 ± 60 |
| Vieillard | 100 |

2.5. Effets indésirables

Ils sont généralement peu fréquents (< 4-5 %). Ils sont en rapport avec la dose et /ou la sensibilité individuelle

- Troubles de la vigilance : somnolence,
- Altération des performances psychomotrices : difficultés de concentration, hypotonie
- troubles de la mémoire (amnésie antérograde)
- perte de l'équilibre, sensations ébriées
- en cas de traitement prolongé : développement d'une tolérance et risque de dépendance physique et psychique pouvant entraîner à l'arrêt un syndrome de sevrage (anxiété, insomnie, irritabilité, céphalées, myalgies, épisodes confusionnels, hallucinations convulsions). Ces effets apparaissent chez 15-30 % des patients traités depuis plusieurs semaines.

En cas de surdosage : les benzodiazépines sont nettement moins dangereuses que les antidépresseurs. Ils induisent un sommeil prolongé mais sans dépression respiratoire, ni cardio-vasculaire sévère (sauf en cas d'administration IV). Par ailleurs il est possible d'utiliser le flumazénil comme antagoniste.

2.6 Interactions médicamenteuses

Elles sont peu nombreuses et relèvent des associations déconseillées et des précautions d'emploi.

| | |
|--------------------------|---|
| Association déconseillée | + alcool = majoration des troubles de la vigilance |
|--------------------------|---|

2.7. Maniement – contre-indications

Maniement

- débiter le traitement par les doses les plus faibles possibles et ne les augmenter que progressivement
- prévenir le patient des risques potentiels d'interaction avec l'alcool et les autres substances sédatives
- prescrire pour une durée de temps la plus courte possible (RMO de 12 semaines)
- avant de renouveler la prescription, prendre en considération les autres moyens thérapeutiques existant *et* prévenir le patient du risque de dépendance lié à la prolongation du traitement.
- Arrêt progressif du traitement en prévenant le patient du risque de réapparition transitoire de ses symptômes initiaux.
- Eviter ou limiter autant que possible la prescription chez les patients alcooliques ou toxicomanes,

Pour plus de détails, voir en annexe la fiche de transparence 1999 : les anxiolytiques

Contre-indications

- **Insuffisance respiratoire, apnées du sommeil**
- **Myasthénie**

- **Insuffisance hépatique sévère**

3. Les Carbamates

Historiquement, ce sont les premiers anxiolytiques synthétisés (en 1950) mais ils ont été supplantés par les benzodiazépines qui présentent moins d'effets indésirables et n'ont pas de toxicité majeure.

| | |
|--|--|
| <i>Méprobamate</i> | <i>Equanil® forme orale et injectable, Novalm®, Méprobamate®</i> |
| <i>Fébarbamate</i> + <i>difébarbamate</i> + <i>phénobarbital</i> | <i>Atrium®</i> |

3.1. Effets pharmacologiques

Surtout myorelaxant et sédatif avec peu de diminution de l'activité locomotrice. Le mécanisme d'action des carbamates reste mal connu : il passerait également par le complexe récepteur GABA/canal chlore.

3.2. Effets cliniques – Indications

- Anxiolytique
- sédatif et myorelaxant
- effet hypnotique à fortes doses
- effet inducteur enzymatique modéré
- dépression des systèmes respiratoires et cardio-vasculaires aux doses élevées.

Comparés aux benzodiazépines, on peut considérer que les carbamates ont plutôt une efficacité pharmacologique et clinique inférieure et une toxicité supérieure.

Indications

Méprobamate par voie orale : anxiété excessive, insomnies d'endormissement, contractures musculaires douloureuses.

Méprobamate par voie IV : états d'agitation, delirium tremens, crises d'angoisse aiguës, prémédication avant certains examens.

Atrium® : en raison de sa toxicité importante en cas de surdosage (en raison de l'association avec le phénobarbital) les indications de ce médicament ont été limitées au seul sevrage alcoolique avec une durée de traitement ne devant pas dépasser 4 semaines y compris la période de diminution de la posologie.

3.3. Pharmacocinétique

La résorption est rapide avec un Tmax moyen de 1-2 heures, la demi-vie varie de 6 à 16 heures. Métabolisme hépatique important avec élimination des dérivés inactifs (80 %) par voie urinaire. Passage transplacentaire et passage important dans le lait (avec taux > taux plasmatiques).

3.4. Effets indésirables

Ils sont beaucoup plus nombreux et fréquents que pour les benzodiazépines.

- Somnolence diurne (surtout en début de traitement)
- Tolérance lors d'un traitement prolongé avec dépendance et syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement
- *Plus rarement : éruptions cutanées allergiques, nausées, vomissements, céphalées, vertiges, ataxie, troubles de l'accommodation*
- *Atteintes hépatiques (surtout si le traitement est prolongé)*

Pour l'Atrium : ajouter tous les effets indésirables des barbituriques

En cas de surdosage : somnolence, état ébrioux, hypotonie musculaire puis coma, dépression respiratoire, et risque de défaillance cardio circulatoire.

3.5. Interactions médicamenteuses

| | |
|----------------------------|--|
| Association déconseillée : | + alcool = majoration des troubles de la vigilance |
|----------------------------|--|

3.6. Maniement – Contre-indications

Savoir que de nombreuses spécialités comportent des carbamates dans des indications sans rapport avec l'anxiété : exemple : excitabilité cardiaque (Palpipax ®), syndrome prémenstruel (Précyclan Léo ®).

Pour plus de détails sur le maniement des carbamates dans l'indication de l'anxiété, voir en annexe la fiche de transparence 1999 : les anxiolytiques

Contre-indications

insuffisance respiratoire, porphyries, grossesse au premier trimestre et allaitement.

4. Autres anxiolytiques : Hydroxyzine, Buspirone

Hydroxyzine

| | |
|-------------|--------------------------------------|
| Hydroxyzine | Atarax ® (forme orale et injectable) |
|-------------|--------------------------------------|

L'Hydroxyzine est un anxiolytique peu utilisé sauf en cas de manifestations mineures de l'anxiété. C'est un antihistaminique de type H1 qui a également des effets cholinergiques. L'Hydroxyzine est sédatif et anxiolytique mais son efficacité est peu documentée. Elle n'induit pas de dépendance mais on observe un syndrome de sevrage à l'arrêt du traitement. Elle est indiquée dans le traitement des anxiétés excessives mais aussi comme les antihistaminiques H1 dans les réactions allergiques avec prurit, éruptions cutanées et urticaires cholinergiques.

Sa pharmacocinétique est caractérisée par une résorption digestive rapide avec un Tmax en 15 –30 min., un métabolisme complet, une demi-vie de 6 - 8 heures.

Ses effets indésirables sont : somnolence diurne, effets atropiniques surtout à fortes doses, troubles oculaires avec augmentation de la pression intra-oculaire et risque de poussées aiguës de glaucome.

Contre-indications : glaucome, grossesse au cours du premier trimestre et allaitement

Buspirone

| | |
|-----------|----------|
| Buspirone | Buspar ® |
|-----------|----------|

Il s'agit d'un composé sans relation chimique avec les benzodiazépines.

4.1. Effets pharmacologiques - Mécanisme d'action

C'est un anxiolytique agoniste 5HT1 mimant les effets inhibiteurs de la sérotonine avec diminution des récepteurs 5HT2 dans le cortex cérébral. Il a aussi des effets sur les récepteurs de la dopamine, mais les effets anxiolytiques sont liés au récepteur 5HT1. Chez l'animal, il n'a pas d'effet sédatif, ni myorelaxant, ni anticonvulsivant.

4.2. Effets cliniques – Indications

En clinique, l'effet anxiolytique est comparable à celui des benzodiazépines mais avec un délai d'action de 1 à 3 semaines. Il n'y a pas d'effet sédatif, ni myorelaxant, ni anticonvulsivant. Il n'entraîne aucune dépendance, ni réaction de sevrage à l'arrêt du traitement.

Indications : anxiété excessive (traitement d'une durée maximale de 12 semaines)

4.3. Pharmacocinétique

Très bien résorbé mais subit ensuite un premier passage hépatique qui réduit sa biodisponibilité à 4%.
Fixation aux protéines plasmatiques. Métabolisme hépatique avec élimination rénale des métabolites. Demi-vie plasmatique : 4 – 8 heures.

4.4. Effets indésirables

Ils sont plutôt rares et généralement transitoires : *nausées, vomissements, gastralgie, céphalées, vertiges, sensations ébrieuses*

4.5. Interactions médicamenteuses

| | |
|--------------------------|---|
| Association déconseillée | + alcool = majoration des troubles de la vigilance |
|--------------------------|---|

4.6. Maniement – Contre-indications

Pour plus de détails, voir en annexe la fiche de transparence 1999 : les anxiolytiques

4.7. Contre-indications

- insuffisance hépatique sévère, grossesse et allaitement (à éviter en l'absence de données).