

Novembre 1999

*Anxiolytiques Benzodiazépines et Buspar*

Dr F. Chardon<sup>1</sup>

**BENZODIAZEPINES**

Dans les années 1930, *Léo H. Sternbach*, travaillait sur la synthèse de nouveaux colorants. En 1955, employé par Hoffmann-La Roche aux Etats-Unis, il reprenait les molécules synthétisées 25 ans auparavant en Pologne. Il les compara au méprobamate, à la chlorpromazine et au phénobarbital (principaux tranquillisants utilisés à cette époque). Une de ces molécules avait un index thérapeutique favorable : le méthaminodiazépoxyde, dont le nom fut ultérieurement changé en chlordiazépoxyde. Le chlordiazépoxyde (Librium) fut la première benzodiazépine utilisée chez l'homme, et cette molécule, commercialisée en 1960, devint rapidement l'anxiolytique le plus prescrit. Le diazépam (Valium), dont la structure chimique est très proche, fut mis sur le marché en 1963.

A l'heure actuelle, plus de vingt benzodiazépines différentes sont vendues en Suisse. A l'exception de flumazénil, qui est un antagoniste, les benzodiazépines ont toutes, à des degrés divers, les mêmes propriétés pharmacodynamiques (anticonvulsivantes, myorelaxantes, hypnogènes, anxiolytiques et amnésiantes). En revanche, il est possible de caractériser ces différentes molécules par leur propriété pharmacocinétique .

**Mode d'action**

C'est en 1975 que *Haefely* et coll., ainsi que *Costa* et coll. proposent que les benzodiazépines agissent par l'intermédiaire de l'acide gamma amino butyrique (GABA). Peu après, *Squire* et *Baestrucp* (1977) mettent en évidence des sites de fixation au niveau des membranes cellulaires. Cette découverte aboutira à l'établissement de la structure, et de son hétérogénéité au niveau central, du récepteur aux benzodiazépines. Parallèlement des ligands endogènes à ces récepteurs ont été recherchés et trouvés dans le cerveau de différentes espèces animales, à des concentrations de 0.005 à 0.02 ng/g. Il reste à savoir, si les animaux sont capables de synthétiser de telles substances, ou si elles proviennent de sources exogènes. Par ailleurs, on a détecté des substances de type benzodiazépinique dans certaines plantes et micro-organismes.

Ces recherches ont également abouti à l'identification, d'agonistes inverses, molécules aux effets opposés à ceux des benzodiazépines (les bêta-carbolines), et d'antagonistes, supprimant les effets des agonistes et des agonistes inverses (le flumazénil).

<sup>1</sup> Chef de clinique adjoint - Hôpital psychiatrique (Dr C. Bryois) - CH. 1197 Prangins

Ce concept s'explique par le fait que le récepteur aux benzodiazépines est couplé à un second récepteur, celui du GABA. Ces deux récepteurs, bien qu'étroitement associés, sont fonctionnellement distincts. Au contraire des agonistes GABAergiques, les benzodiazépines ne peuvent exercer leurs actions, que si la transmission GABAergique est activée. Les benzodiazépines modulent donc l'action du GABA.

Le système GABAergique est le mécanisme inhibiteur le plus important au niveau du SNC. Il a une distribution diffuse et généralisée. Il implique trois récepteurs : les récepteurs GABA-A, GABA-B et GABA-C. L'activation du récepteur GABA-A produit une augmentation de la conductance pour les ions chlore, et consécutivement, une hyperpolarisation rapide de la cellule post-synaptique. Le récepteur GABA-B est couplé à la protéine G, et semble présent non seulement au niveau post-synaptique, mais aussi sur les terminaisons nerveuses ; le récepteur GABA-B agit via quatre mécanismes : inhibition de l'adenylyl cyclase, stimulation de la phospholipase A2, activation des canaux à ions potassium, et inhibition des canaux calciques. Le récepteur GABA-C semble également contenir un canal pour les ions chlore, mais son action n'est pas modulable par les benzodiazépines.

Les benzodiazépines facilitent donc la transmission GABAergique inhibitrice au niveau des récepteurs GABA-A. Mais les benzodiazépines influencent également, directement ou indirectement, d'autres systèmes de neurotransmission, ce qui pourrait expliquer quelques différences cliniques. De plus certaines benzodiazépines pourraient avoir un profil pharmacodynamique d'agoniste partiel, expliquant en partie ces différences cliniques.

En ce qui concerne la puissance des benzodiazépines, on dispose de connaissances cliniques (cf. tableau 1) qui fournissent une indication pour les posologies usuelles. Plusieurs variables peuvent expliquer ces différences : affinité pour le couplage au récepteur, activité intrinsèque, degré de liposolubilité, fraction libre dans le liquide extra-cellulaire, demi-vie de distribution tissulaire et d'élimination plasmatique.

### Pharmacocinétique

Les benzodiazépines sont bien absorbées après administration orale. Ces molécules diffèrent entre elles essentiellement par leur demi-vie d'élimination et par leurs voies de biotransformation. Elles sont transformées d'abord par le système hépatique oxydatif à cytochrome P450, puis conjuguées et éliminées. Ce métabolisme oxydatif engendre des métabolites actifs. Seul quelques molécules, déjà hydroxylées (lorazépam, lormétazépam et oxazépam) n'ont pas de métabolite actif. Signalons qu'hormis les métabolites du midazolam, de l'alprazolam et du triazolam, les métabolites actifs ont généralement une demi-vie d'élimination supérieure à celle de la molécule mère.

Le tableau 1 donne une indication sur les demi-vies d'élimination et les posologies usuelles. Notons que l'absorption après administration intramusculaire du diazépam par exemple est retardée en raison de son affinité pour la myoglobine.

Tableau 1. Quelques benzodiazépines vendues en Suisse

DCI (nom commercial)*	Demi-vie (heures)**	Métabolites actifs	Posologie (mg)
Alprazolam (Xanax®)	12-15	OH-alprazolam	0,5-4
Bromazépam (Lexotanil®)	11-20	OH-bromazépam	1,5-9
Camazépam (Albego®)	15-22	Témazépam	20-30
Clobazam (Urbanyl®)	9-30	Norclobazam	20
Clonazépam (Rivotril®)	20-60	Aucun ?	1-4
Clorazépate (Tranxilium®)	**	Nordiazépam	5-30
Cloxazolam (Lubalix®)	**	Délorazépam	1-4
Délorazépam (Briamtum®)	60-120	Lorazépam	0,5-2
Diazépam (Valium®)	20-70	Nordiazépam	5-20
Flumazénil (Anexate®) ***	1	Aucun ?	titration
Flurazépam (Dalmadorm®)	**	N-desalkylflurazépam	15-30
Kétazolam (Solatran®)	**	OH-N-desalkylflurazépam	
		Nordiazépam	15-60
		Norkétazolam	
		Diazépam	
Lorazépam (Temesta®)	8-30	Aucun	2-3
Lormétazépam (Loramet®)	10-12	Aucun	1-2
Midazolam (Dormicum®)	1,5-6	OH-midazolam	7,5-15
Nordazépam (Vegesan®)	30-120	Oxazépam	2,5-10
Oxazépam (Seresta®)	6-20	Aucun	45-60
Prazépam (Demetrin®)	**	Nordiazépam	10-30
Témazépam (Normison®)	5-15	Oxazépam	10-30
Triazolam (Halcion®)	2-6	OH-triazolam	0,125-0,5

\* Commercialisées également sous d'autres noms de marque.

\*\* Molécule qui atteint le compartiment circulant en quantité infime, elle est transformée, dès le premier passage hépatique, en une autre substance active.

\*\*\* Pour administration intraveineuse seulement.

### Effets indésirables

#### Sédation :

Somnolence, diminution de la concentration et allongement du temps de réaction; risques accrus lors d'usage d'un véhicule; il est recommandé d'en avertir systématiquement les patients.

#### Amnésie :

Amnésie antérograde dépendant de la dose. Réversible.

#### Réaction paradoxale :

Généralement à dose élevée, chez certaines personnes ayant développé une tolérance, ou lors d'interactions médicamenteuses.

### Effets respiratoires :

Risque d'apnée et d'arrêt respiratoire chez des personnes sensibles ou lors d'ingestion à dose élevée.

### Tolérance :

Risque réel après quelques mois d'utilisation, et augmentation des posologies nécessaire.

### Dépendance :

Comme le développement de la tolérance, une dépendance peut apparaître après quelques mois d'utilisation, entraînant un sevrage lors d'une diminution trop rapide de la prescription.

### **BUSPIRONE (Buspar®)**

La buspirone appartient à la famille des azaspirodécanediones (ou arylpipérazine). Il s'agit d'une molécule anxiolytique n'ayant pas d'effets anticonvulsivants, ni myorelaxants, ni amnésiants, ni hypnotiques. Elle n'altère de ce fait pas les fonctions cognitives et psychomotrices, et n'entraîne pas de somnolence. Après une administration prolongée, un arrêt abrupt n'expose pas la personne au risque d'une crise comitiale.

La buspirone agit par fixation spécifique au niveau des auto-récepteurs 5-HT-1A (agoniste partiel), et diminuerait ainsi la transmission sérotoninergique, excessive durant l'anxiété. Elle n'a aucune affinité pour les récepteurs GABA ou benzodiazépinique. En revanche, elle se lie faiblement au récepteur D2, mais (bien qu'originellement développée dans ce but) n'a pas de potentialité antipsychotique.

Du point de vue clinique, après administration de buspirone, un délai d'action d'une à quatre semaines est nécessaire, pour que la molécule développe son action anxiolytique.

### Pharmacocinétique

La buspirone, après une absorption quasi totale, présente un important métabolisme de premier passage hépatique. La demi-vie d'élimination est en moyenne de 2 à 4 heures (un peu plus longue pour ses principaux métabolites, jusqu'à 8-10 heures). La disponibilité systémique de la buspirone est linéaire à la dose absorbée

En raison de la demi-vie, il est nécessaire d'administrer la buspirone en deux, voire trois prises par jour. Les posologies quotidiennes usuelles varient entre 15 et 60 mg/jour.

La buspirone est généralement bien supportée et les effets secondaires les plus fréquents sont en relation avec son activité au niveau du système sérotoninergique (nausées, diarrhées).

Il n'est pas décrit de développement d'une tolérance ou d'une dépendance avec la buspirone. Il n'y a pas non plus contrairement aux benzodiazépines, de potentialisation lors de prise concomitante d'alcool.

En raison de son absence d'affinité pour les récepteurs GABA, la buspirone ne peut en aucun cas être utilisée lors d'un sevrage aux benzodiazépines. Néanmoins la prescription, à visée anxiolytique, lors de la diminution progressive et l'arrêt d'une benzodiazépine, peut être une alternative utile.

Président : Ch. Bryois - Membres de la commission : P. Baumann - Th. Buclin - P.-F. Dubos - H. Lambert - I. Lenarth - C. Lima - P. Meister - Y. Schnegg - M. Weyeneth

Adresse : M. Michoud - Site de Cery -  
1008 Prilly/Lausanne - Tél. 021 / 643.63.11 - Fax 021 / 643.64.69