

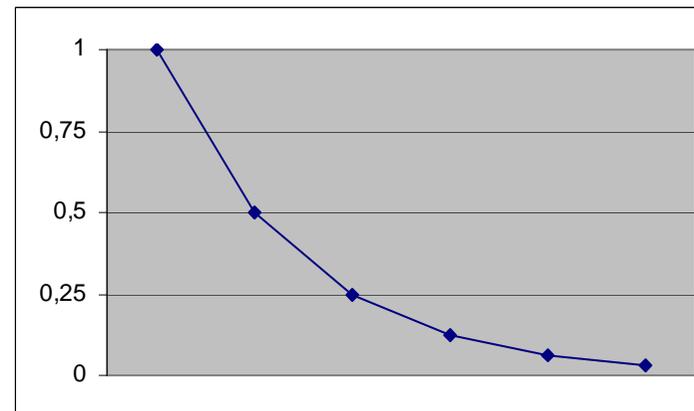
**Pharmacologie des  
benzodiazépines, neuroleptiques  
et antagonistes**

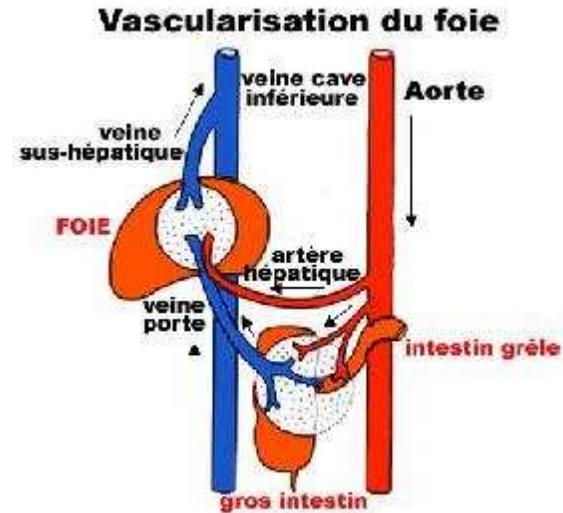
Dr S Roche

# Notions de pharmacologie

- **Pharmacocinétique**: ce que le corps fait au médicament. Biodisponibilité, distribution tissulaire, clairance, élimination.
- **Pharmacodynamique**: ce que le médicament fait au corps. Effets pharmacologiques voulus ou indésirables.

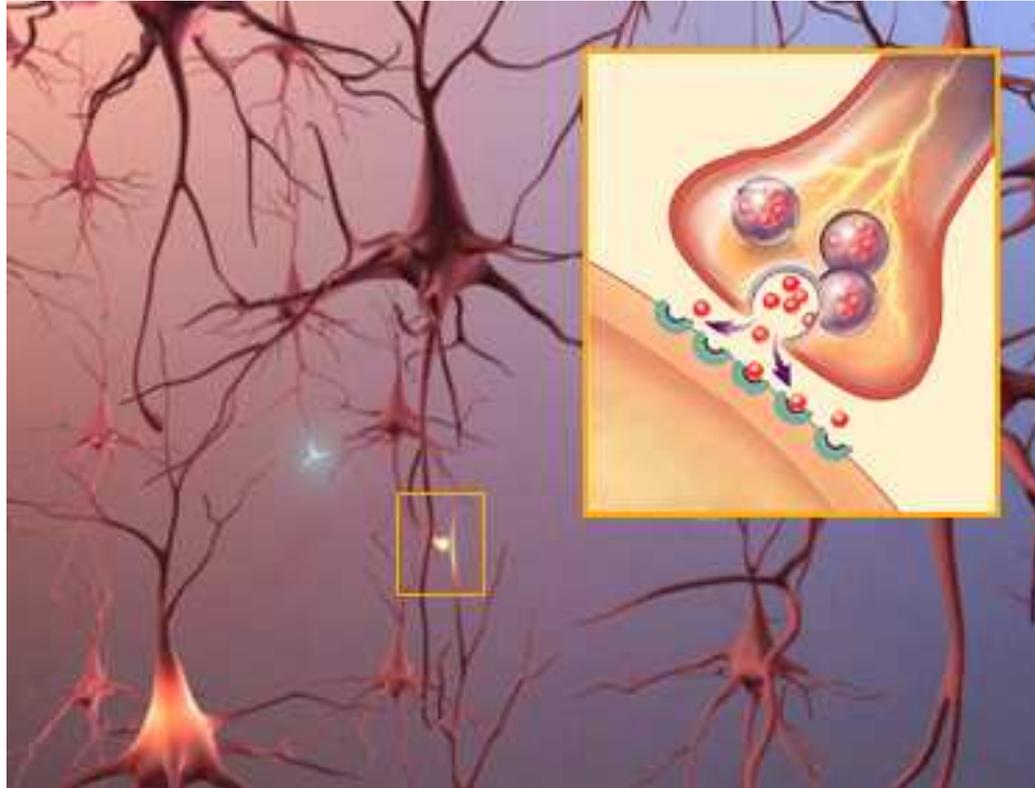
- **Volume de distribution**: permet d'estimer la façon dont se distribue la molécule dans l'organisme. Si le  $V_d$  est faible, la molécule est peu absorbée dans les tissus. Si  $V_d$  est plus important, la molécule est fortement absorbée dans les tissus ou fortement métabolisée.
- **Demi-vie d'élimination**: désigne par extension le temps nécessaire pour que la quantité d'une substance contenue dans un système biologique soit diminuée de la moitié de sa valeur initiale. Un médicament n'a plus d'effet pharmacologique après cinq demi-vies.





- **Effet de premier passage hépatique:** absorption digestive → syst porte → foie. Dégradation d'une partie du produit avant qu'il ait atteint la circulation systémique.
- **Oxydation:** dans les microsomes hépatiques, par les cytochromes P450.
- **Conjugaison** (avec l'ac. glucuronique): transformation d'une substance dans le foie, visant à la rendre hydrosoluble et donc éliminable par les urines.

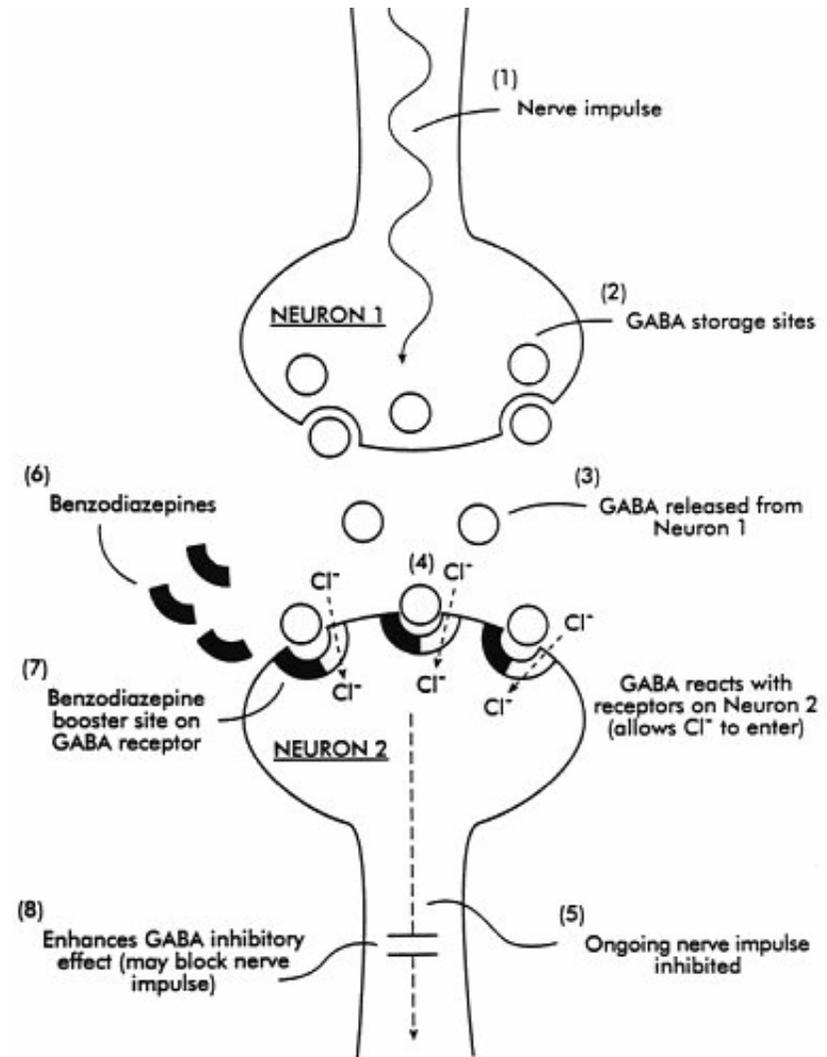
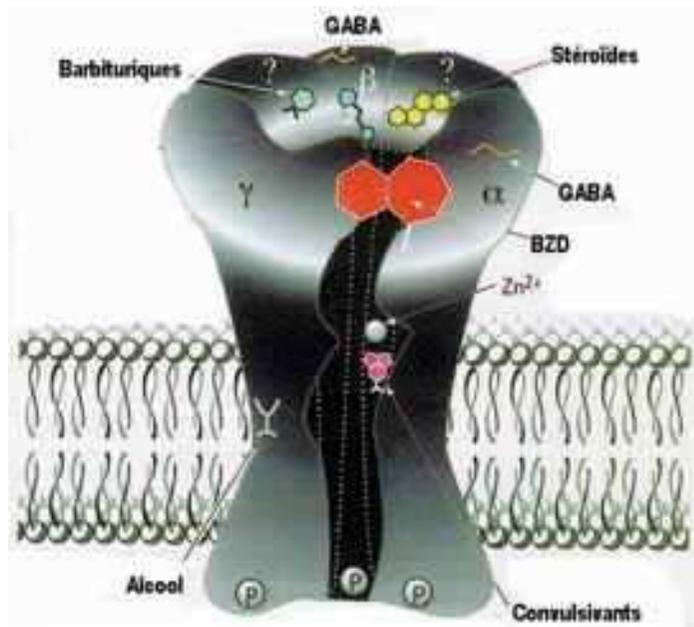
# BENZODIAZEPINES



**La transmission neuronale se fait par l'intermédiaire de neuromédiateurs déversés dans les synapses par les terminaisons neuronales.**

**L'acide gamma-amino-butyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur.**

**Les récepteurs GABA<sub>A</sub> sont la cible des benzodiazépines qui potentialisent son effet inhibiteur du système nerveux central.**



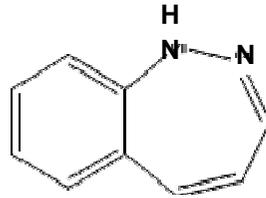
**Les benzodiazépines (BZD) sont des agonistes qui favorisent l'ouverture du canal Cl<sup>-</sup> par le GABA et ont donc un effet inhibiteur. Elles ont des propriétés pharmacologiques communes : elles sont**

- anxiolytiques,**
- hypnotiques,**
- anticonvulsivantes,**
- myorelaxantes,**
- amnésiantes.**

**Il existe entre les diverses BZD des différences :**

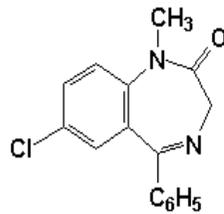
**1. pharmacodynamiques : certaines molécules ont un effet dominant, par exemple un effet anxiolytique ou hypnotique relativement plus important que les autres effets.**

**2. pharmacocinétiques : la rapidité et la durée d'action expliquent beaucoup des différences entre molécules et leurs indications préférentielles.**

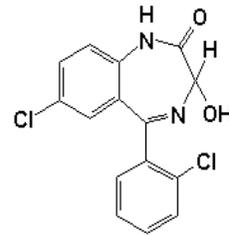


## benzodiazépine

ANXIOLYTIQUES

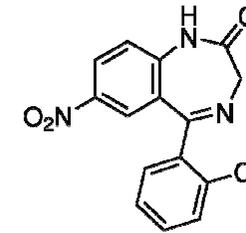


**DIAZEPAM**  
**VALIUM**



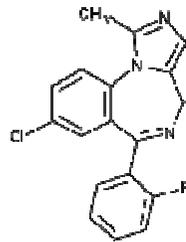
**LORAZEPAM**  
**TEMESTA**

ANTIEPILEPTIQUE

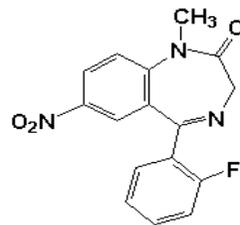


**CLONAZEPAM**  
**RIVOTRIL**

HYPNOTIQUES

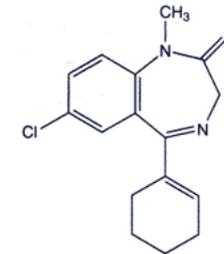


**MIDAZOLAM**  
**HYPNOVEL**



**FLUNITRAZEPAM**  
**ROHYPNOL**  
**NARCOZEP**

MYORELAXANT



**TETRAZEPAM**  
**MYOLASTAN**

- Les BZD sont des sédatifs d'action lente, comparativement au propofol et au thiopental.
- Les BZD sont des composés **liposolubles** au pH physiologique, ce qui explique leur passage rapide vers le SNC et leur grand volume de distribution.
- Liposolubilité → vitesse de passage intracérébral élevée
  - durée d'action brève pour une dose unique
  - solvant (propylène glycol) irritant
- midazolam et diazépam : les plus liposolubles, agissent le plus vite et durée d'action plus courte.
- Le midazolam est hydrosoluble à pH acide .  
La solution injectable de midazolam, acidifiée à pH 3,5 par HCl, ne contient pas de solvant, n'est pas agressive pour l'endothélium veineux, et son injection est indolore.

# Pharmacocinétique des BZD

- **La résorption**
  - PO: résorption quasi-totale (liposolubilité → bonne absorption digestive)
  - IM: aucun avantage
  - IR: intéressant chez l'enfant
- **BD diazépam po : 100%**
- **BD du midazolam po: 40% env (effet de premier passage hépatique). Améliorée par voies transmuqueuses (IR, sublinguale).**

- Le Vd est élevé en raison de leur grande liposolubilité (les BZD sont fortement absorbées par les tissus).
- Traversent la barrière hématoencéphalique, foetoplacentaire et passent dans le lait maternel
- La demi-vie d'élimination
  - variable selon la molécule
    - Midazolam: 2 à 4 h**
    - Diazépam: 35 h
  - **augmente avec l'âge** (posologie / 2 chez le vieillard)

- Elimination

- BZD liposolubles donc ne peuvent pas être éliminées à l'état natif par le rein.
- Elles subissent une **biotransformation hépatique** (midazolam : cytochrome P450) d'où interférences médicamenteuses.
  - soit par oxydation
  - soit par conjugaison
  - effet 1er passage hépatique important: interactions voie po > voie IV
- Métabolite actif du midazolam : le  **$\alpha$ -OH-midazolam**, d'élimination au moins aussi rapide que celle du midazolam donc ne prolongeant pas sa durée d'action.

L'élimination des BZD est retardée chez les obèses, les vieillards, les nouveau-nés, en cas d'insuffisance hépatique ou de prise de médicaments inhibant l'activité du cyt P450.

# Indications thérapeutiques des BZD

- **Anxiolytique** (bromazepam = Lexomil°; lorazepam = Témesta°...)
- **Hypnotique** (inducteur du sommeil, sédation en réanimation): midazolam = Hypnovel°.
- **Antiépileptique** (clonazepam = Rivotril°, clobazam = Urbanyl°)
- **Myorelaxant** (tetrazepam = Myolastan°)
- **Anesthésique** (midazolam)
- **Antalgique** (Rivotril°): douleurs chroniques, douleurs neuropathiques. Hors AMM.

# BZD anxiolytiques

- Prescription très répandue. 5 à 15% de la population souffrirait d'anxiété.
- Cinétique avec  $\frac{1}{2}$ -vie longue et métabolites actifs d'où durée d'action longue
- diazepam (Valium<sup>®</sup>)
- bromazepam (Lexomil<sup>®</sup>)
- lorazepate (Tranxene<sup>®</sup>)
- alprazolam (Xanax<sup>®</sup>)
- lorazepam (Temesta<sup>®</sup>)



# BZD hypnotiques

- **Sommeil**
  - Favorisent l'endormissement
  - Prolongent la durée du sommeil
  - Diminuent le nombre et la durée des réveils nocturnes
  - Qualité EEG du sommeil équivalente au sommeil naturel
- **Cinétique:**
  - Délai d'action rapide
  - Durée d'action < 8h
- Nitrozepam (Mogadon<sup>o</sup>)
- Flunitrazepam (Rohypnol<sup>o</sup>)
- Triazolam (Halcion<sup>o</sup>)

[ Hypnotiques non BZD: zopiclone (Imovane<sup>o</sup>) – zolpidem (Stilnox<sup>o</sup>) ]

# **BZD antiépileptiques**

## **Phénomène d'échappement en traitement chronique**

- **clonazepam (Rivotril): traitement de la crise d'épilepsie.**

**1 mg IVD à renouveler si inefficace.**

**prévention: 2 mg/j.**

- **diazepam (Valium): état de mal.**
- **clobazam (Urbanyl): forme orale.**

# **BZD anesthésique: midazolam (Hypnovel)**

- **Absorption**
  - **IM: rapide, totale, concentration plasmatique maximale en 30 min, BD>90%**
  - **IR: rapide, concentration plasmatique maximale en 30 min, BD 50%**
- **Distribution:**
  - **Rapide**
  - **Vd: 0,7 à 1,2 l/kg**
  - **Passage placentaire et lait maternel**

- **Métabolisme**
  - **Dégradation rapide  $\Rightarrow$  durée d'action courte**
  - **Par le cytochrome P450**
  - **Métabolite actif mais à  $\frac{1}{2}$ -vie courte**
  
- **Elimination**
  - **Par voie rénale**
  - **$\frac{1}{2}$ -vie d'élimination 2 à 4 h**
    - **$\nearrow$  chez le sujet âgé (x4 après 60 ans)**
    - **$\nearrow$  chez le nouveau-né (immaturité enzymatique)**
    - **$\searrow$  chez l'enfant**
    - **$\nearrow$  si bas débit cardiaque, IH et cirrhose,**
    - **$\nearrow$  chez le patient de réa (x6)**

# Midazolam et SNC

- **Trouble de conscience: anxiolyse < sédation < perte de conscience.**
- **Amnésie antérograde (courte durée si IV unique)**
- **CMRO2  $\searrow$   $\Rightarrow$  DSC  $\searrow$   $\Rightarrow$  PIC  $\searrow$  modérée**
- **Anticonvulsivant; les BZD permettent de contrôler plus de 90% des convulsions généralisées.**

# Midazolam et système respiratoire

- **Dépression respiratoire d'origine centrale:**  
Moins marquée que pour le propofol, le thiopental et les morphiniques.
  - $\searrow$   $V_t$ , FR,  $V_{min}$  (hypoventilation alvéolaire)
  - $\searrow$  réponse à l'hypercapnie, l'hypoxie
  - apnée obstructive
  - persistante: 60-120 min
- **Potentialisation:**
  - dose-D et vitesse d'injection
  - morphiniques
  - autres dépresseurs respiratoires
  - âge > 60 ans
  - insuffisance respiratoire préexistante

# Midazolam et système cardiovasculaire

- **Effets hémodynamiques modérés**
  - $\searrow$  modérée RVS, PA
  - Dose-dépendante
  - FC et Dc (=)
- **Potentialisation**
  - morphiniques

# Interactions médicamenteuses et midazolam

## Interactions pharmacocinétiques

- **Inhibition CYT.P450**
  - cimétidine > 800mg
  - antifongique azolé
  - diltiazem, verapamil
  - antiprotéases VIH (saquinavir)
- **Activation CYT.P450**
  - phénobarbital
  - rifampicine
  - alcoolisme chronique

## Interactions pharmacodynamiques

- **Morphiniques**
- **NRL**
- **Propofol, thiopental, halogénés**
- **carbamates**
- **Antidépresseurs sédatifs**
- **Anti H1 sédatif**
- **Antihypertenseur centraux**

# Indications du midazolam

- **Sédation vigile**
  - Procédures diagnostiques / thérapeutiques
  - Associé à une ALR
- **Sédation en USI ++**
- Anesthésie
  - Adulte / enfant
  - **Prémédication**
  - Induction
  - Entretien

# **Sédation vigile: posologies du midazolam (+ morphinique = diazanalgésie)**

- **chez l'adulte, voie IV → début d'effet en 2 min, max en 5 à 10 min.**
  - **âge < 60 ans et ASA I,II**
    - Dose initiale 2-2,5 mg puis titration par 1 mg
    - Dose totale 3,5-7,5 mg
  - **âge > 60 ans ou ASA III, IV**
    - Demi dose
- **chez l'enfant, voie IV**
  - [6mois , 5ans] D initiale 0,05 - 0,1 mg/kg → D totale < 6mg
  - [6ans , 12ans] D initiale 0,025 - 0,05 mg/k → D totale < 10mg
- **chez l'enfant, voie IR**
  - [**> 6 mois** ]      0,3-0,5 mg/kg

# Sédation en USI: posologies du midazolam

- chez l'adulte, voie IV
  - dose de charge **0,03 – 0,3 mg/kg** par titration de **1 à 2,5 mg**
  - dose d'entretien **0,03 à 0,2 mg/kg/h**
- chez l'enfant > 6 mois, voie IV
  - dose de charge **0,05 à 0,2 mg/kg**
  - dose entretien **0,06 à 0,12 mg/kg/h**
- Réévaluation régulière (risque d'accumulation)

# Précaution d'emploi du midazolam IV

- Surveillance cardiocirculatoire et respiratoire
- Conscience, non obstruction des VAS
- Assistance cardiorespiratoire disponible
- Antagoniste disponible
- Prudence chez sujet âgé ou enfant, insuffisance organique, obèse, prématuré
- Arrêt progressif ou interruption régulière en USI

# Contre indication du midazolam

- **Absolues**
  - **Myasthénie, insuffisance respiratoire (pour la sédation vigile)**
  - **Antécédent d'intolérance / hypersensibilité**
- **Relatives**
  - **Anesthésie ambulatoire**
  - **antiprotéases**
  - **T1 grossesse, allaitement**
  - **césarienne**

# Effets indésirables du midazolam

- Hypoxie, bradypnée, apnée, arrêt respiratoire
  - **Même aux doses thérapeutiques**
  - **Augmentation des doses, voie IV, vitesse d'injection**
  - **Potentialisation des médicaments dépresseurs du SNC**
- Hypotension, tachycardie, bradycardie
  - **Majorée en cas d'hypovolémie**

# Effets indésirables du midazolam

- **Effets neuropsychiques:**
  - réaction paradoxale: agitation, agressivité, idées délirante, hallucination (enfant, sujet âgé, injection rapide)
  - sédation prolongée
  - amnésie antérograde
  - comportement automatique avec desinhibition
- **Dépendance physique:**
  - fonction de la dose et de la durée de traitement
  - syndrome de sevrage à l'arrêt en USI

# Antagoniste des BZD: flumazénil (Anexate<sup>®</sup>)

- signes évocateurs de surdosage en BZD:
  - somnolence, coma calme avec dépression respiratoire
  - contexte.
- **antagoniste compétitif** des récepteurs des BZD.
- utilisé comme antidote pour l'annulation des effets thérapeutiques (anesthésie) ou toxiques (surdosage) des BZD, et pour le diagnostic différentiel des comas toxiques.
- délai d'action moyen : 90 secondes.
- demi-vie d'élimination de 40 à 80 min, inférieure à celle de toutes les benzodiazépines, y compris celle du midazolam : **le flumazénil doit être administré soit en injections itératives, soit en perfusion continue (risque de réapparition des effets BZD après l'arrêt de l'antagoniste).**



- **Posologie**  
Adulte: 0,2 à 0,3 mg IVL (dose max = 2 mg) puis 0,1 à 0,4 mg/h.  
Enfant: 0,01 mg/kg, (dose max = 0,05 mg/kg)
- **Contre-indications**  
épilepsie, suspicion d'intoxication associée aux tricycliques.
- **Précautions d'emploi:**  
titration initiale et surveillance après l'arrêt de la perfusion continue.