

ANXIOLYTIQUES

Les anxiolytiques, appelés communément tranquillisants se définissent par leur capacité à réduire les phénomènes d'angoisse, encore que cette notion soit à nuancer car ils n'agissent pas sur toutes les angoisses en particulier celles de nature psychotique.

L'anxiété est une sensation déplaisante de tension, d'appréhension, d'angoisse dont les causes sont rarement connues. Elle représente la pathologie mentale la plus fréquente. On estime à 20% les consultations médicales ayant un rapport avec l'anxiété.

Les troubles anxieux caractérisés décrits dans le DSM IV-TR comprennent notamment :

- le trouble obsessionnel compulsif (TOC),
- le trouble panique (TP) avec ou sans agoraphobie,
- l'agoraphobie sans antécédent de trouble panique,
- les phobies simples ou spécifiques,
- la phobie sociale (PS),
- le trouble anxieux généralisé (TAG)
- l'état de stress post-traumatique (ESPT).

Un fait de société

Le traitement de cette pathologie a connu des progrès considérables depuis l'apparition dans les années 1950 d'une nouvelle classe de médicaments : les benzodiazépines. En 1961, la commercialisation du VALIUM, chef de file de cette famille, est une innovation thérapeutique majeure mais dont le succès est devenu un fait de société marquant un repère dans l'histoire de l'humanité.

Aujourd'hui la prescription des anxiolytiques est telle dans notre pays qu'il révèle une pathologie collective indéniable. En France 15% de la population consomme régulièrement ou épisodiquement des tranquillisants.

Anxiolytiques et Hypnotiques	hommes 12%	Femmes 20%
------------------------------	-------------------	-------------------

La consommation de ces médicaments est en moyenne deux fois plus élevée en France que dans les autres pays européens, l'écart étant particulièrement flagrant avec l'Allemagne (5 fois plus), le Royaume-Uni (8 fois plus) et les Pays-Bas. Seuls les Belges font aussi mal que nous. Au total, avec près de 80 millions de boîtes vendues chaque année, le marché français des seuls tranquillisants représente un 150 millions d'euros. Un petit espoir : depuis une récente campagne médiatique, le chiffre de consommation a baissé en 2005 de 6%.

Les médicaments anxiolytiques font partie de 2 groupes différents :

- Benzodiazépines
- Composés divers

1- BENZODIAZEPINES

C'est la famille chimique la plus importante.

On reconnaît un médicament de cette famille au fait que la terminaison de la DCI se termine souvent par « ZEPAM » : exemple diaZEPAM (Valium).

1.1 **Principales spécialités pharmaceutiques.**

En gras italique se trouvent les plus importants médicaments.

<i>DCI</i>	<i>PRINCIPALE SPECIALITE</i>
<i>Diazépam</i>	<i>VALIUM* Cp 2,5 et 10 mg, Sol buv, Inj</i>
<i>Bromazépam</i>	<i>LEXOMIL* Cp 6 mg</i>
Nordazépam	NORDAZ* Cp 7,5 et 15 mg
<i>Oxazépam</i>	<i>SÉRESTA* Cp 10 et 50 mg</i>
<i>Clorazépate</i>	<i>TRANXENE* Cp 5, 10 et 50 mg, Inj</i>
<i>Clobazam</i>	<i>URBANYL* Cp 10 et 20 mg</i>
<i>Clonazepam</i>	<i>RIVOTRIL cp 2 mg, gouttes, injectble</i>
Clotiazépam	VÉRATRAN* Cp 5 et 10 mg
<i>Alprazolam</i>	<i>XANAX* Cp 0,25 et 0,5 mg</i>
Loflazépate	VICTAN* Cp 2 mg
<i>Prazépam</i>	<i>LYSANXIA* Cp 10 et 40 mg, Sol buv</i>
<i>Lorazépam</i>	<i>TÉMESTA* Cp 1 et 2,5 mg</i>

1.2 **Propriétés pharmacologiques**

Malgré le grand nombre de spécialités commercialisées, les médicaments de cette famille ont beaucoup de caractères communs. La différence essentielle entre les produits porte simplement sur l'intensité de leurs effets sédatifs et leur durée de persistance dans l'organisme.

Les actions communes sont les suivantes :

- **Réduction de l'anxiété** : effet anxiolytique
- **Action sédatif ou hypnotique**

L'action sédatif est toujours présente bien que plus ou moins forte suivant les molécules.

L'action hypnotique ne se produit qu'à haute dose ou avec des composés spécifiques ; voir ce chapitre.

- **Action anticonvulsivante**

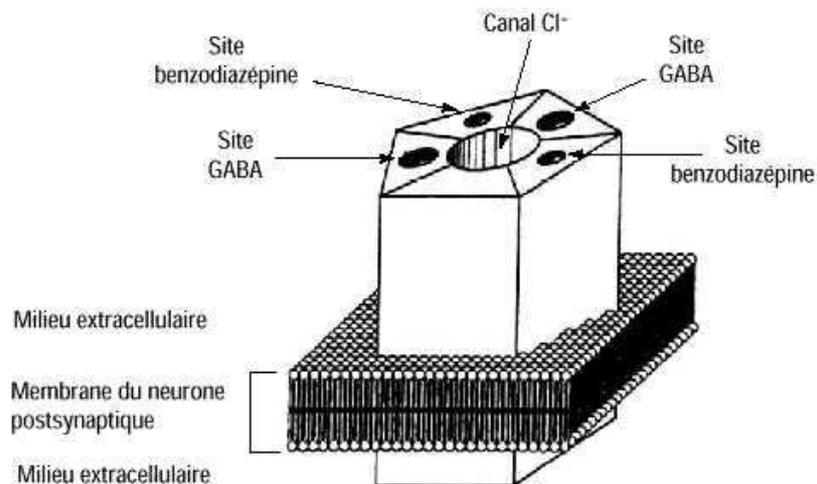
Elle est présente chez toutes les benzodiazépines mais sur le plan thérapeutique ne concerne que 3 spécialités : VALIUM, URBANYL, RIVOTRIL (indication principale pour ce dernier)

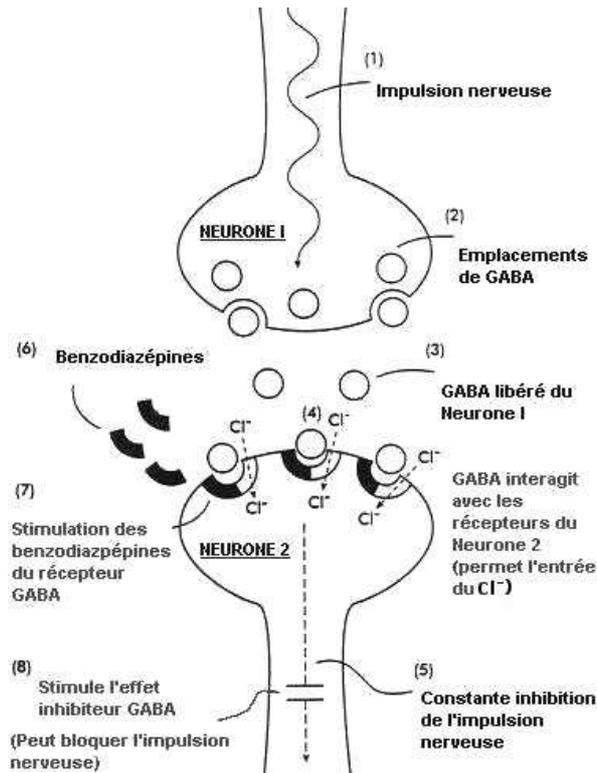
- **Action myorelaxante**

Action tout à fait intégrée à l'action anxiolytique. Un médicament est spécialement commercialisé MYOLASTAN

1.3 Mécanisme d'action

Toutes les benzodiazépines agissent en facilitant les actions d'une substance chimique naturelle, le GABA (acide gamma-aminobutyrique). Le GABA est un neurotransmetteur, un agent qui transmet les messages issus d'une cellule du cerveau (le neurone) à une autre. Le message transmis par le GABA est un message inhibiteur; il permet aux neurones qu'il contacte d'en ralentir ou d'en arrêter l'émission. Étant donné que 40% des millions de neurones situés dans le cerveau sont sensibles au GABA, cela signifie que le GABA exerce en général une influence apaisante sur le cerveau. Il est en quelque sorte comme l'hypnotiseur et le tranquillisant naturel du corps humain. **L'action naturelle du GABA est augmentée par les benzodiazépines** qui exercent en retour une influence inhibitrice supplémentaire (souvent excessive) sur les neurones.





1.4 Pharmacocinétique

La différence essentielle entre les médicaments de cette famille porte sur 2 points :

✚ **La demi-vie** qui donne une idée de la persistance des médicaments dans l'organisme. On distingue ainsi des médicaments à :

- Demi-vie courte < 12 heures : SERESTA, XANAX, TEMESTA
- Demi-vie intermédiaire : LEXOMIL, LYSANXIA, URBANYL
- Demi-vie longue > 24 heures : VALIUM, TRANXENE

✚ Le métabolisme :

- Certains composés sont directement actifs : SERESTA, XANAX, TEMESTA
- D'autres sont transformés en métabolites actifs qui persistent dans l'organisme : VALIUM, TRANXENE, LYSANXIA

Ces 2 différences expliquent les différences entre benzodiazépines en ce qui concerne l'intensité et la durée des effets sédatifs (hang over).

Les benzodiazépines sont utilisables par les autres voies : IV, IM (mais ce n'est pas une bonne voie car absorption < voie orale), rectale notamment en urgence.

1.5 Indications thérapeutiques

Elles découlent des propriétés pharmacologiques :

1.5.1 Pathologie mentale :

- ✚ Les meilleures indications semblent être dans l'anxiété psychologique réactionnelle, les situations de crise, les troubles du sommeil liées à l'anxiété. Dans ces indications les benzodiazépines (BDZ) agissent en diminuant la tension de l'individu, levant ainsi certaines inhibitions et lui permettant d'agir ou de trouver un sommeil de qualité.
- ✚ Les autres indications en pathologie mentale donnent des résultats moins constants :
 - Anxiété au cours des névroses
 - Les états de panique (XANAX),
 - Les troubles phobiques ou obsessionnels bien que l'efficacité de ces médicaments soit imparfaite
- ✚ Les BDZP sont également des traitements d'appoint dans le traitement de l'anxiété chez les malades dépressifs et psychotiques mais ce ne sont pas les traitements majeurs dans ces indications.

L'arrêté du 7 octobre 1991 fixe la durée légale de prescription des anxiolytiques à 12 semaines (sevrage compris). En réalité la durée de prescription devrait être, chaque fois que possible, plus courte.

1.5.2 Anesthésie:

Les BDZP sont utilisées couramment en pré anesthésie pour induire un effet sédatif. Un médicament semble trouvé à son indication préférentielle HYPNOVEL

1.5.3 Autres indications :

- ✚ Troubles du comportement liés au sevrage d'un toxique quel qu'il soit. Les doses utilisées sont alors élevées puis sont réduites progressivement. Chez les alcooliques seul le SERESTA doit être utilisé.
- ✚ Maladies psychosomatiques : traitement d'appoint
- ✚ Traitement préventif ou curatif (urgence y compris) des convulsions notamment fébriles .
- ✚ Effet amnésiant dans certains gestes ou situations pénibles.
- ✚ Contracture ou spasticité musculaires. MYOLASTAN est une BDZP uniquement utilisée dans cette indication. Attention elle en a tous les effets secondaires
- ✚ Douleurs aiguës ou chroniques. RIVOTRIL est particulièrement utilisé dans cette indication.

1.6 Effets iatrogènes

Somnolence :

Elle varie suivant les médicaments étant plus importante avec les médicaments à demi-vie longue

Le risque est surtout :

- Pour les personnes âgées : risque de chute, de confusion
- Pour les conducteurs d'automobiles ou utilisateurs de machine : risque X 5 surtout si alcool

Amnésie

Perte de la mémoire, massive mais par éclipse, portant sur les faits récents. Cette propriété est utilisée pour les actes médicaux pénibles mais également pour certains composés par des personnes mal intentionnées (voir hypnotiques)

NE JAMAIS PRENDRE DE BDZP AVANT UN EXAMEN SCOLAIRE OU AUTRE PRESTATION
--

Effets paradoxaux chez les enfants surtout

Toutefois le risque essentiel est le risque toxicomanogène.

1.7 Contre Indications

Elles se limitent à la MYASTHENIE et aux grands insuffisants respiratoires.

1.8 Précautions

- Personnes âgées : confusion, chute. La posologie doit être la plus faible possible.
- Enfants : effets paradoxaux
- Femmes enceintes : risque de malformations évoquées mais surtout risque d'accumulation (détresse respiratoire chez l'enfant) et de sevrage
- Mère allaitant son enfant
- Grands insuffisants hépatiques
- Malades présentant une apnée du sommeil
- Interactions médicamenteuses avec les autres médicaments sédatifs
- Prise d'alcool qui renforce tous les effets iatrogènes.

1.9 Précautions

1.9.1 Intoxication aiguë

Les BDZP ne sont pas des médicaments dangereux en cas de prise à haute dose, notamment pour tentative suicidaire. Les doses mortelles sont énormes.

Il existe un antidote spécifique : ANEXATE capable d'antagoniser immédiatement les effets des BDZP.

ATTENTION tout est différent si la tentative de suicide comprend la prise d'autres substances nettement plus toxiques.

1.9.2 Intoxication chronique (pharmacodépendance) : dépendance et sevrage

Le risque de **dépendance** aux BDZP est connu. Elle se traduit par un besoin physiologique du médicament. La possibilité d'accoutumance (tolérance) est vraisemblable mais n'est pas admise par tous.

Ce risque est plus important en cas de

- Prise de médicaments à demi-vie courte (TEMESTA tout particulièrement)
- Posologies élevées
- Durée d'utilisation prolongée > 1 mois (25 à 50 % de dépendance si prise comprise entre 3 mois et 1 an)
- Personnalité du malade à risque de dépendance (alcool, tabac, cannabis, boulimie...)

Cette dépendance se traduit par un **syndrome de sevrage** à l'arrêt brutal du médicament : stress, angoisse +++++, hypersensibilité sonore et visuel, troubles convulsifs, hallucinations.... Tous ces symptômes pénibles incitent le malade à reprendre son traitement. Dans ces conditions toute tentative d'arrêt demande aux soignants une forte persévérance et un don de conviction élevé. Le sevrage dure entre 1 à 6 semaines.

L'arrêt des BDZP est facilitée par une décroissance lente des doses sur 2 à 4 semaines, une substitution des médicaments à demi-vie courte par des dérivés à demi-vie longue. Certains associent du TEGETOL ou AVLOCARDYL pour aider.

1.9.3 Toxicomanie

Depuis quelques années se développe une véritable toxicomanie organisée aux benzodiazépines. Il sera envisagé avec les hypnotiques.

2- COMPOSES DIVERS

2.1 CARBAMATES

Cette famille n'est plus représentée que par un composé

EQUANIL (méprobamate) utilisé sous forme de comprimés, suppositoires.

Ce médicament a toutes les propriétés des BDZP mais en plus mauvais sur tout notamment en effet iatrogène, risque toxicomanogène, intoxication aiguë qui est nettement plus grave.

Il ne semble plus être utilisé que lors des sevrages en toxiques du fait de sa demi-vie longue.

2.2 BUSPAR (buspirone)

Ce médicament est totalement différent des autres. C'est en théorie l'anxiolytique parfait puisque dénué de toutes les autres propriétés sédatives et myorelaxantes. Le risque de dépendance est faible.

Son seul inconvénient est d'agir lentement (7 à 14 jours) ce qui est gênant dans l'anxiété réactionnelle.

En réalité il est tellement parfait que les malades n'en veulent pas car il sont habitués aux BDZP, y ont pris goût et s'aperçoivent rapidement de la différence.

Il aurait du être utilisé plus abondamment chez les nouveaux « utilisateurs » mais cela n'a pas été le cas. Au CHG les services de gériatrie utilisent ce médicament plus intensément.

2.3 ATARAX (hydroxyzine)

Ce médicament est surtout connu pour ses propriétés antihistaminiques mais c'est un bon anxiolytique et sédatif.

Il est surtout utilisé avant un geste chirurgical, ou en courte durée pour des anxiétés réactionnelles afin de ne pas donner une envie aux malades de continuer des BDZP.

De plus il « déculpabilise » les médecins qui sont accusés de trop prescrire de BDZP.

Il est rare que ce médicament soit utilisé sur de longues périodes donc on ne connaît pas bien son risque toxicomanogène.

Pour l'IDE attention aux effets sédatifs et aux propriétés atropiniques (bouche sèche, constipation, rétention urinaire, canicule).

3- ROLE PROPRE DE L'IDE DANS L'EDUCATION DU PATIENT

- Ne pas utiliser ce médicament à long terme
- Effet sédatif potentialisé par alcool et autres médicaments
- Attention conduite véhicule (risque retrait permis)
- Ne pas arrêter brutalement si utilisation prolongée
- Effets amnésiants
- Ne pas donner « aux amis » ni aux enfants (et animaux) sans prescription
- Prévenir entourage si malade âgé

ANNEXE : RMO anxiolytiques

PRESCRIPTION DES HYPNOTIQUES ET ANXIOLYTIQUES.

La prescription des hypnotiques et des anxiolytiques doit reposer sur une analyse soigneuse de la situation clinique, en recherchant à séparer ce qui relève des difficultés transitoires et des réactions à une pathologie somatique, et de la pathologie psychiatrique confirmée. Elle doit être régulièrement réévaluée et tenir compte des indications de l'AMM, de la fiche de transparence et de l'arrêté du 7 octobre 1991. Elle ne doit pas être arrêtée brutalement après un traitement datant de plusieurs semaines.

Dans le cadre de cette prescription :

1) Il n'y a pas lieu dans le traitement de l'anxiété, d'associer deux anxiolytiques (benzodiazépines ou autres).

2) Il n'y a pas lieu d'associer deux hypnotiques.

3) Il n'y a pas lieu de prescrire des anxiolytiques et/ou des hypnotiques sans tenir compte des durées de prescription maximales réglementaires (incluant la période de sevrage et avec réévaluation régulière) :

- 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques;
- 2 à 4 semaines pour les hypnotiques (2 semaines pour le Triazolam).

4) Il n'y a pas lieu d'initier une prescription d'anxiolytique ou d'hypnotique, sans respecter les posologies officielles recommandées, et sans débiter par la posologie la plus faible.

5) Il n'y a pas lieu de reconduire systématiquement et sans réévaluation, une prescription d'anxiolytique ou d'hypnotique.

HYPNOTIQUES

En réalité le cours est identiques car les substances appartiennent à la m[^]me classe des benzodiazépines ou des médicaments très similaires.

Tout ce qui a été dit sur les benzodiazépines est donc valable.

Toutefois, la durée de prescription de ces médicaments set limité à 14 jours.

1 PROPRIETES ET MEDICAMENTS UTILISES

L'effet sédatif des benzodiazépines est reconnu, elles favorisent l'endormissement et en général prolongent la durée du sommeil. Lors d'une utilisation prolongée, leur effet hypnotique s'atténue mais ne semble pas disparaître comme celui des barbituriques. La qualité du sommeil obtenue sous BZD, sur le plan électroencéphalographique, est proche du sommeil naturel. Cette caractéristique ne doit pas servir d'argument pour élargir leur prescription, car une utilisation prolongée entraîne une dépendance rendant leur arrêt difficile. De plus, la qualité d'un hypnotique ne se juge pas seulement sur le sommeil, mais surtout sur l'éveil : état du sujet au réveil et durant la journée, somnolence ou non etc., et sur la possibilité d'effets indésirables dus à l'hypnotique.

D.C.I.	D.C.	T
Nitrazépam	MOGADON* Cp 5mg	25 h
Lormétazépam	NOCTAMIDE* Cp 1et 2mg	10 h
Flunitrazépam	ROHYPNOL* Cp 1et 2mg	20 h
Midazolam	HYPNOVEL* Injectable	
Témazépam	NORMISON* 10 et 20mg	8 h
Loprazolam	HAVLANE* Cp 1mg	8 h
Estazolam	NUCTALON* Cp 2mg	17 h
Triazolam	HALCION* Cp 0,125mg	3 h

Une dose de 1 mg de ROHYPNOL ne doit pas être dépassé.

Deux médicaments, largement utilisés comme hypnotiques, ont une action benzodiazépinique sans en avoir la structure chimique. Ce sont la zopiclone et le zolpidem.

D.C.I.	D.C.	T
Zopiclone	IMOVANE* Cp 7,5 mg	6 h
Zolpidem	STILNOX* Cp 10 mg	3 h

2 DETOURNEMENT D'UTILISATION

Les benzodiazépines sont détournés de leur utilisation thérapeutique par :

- Les toxicomanes qui utilisent le ROHYPNOL (« roche »), le LYSANXIA et le TRANXENE à forte dose afin de retrouver des effets hallucinatoires identiques à l'héroïne à moindre risque et quelquefois remboursés par la sécu.

Le trafic est important : SURVEILLER LES STOCKS DANS LES SERVICES.

Attention aux demandes bizarres.

- Les « violeurs » qui utilisent les propriétés sédatives et amnésiantes des BDZP à des fins illicites. Le ROHYPNOL est maintenant présenté d'une façon à le reconnaître facilement dans les boissons alcoolisées.