

qui se révèle toujours fort grave en raison de sa nature polypathologique et de la résistance minimale de tous les systèmes. Les éléments étiologiques les plus fréquemment rencontrés dans ce type de pathologie, à savoir les infections des voies respiratoires et les troubles urinaires, réagissent très favorablement à la préparation, qu'il s'agisse de germes Gram-négatif ou de germes Gram-positif. Sur le plan biochimique, la tolérance de la préparation, tant subjective qu'objective, s'est révélée excellente aussi bien sur le plan sanguin que sur le plan hépatique et rénal.

## REFERENCES

1. Burke A. Cunha M.D. et al.: Clinical evaluation of cefamandole in lower respiratory and urinary tract infections. *Current therapeutic research* 25 (1979) p. 584-589.
2. Naumann P., H. Rosin: Neue Antibiotika - Eigenschaften und Grundlagen ihrer Anwendung. *Internist. Welt* 4 (1979) p. 129-135.
3. Wick W.E. et al.: Biological properties of three 3-heterocyclic thiomethyl cephalosporin antibiotics. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1 (1972) p. 221.
4. *Clinical Therapeutics*, vol. 3, special issue 1980; special issue on cefoperazone sodium: *Proceedings of the First International Symposium, Boston, Octobre, 1979.*
5. *Second International Symposium on Cefoperazone Sodium, Thursday, Aug. 21, XVth International Congress of Internal Medicine, Hamburg, August 17-22, 1980.*

## Les benzodiazépines: de la pharmacologie à la clinique une approche pratique

M. Anseau\*

## INTRODUCTION

Les benzodiazépines constituent une famille de médicaments universellement employés pour leurs propriétés tranquillisantes et sédatives. C'est la synthèse du chlordiazépoxide (Librium®) par Sternbach et la mise en évidence de ses propriétés tranquillisantes par Randall en 1957 qui ont donné naissance à cette génération d'anxiolytiques (Sternbach, 1980).

Les différents produits commercialisés s'articulent autour d'un squelette commun où diverses substitutions permettent d'obtenir les molécules utilisées en clinique (fig. 1).

La consommation des ces psychotropes est particulièrement élevée dans les pays industrialisés. Selon une enquête de Parry et al. (1973), environ 15% de la population interrogée utilise ces médications avec une proportion de femmes généralement double. La Belgique vient largement en tête des pays consommateurs (tab. 1).

L'étude du marché des psychotropes en Belgique montre que, tant pour les tranquillisants (tab. 2) que pour les hypnotiques (tab. 3), les benzodiazépines couvrent l'essentiel du marché pharmaceutique.

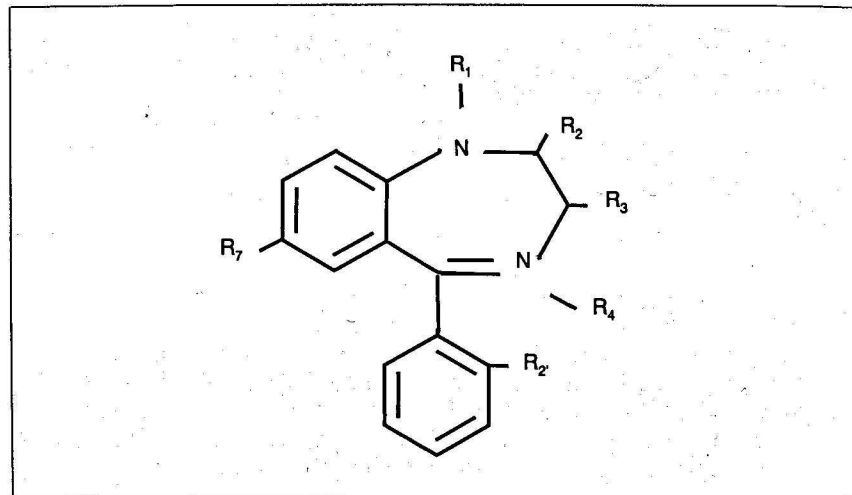
## INDICATIONS

Les indications des benzodiazépines sont bien définies:

1. l'anxiété et l'angoisse;

\* Neuropsychiatre, Assistant à l'Université de Liège, Clinique Médico-Psychologique (Pr. J. Bobon), Unité de Psychopharmacologie (J. Collard), Hôpital Universitaire de Bavière, 4020 Liège.

Fig. 1: Formule de structure des benzodiazépines.



Tab. 1: Consommation des benzodiazépines en Europe en 1976 (comprimés/habitant/mois) (d'après Bellantuono et al., 1980).

Belgique:	2,28
Pays-Bas:	1,95
Grande-Bretagne:	1,92
France:	1,68
Allemagne:	1,63
Portugal:	1,57
Suisse:	1,32
Suède:	0,76
Italie:	0,72

Tab. 2: Marché des tranquillisants en Belgique (1980): les quantités sont exprimées en boîtes «petit modèle» vendues; le chiffre d'affaires est exprimé en FB. Les produits sont classés par ordre décroissant de chiffre d'affaires.

Produit	Quantité	Chiffre d'affaires
Lorazepam (Temesta®)	2.700.000	300.000.000
Bromazepam (Lexotan®)	1.900.000	190.000.000
Oxazepam (Seresta®)	1.200.000	95.000.000
Diazepam (Valium®)	600.000	68.000.000
Clobazam (Frisium®)	260.000	20.000.000

Tab. 3: Marché des hypnotiques en Belgique (1980); (légende: voir tab. 2).

Produit	Quantité	Chiffre d'affaires
Flunitrazepam (Rohypnol®)	1.100.000	115.000.000
Nitrazepam (Mogadon®)	1.150.000	50.000.000
Triazolam (Halcion®)	330.000	45.000.000
Obral®	950.000	18.000.000
Vesparax®	370.000	12.000.000

- l'insomnie, surtout lorsque prédominent les troubles de l'endormissement dus à un état de tension ou d'anxiété;
- les maladies psychosomatiques et les troubles fonctionnels où la participation anxieuse est souvent essentielle;
- l'éthylisme chronique, où les benzodiazépines constituent un bon substitut à l'alcool; dans les états de sevrage (delirium tremens), l'emploi de benzodiazépines par voie injectable est intéressant mais parfois insuffisant;

5. en anesthésiologie, comme prémédication ou comme inducteur;
6. dans certaines formes d'épilepsie: petit mal-absence, petit mal-myoclonique, crises focales, encéphalopathies épileptiques de l'enfant; en association dans les autres formes d'épilepsies; en injection IV dans l'état de mal;
7. les états anxio-dépressifs (en association avec les anti-dépresseurs);
8. les contractures musculaires;
9. les états d'agitation (généralement par voie I.M.), l'imprégnation éthylique étant une contraindication.

### AVANTAGES ET INCONVENIENTS

Les benzodiazépines présentent de nombreux avantages par rapport aux autres tranquillisants:

- l'action anxiolytique est puissante et spécifique;
- les benzodiazépines sont pratiquement atoxiques, que ce soit en traitement chronique ou en ingestion aiguë: les tentatives de suicide sont vouées à l'échec (à condition qu'il n'y ait pas association d'autres psychotropes et surtout d'alcool éthylique);
- les contraindications sont rares: la myasthénie et les décompensations respiratoires graves;
- les effets indésirables sont peu fréquents, si l'on excepte une somnolence éventuelle en début de traitement, mais qui disparaît généralement en utilisation chronique; des troubles mnésiques peuvent également être mis en évidence lors de traitements prolongés; des réactions paradoxales avec désinhibition ou agressivité sont décrites (Hall and Zissok, 1981);
- les benzodiazépines ne posent guère de problèmes d'interférence médicamenteuse, si on excepte la potentialisation des sédatifs, des analgésiques et surtout de l'alcool éthylique;
- les benzodiazépines perturbent peu la structure du sommeil.

Comme désavantages, les benzodiazépines sont des médicaments relativement coûteux et, en Belgique, non remboursés par l'I.N.A.M.I. La surconsommation est fréquente, même si la dépendance vraie est exceptionnelle. John MARKS (1979) s'est livré à une étude exhaustive des cas de dépendance aux benzodiazépines publiés dans la littérature ou enregistrés par les instances officielles pendant la période de 1960 (commercialisation de la première benzodiazépine, le Librium®) à mi-77 en fonction de la quantité de médicaments utilisés. Le résultat est un cas de dépendance pour 8 200 000 mois de durée de traitement aux USA, un cas pour 2 500 000 mois en Allemagne et un cas pour 5 300 000 mois en Grande-Bretagne.

### BENZODIAZEPINES COMMERCIALISEES

Dix-huit benzodiazépines sont actuellement commercialisées en Belgique. Elles sont classées selon leur année de mise sur le marché, avec leur nom commercial, leur nom chimique (D.C.I.) et le laboratoire producteur:

1960	Librium®	chlordiazépoxyde	Roche
1964	Valium®	diazepam	Roche
1966	Seresta®	oxazepam	Wyeth
1966	Mogadon®	nitrazepam	Roche
1970	Nobrium®	medazepam	Roche
1972-1974	Tranxène®	clorazepate	Clin Midy - Mead Johnson
	Belseren®		Wyeth
1971	Temesta®	lorazepam	Roche
1974	Lexotan®	bromazepam	Roche
1975	Rivotril®	clonazepam	Roche
1976	Rohypnol®	flunitrazepam	Carlo Erba
1976	Levanxol®	temazepam	Simes-Bristol
1976-1978	Albego®-Paxor®	camazepam	Upjohn
1977	Halcion®	triazolam	Hoescht
1978	Frisium®	clobazam	Substantia
1980	Lysanxia®	prazepam	Will-Pharma
1980	Stilny®	demethyl diazepam	Upjohn-Beecham
1981	Unakalm®-Solatran®	ketazolam	Wyeth-Schering
1981	Loramet®-Noctamid®	lormetazepam	

Les diverses molécules diffèrent entre elles:

1. par leur *pharmacocinétique*, avec comme point central de référence leur demi-vie plasmatique, c'est-à-dire le temps nécessaire à l'élimination de la moitié de leur concentration sanguine;
2. par leur *métabolisme* et le fait qu'elles peuvent donner naissance à des métabolites actifs sur le plan clinique;
3. par leur *profil clinique* et leur action respective sur divers paramètres d'activité (actions sur l'anxiété, sur l'angoisse, myorelaxante, sédatif-hypnotique, antiépileptique).

### PHARMACOCINETIQUE

En fonction de leur demi-vie plasmatique, les benzodiazépines peuvent être schématiquement divisées en trois groupes (Greenblatt et al., 1981):

### 1. Benzodiazépines à action longue (demi-vie > 24H)

- chlórdiazépoxyde (Librium®)
- diazepam (Valium®)
- medazepam (Nobrium®)
- prazepam (Lysanxia®)
- clorzépoxyde dipotassique (Tranxène-Belseren®)
- flurazepam (Dalmane®, USA)
- clobazam (Frisium®)

### 2. Benzodiazépines à action intermédiaire-courte (demi-vie entre 5 et 24H)

- flunitrazepam (Rohypnol®)
- nitrazepam (Mogadon®)
- estazolam (non commercialisé en Belgique)
- bromazepam (Lexotan®)
- temazepam (Levanxol®)
- lorazepam (Temesta®)
- oxazepam (Seresta®)

### 3. Benzodiazépines à action ultra-courte (demi-vie < 5H)

- triazolam (Halcion®)
- midazolam (non commercialisé)

Sur des bases pharmacocinétiques, on est tenté de faire l'équivalence:

demi-vie plasmatique = durée d'action clinique.

Or les choses sont loin d'être si simples: l'action clinique des benzodiazépines est liée à la liaison à des récepteurs spécifiques situés dans le système nerveux central et c'est leur affinité pour ces récepteurs et la durée de leur liaison qu'il est essentiel de mesurer. Quelques études en cours, utilisant des benzodiazépines marquées, montrent que l'action cérébrale est largement indépendante des taux plasmatiques (*Haefely and Möhler, 1980*). Il faut d'ailleurs ajouter qu'il est impossible de corréliser les taux sériques de benzodiazépines à l'évolution clinique (*Lader, 1979*). La rapidité d'absorption et le niveau du pic plasmatique qui suit l'absorption du médicament sont plus directement intéressants pour l'activité clinique et permettent d'orienter la prescription. Les molécules à vocation hypnotique devront avoir une résorption rapide; dans les états d'angoisse aigus, une résorption rapide est également nécessaire. Par contre, dans les états chroniques, une résorption plus lente diminuera les propriétés sédatives; de plus, les benzodiazépines à action lente ne procurent guère d'effet «flash», ce qui les rend particuliè-

rement indiquées chez les patients au potentiel toxicomaniaque, éthylique notamment (*Greenblatt, 1981*).

Dans l'attente de données de pharmacocinétique cérébrale, la pharmacocinétique plasmatique permet d'orienter la prescription:

1. vers des benzodiazépines à action brève dans le traitement de l'insomnie d'endormissement: les effets résiduels responsables de la somnolence matinale seront moindres; par contre, à doses élevées, ce type de molécule donne souvent plus d'effets indésirables de type amnésie antérograde (*Poncelet et al., non publié*);
2. vers des benzodiazépines à action longue dans le traitement chronique de l'anxiété: l'oubli d'une prise n'aura guère d'influence désastreuse et les phénomènes de sevrage en cas d'arrêt brutal seront minimes. Il faut cependant remarquer que l'administration de benzodiazépines à action longue en prise unique vespérale n'est possible que dans les cas mineurs et que, dans toute pathologie sérieuse, le recours à deux ou trois prises quotidiennes s'avère nécessaire.

### METABOLISME

L'activité de la plupart des benzodiazépines est due non seulement à la «substance-mère», mais à des métabolites cliniquement actifs. C'est ainsi qu'en traitement chronique, le demethyldiazepam, principal métabolite du diazepam (Valium®), atteint des taux plasmatiques supérieurs à ceux du diazepam. A l'arrêt du traitement, il persiste dans le plasma plus longtemps que le diazepam.

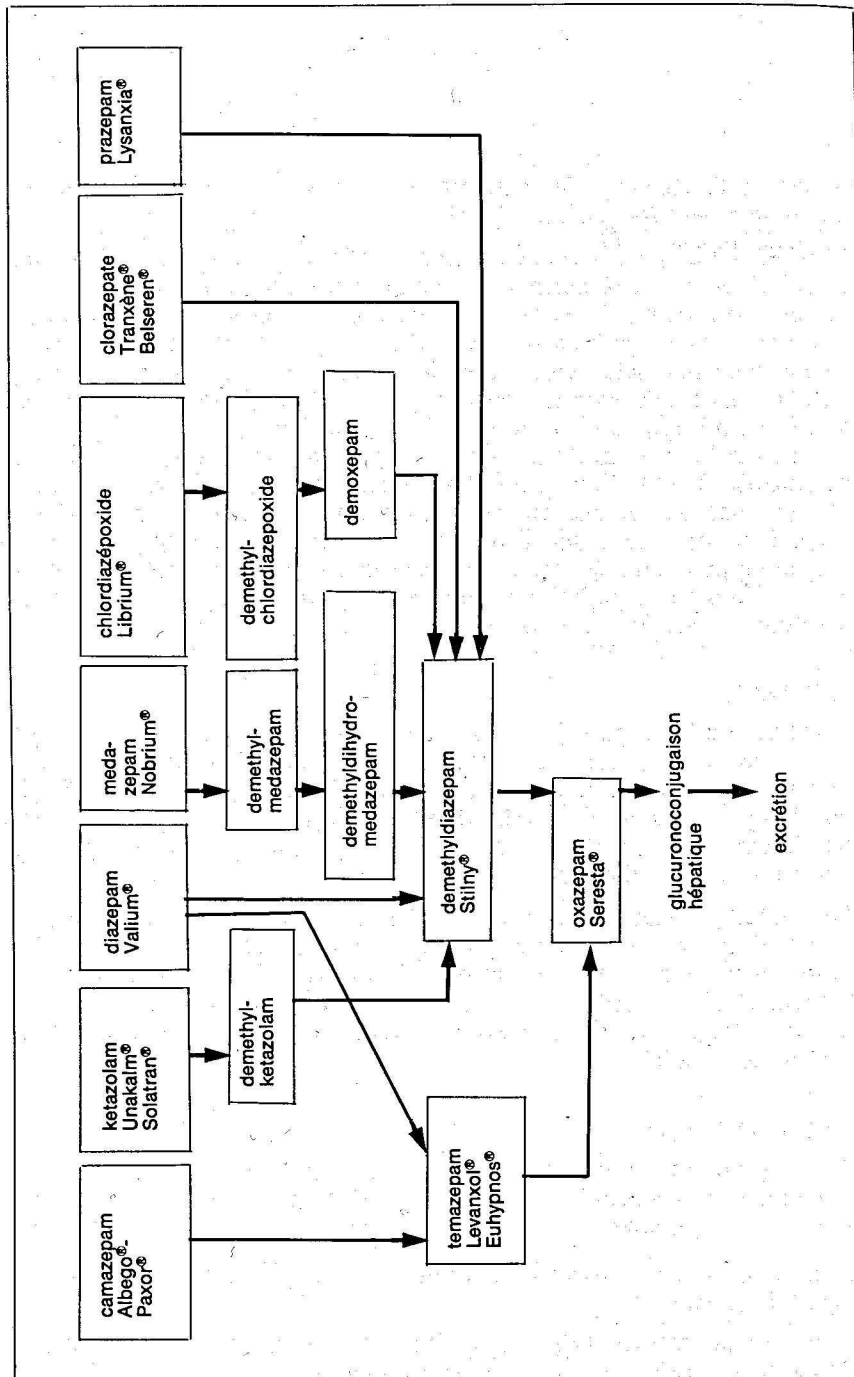
Le demethyldiazepam (Stilny®) constitue un maillon central dans le métabolisme de nombreuses benzodiazépines: chlórdiazépoxyde (Librium®), medazepam (Nobrium®), clorzépoxyde (Tranxène-Belseren®), prazepam (Lysanxia®), ketazolam (Unakalm®-Solatran®), comme le montre la fig. 2. Les voies métaboliques des autres benzodiazépines ne seront pas détaillées ici.

### PROFIL CLINIQUE

Selon de nombreux auteurs (*Sellers, 1878, Greenblatt, Lader...*), l'activité clinique des benzodiazépines est qualitativement semblable quel que soit le produit employé si l'on tient compte:

1. de la puissance respective des molécules (avec des doses équivalentes faciles à trouver);
2. de la pharmacocinétique du produit, des métabolites actifs auxquels il donne naissance et de leur demi-vie plasmatique.

Fig. 2: Voies métaboliques de benzodiazépines utilisées en clinique.



C'est ainsi que X mg de chlordiazépoxyde (Librium®) administrés toutes les 30H auraient par exemple le même effet que Y mg de lorazepam (Temesta®) administrés toutes les 14H. Nous pensons cependant qu'en dehors de leurs différences en puissance et pharmacocinétique, les molécules se distinguent par leur *spectre clinique* ou leur action préférentielle sur l'un ou l'autre symptôme cible.

Pour mettre en évidence ces différences cliniques, nous avons réalisé une étude en simple insu sur environ 800 patients (Anseau et Diricq, 1979). Nous avons évalué l'activité clinique des benzodiazépines selon cinq paramètres:

1. action anti-anxiété («anxiété psychique»);
2. action anti-angoisse («anxiété somatique»);
3. action sédative-hypnotique;
4. action myorelaxante;
5. action antiépileptique

en choisissant comme substance de référence pour chacun de ces paramètres, respectivement: diazepam (Valium®) 10 mg, lorazepam (Temesta®) 2.5 mg, flunitrazepam (Rohypnol®) 4 mg, diazepam (Valium®) 10 mg et clonazepam (Rivotril®) 2 mg.

Les propriétés des autres benzodiazépines ont été évaluées en cross-over par rapport à ces substances de référence, sauf l'effet antiépileptique qui a été uniquement évalué d'après les données de la littérature.

L'évaluation a été faite par deux observateurs indépendants. Les résultats ont été évalués de 0 à 5 selon le principe:

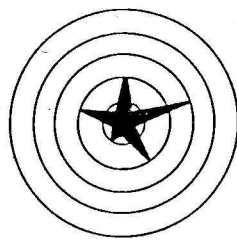
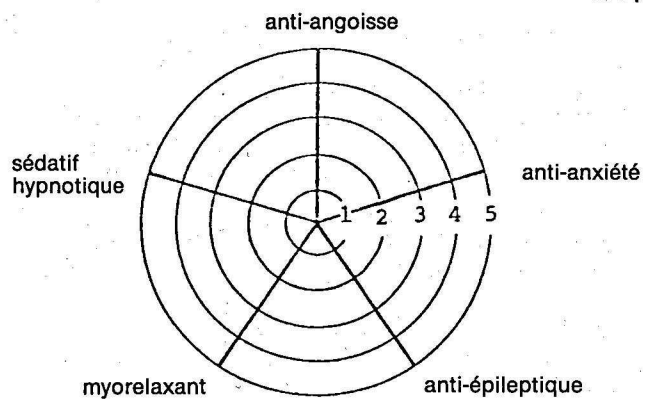
- 0: effet nul
- 1: effet très faible
- 2: effet faible
- 3: effet moyen
- 4: effet puissant
- 5: effet très puissant

Nous avons arbitrairement choisi de représenter la dose la plus élevée du comprimé ou de la gélule commercialisé en Belgique. Il est évident que ces physiologies dépendent de la dose et il est donc difficile de comparer les produits entre eux si on ne garde pas cette notion à l'esprit. Nous avons dû adopter cette convention dans la mesure où, d'une part, il est impossible de trouver des doses équivalentes entre les diverses molécules et où, d'autre part, notre travail a avant tout un but pratique.

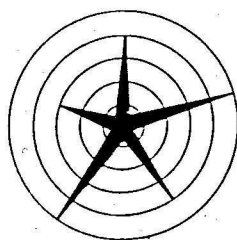
Les résultats globaux ont été arrondis au chiffre le plus proche dans le but de fournir un modèle simple. Pour la représentation graphique, nous nous sommes servis des «étoiles» de l'Ecole de Liège déjà utilisées pour



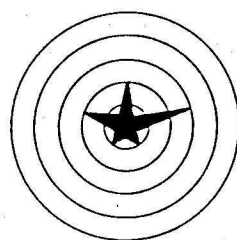
- 0: effet nul
- 1: effet très faible
- 2: effet faible
- 3: effet moyen
- 4: effet puissant
- 5: effet très puissant



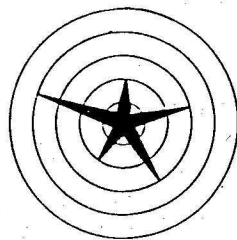
**LIBRIUM 25**  
chlordiazepoxide



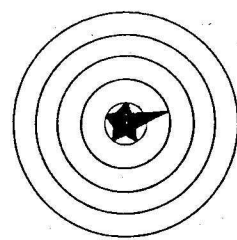
**VALIUM 10**  
diazepam



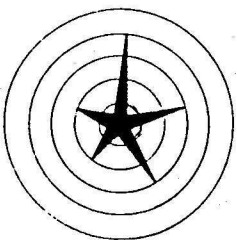
**SERESTA 15**  
oxazepam



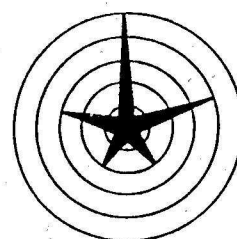
**MOGADON 5**  
nitrazepam



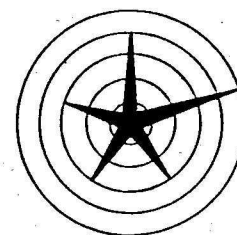
**NOBRIUM 10**  
medazepam



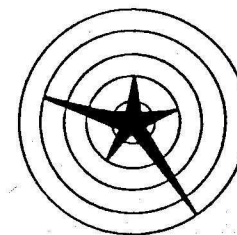
**TRANXENE 10**  
chlorazépate diK



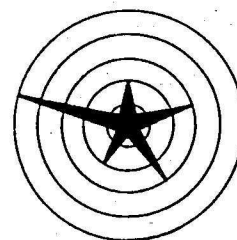
**TEMESTA 2,5**  
lorazepam



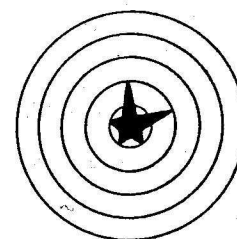
**LEXOTAN 12**  
bromazepam



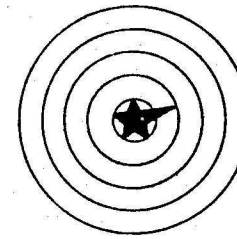
**RIVOTRIL 2**  
clonazepam



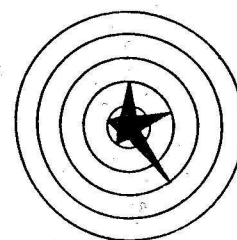
**ROHYPNOL 4**  
flunitrazepam



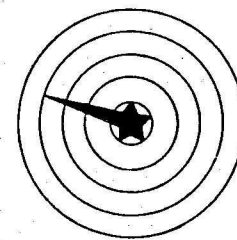
**LEVANXOL 10**  
temazepam



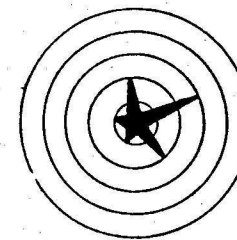
**ALBEGO 20**  
PAXOR 20  
camazepam



**FRISIUM 10**  
clobazam



**HALCION 1**  
triazolam



**LYSANXIA 10**  
prazepam

la représentation de l'activité clinique des neuroleptiques (Bobon et al., 1966).

Cette représentation volontairement simple a essentiellement un but pratique:

- permettre aux praticiens d'adapter leurs prescriptions à la symptomatologie du patient;
- permettre la discussion entre les cliniciens sur la valeur comparée des différents produits.

En pratique, nous utilisons certaines benzodiazépines dans des indications préférentielles (Ansseau, 1981). Il va de soi qu'il s'agit plus d'orientations (voire d'habitudes?) que d'indications formelles.

Dans la *crise d'anxiété aiguë* et certains états d'*agitation* (l'imprégnation éthylique étant une contraindication), nous utilisons le *diazepam* (Valium®) injectable qui est d'un maniement plus facile et moins coûteux que l'autre benzodiazépine injectable commercialisée, le clorazépate (Tranxène®).

Dans l'*anxiété* («psychique»), les «ruminations», le plus souvent sur une personnalité de type obsessionnel ou paranoïaque, nous préférons le *bromazepam* (Lexotan®).

Dans l'*angoisse* («anxiété somatique»), souvent sur personnalité de type hystérique, nous employons le *lorazepam* (Temesta®) (Collard, 1971).

Dans les états de *tension*, de «crispation», nous utilisons le *diazepam* (Valium®).

Dans l'*éthylisme* chronique et chez les toxicomanes en général, nous préférons actuellement le *prazepam* (Lysanxia®) dont la résorption lente empêche l'effet «flash», parfois recherché par les toxicomanes.

Dans le *sevrage éthylique*, nous employons le *clonazepam* (Rivotril®) associé à des neuroleptiques comme le tiapride (Tiapridal®) qui ne possède pas d'action anticonvulsivante.

En *psychosomatique*, nous utilisons le *prazepam* (Lysanxia®) ou l'*oxazepam* (Seresta®), benzodiazépines «douces» à l'action progressive et peu sédative.

Chez les *personnes âgées*, plus sensibles aux effets indésirables des benzodiazépines (sédation voire ataxie), nous donnons la préférence à l'*oxazepam* (Seresta®), particulièrement bien toléré.

Dans l'*insomnie d'endormissement*, nous utilisons, soit la benzodiazépine utilisée pendant la journée à dose plus élevée, soit le *nitrazepam* (Mogadon®) ou, plus récemment, le *triazolam* (Halcion®) qui a l'avantage d'une action clinique courte.

Dans l'*insomnie de réveil précoce*, nous employons surtout le *flunitrazepam* (Rohypnol®) qui nous paraît la benzodiazépine à l'action hypnoti-

que la plus puissante et la plus prolongée (Collard, 1972). En outre, il est remarquablement potentialisé par les neuroleptiques sédatifs, telle la levomepromazine (Nozinan®).

## ASPECTS BIOCHIMIQUES ET MECANISMES D'ACTION

### 1. Le GABA

L'activité clinique des benzodiazépines paraît liée à une potentialisation de la transmission GABA-ergique (Costa et al., 1978; Haefely, 1978). Le GABA ou acide  $\gamma$ -aminobutyrique est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu dans le système nerveux central, qui diminue donc la transmission synaptique. Les benzodiazépines renforceraient cette activité inhibitrice. Cependant, si cette théorie explique bien les propriétés antiepileptiques et myorelaxantes des benzodiazépines, les propriétés anxiolytiques sont plus difficiles à comprendre: le GABA et les GABA-agonistes ne possèdent pas d'activité anxiolytique tant dans les tests chez l'animal (Cook and Sepinwall, 1980) qu'en clinique humaine. C'est pourquoi il paraît intéressant de rappeler les expériences de File (1978) chez le rat qui semblent démontrer que les benzodiazépines exerceraient leur action tranquillisante par antagonisme, au niveau cérébral, de l'action anxiogène de l'ACTH libéré lors du stress.

### 2. Les récepteurs spécifiques

Une des découvertes fondamentales sur le mécanisme d'action des benzodiazépines est la mise en évidence de récepteurs spécifiques dans le système nerveux central (Squires and Braestrup, 1977; Möhler and Okada, 1977). Le rôle physiologique des récepteurs est mis en évidence par la bonne corrélation qui existe entre:

- l'affinité des différentes benzodiazépines pour ces récepteurs;
- leur puissance dans les tests pharmacologiques chez l'animal prédictifs de l'activité anxiolytique;
- leur posologie moyenne en clinique (Tableau 2).

La distribution régionale des récepteurs dans le système nerveux central n'est pas uniforme: leur densité est maximale dans le cortex, puis dans le cervelet, le système limbique, les noyaux gris centraux et le tronc cérébral (Möhler and Okada, 1978).

### 3. Les ligands endogènes

Il a paru étrange que des molécules qui n'existent nulle part dans la nature possèdent des récepteurs spécifiques cérébraux. Cela a conduit à postuler l'existence de substances endogènes qui exerceraient une action

Tableau 2: Inhibition de la liaison spécifique au  $^3\text{H}$ -diazepam (1,9 nM) ou  $^3\text{H}$ -flunitrazepam (1,0 nM) de membranes de cerveau de rat par diverses benzodiazépines (d'après Braestrup and Squires, 1978).

	$K_i$ (nM) $^3\text{H}$ -diazepam	$K_i$ (nM) $^3\text{H}$ -flunitrazepam
1 Clonazepam (Rivotril®)	1,9	1,3
2 Flunitrazepam (Rohypnol®)	2,8	1,8
3 Lorazepam (Temesta®)	3,3	1,8
4 Demethyldiazepam (Stilny®)	8,8	
5 Diazepam (Valium®)	8,9	4,7
6 Flurazepam (Dalmane®, USA)	16	
7 Nitrazepam (Mogadon®)	19	10
8 Bromazepam (Lexotan®)	30	26
9 Clorazepate (Tranxène®)	30	
10 Oxazepam (Seresta®)	49	
11 Chlordiazepoxide (Librium®)	574	412
12 Medazepam (Nobrium®)	3.850	

anxiolytique physiologique (la substance libérée dans le cerveau lors des états de relaxation!). De la même façon, les récepteurs aux opiacés ont permis la découverte des endorphines.

Plusieurs molécules endogènes ont été isolées et purifiées qui possèdent une affinité (mais minime) pour les récepteurs des benzodiazépines.

Le *nicotinamide* (vitamine B<sub>3</sub> ou PP) possède certaines propriétés des benzodiazépines mais son affinité pour les récepteurs (concentration inhibitrice de 50% de la fixation du diazepam ou IC<sub>50</sub> = 3,9 mM, donc 300.000 fois plus faible que le diazepam) reste difficile à concilier avec un rôle physiologique (Möhler et al., 1979).

Certaines purines comme l'*inosine* et l'*hypoxanthine* possèdent aussi certaines propriétés des benzodiazépines (Marangos et al., 1979), mais leur faible affinité pour les récepteurs (pour l'*inosine*, IC<sub>50</sub> = 0,9 mM; pour l'*hypoxanthine*, IC<sub>50</sub> = 0,7 mM) est également difficile à concilier avec leur concentration cérébrale. Il est cependant intéressant de noter que la caféine est également un dérivé des purines qui inhibe la liaison du diazepam. La «tasse de café» possède donc une activité «anti-benzodiazépine» au niveau des récepteurs centraux, qui explique ses propriétés stimulantes, voire anxiogènes.

Plus récemment, l'*acide  $\beta$ -carboline-3-carboxylique* sous forme d'ester éthylique ( $\beta$ -CEE) a été isolé à partir de 1800 litres d'urine humaine. Ce composé possède une affinité pour les récepteurs comparable à celle des benzodiazépines (Braestrup and Nielsen, 1980). Cependant, cette substance n'a pas pu être mise en évidence au niveau du cerveau et serait un artefact lié aux procédés d'extraction chimique.

Au total, les recherches sur l'éventuel ligand endogène se sont jusqu'à présent révélées décevantes et la plupart des chercheurs pensent actuellement que, pour les benzodiazépines, la substance physiologique endogène n'existe pas.

#### 4. Les récepteurs distincts

Les récepteurs des benzodiazépines ne sont pas homogènes et ils ont pu être divisés en deux, trois, quatre... groupes selon des critères physico-chimiques (Squires, 1981). Il est possible que certains types de récepteurs soient liés à certaines propriétés particulières des benzodiazépines. Ainsi, l'utilisation de molécules spécifiques d'un type de récepteur pourrait permettre d'obtenir des anxiolytiques «purs», débarrassés de toute propriété sédatrice ou myorelaxante (Klepner et al., 1979).

#### 5. Les antagonistes

Si la recherche d'un hypothèque ligand endogène s'est révélée décevante, elle a permis la synthèse d'antagonistes sélectifs (Hunkeler et al., 1981). Ces antagonistes sont en fait également des benzodiazépines qui ne diffèrent des molécules utilisées en clinique que par des modifications chimiques mineures. Le Ro 15-1788 constitue le prototype de ces composés. Il ne possède aucune action pharmacologique propre; par contre, il s'oppose spécifiquement à l'action des benzodiazépines, tant chez l'animal que chez l'homme (Darragh et al., 1981). Ce type de produit, qui représente pour les benzodiazépines l'équivalent de la naloxone pour les morphiniques, pourrait avoir plusieurs applications cliniques:



- comme antidote dans les intoxications;
- lors de l'utilisation de benzodiazépines en anesthésiologie, lorsqu'il faut rapidement supprimer l'effet sédatif;
- dans le traitement de l'insomnie, lorsqu'il est nécessaire de faire disparaître les effets résiduels;
- dans le traitement des toxicomanies aux benzodiazépines (de la même façon que l'on utilise la naloxone chez les toxicomanes aux opiacés);
- lors de l'utilisation de benzodiazépines dans des indications autres que psychotropes (dans le traitement de la schistosomiase par exemple).

## CONCLUSIONS

La synthèse du chlordiazépoxyde par Sternbach en 1955 et la mise en évidence de ses propriétés tranquillisantes par Randall en 1957 ont conduit à une famille de psychotropes qui constituent actuellement les meilleurs traitements de l'anxiété et de l'insomnie. Devant l'efflorescence des molécules commercialisées, devant une certaine surconsommation qui tend à assimiler la benzodiazépine à l'«aspirine psychologique», il nous a paru intéressant de faire le point afin d'orienter une utilisation rationnelle de ces anxiolytiques qui sont très proches de ce que Huxley décrivait sous le nom de «soma» dans son «Meilleur des mondes».

## REMERCIEMENTS

Au Dr J. Collard qui a revu le manuscrit; à Mademoiselle B. Gendarme qui l'a dactylographié.

## BIBLIOGRAPHIE

- Ansseau M.: Les benzodiazépines aujourd'hui. *Feuill. Psychiat. Liège*, **14**, 23-43 (1981).
- Ansseau M. et Diricq St.: Les benzodiazépines. *The Upjohn Medical Monographs*, **1** (10), 1-38 (1979).
- Bellatuno C., Reggi V., Tognoni G. and Garattini S.: Benzodiazepines: Clinical pharmacology and therapeutic use. *Drugs*, **19**, 195-219 (1980).
- Bobon J., Collard J. and Pinchard A.: Comparative physiology of the main known neuroleptics. Liège, *Clinique Psychiatrique Universitaire*, 1966.
- Braestrup C. and Nielsen M.: Searching for endogenous benzodiazepine receptor ligands. *Trends Pharmacol. Sci.*, **2**, 424-427 (1980).
- Collard J.: Initial psychopharmacological study of lorazepam (WY 4036). *Arzneim. Forsch.*, **21**, 1091-1095 (1971).
- Collard J.: Le contrôle de l'insomnie par une nouvelle benzodiazépine: le flunitrazepam ou Ro 5-4200 (investigations princeps

de phase I et contrôlée de phase II). *Acta Psychiat. Belg.*, **72**, 721-735 (1972).

Cook L. and Sepinwall J.: Relationship of anticonflict activity of benzodiazepines to brain receptor binding, serotonin, and GABA. *Psychopharmacol. Bulletin*, **16**, 30-32 (1980).

Costa E., Guidotti A. and Toffano G.: Molecular mechanisms mediating the action of diazepam on GABA receptors. *Brit. J. Psychiat.*, **133**, 239-248 (1978).

Darragh A., Lambe R., Scully M. and Brick I.: Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. *Lancet*, **2**, 8-10 (1981).

File S.E.: Anxiety, ACTH and 5-HT. *Trends Neurosci.*, **1**, 9-11 (1978).

Greenblatt D.J., Shader R.I., Divoll M. and Harmatz J.S.: Benzodiazepines: a summary of pharmacokinetic properties. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 11S-16S (1981).

Haefely W.E.: Central actions of benzodiazepines: general introduction. *Brit. J. Psychiat.*, **133**, 231-238 (1978).

Haefely W. and Möhler H.: Mechanism of action of the benzodiazepines. *Roche Research Report*, 1980.

Hall R.C.W. and Zissok S.: Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 99S-104S (1981).

Hunkeler W., Möhler H., Pieri L., Polc P., Bonetti E.P., Cumin R., Schaffner R. and Haefely W.: Selective antagonists of benzodiazepines. *Nature (London)*, **290**, 514-516 (1981).

Klepner C.A., Lippa A.S., Benson D.I., Sano M.C. and Beer B.: Resolution of two biochemically and pharmacologically distinct benzodiazepine receptors. *Pharmac. Biochem. Behav.*, **11**, 457-462 (1979).

Lader M.: Correlations of plasma concentrations of benzodiazepines with clinical

effects. in R.G. Priest, A. Pletscher and J. Ward (Eds) *Sleep Research*, Lancaster, MTP Press, 1979, pp. 99-108.

Marengos P.J., Paul S.M., Goodwin F.K. and Skolnick P.: Putative endogenous receptor. *Life Sci.*, **25**, 1093-1102 (1979).

Marks J.: Les benzodiazépines. Utilisation, usage excessif et mauvais usage, abus. *Lancaster*, MTP Press, 1979.

Möhler H. and Okada T.: Benzodiazepine receptor: demonstration in the central nervous system. *Science*, **198**, 849-851 (1977).

Möhler H. and Okada T.: The benzodiazepine receptor in normal and pathological human brain. *Brit. J. Psychiat.*, **133**, 261-268 (1978).

Möhler H., Polc P., Cumin R., Pieri L. and Kettler R.: Nicotinamide is a brain constituent with benzodiazepine like actions. *Nature*, **278**, 563-565 (1979).

Parry H.G., Balter M.B., Melinger G.D. et al.: National patterns of psychotherapeutic drug use. *Arch. Gen. Psychiat.*, **28**, 18-74 (1973).

Poncelet P.F., Schmitz D. et Anseau M.: Tolérance clinique du triazolam à haute dose chez les patients hospitalisés. *Non publié*, 1977.

Sellers E.M.: Clinical pharmacology and therapeutics of benzodiazepines. *Can. Med. Assoc. J.*, **118**, 1533-1538 (1978).

Squires R.F.: GABA mimetics and anions define four or more benzodiazepine receptor complexes in rat brain. *Neuro-endocrinol. Letters*, **3**, 68 (1981).

Squires R.F. and Braestrup C.: Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, **266**, 732-734 (1977).

Sternbach L.H.: The benzodiazepine story. *Basle, Editions «Roche», 1980.*