







Santé Médecine Education Neurologie Physiologie Pathologies

	<b>LES HYPNOTIQUES</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Définition</li><li>● Molécules impliquées</li><li>● Structure</li><li>● Propriétés pharmacologiques</li></ul>
	<b>MODE D'ACTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Métabolisme du GABA</li><li>● Les récepteurs du GABA</li><li>● Hypnotiques et GABA<sub>A</sub></li></ul>
	<b>EFFETS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Effets sur la vigilance<ul style="list-style-type: none"><li>○ Sur le sommeil</li><li>○ Effets diurnes</li></ul></li><li>● Utilisation à long terme</li><li>● Dépendance et sevrage</li></ul>
	<b>PRESCRIPTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Règles de prescription</li><li>● Contre indications</li><li>● Interactions médicamenteuses</li></ul>

### DÉFINITION

On appelle hypnotique toute substance capable d'induire et / ou de maintenir le sommeil. Les hypnotiques ont en commun une action dépressive sur le système nerveux central qui, selon la dose utilisée, entraîne un effet sédatif, le sommeil ou un coma.

Les caractéristiques cinétiques et métaboliques de l'hypnotique idéal sont :

- d'être absorbé rapidement (10 - 15 minutes)
- d'être actif pendant au moins 5 à 7 heures
- de préserver l'architecture du sommeil, sans diminution du SL profond et / ou du sommeil paradoxal
- de ne pas entraîner de dépression respiratoire, de troubles de la mémoire ...
- de ne pas avoir d'interaction avec d'autres traitements ni avec l'alcool
- de ne pas entraîner d'insomnie rebond ni de dépendance
- de ne pas nécessiter une augmentation progressive des doses pour garder son efficacité
- de préserver une bonne vigilance diurne.

### MOLÉCULES IMPLIQUÉES

L'hydrate de chloral et les barbituriques, premières molécules hypnotiques sur le marché, ont vu leur utilisation progressivement abandonnée du fait de leur risque toxicomanogène et de la gravité de leur intoxication aiguë. Ils ont, en effet, un potentiel élevé de létalité en cas d'absorption massive, la dose toxique étant de l'ordre de 10 fois la dose hypnotique. Ils interagissent, en outre, avec de nombreux autres médicaments.

Les hypnotiques actuels sont de la famille des benzodiazépines, de la famille des cyclopyrrolones et de la famille des imidazopyridines, qui ont tous un mode d'action sur la transmission GABAergique.

	<b>INTÉRÊT</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans l'insomnie transitoire</li> <li>• Dans l'insomnie chronique</li> </ul>
	<b>ANIMATIONS FLASH</b>
	<b>PATHOLOGIES DU SOMMEIL</b>
	<b>SOMMEIL</b>
	<b>SYSTEME NERVEUX</b>
	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>SOMMAIRE</b>

SPÉCIALITÉ - FAMILLE	DEMI-VIE	CONDITIONNEMENT
<b>BENZODIAZÉPINES À ACTION PROLONGÉE<sup>1</sup></b>		
MOGADON® - Nitrazéпам	23 heures	20 cp à 5 mg
NUCTALON® - Estazolam	17 heures	20 cp à 2 mg
ROHYPNOL® - Flunitrazéпам <sub>2</sub>	19 heures	20 cp à 1 mg
<b>BENZODIAZÉPINES À ACTION INTERMÉDIAIRE</b>		
HAVLANE® - Loprazolam	8 heures	20 cp à 1 mg
NOCTAMIDE® - Lormétazéпам	10 heures	20 cp à 1 mg 10 cp à 2 mg
NORMISON® - Témazéпам	8 à 10 heures	20 capsules à 10 mg 10 capsules à 20 mg
<b>BENZODIAZÉPINES À ACTION COURTE</b>		
HALCION® - Triazolam <sup>3</sup>	3 heures	7 cp à 125 µg
<b>CYCLOPYRROLONES</b>		
IMOVANE® - Zopiclone	5 à 7 heures	20 ou 5 cp à 7,5 mg
<b>IMIDAZOPYRIDINES</b>		
STILNOX® - Zolpidem	2 à 3 heures	20 ou 7 cp à 10 mg
IVADAL®		

1. A utiliser à la plus faible dose efficace, certains effets indésirables dose-dépendants étant très fréquents notamment chez les sujets à risque de réveil intempestif (gardes nocturnes) et/ou en association avec d'autres psychotropes et/ou d'alcool : troubles du comportement et syndrome d'amnésie-automatisme pouvant avoir des conséquences médico-légales.
2. Benzodiazépine la plus recherchée par les toxicomanes qui l'utilisent en association avec l'alcool pour obtenir un état euphorique avec levée des inhibitions et amnésie antérograde pouvant entraîner des comportements délictueux. Les comprimés à 2 mg ont été retirés du marché en 1996.
3. Hypnotique impliqué dans des syndromes d'amnésie-automatisme. Les comprimés à 500 µg ont été retirés du marché en 1987 - ceux à 250 µg en 1992. Le produit a été retiré du marché en Angleterre en 1991. En France, sa limite légale de prescription a été ramenée à 2 semaines.

En 1970 eut lieu la première révolution dans le traitement de l'insomnie avec la mise sur le marché du Flurazépam, la première benzodiazépine hypnotique, qui vint supplanter les autres hypnotiques jusqu'alors utilisés.

Une seconde révolution marqua les années 80 avec l'apparition des benzodiazépines d'action intermédiaire comme le Témazépam (NORMISON®) et d'action courte comme le Triazolam (HALCION®).

Enfin, les années 90 virent l'arrivée d'une nouvelle classe d'hypnotiques, pharmacologiquement apparentée aux benzodiazépines, qui regroupent, pour lors, deux familles de molécules, la famille des cyclopyrrolones avec le Zopiclone (IMOVANE®) et la famille des imidazopyridines avec le Zolpidem (STILNOX®). Cette nouvelle classe d'hypnotiques semble mieux tolérée que les benzodiazépines.

Ce fut aussi en 1991 que fut promulgué l'arrêté limitant la durée de prescription des anxiolytiques (12 semaines) et des hypnotiques (4 semaines, sauf pour l'HALCION® - 2 semaines), **devant normalement assurer une utilisation plus contrôlée et plus adéquate des hypnotiques dans la prise en charge de l'insomnie.**



Santé

Médecine

Education

Neurologie

Physiologie

Pathologies



### LES HYPNOTIQUES

- Définition
- Molécules impliquées
- Structure
- Propriétés pharmacologiques



### MODE D'ACTION

- Métabolisme du GABA
- Les récepteurs du GABA
- Hypnotiques et GABA<sub>A</sub>



### EFFETS

- Effets sur la vigilance
  - Sur le sommeil
  - Effets diurnes
- Utilisation à long terme
- Dépendance et sevrage



### PRESCRIPTION

- Règles de prescription
- Contre indications
- Interactions médicamenteuses



### STRUCTURE DES HYPNOTIQUES

#### 1. LES BENZODIAZÉPINES

Ce sont des molécules **basiques** et **lipophiles**.

- Le terme «azépine» désigne un hétérocycle à 7 atomes dont 2 sommets sont occupés par un azote (N). L'azote se trouve aux sites 1-4 ou 1-5 ou 2-3, formant ainsi trois types de diazépines : les 1-4 diazépines, les 1-5 diazépines et les 2-3 diazépines.
- Le terme « benzo » désigne l'adjonction d'un cycle benzénique au noyau diazépine.



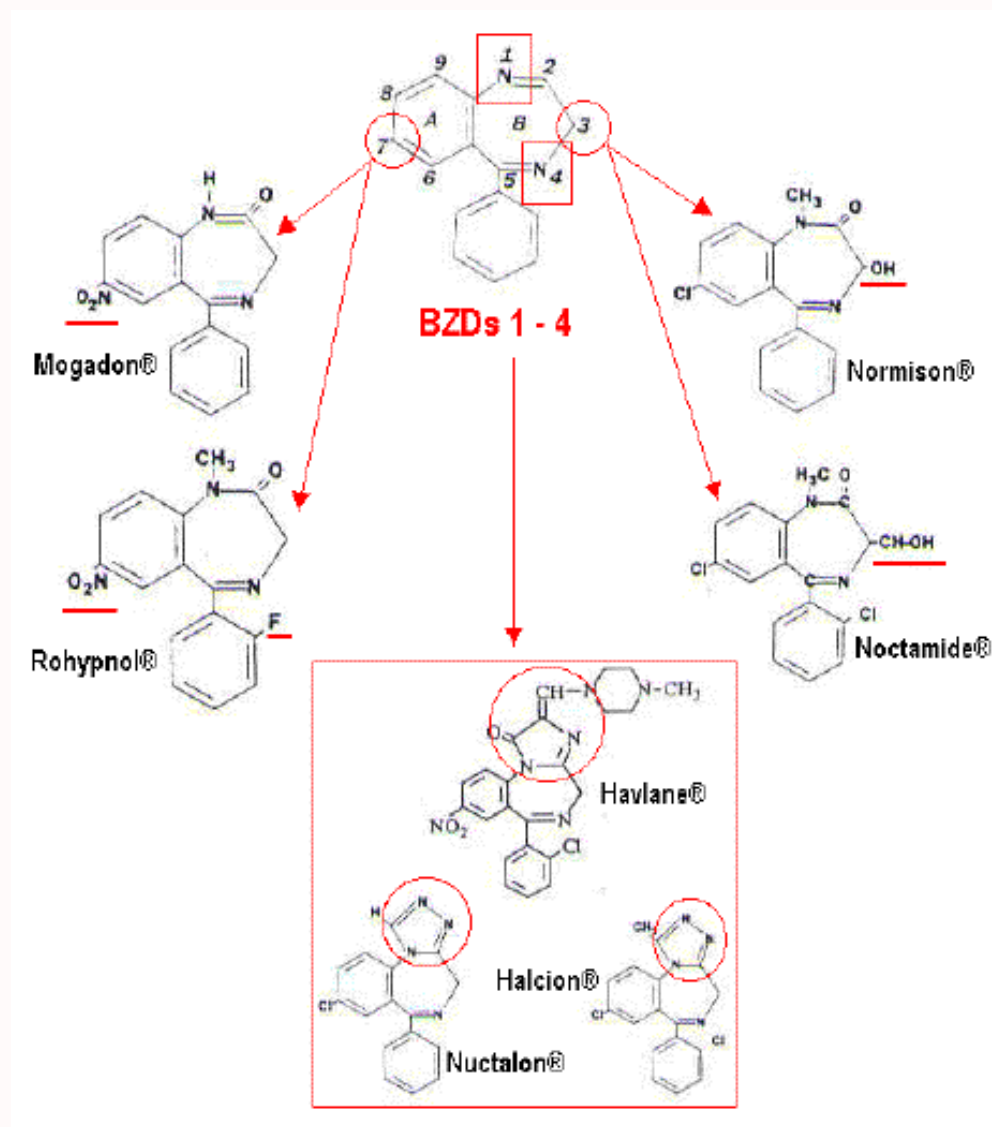
Les **BZDs hypnotiques** appartiennent à la famille des **BZDs 1 - 4**, selon la position des deux azotes aux sites 1 et 4 de l'hétérocycle «azépine».

L'activité pharmacologique des BZDs dépend de :

- de la substitution sur le cycle benzénique. **Toutes les BZDs sont substituées en 7**, position la plus favorable à l'activité. **Plus le substituant est électronégatif, plus la molécule est active**. La substitution d'un chlore (Cl) confère à la BZD une activité anxiolytique - **la substitution d'un NO<sub>2</sub> une activité hypnotique**. Ainsi, la substitution du cycle benzénique en 7 conditionne la puissance et la nature de l'activité des BZDs
- de la substitution sur l'hétérocycle «azépine»
- de la substitution sur le cycle benzénique en 5
- de la cyclisation entre les différents cycles.

La substitution du cycle benzénique en 7 par le NO<sub>2</sub> - la substitution d'un Fluor sur le cycle benzénique en 5 comme l'adjonction de cycles supplémentaires confèrent aux BZDs une activité hypnotique prépondérante.

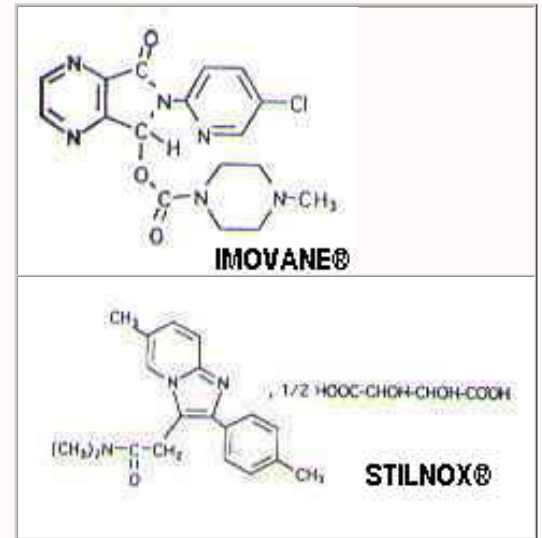
	<b>INTÉRÊT</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans l'insomnie transitoire</li> <li>• Dans l'insomnie chronique</li> </ul>
	<b>ANIMATIONS FLASH</b>
	<b>PATHOLOGIES DU SOMMEIL</b>
	<b>SOMMEIL</b>
	<b>SYSTEME NERVEUX</b>
	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>SOMMAIRE</b>



- Les dérivés 7-nitro de la diazépine (C3 non substitué) sont très actifs et hypnotiques du fait de la présence de  $\text{NO}_2$  à très forte électronégativité en 7. Il s'agit du Nitrazépam (MOGADON®) et du Flunitrazépam (ROHYPNOL®), dont l'activité hypnotique est augmentée par la substitution de Fluor sur le cycle benzénique en 5.
- La substitution en C3 d'un hydroxyde est à l'origine de 2 molécules hypnotiques : le Témazépam (NORMISON®) et le Lormétazépam (NOCTAMIDE®).
- L'adjonction de cycles supplémentaires est à la base de l'apparition des BZDs de seconde génération. Sont arrivés sur le marché les Imidazo-benzodiazépines (Loprazolam - HAVLANE®) et les Triazolo-benzodiazépines (Estazolam - NUCTALON® et Triazolam - HALCION®).





## 2. LES "NOUVELLES" MOLÉCULES APPARENTÉES

Elles ont une structure chimique différente de celle des BZDs. Elles sont dérivées de la famille des Cyclopyrolones (Zopiclone - IMOVANE®) et de celle des Imidazopyridines (Zolpidem - STILNOX®). Elles ont les mêmes caractères basique et lipophile.





Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	<b>LES HYPNOTIQUES</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Définition</li> <li>• Molécules impliquées</li> <li>• Structure</li> <li>• Propriétés pharmacologiques</li> </ul>
	<b>MODE D'ACTION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Métabolisme du GABA</li> <li>• Les récepteurs du GABA</li> <li>• Hypnotiques et GABA<sub>A</sub></li> </ul>
	<b>EFFETS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Effets sur la vigilance                     <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Sur le sommeil</li> <li>○ Effets diurnes</li> </ul> </li> <li>• Utilisation à long terme</li> <li>• Dépendance et sevrage</li> </ul>
	<b>PRESCRIPTION</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Règles de prescription</li> <li>• Contre indications</li> <li>• Interactions médicamenteuses</li> </ul>



### PROPRIÉTÉS PHARMACO CINÉTIQUES DES HYPNOTIQUES

Quand les hypnotiques GABAergiques (BZDs et molécules apparentées) sont donnés en dose unique ou pour une très courte période, le principal facteur déterminant le début de l'action du produit est sa **vitesse d'absorption** par la partie haute du tractus gastro-intestinal.

Molécules très **lipophiles**, les hypnotiques GABAergiques sont facilement absorbés par les muqueuses buccale et gastro-intestinale, avec une **concentration plasmatique maximale atteinte en 60 à 120 minutes**. Cette excellente lipophilie permet le **franchissement aisé de la barrière hémato-encéphalique** ainsi qu'une **importante fixation aux protéines circulantes et aux tissus**, assurant ainsi aux hypnotiques GABAergiques des volumes de distribution importants.

Du fait de leur caractère **basique**, les hypnotiques GABAergiques sont **très liés aux protéines plasmatiques** avec des taux de 90 à 98% pour la plupart.

Selon leur demi-vie d'élimination, les hypnotiques GABAergiques peuvent être divisés en dérivés d'action brève, intermédiaire ou longue. **L'importance de cette demi-vie devient significative quand les hypnotiques GABAergiques sont administrés en doses multiples sur plusieurs mois**. En effet, dans ce cas, la **concentration sanguine en hypnotiques GABAergiques s'accroît jusqu'à un état stable en une durée égale à environ cinq demi-vies**. Les produits à demi-vie longue s'accumulent de façon marquée tandis que les produits à demi-vie courte s'accumulent très peu. **Quand l'administration cesse, il faut un temps égal à cinq demi-vies pour que plus de 90% de produit soit éliminé de l'organisme.**

ACTION	MOLÉCULES	DEMI-VIE	MÉTABOLITES ACTIFS	ÉLIMINATION
BREVE	Triazolam (HALCION®)	3 heures	Hydroxytriazolam	Urinaire
	Zolpidem (STILNOX®)	2 - 3 heures	Non	Urinaire (56%) Fèces (37%)

	<b>INTÉRÊT</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans l'insomnie transitoire</li> <li>• Dans l'insomnie chronique</li> </ul>
	<b>ANIMATIONS FLASH</b>
	<b>PATHOLOGIES DU SOMMEIL</b>
	<b>SOMMEIL</b>
	<b>SYSTEME NERVEUX</b>
	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>SOMMAIRE</b>

INTERMÉDIAIRE	Zopiclone (IMOVANE®)	5 - 7 heures	Dérivé N-oxyde	Urinaire
	Loprazolam (HAVLANE®)	8 heures	Non	Urinaire
	Témazépam (NORMISON®)	8 - 10 heures	Non	Urinaire
LONGUE	Lormétazépam (NOCTAMIDE®)	10 heures	Lorazépam	Urinaire
	Estazolam (NUCTALON®)	17 heures	Non	Urinaire
	Flunitrazépam (ROHYPNOL®)	19 heures	Non	Urinaire
	Nitrazépam (MOGADON®)	23 heures	Non	Urinaire (70%) Fèces

Les hypnotiques GABAergiques ont un **métabolisme hépatique**. Les principales transformations résultent de réactions de **déméthylation** et/ou d'**hydroxylation**, qui donnent naissance ou non à des **métabolites** encore actifs. La plupart de ces **métabolites** sont **inactivés** par **glucuroconjugaison** puis **éliminés dans les urines**.

Du fait de leur **métabolisme hépatique** et de leur **excrétion urinaire**, **la prescription des hypnotiques GABAergiques doit tenir compte de l'existence d'une éventuelle insuffisance hépatique (effet de l'alcool) ou rénale**.



[Santé](#)[Médecine](#)[Education](#)[Neurologie](#)[Physiologie](#)[Pathologies](#)

## LES HYPNOTIQUES



### NEUROPHYSIOLOGIE



### LE NEURONE



### LA SYNAPSE

- La synapse chimique
- Les PPSE
- Rôle des dendrites
- Les PPSI
- La neuromodulation



### LA MEMBRANE

- Composition
- Rôle des protéines
- Régionalisation des canaux

## LES ACIDES AMINÉS INHIBITEURS : GABA - GLYCINE


**Synthèse** : Le précurseur du GABA est la glutamine. La glutamine est synthétisée dans les cellules gliales à partir du **glutamate** (acide aminé exciteur) recapté de la fente synaptique. Cette réaction est catalysée par la glutamine synthétase, enzyme exclusivement localisée dans les cellules gliales. La glutamine est ensuite captée par les terminaisons axonales et transformée en glutamate par la glutaminase, enzyme mitochondriale. Le glutamate provient également de la transamination de l'alpha-cétoglutarate, produit de dégradation du glucose par le cycle de Krebs (CK). Le GABA est synthétisé par décarboxylation du glutamate grâce à une enzyme, la GAD (1 - Glutamic Acid Decarboxylase), présente dans la fraction cytosolique des terminaisons axonales GABAergiques. Cette enzyme a pour cofacteur le pyridoxal phosphate (PLP - ou vitamine B6). Ainsi, elle est inhibée par tous les agents qui la dissocient de son cofacteur, le PLP, auquel elle est faiblement liée. Une complexité supplémentaire a été introduite dans les schémas de la biosynthèse du GABA par la découverte de deux isoformes de la GAD. Ces deux isoformes, nommées GAD 65 et GAD 67, sont issues de deux gènes différents. Leurs masses moléculaires sont très proches et leurs séquences en acides aminés montrent qu'elles ont le même site actif. Cependant, elles diffèrent par leur localisation cellulaire et leur mode de fonctionnement vis à vis de leur cofacteur, le PLP :


1. La GAD 65 a une localisation préférentiellement axonale et n'est pas saturée en PLP. Son activité peut être augmentée par augmentation du taux de PLP dans les terminaisons; Ce mécanisme permettrait la production accrue et rapide de GABA.
2. La GAD 67, plutôt somato-dendritique, est saturée in vivo par le PLP, ce qui sous-tend probablement une production et une libération tonique de GABA par les neurones qui l'expriment.


Ces deux mécanismes suggèrent l'existence d'une modulation très fine du métabolisme du GABA.

**Recapture** : Après libération dans la fente synaptique, le GABA est capté par des **transporteurs sélectifs (2)** dans les neurones GABA et les cellules gliales. Ce sont des protéines membranaires à 12 segments transmembranaires hydrophobes. Le transport du GABA est dépendant des ions sodium (Na<sup>+</sup>) et chlore (Cl<sup>-</sup>). L'ion Cl<sup>-</sup> se fixe sur un site proche du site de fixation du GABA et augmente l'affinité du transporteur pour son substrat. Le gradient Na<sup>+</sup> est nécessaire au transport du GABA dans la cellule, 2 ions Na<sup>+</sup> étant transportés dans la cellule avec le GABA (symport 2 Na<sup>+</sup> / 1 GABA). L'inversion du gradient Na<sup>+</sup> provoque une libération de GABA à partir des neurones ou des cellules gliales. A l'heure actuelle, la biologie moléculaire a révélé l'existence de 4 types de transporteurs au GABA (GAT-1, GAT-2, GAT-3 et GAT-4) et leur complexité pharmacologique :

- Le GAT-1 est exprimé dans le système nerveux et plus spécifiquement dans les neurones.
- Le GAT-2 est localisé dans le cerveau, les reins et le foie et serait donc un transporteur glial.
- Le GAT-3 s'exprime dans le foie et le rein chez l'animal adulte. Il a donc toutes les caractéristiques d'un transporteur glial. Il s'exprime, cependant, très transitoirement dans le cerveau au cours du développement et pourrait jouer un rôle dans le développement des fonctions GABAergiques.
- Le GAT-4 n'est pas retrouvé dans les organes périphériques, ce qui fait de lui un bon candidat comme transporteur neuronal.

	<h3>LE POTENTIEL DE REPOS</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Définition</b></li> <li>● <b>Propriétés électriques</b></li> <li>● <b>Mécanismes ioniques</b></li> <li>● <b>Mécanismes membranaires</b></li> </ul>
---------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<h3>LE POTENTIEL D'ACTION</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Définition</b></li> <li>● <b>Propriétés</b></li> <li>● <b>Mécanismes membranaires</b></li> </ul>
----------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<h3>LES NEUROMÉDIATEURS</h3> <p><u>Classiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Acétyl choline</li> <li>● Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Catécholamines</li> <li>○ Sérotonine - Histamine</li> </ul> </li> <li>● Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Excitateurs</li> <li>○ Inhibiteurs</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Les neuropeptides</u></p> <p><u>Les autres neuromédiateurs</u></p>
----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

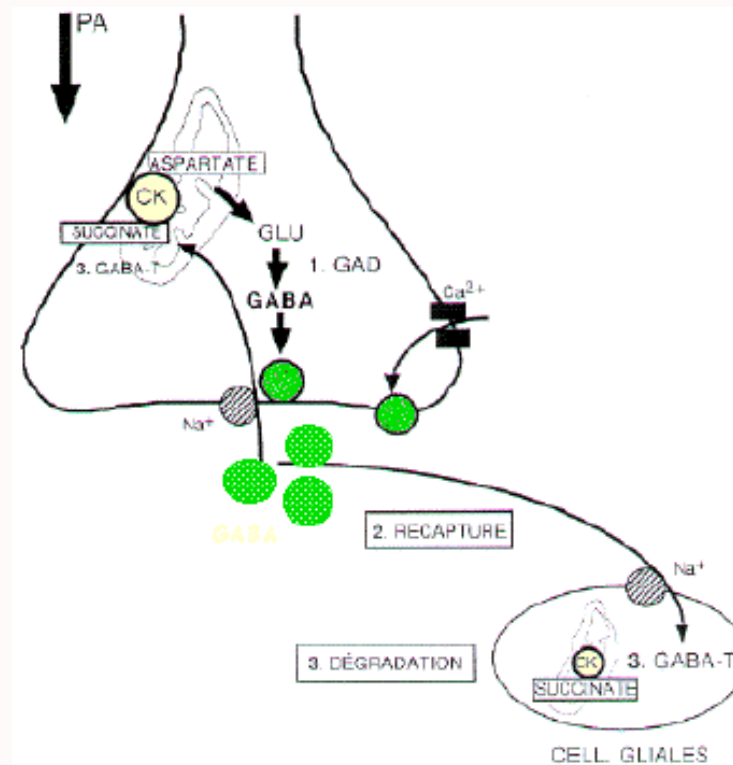
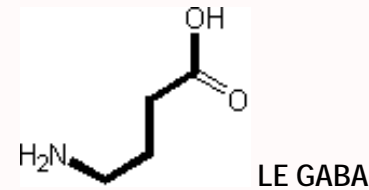
	<h3>ANIMATIONS FLASH</h3>
------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------

	<h3>LIVRES ET LIENS</h3>
------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------

**Dégradation** : Une fois recapté par les neurones, le GABA est recyclé ou dégradé en succinate par l'intervention successive de deux enzymes :

1. la GABA transaminase mitochondriale (3 - GABA-T), dont le cofacteur est le PLP, qui transforme le GABA en acide succinique semi-aldéhyde
2. puis, la semi-succinique aldéhyde déshydrogénase (SSA-D), dont le cofacteur est le NAD-H<sup>+</sup>, qui transforme l'acide succinique semi-aldéhyde en succinate, voie d'entrée dans le cycle de Krebs.

Ces étapes de dégradation du GABA sont étroitement associées au compartiment glial.



Iconographie personnelle - Dr. D. Rose

	<b>LE SYSTEME NERVEUX</b>
	<b>LE SOMMEIL</b>
	<b>SOMMAIRE</b>

**En résumé :** Les diverses étapes de synthèse et de dégradation du GABA forment ce que l'on appelle le **shunt GABA**, situé entre l'alpha-cétoglutarate (biosynthèse) et le succinate (dégradation) du cycle de Krebs. La synthèse du GABA, qui est cytoplasmique (GAD - fraction cytosolique des terminaisons axonales), et sa dégradation, qui est mitochondriale (GABA-T), n'ont pas lieu dans le même compartiment cellulaire. De plus, la dégradation aurait lieu préférentiellement dans les mitochondries des cellules gliales plutôt que dans celles des terminaisons présynaptiques, ces dernières ne présentant qu'une faible activité GABA-T.

[\[LES RÉCEPTEURS GABAergiques - SUITE\]](#)



Santé Médecine Education Neurologie Physiologie Pathologies

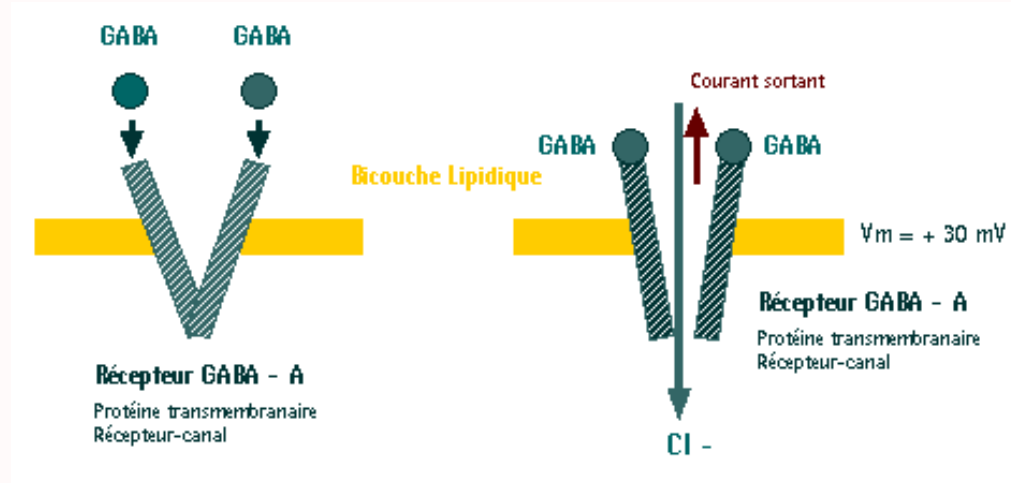
## LES HYPNOTIQUES

	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>LE NEURONE</b>
	<b>LA SYNAPSE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• La synapse chimique</li><li>• Les PPSE</li><li>• Rôle des dendrites</li><li>• Les PPSI</li><li>• La neuromodulation</li></ul>
	<b>LA MEMBRANE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Composition</li><li>• Rôle des protéines</li><li>• Régionalisation des canaux</li></ul>

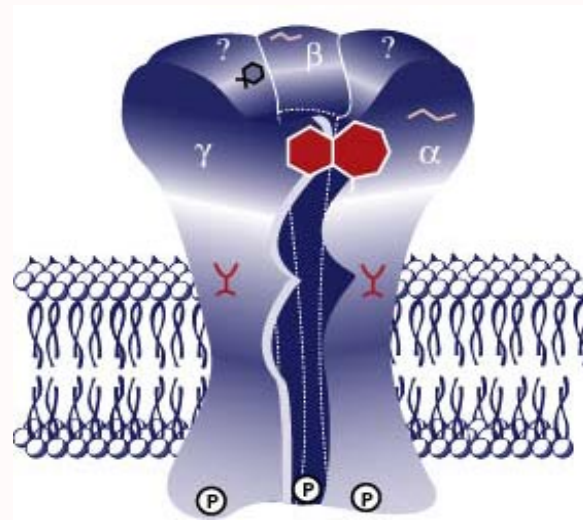
### [SYNTHÈSE - RECAPTURE ET DÉGRADATION DU GABA]

**Fixation** : Il existe deux grands types de récepteurs GABAergiques : le récepteur GABA<sub>A</sub> et le récepteur GABA<sub>B</sub>.

- Le récepteur GABA<sub>A</sub> est un membre de la famille des **récepteurs-canaux ioniques**. Il est sensible au muscimol (agoniste) comme à la bicuculline et à la picrotoxine (antagonistes). La fixation du GABA sur son site de reconnaissance provoque l'ouverture d'un canal chlore (Cl<sup>-</sup>), qui, laissant passer les ions Cl<sup>-</sup>, produit l'hyperpolarisation de la cellule cible.



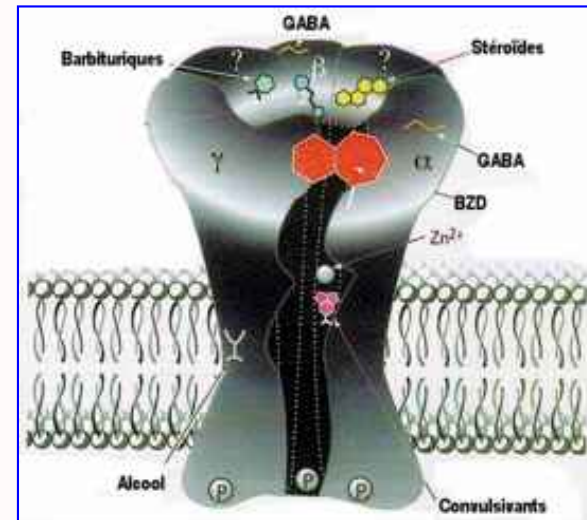
	<h3>LE POTENTIEL DE REPOS</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Définition</li> <li>● Propriétés électriques</li> <li>● Mécanismes ioniques</li> <li>● Mécanismes membranaires</li> </ul>
	<h3>LE POTENTIEL D'ACTION</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Définition</li> <li>● Propriétés</li> <li>● Mécanismes membranaires</li> </ul>
	<h3>LES NEUROMÉDIATEURS</h3> <p><u>Classiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Acétyl choline</li> <li>● Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Catécholamines</li> <li>○ Sérotonine - Histamine</li> </ul> </li> <li>● Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Excitateurs</li> <li>○ Inhibiteurs</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Les neuropeptides</u></p> <p><u>Les autres neuromédiateurs</u></p>
	<h3>ANIMATIONS FLASH</h3>
	<h3>LIVRES ET LIENS</h3>



Hétérogénéité de structure du récepteur GABA<sub>A</sub>

Le récepteur GABA<sub>A</sub> est une glycoprotéine transmembranaire formée de 4 sous-unités, alpha, bêta, gamma et delta, actuellement reconnues. Il est sensible au muscimol (agoniste) comme à la bicuculline et à la picrotoxine (antagonistes). Il existe plusieurs types de récepteurs GABA<sub>A</sub>, différents entre eux par certaines de leurs sous-unités. On distingue actuellement 6 sous-types de sous-unités alpha, 3 sous-types de sous-unités bêta, 3 sous-types de sous-unités gamma et 1 sous-type de sous-unités delta. Ceci entraîne non seulement une grande hétérogénéité de structure mais aussi une hétérogénéité pharmacologique, dont les conséquences sont encore mal connues.

- Le récepteur GABA<sub>B</sub>, dont l'agoniste spécifique est le baclofène et l'antagoniste le CGP 56119, est **associé à une protéine Go ou Gi** (protéines liant le GTP). La protéine Go peut être couplée à un canal calcique (Ca<sup>2+</sup>) ou à un canal potassique (K<sup>+</sup>). Couplée à un canal Ca<sup>2+</sup>, elle entraîne une diminution des courants calciques et donc, une diminution de la libération du neurotransmetteur au niveau des terminaisons. Couplée à un canal K<sup>+</sup>, elle augmente la conductance aux ions K<sup>+</sup> et donc, une hyperpolarisation des neurones post-synaptiques. La protéine Gi inhibe l'adénylate cyclase. Ce faisant, elle provoque une réduction intracellulaire d'AMP cyclique, ce qui peut conduire à une inhibition de la libération de neurotransmetteurs.



Modulations de la réponse GABAergique

Le récepteur GABA<sub>A</sub> présente, en dehors des sites récepteurs au GABA, une variété d'autres sites récepteurs topographiquement distincts capables de reconnaître des substances pharmacologiquement actives, comme les benzodiazépines (BZDs) - les barbituriques - les neurostéroïdes - les convulsivants - l'alcool ... Ces substances interagissent de manière allostérique avec les sites récepteurs au GABA et modulent la réponse GABA<sub>A</sub>.

	<b>LE SYSTEME NERVEUX</b>
	<b>LE SOMMEIL</b>
	<b>SOMMAIRE</b>

Les récepteurs GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>B</sub> se répartissent différemment dans le cerveau :

- Les sites GABA<sub>A</sub> sont retrouvés en fortes concentrations dans le cortex cérébral, les noyaux thalamiques et la couche granulaire du cervelet. Ils sont majoritairement postsynaptiques : leur activation est responsable de potentiels postsynaptiques inhibiteurs classiques.
- Les sites GABA<sub>B</sub> sont retrouvés en fortes concentrations dans les couches I-III du cortex cérébral, le thalamus, les colliculus supérieurs, la couche moléculaire du cervelet et la corne dorsale de la moelle épinière. Lorsqu'ils sont situés présynaptiquement sur des terminaisons nerveuses, le GABA agit sur ces récepteurs pour réduire la libération des neurotransmetteurs contenus dans les terminaisons (diminution de la libération de noradrénaline, de glutamate, de dopamine ou de sérotonine ...).



Ainsi, la liaison du GABA sur ces récepteurs GABA<sub>A</sub> ou GABA<sub>B</sub> entraîne une inhibition de la neurotransmission.

**MODULATIONS DE LA RÉPONSE GABA<sub>A</sub> : EFFETS DES BENZODIAZÉPINES - EFFETS DE L'ALCOOL**



- Santé
- Médecine
- Education
- Neurologie
- Physiologie
- Pathologies

## LES HYPNOTIQUES

	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>LE NEURONE</b>
	<b>LA SYNAPSE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• La synapse chimique</li><li>• Les PPSE</li><li>• Rôle des dendrites</li><li>• Les PPSI</li><li>• La neuromodulation</li></ul>
	<b>LA MEMBRANE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Composition</li><li>• Rôle des protéines</li><li>• Régionalisation des canaux</li></ul>

### [LES RÉCEPTEURS DU GABA]

#### MODULATIONS DE LA RÉPONSE GABAergique

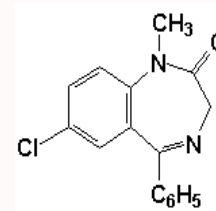
Le récepteur GABA<sub>A</sub> présente, en dehors des sites récepteurs au GABA, une variété d'autres sites récepteurs topographiquement distincts capables de reconnaître des substances pharmacologiquement actives, comme les benzodiazépines (BZDs) - les barbituriques - les neurostéroïdes - les convulsivants - l'alcool ... Ces substances agissent de manière allostérique avec les sites récepteurs au GABA et modulent la réponse GABA<sub>A</sub>.

#### LES BENZODIAZÉPINES ET MOLÉCULES APPARENTÉES

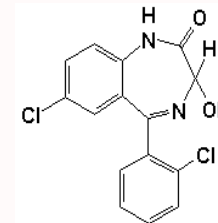
La plupart des benzodiazépines (BZD) sont des agonistes qui favorisent l'ouverture du canal Cl<sup>-</sup> par le GABA et ont donc un effet inhibiteur. Elles ont des propriétés pharmacologiques communes : elles sont anxiolytiques, hypnotiques, anticonvulsivantes, myorelaxantes et peuvent avoir un effet amnésiant. Par conséquent, elles ont potentiellement les mêmes indications et les mêmes effets indésirables. Il existe cependant 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, sans que l'on en connaisse précisément l'explication.
2. **pharmacocinétiques** : la rapidité et la durée d'action expliquent beaucoup des différences entre molécules et leurs indications préférentielles.

#### ANXIOLYTIQUES



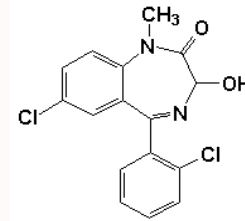
DIAZEPAM - VALIUM



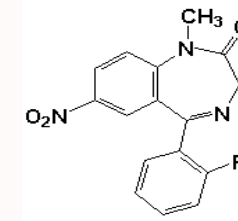
LORAZEPAM - TEMESTA

	<h3>LE POTENTIEL DE REPOS</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Définition</li> <li>● Propriétés électriques</li> <li>● Mécanismes ioniques</li> <li>● Mécanismes membranaires</li> </ul>
	<h3>LE POTENTIEL D'ACTION</h3> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Définition</li> <li>● Propriétés</li> <li>● Mécanismes membranaires</li> </ul>
	<h3>LES NEUROMÉDIATEURS</h3> <p><u>Classiques</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Acétyl choline</li> <li>● Amines biogènes <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Catécholamines</li> <li>○ Sérotonine - Histamine</li> </ul> </li> <li>● Les acides aminés <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Excitateurs</li> <li>○ Inhibiteurs</li> </ul> </li> </ul> <p><u>Les neuropeptides</u></p> <p><u>Les autres neuromédiateurs</u></p>
	<h3>ANIMATIONS FLASH</h3>
	<h3>LIVRES ET LIENS</h3>
	<h3>LE SYSTEME NERVEUX</h3>

### HYPNOTIQUES



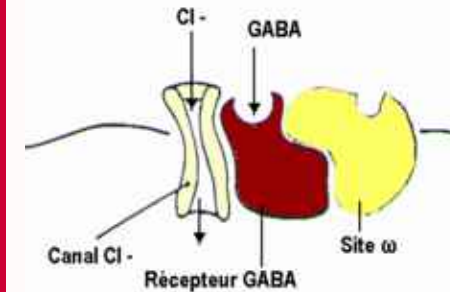
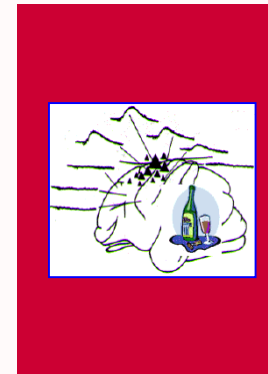
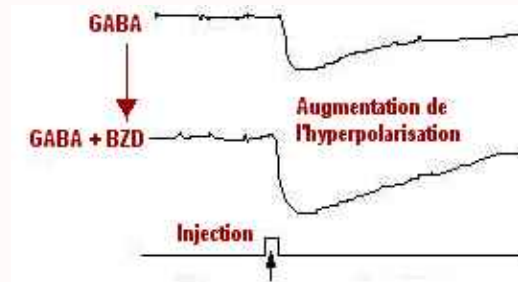
LORMETAZEPAM - NOCTAMIDE



FLUNITRAZEPAM - ROHYPNOL

L'adjonction de BZD au GABA potentialise l'effet du GABA - en augmentant la fréquence d'ouverture du canal Cl<sup>-</sup>.

- Le site récepteur au GABA serait situé dans le large domaine extra-cellulaire de la sous-unité de type **bêta**.
- L'expression transitoire des sous-unités alpha et bêta dans des cellules transfectées donne des récepteurs GABA<sub>A</sub> fonctionnels, c'est à dire qui, en présence de GABA ou de ses agonistes, induisent un courant entrant Cl<sup>-</sup> hyperpolarisant et donc, inhibiteur. Ce courant, bloqué par les antagonistes GABA<sub>A</sub>, est potentialisé par les barbituriques alors que les BZDs sont sans effet. Par contre, lorsque la sous-unité gamma est exprimée dans les cellules transfectées en même temps que les sous-unités alpha et bêta, on obtient des récepteurs GABA<sub>A</sub> qui présentent toutes les caractéristiques précédentes plus la potentialisation par les BZDs. Ceci n'implique pas que le site récepteur des BZDs soit situé sur la **sous-unité gamma** mais celle-ci paraît nécessaire à l'action des BZDs.



Les divers hypnotiques (BZDs et apparentés) se lient donc au site récepteur des BZDs, nommé  $\omega$ , faisant partie du complexe macromoléculaire GABA<sub>A</sub> - canal chlore (CMGC). Il existe toute une variété de complexes CMGC et l'on a proposé une nomenclature des différents types de récepteurs des BZDs. En effet, les études de déplacement de la liaison des BZDs dans les cellules transfectées exprimant les récepteurs GABA<sub>A</sub> contenant les différentes sous-unités alpha, associées aux sous-unités bêta et gamma, confirment l'hétérogénéité des récepteurs  $\omega$ . On distingue aujourd'hui :

- Le récepteur BDZ1 ou  $\omega$ 1
- Le récepteur BDZ2 ou  $\omega$ 2
- Le récepteur BDZ3 ou  $\omega$ 3, essentiellement périphériques.

Le cortex cérébral contient à la fois des récepteurs  $\omega$ 1 et  $\omega$ 2. Les sites  $\omega$ 1 sont surtout présents au niveau du cortex sensoriel et moteur. Plus fréquents dans la moelle épinière, les sites  $\omega$ 2 sont surtout présents au niveau des systèmes limbique (hippocampe) et extra-pyramidal.

Les différences de sélectivité des BDZ et molécules apparentées à l'égard des récepteurs  $\omega$ 1 et  $\omega$ 2 peuvent expliquer les seuils d'activité très différents de leurs effets hypnotique et sédatif, anxiolytique, myorelaxant et anticonvulsivant. Les BDZ «classiques», qui agissent sur les récepteurs  $\omega$ 1 et  $\omega$ 2 de façon non sélective, exercent des activités





## LE SOMMEIL



## SOMMAIRE





myorelaxantes et anticonvulsivantes préférentielles par rapport à leurs effets sédatifs, qui n'apparaissent qu'à doses très élevées. A l'inverse, le Zolpidem (STILNOX®), qui montre une affinité sélective pour les récepteurs  $w1$ , a une activité sédatif et hypnotique prédominante par rapport aux effets myorelaxants et anticonvulsivants, pratiquement absents.

Les benzodiazépines favorisent la **survenue des apnées dans le sommeil**. Les récepteurs aux **barbituriques** ainsi qu'à certaines **hormones stéroïdes** comme les dérivés de la progestérone potentialisent également la réponse du récepteur  $GABA_A$ . L'effet sédatif de la progestérone, après sa transformation en allopregestérone, s'expliquerait ainsi. Des stéroïdes de synthèse dits neuroactifs pourraient avoir un intérêt dans le traitement de l'épilepsie, l'insomnie et l'anxiété.

[ALCOOL ET RÉCEPTEUR  $GABA_A$ ]



Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

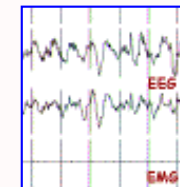
	<b>LES HYPNOTIQUES</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Définition</li><li>● Molécules impliquées</li><li>● Structure</li><li>● Propriétés pharmacologiques</li></ul>
	<b>MODE D'ACTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Métabolisme du GABA</li><li>● Les récepteurs du GABA</li><li>● Hypnotiques et GABA<sub>A</sub></li></ul>
	<b>EFFETS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Effets sur la vigilance<ul style="list-style-type: none"><li>○ Sur le sommeil</li><li>○ Effets diurnes</li></ul></li><li>● Utilisation à long terme</li><li>● Dépendance et sevrage</li></ul>
	<b>PRESCRIPTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Règles de prescription</li><li>● Contre indications</li><li>● Interactions médicamenteuses</li></ul>

### EFFETS DES HYPNOTIQUES SUR LA VIGILANCE

#### 1. MODIFICATIONS DE L'ARCHITECTURE DU SOMMEIL

##### EFFETS SUR LE SOMMEIL LENT PROFOND

Les hypnotiques GABAergiques, surtout les benzodiazépines (BZDs), **diminuent le sommeil lent profond**. Cette action n'est nette qu'après plusieurs nuits de traitement et peut aller, chez certains sujets, jusqu'à la suppression totale du stade IV. A l'arrêt du traitement, la réapparition du sommeil lent profond est progressive et sans rebond compensatoire.



##### EFFETS SUR LE SOMMEIL PARADOXAL

Le sommeil paradoxal est, quant à lui, affecté dans de moindres proportions par les hypnotiques, avec souvent un impact plus important sur l'aspect phasique (diminution du nombre de mouvements oculaires rapides) que sur l'aspect tonique (durée totale du sommeil paradoxal). Ce déficit s'accompagne ici d'un effet « rebond » observable dès l'arrêt du traitement. Ainsi, après une prise unique d'hypnotique, on observe, les nuits suivantes, une augmentation du taux de sommeil paradoxal au dessus de la normale. Lors d'une administration continue, la durée de sommeil paradoxal revient progressivement à la normale. Le sevrage s'accompagne également d'un effet « rebond » avec la **survenue de rêves désagréables voire terrifiants**, rendant la désaccoutumance plus difficile. Les hypnotiques GABAergiques à demi-vie très courte diminuent le sommeil paradoxal dans les premières heures de sommeil, tandis qu'un rebond compensatoire survient en fin de nuit.

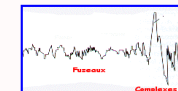


La Zopiclone (IMOVANE®) et le Zolpidem (STILNOX®, IVADAL®), molécules apparentées aux BZDs, n'entraînent pas, aux doses habituelles, de diminution du sommeil lent profond ni de modification significative du sommeil paradoxal.

	<b>INTÉRÊT</b>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans l'insomnie transitoire</li> <li>• Dans l'insomnie chronique</li> </ul>
	<b>ANIMATIONS FLASH</b>
	<b>PATHOLOGIES DU SOMMEIL</b>
	<b>SOMMEIL</b>
	<b>SYSTEME NERVEUX</b>
	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>SOMMAIRE</b>

## EFFETS SUR LE SOMMEIL LENT LÉGER

Le sommeil lent léger, et surtout le stade 2, est le seul à voir sa durée augmentée sous hypnotique. Il remplace alors le sommeil lent profond et le sommeil paradoxal, constituant ainsi la part de sommeil supplémentaire observée. Le nombre et la durée des fuseaux de sommeil du stade 2 sont augmentés par la prise d'hypnotique. Le retour à la normale se fait, en accord avec les propriétés pharmacocinétiques des diverses molécules, dès la première nuit de sevrage pour les BZDs à demi-vie très courte et pas avant la quatrième nuit pour les BZDs à demi-vie longue.



Tous ces effets sur l'architecture du sommeil sont d'autant plus importants que la dose administrée est élevée. Notons qu'il est paradoxal qu'il existe, chez le mauvais dormeur, une amélioration subjective de la qualité du sommeil sous hypnotique puisqu'il existe, chez tous les sujets et plus particulièrement chez les insomniaques, une très mauvaise appréciation du sommeil : l'insulaire perçoit mal son sommeil en stade 2 de sommeil lent léger, qu'il prend pour de l'éveil, contrairement au sujet normal. De fait, c'est l'entrée en SL profond qui correspond pour lui à la perte de conscience et donc, à l'abandon du contrôle de l'activité mentale.

## 2. EFFETS RÉSIDUELS DIURNES

Les effets résiduels diurnes (sommolence, fatigue, diminution des performances psychomotrices, amnésie antérograde) et les troubles de l'humeur au sens large (anxiété, irritabilité, dépression) sont les effets secondaires communément rapportés des BZDs. Du fait de leur prévalence et de leur retentissement, la somnolence et les performances diurnes (habileté psychomotrice, processus cognitifs, mémoire) retiendront particulièrement notre attention.



L'idée communément répandue est que la demi-vie du produit permet de prédire si une molécule aura ou non d'importants effets résiduels diurnes. En effet, les BZDs à demi-vie longue entraînent une somnolence le lendemain de leur administration, ce qui ne veut pas dire pour autant que les BZDs à demi-vie courte sont plus efficaces et produisent moins d'effets résiduels. En effet, la dose du produit plutôt que sa demi-vie est corrélée à l'altération des performances : toutes les BZDs données à hautes doses peuvent altérer la vigilance. Les études des effets des hypnotiques sur la somnolence diurne comme sur les performances psychomotrices, l'apprentissage, la mémoire peuvent être, en fait, plus utiles que les mesures pharmacocinétiques.

## LA SOMNOLENCE DIURNE

La somnolence diurne est assez difficile à quantifier par des estimations subjectives (échelle de somnolence d'Epworth, échelles analogiques visuelles ...) que les différentes études montrent souvent très éloignées de la réalité. Aussi, a-t-on cherché à mesurer objectivement le niveau de vigilance par des enregistrements polygraphiques en laboratoire ou en ambulatoire. Les tests itératifs de latence d'endormissement (TILE) sont très utilisés et très pratiques pour évaluer la tendance à la somnolence et donc, l'effet résiduel sur la vigilance diurne des hypnotiques.

Il semble que les BZDs à demi-vie longue telles que le Flurazépam entraînent une plus grande facilité d'endormissement diurne (avec raccourcissement de la latence moyenne d'endormissement au TILE) au contraire des BZDs à demi-vie courte telles que le Triazolam (HALCION®), qui entraînent des latences moyennes d'endormissement supérieures à celles observées sous placebo. En effet, le Flurazépam continue à exercer son activité anxiolytique le jour suivant sa prise nocturne, rendant le sujet plus relaxé et donc, plus susceptible de s'endormir tandis que le Triazolam (HALCION®) rend le sujet plus vigilant, plus « tendu », plus anxieux. Au fur et à mesure que la prise de BZD à demi-vie longue se prolonge, les effets sur l'endormissement diurne s'estompent : après 3 semaines



d'administration, les latences d'endormissement sous Flurazépam (30 mg) ne diffèrent plus de celles observées sous placebo.

## LES PERFORMANCES DIURNES

L'évaluation des performances diurnes se fait grâce à de multiples tests explorant chacun un ou plusieurs aspects de la performance diurne : habilité psychomotrice, processus cognitifs, mémoire ... Une batterie de tests psychomoteurs et cognitifs, développée et utilisée par le H.R.P.U. (Human Psychopharmacologie Research Unit, Université de Surrey, Mildford Hospital, Godalming, U.K.), permet d'évaluer le retentissement des hypnotiques sur les performances diurnes. O'HANLON (1984) a mis au point un test de conduite automobile en conditions réelles, sur autoroute : il montre clairement le danger que représente la conduite automobile le lendemain de la prise de 30 mg de Flurazépam. Tous ces tests sont trop nombreux pour être détaillés ici.

Lorsqu'il existe un effet résiduel sur la performance du lendemain avec une molécule à demi-vie longue, il apparaît une accoutumance après 1 à 3 semaines pour certains tests de performance et pas pour d'autres. **Il y a en fait danger si le sujet estime avoir récupéré un niveau normal de vigilance alors que ses performances restent altérées.** Les molécules apparentées (Zopiclone, Zolpidem) n'ont en général peu ou pas d'effet résiduel sur la vigilance et sur les performances diurnes aux doses habituelles.

Les BZDs, quelle que soit leur demi-vie, ont toutes un **effet amnésiant** tant sur la mémoire à court terme que sur la mémoire à long terme. Le déficit de la mémoire à long terme est dû à un déficit de consolidation mnésique. L'intensité de l'amnésie est fonction de la dose administrée.

## LES TROUBLES DE L'HUMEUR : L'ANXIÉTÉ DIURNE





Il existe une **augmentation de l'anxiété diurne** après administration de Triazolam (HALCION®), BZD à demi-vie très courte. Cette anxiété ne cesse d'augmenter tant que dure la prise (3 semaines). Certains sujets peuvent même présenter des attaques de panique, des sentiments de désespoir ou d'irréalité voire de dépersonnalisation. La première hypothèse penchait pour un phénomène de sevrage, le lendemain de la prise d'un produit très rapidement éliminé; la seconde est en faveur d'une activation par le Triazolam (HALCION®) d'agonistes inverses endogènes du récepteur aux BZDs.

Il n'a pas été observé de rebond d'anxiété avec les molécules apparentées aux BZDs telles que la Zopiclone (IMOVANE®) et le Zolpidem (STILNOX® - IVADAL®), ce dernier ayant pourtant une demi-vie également très courte mais étant dépourvu d'effet anxiolytique.






Santé Médecine Education Neurologie Physiologie Pathologies

	<b>LES HYPNOTIQUES</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Définition</li><li>● Molécules impliquées</li><li>● Structure</li><li>● Propriétés pharmacologiques</li></ul>
	<b>MODE D'ACTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Métabolisme du GABA</li><li>● Les récepteurs du GABA</li><li>● Hypnotiques et GABA<sub>A</sub></li></ul>
	<b>EFFETS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Effets sur la vigilance<ul style="list-style-type: none"><li>○ Sur le sommeil</li><li>○ Effets diurnes</li></ul></li><li>● Utilisation à long terme</li><li>● Dépendance et sevrage</li></ul>
	<b>PRESCRIPTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Règles de prescription</li><li>● Contre indications</li><li>● Interactions médicamenteuses</li></ul>

### LES EFFETS D'UNE UTILISATION À LONG TERME

L'étude de l'efficacité objective à long terme est difficile du fait de la lourdeur des protocoles expérimentaux. Seuls quelques hypnotiques ont pu être étudiés avec une durée de prise supérieure à 21 jours. Les BZDs hypnotiques à action courte ou intermédiaire telles le Triazolam (HALCION®), le Lormétazéпам (NOCTAMIDE®) et le Témazéпам (NORMISON®) perdent leur efficacité après 2 semaines d'administration - les BZDs hypnotiques à action prolongée telles le Flunitrazéпам (ROHYPNOL®) après 3 à 4 semaines d'utilisation. Le Flurazéпам, à longue demi-vie, garde une efficacité objective après 4 semaines de prise continue.

Cependant la relation entre la perte d'efficacité à long terme et la demi-vie de la molécule n'est pas clairement établie. En effet, la Zopiclone (IMOVANE®) et le Zolpidem (STILNOX® - IVADAL®) gardent une efficacité objective à 1 mois bien que leur demi-vie soit courte. Si on compare les enregistrements polygraphiques de 36 insomniaques après 6 mois de prise quotidienne de BZDs hypnotiques (1 à 2 comprimés) à ceux de 36 insomniaques chroniques sans traitement médicamenteux, il apparaît que **les BZDs ont toutes perdu leur pouvoir hypnotique**. Les pourcentages de sommeil lent profond et de sommeil paradoxal comme le coefficient d'efficacité du sommeil sont significativement inférieurs chez les insomniaques traités à ceux des insomniaques non traités; le stade 2 de sommeil lent léger est quant à lui augmenté.

 Cette perte d'efficacité à long terme est associée à une **diminution de la capacité de liaison des BZDs aux récepteurs GABAergiques**. En effet, il a été montré qu'après 4 ou 8 semaine de traitement par le Flurazéпам, il y avait une diminution de 20% de la capacité maximale de liaison des BZDs au récepteur GABA<sub>A</sub> chez le rat.

On a pu étudier par contre l'efficacité subjective après 6 à 12 mois de prise effective continue grâce à des questionnaires d'autoévaluation: le Lormétazéпам (NOCTAMIDE®) et le Nitrazéпам (MOGADON®) gardaient une efficacité subjective pendant 24 semaines (6 mois) de prise continue.

L'inefficacité à long terme peut conduire le patient à augmenter lui même les doses voire à rechercher l'association avec d'autres molécules hypnotiques.

Cet usage abusif a un impact très négatif sur la qualité de sommeil, qui devient alors bien plus mauvais qu'en l'absence de toute médication.

De plus, cet abus **major**e les effets secondaires et le sujet voit son fonctionnement diurne (**effets résiduels diurnes**) s'altérer ce qu'il met sur le compte de son insomnie. Sa **quête** de médication devient de plus en plus forte et un cercle vicieux s'installe. **Le sevrage est alors le seul recours**. Mais, il est difficile à faire accepter et à réaliser.

	<b>INTÉRÊT</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dans l'insomnie transitoire</li><li>• Dans l'insomnie chronique</li></ul>
	<b>ANIMATIONS FLASH</b>
	<b>PATHOLOGIES DU SOMMEIL</b>
	<b>SOMMEIL</b>
	<b>SYSTEME NERVEUX</b>
	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>SOMMAIRE</b>

Seule la réduction très progressive des doses d'un quart de comprimé tous les 10 jours pour un seul hypnotique à la fois permet d'éviter les troubles du sevrage.



Santé




Médecine

Education

Neurologie

Physiologie

Pathologies

	<b>LES HYPNOTIQUES</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Définition</li><li>● Molécules impliquées</li><li>● Structure</li><li>● Propriétés pharmacologiques</li></ul>
	<b>MODE D'ACTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Métabolisme du GABA</li><li>● Les récepteurs du GABA</li><li>● Hypnotiques et GABA<sub>A</sub></li></ul>
	<b>EFFETS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Effets sur la vigilance<ul style="list-style-type: none"><li>○ Sur le sommeil</li><li>○ Effets diurnes</li></ul></li><li>● Utilisation à long terme</li><li>● Dépendance et sevrage</li></ul>
	<b>PRESCRIPTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Règles de prescription</li><li>● Contre indications</li><li>● Interactions médicamenteuses</li></ul>



## LES TROUBLES DU SEVRAGE - LA DÉPENDANCE AUX BENZODIAZÉPINES

Seule la réduction très progressive des doses d'un quart de comprimé tous les 10 jours pour un seul hypnotique à la fois permet d'éviter les troubles du sevrage.

Le sevrage brutal en BZDs à demi-vie courte et intermédiaire risque d'entraîner un « rebond » d'insomnie avec:

- une augmentation de la latence d'endormissement
- une augmentation de la durée d'éveil intra-sommeil et du nombre des éveils
- une diminution de la durée du sommeil
- et ce bien au-dessus des valeurs constatées avant le traitement.

Ce rebond peut se voir même après une prise unique et survient dès la première nuit de sevrage pour les BZDs à demi-vie courte - après la 2ème ou la 3ème nuit de sevrage pour les BZDs à demi-vie intermédiaire. Ce rebond a d'autant plus de chance d'apparaître que les doses prises sont plus élevées. Il peut persister subjectivement pendant 2 à 3 semaines après une prise régulière pendant 6 mois.

Avec les BZDs à demi-vie très longue, le rebond d'insomnie est peu marqué et très retardé. Avec les BZDs à demi-vie très courte, ce rebond peut survenir au cours de la nuit même de la prise, le patient se plaignant alors d'insomnie du petit matin alors qu'il a pris son hypnotique au coucher. Les nouvelles molécules apparentées aux BZDs, bien qu'à demi-vie courte, semblent dépourvues de rebond d'insomnie.

La méconnaissance de ce rebond d'insomnie fait qu'un patient peut interrompre brutalement son traitement, dormir très mal et en conclure qu'il ne peut se passer d'hypnotiques. **Le rebond d'insomnie devient alors un facteur de renforcement d'un cercle vicieux** bien connu : augmentation des doses d'hypnotiques - augmentation des effets secondaires des hypnotiques avec diminution des performances diurnes attribuée à l'insomnie et non au traitement - augmentation des doses d'hypnotiques ...

	<b>INTÉRÊT</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans l'insomnie transitoire</li> <li>• Dans l'insomnie chronique</li> </ul>
	<b>ANIMATIONS FLASH</b>
	<b>PATHOLOGIES DU SOMMEIL</b>
	<b>SOMMEIL</b>
	<b>SYSTEME NERVEUX</b>
	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>SOMMAIRE</b>

Le risque de dépendance est d'autant plus intense que la durée de prescription et la posologie sont plus élevées. Le risque de dépendance aux BZDs est :

- quasiment nul pour une prise inférieure à 3 mois
- de 10 à 20% de chances de voir apparaître un syndrome de sevrage mineur ou modéré pour une prise allant de 3 mois à 1 an
- de 25 à 50% de chances de voir apparaître un syndrome de sevrage mineur ou modéré pour une prise supérieure à 1 an.





Dans sa forme mineure, le sevrage aux BZDs comporte anxiété, appréhension, insomnie, étourdissements et anorexie. Dans sa forme moyenne, on peut observer des manifestations psychiques et physiques de l'anxiété, une hyperexcitabilité et une modification des perceptions, des sensations de dépersonnalisation et des idées paranoïdes. Dans sa forme majeure peuvent survenir des crises convulsives et des manifestations psychotiques aiguës intenses.

La Zopiclone (IMOVANE®) et le Zolpidem (STILNOX® - IVADAL®), molécules apparentées aux BZDs respectivement mises sur le marché français en 1984 et en 1987, sont aujourd'hui les deux hypnotiques les plus prescrits en France. Elles peuvent se prévaloir d'une certaine aura colportée par de nombreuses publications leur attribuant une efficacité et une innocuité supérieures à celles de toutes les molécules hypnotiques existantes. De fait, l'utilisation prolongée de la Zopiclone (IMOVANE®) entraîne, au sevrage, la survenue d'une insomnie de rebond comparable à celle observée avec les BZDs à demi-vie courte dans un nombre très limité de cas. Dans le cas du Zolpidem (STILNOX® - IVADAL®), aucun effet rebond n'a été rapporté dans les études portant sur l'arrêt du traitement et les symptômes de sevrage sont rares et comparables à ceux observés sous placebo.





Santé Médecine Education Neurologie Physiologie Pathologies

	<b>LES HYPNOTIQUES</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Définition</li><li>● Molécules impliquées</li><li>● Structure</li><li>● Propriétés pharmacologiques</li></ul>
	<b>MODE D'ACTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Métabolisme du GABA</li><li>● Les récepteurs du GABA</li><li>● Hypnotiques et GABA<sub>A</sub></li></ul>
	<b>EFFETS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Effets sur la vigilance<ul style="list-style-type: none"><li>○ Sur le sommeil</li><li>○ Effets diurnes</li></ul></li><li>● Utilisation à long terme</li><li>● Dépendance et sevrage</li></ul>
	<b>PRESCRIPTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Règles de prescription</li><li>● Contre indications</li><li>● Interactions médicamenteuses</li></ul>



### RÈGLES DE PRESCRIPTION DES HYPNOTIQUES

Les hypnotiques GABAergiques sont des médicaments efficaces et les dernières molécules commercialisées tendent à restaurer un sommeil proche du sommeil physiologique. Cependant, leur médaille a un revers et l'**accoutumance** occasionnée vient d'une **perte d'efficacité** nécessitant, à terme, un **sevrage pénible** après lequel le patient retrouve son trouble initial intact et souvent même conforté.

Avant toute prescription, il faut vérifier qu'il n'existe pas de troubles sous-jacents pouvant être aggravés par la prise d'hypnotiques (**syndrome d'apnées du sommeil**, prise d'**autres médicaments avec risque d'interactions, alcoolisme**).

- Les **caractéristiques pharmacocinétiques** des hypnotiques GABAergiques représentent l'élément le plus important dans le choix du prescripteur. Ainsi, les hypnotiques à élimination rapide sont-ils préférentiellement indiqués dans les insomnies de début de nuit tandis que les substances à élimination plus lente sont plus efficaces en cas de troubles de maintien du sommeil avec, cependant, de plus grands risques d'effets résiduels diurnes.
- Le deuxième élément de choix porte sur la **pharmacodynamie de l'hypnotique**. On tiendra compte de ses propriétés hypnotiques, sédatives et / ou anxiolytiques ainsi que de son **respect de l'architecture du sommeil**. Les **molécules apparentées aux BZDs** constituent à cet égard un réel progrès.
- La **présentation** est également un élément très important. Un conditionnement plus petit permet la délivrance la mieux adaptée à la durée de prescription en évitant ainsi le risque de prise prolongée ou de surdosage. La forme comprimé sécable permet une meilleure adaptation des doses et facilite le sevrage par palier.

	<b>INTÉRÊT</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dans l'insomnie transitoire</li> <li>• Dans l'insomnie chronique</li> </ul>
	<b>ANIMATIONS FLASH</b>
	<b>PATHOLOGIES DU SOMMEIL</b>
	<b>SOMMEIL</b>
	<b>SYSTEME NERVEUX</b>
	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>SOMMAIRE</b>

En effet, **dans tous les cas, le traitement doit être instauré à la plus petite dose efficace**. La posologie ne doit être augmentée qu'en cas de nécessité et sous réserve d'une **absence d'effets indésirables**.

De même, **la durée de prescription doit être la plus courte possible** (moins de 3 semaines). L'arrêté du 7 octobre 1991 limite la durée de prescription des médicaments hypnotiques à 4 semaines, à l'exception du Triazolam (HALCION®) pour lequel la majoration des risques d'amnésie avec troubles du comportement et de dépendance a conduit à limiter la durée de prescription à 2 semaines. Lorsque l'état du patient le justifie, une nouvelle prescription est possible, la durée totale du traitement demeurant à l'appréciation du médecin.












Il est donc souhaitable de **systématiquement réévaluer la prescription en cours de traitement**.

**L'arrêt du traitement doit être progressif et contrôlé** pour éviter les phénomènes de rebond et de sevrage et ce, lorsque la durée du traitement a dépassé une dizaine de jours. Le **traitement discontinu** (1 à 3 fois par semaine) **par les nouvelles molécules apparentées aux benzodiazépines**, en particulier avec le Zolpidem (STILNOX®) - de plus en plus utilisé - permet de limiter les phénomènes de dépendance et d'accoutumance.

-  RÈGLES DE PRESCRIPTION - HORS SITE : **LES HYPNOTIQUES**



Santé	Médecine	Education	Neurologie	Physiologie	Pathologies
-------	----------	-----------	------------	-------------	-------------

	<b>LES HYPNOTIQUES</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Définition</li><li>● Molécules impliquées</li><li>● Structure</li><li>● Propriétés pharmacologiques</li></ul>
	<b>MODE D'ACTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Métabolisme du GABA</li><li>● Les récepteurs du GABA</li><li>● Hypnotiques et GABA<sub>A</sub></li></ul>
	<b>EFFETS</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Effets sur la vigilance<ul style="list-style-type: none"><li>○ Sur le sommeil</li><li>○ Effets diurnes</li></ul></li><li>● Utilisation à long terme</li><li>● Dépendance et sevrage</li></ul>
	<b>PRESCRIPTION</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Règles de prescription</li><li>● Contre indications</li><li>● Interactions médicamenteuses</li></ul>
	<b>INTÉRÊT</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Dans l'insomnie transitoire</li><li>● Dans l'insomnie chronique</li></ul>
	<b>ANIMATIONS FLASH</b>
	<b>PATHOLOGIES DU SOMMEIL</b>
	<b>SOMMEIL</b>
	<b>SYSTEME NERVEUX</b>
	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>SOMMAIRE</b>



## CONTRE INDICATIONS DES BENZODIAZÉPINES

Il existe deux contre-indications absolues qui sont :

- l'allergie aux BZDs, qui interdit leur prescription, et
- l'insuffisance respiratoire sévère pour les médicaments les plus sédatifs.

L'administration d'hypnotiques pendant la grossesse est à éviter - au cours du premier trimestre, du fait du faible risque tératogène - en fin de grossesse, du fait du risque de survenue d'hypotonie et de détresse respiratoire du nouveau-né à la naissance.

Il faut adapter la posologie et surveiller étroitement le traitement :

- en cas d'insuffisance respiratoire modérée
- en cas de myasthénie
- en cas d'insuffisance rénale et/ou hépatique
- chez le sujet âgé - du fait des modifications de la pharmacocinétique liées au vieillissement.
- chez l'enfant, la prescription ne peut être qu'exceptionnelle et ponctuelle.



## INTER ACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'alcool est à éviter à tout prix car il **majoré fortement les effets sédatifs des BZDs.**

Il faudra prêter une attention particulière aux traitements associant les hypnotiques GABAergiques avec :

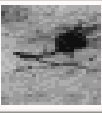



- les autres médicaments sédatifs du système nerveux central (anxiolytiques, antidépresseurs sédatifs, neuroleptiques, antihistaminiques ...)
- les myorelaxants et curarisants.



RÈGLES DE PRESCRIPTION - HORS SITE : **LES HYPNOTIQUES**



Santé Médecine Education Neurologie Physiologie Pathologies

	<b>NEUROPHYSIOLOGIE</b>
	<b>LE NEURONE</b>
	<b>LA SYNAPSE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● La synapse chimique</li><li>● Les PPSE</li><li>● Rôle des dendrites</li><li>● Les PPSI</li><li>● La neuromodulation</li></ul>
	<b>LA MEMBRANE</b> <ul style="list-style-type: none"><li>● Composition</li><li>● Rôle des protéines</li><li>● Régionalisation des canaux</li></ul>

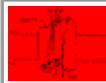
[LES RÉCEPTEURS DU GABA] [EFFET DES BENZODIAZÉPINES]

### EFFETS DE L'ALCOOL

L'alcool a des effets directs sur la "fluidité" de la membrane neuronale : en cas de prise aiguë, la membrane devient "hyper fluide" - en cas de prise chronique, la membrane devient "hyper rigide" (rôle du cholestérol). L'alcool se lie à de nombreux récepteurs du système nerveux central comme les récepteurs glutamatergiques NMDA, les récepteurs GABA<sub>A</sub>, les récepteurs sérotoninergiques et nicotiniques. Il joue un rôle dans l'augmentation de la libération de la dopamine dans le système méso cortico limbique.

- La prise aiguë d'alcool entraîne une diminution de la transmission glutamatergique (récepteurs NMDA au glutamate - acide aminé excitateur) et une potentialisation de la réponse GABAergique (récepteurs GABA<sub>A</sub>). Les effets sont déprimeurs du système nerveux central - ce qui explique les pertes d'équilibre (par effets de l'alcool sur les neurones du cervelet) et la survenue d'un possible "coma" éthylique. La prise aiguë d'alcool facilite l'endormissement et augmente la quantité de sommeil lent profond mais retarde l'apparition du sommeil paradoxal, qui est alors très fragmenté par les éveils ou le stade 1 de sommeil lent léger, la fragmentation étant très importante en fin de nuit (voir : **insomnie et alcool**). La consommation d'alcool favorise, entre autres, la **survenue de ronflements et d'apnées dans le sommeil**.
- La prise chronique d'alcool entraîne une "hypersensibilité" des récepteurs glutamatergiques (récepteurs NMDA au glutamate, acide aminé excitateur - effet neurotoxique) et une "désensibilisation" des récepteurs GABAergiques (récepteurs GABA<sub>A</sub>). Les effets sont alors préférentiellement **excitateurs et neurotoxiques** - ce qui explique les effets délétères sur le comportement (tremblements, crises d'épilepsie, délirium tremens) qui peuvent être observés lors d'un sevrage brutal. Dans l'alcoolisme chronique, le sommeil est profondément désorganisé; il est fragmenté par de nombreux éveils et ne contient plus de stade 4 de sommeil lent profond; le sommeil paradoxal reste très instable.

Ainsi, par effet sur les récepteurs GABA<sub>A</sub>, l'alcool peut amplifier (intoxication aiguë) ou diminuer (intoxication chronique -



## LE POTENTIEL DE REPOS

- Définition
- Propriétés électriques
- Mécanismes ioniques
- Mécanismes membranaires



## LE POTENTIEL D'ACTION

- Définition
- Propriétés
- Mécanismes membranaires



## LES NEUROMÉDIATEURS

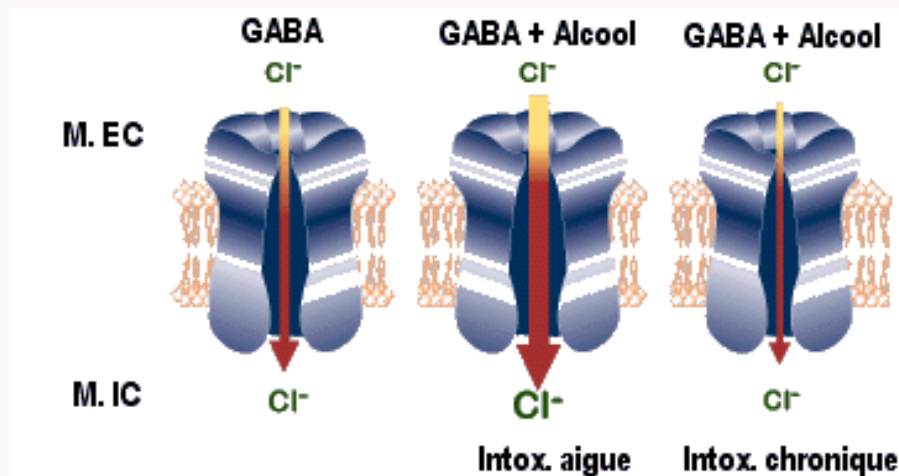
### Classiques

- Acétyl choline
- Amines biogènes
  - Catécholamines
  - Sérotonine - Histamine
- Les acides aminés
  - Excitateurs
  - Inhibiteurs

### Les neuropeptides

### Les autres neuromédiateurs

"désensibilisation" des récepteurs GABA<sub>A</sub>) les effets inhibiteurs des produits sédatifs et hypnotiques au niveau de leurs sites d'action dans le cerveau. De ce fait, la consommation de BZD avec de l'alcool peut être très préjudiciable.



M. EC = milieu extra-cellulaire

M. IC = milieu intra-cellulaire

En outre, de part les effets de l'alcool sur les cellules hépatiques :

1. Une **consommation aiguë** d'une forte dose d'alcool peut inhiber le métabolisme d'un médicament et retarder son élimination. En effet, l'alcool entre en compétition avec le traitement en monopolisant les enzymes métaboliques nécessaires à sa dégradation. Cette interaction prolonge la disponibilité du médicament : l'alcool potentialise l'effet thérapeutique et augmente les risques d'apparition d'effets secondaires.
2. Une **ingestion chronique** d'alcool peut, au contraire, activer les enzymes du métabolisme du médicament, et accélérer son élimination, ce qui diminue l'efficacité du traitement. Une fois activés, les enzymes peuvent exercer leur action même en l'absence d'alcool, perturbant ainsi le métabolisme de certains traitements plusieurs semaines après l'arrêt de la consommation d'alcool. Pour cette raison, les buveurs chroniques récemment abstinents nécessitent une posologie supérieure à la normale afin d'obtenir l'effet thérapeutique attendu. Certaines enzymes activées peuvent même transformer les médicaments en produits toxiques, qui provoquent alors des lésions hépatiques ou des lésions sur d'autres organes.