





# Les Benzodiazépines :

N'AYEZ PAS PEUR



Mercredi 7 mars 2018

Nicolas Donzé  
Biologiste FAMH en chimie clinique  
Toxicologue forensique SSML

**Réflexion**

**Cas**

**Epidémiologie**

**Benzodiazépines**

**Neurobiologie**

**Pro memoria**



PRIMUM NON NOCERE

*Causes*



**SYMPTÔMES**

# REFLEXION

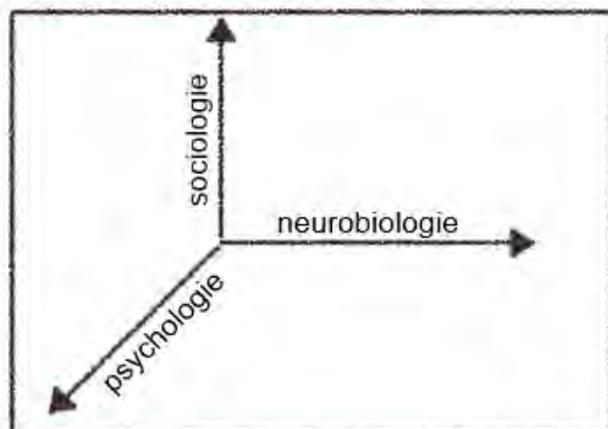
## La psychiatrie biologique : une bulle spéculative

Francois Gonon, *neurobiologiste, directeur de recherche à l'institut des maladies neurodégénératives, université de Bordeaux.*

### Psychiatrie biologique :

=> tous les troubles mentaux peuvent et doivent être compris comme des maladies du cerveau

Causes des troubles mentaux



Le NIMH (National Institute of Mental Health) propose de financer des recherches hors du DSM, *afin de changer la manière dont les chercheurs étudient les troubles mentaux. La classification de ces troubles selon le DSM a entravé la recherche*

Diagnostic and statistical Manual of Mental Disorders  
Aujourd'hui version 5 (DSM V)

Science, 2010, vol 327, p 1437

*Si soigner le "psy" est de l'ordre de la santé publique, la science est requise. Il serait plus juste de dire les sciences. En effet, le "psy", c'est de la biologie et de la psychologie, mais aussi de la philosophie.*

*Jean-Guilhem Xerri, Prenez soin de votre âme.*

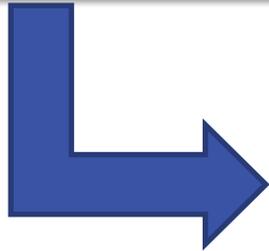
Psychiatre (wikipédia) :

- Spécialité médicale traitant de la maladie mentale
- L'étymologie du mot
  - ⇒ **psyche** (ψυχή), signifiant « **âme** ou **esprit** »,
  - ⇒ *iatros* qui signifie **médecin** (littéralement *médecine de l'âme*).



L'homme moderne

- ⇒ Violence à la nature environnementale (pollution, surproduction, déchet...)
- ⇒ Violence à la nature humaine (réduction à la dimension biologiques et psychologiques). Suppression de la composante spirituelle, souffle intérieur, suppression de l'âme.



**Souffrance générée par le membre fantôme**

## Personne né en 1959

Datum und Zeit der Blutentnahme	15.04.2017 um 07:20 Uhr	Fluorid Blut	2 mL
		Heparin Blut	2 mL
Datum und Zeit der Urinentnahme	15.04.2017 um 07:35 Uhr	Urin	70 mL



## II. ERGEBNISSE

### II.2.2. Blut

#### □ Ergebnisse der quantitativen Bestimmungen

Benzodiazepin (LC-MS/MS)	Nordiazepam Oxazepam	610 µg/L 21 µg/L
	Zolpidem	48 µg/L
Sertralin <sup>1</sup> (LC-MS/MS) <sup>1</sup>	Sertralin Norsertalin	11 µg/L nicht nachweisbar
Ethanol <sup>2</sup> (GC-MS)	Ethanol Rückrechnung	4.73 g/kg (4.49 – 4.97 g/kg) 5.11 -6.76 g/kg

<sup>1</sup> Durchgeführt am CURML Lausanne (STS 448)

<sup>2</sup> siehe Alkoholbericht.

## Jeune homme de 1996 (22 ans)

### RESULTATS

Date du prélèvement : 31.05.2017 à 10h51



#### □ Résultats des analyses quantitatives dans le sang

Benzodiazépines et substances apparentées (LC-MS/MS)		
	Diazépam	210 µg/L
	Nordiazépam (métabolite du diazépam)	350 µg/L
	Oxazépam (métabolite du nordiazépam)	30 µg/L
	Témazépam (métabolite du diazépam)	27 µg/L
	Lorazépam	16 µg/L

Les benzodiazépines et molécules apparentées suivantes, analysées par LC-MS/MS suivantes n'ont pas été mises en évidence, à savoir : Alprazolam, OH-alprazolam, Bromazépam, Clobazam, Clonazépam, Flurazépam, flunitrazépam, Desalkylflurazépam, Lormétazépam, Midazolam, Nitrazépam, Prazépam, Triazolam, Zaleplon, zolpidem et Diphénhydramine.

Les résultats sont indicateurs d'une consommation de Valium® et de Temesta®.

Les concentrations mesurées dans le sérum pour le diazépam et le lorazépam se situent dans la fourchette des valeurs thérapeutiques.

#### Valeurs thérapeutiques

Diazépam : 200 – 4000 µg/L

Nordiazépam : 100 – 2600 µg/L

Lorazépam : 10 – 240 µg/L



## Toxicologie forensique

	Xanax	Lexotanil	Rivotril	Valium	Dalmadorm	Temesta	Dormicum	Tranxilium	Seresta	Halcion	Stilnox	Imovane
2017	Alprazolam	Bromazépam	Clonazepam	Diazepam	Desalkyflurazepam	Lorazepam	Midazolam	Nordazepam	Oxazepam	Triazolam	Zolpidem	Zopiclone
Nb de cas	5	1	1	2	1	12	3	4	2	1	6	1
moyenne	30			320		17	42	428	22		60	
médiane	18			320		17	44	435	22		71	
minimum	4.0			230		4.2	21	190	21		20	
maximum	69			410		54	60	610	23		82	
N	29											
total	332	9%										

## Toxicologie clinique Urgences

2017

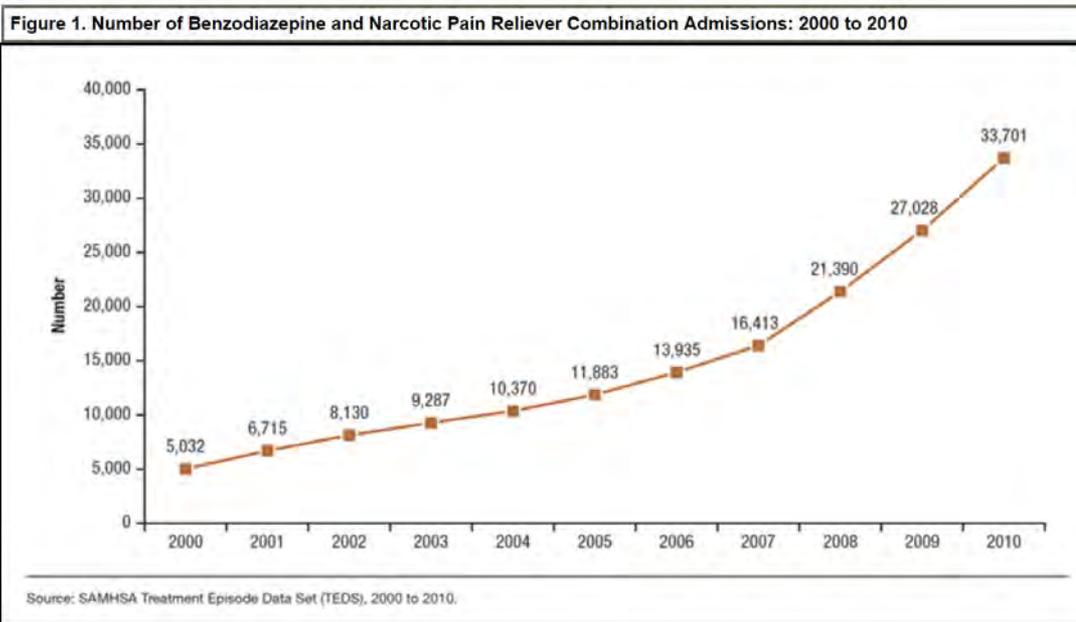
Benzodiazépine : ~30 %

Zolpidem : ~ 10 %



<https://www.samhsa.gov>

The number of annual benzodiazepine and narcotic pain reliever combination admissions increased 569.7 percent from 5,032 admissions in 2000 to 33,701 admissions in 2010 (Figure 1). By contrast, the annual number of other admissions decreased by 9.6 percent during the same period (from 1,675,736 to 1,514,940 admissions from 2000 to 2010).



**Figure 1 Table. Number of Benzodiazepine and Narcotic Pain Reliever Combination Admissions: 2000 to 2010**

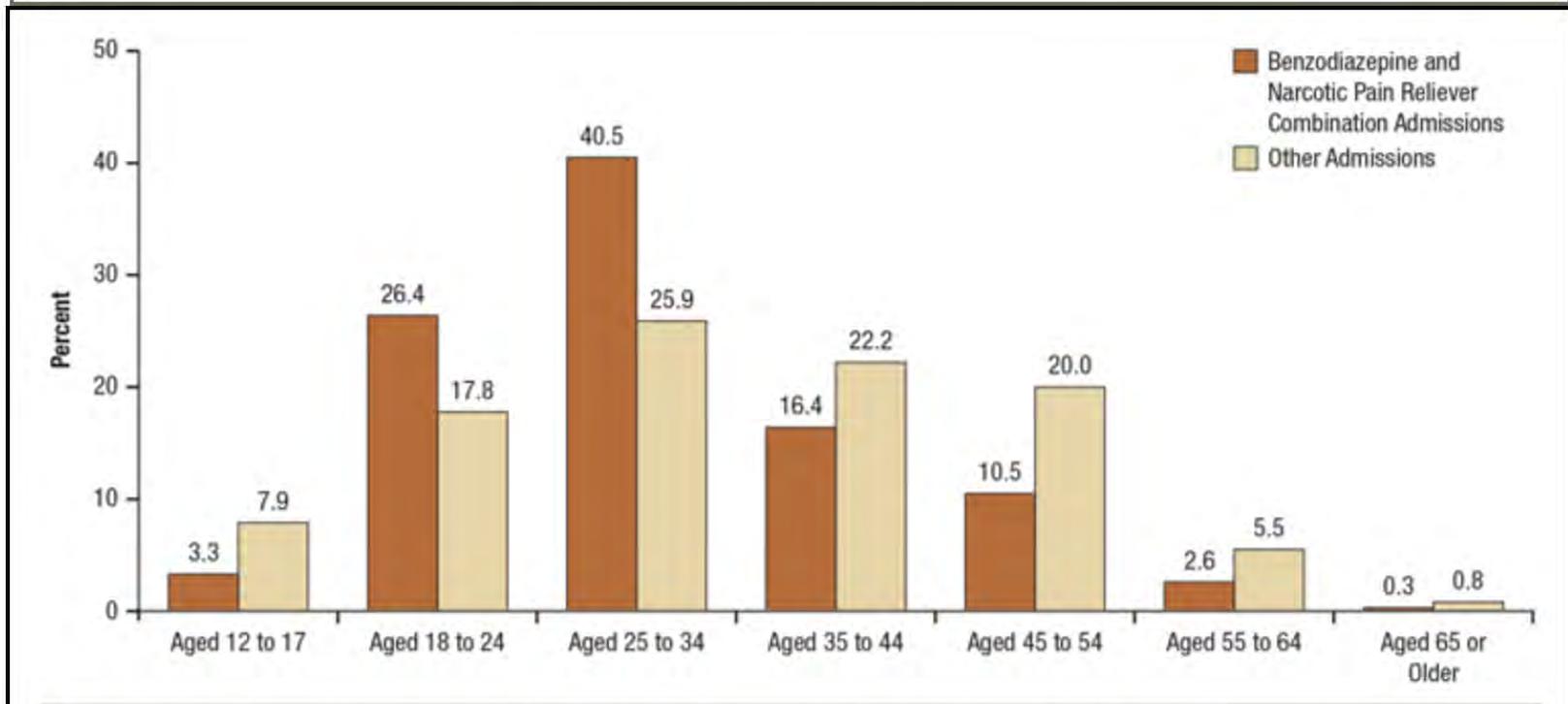
2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010
5,032	6,715	8,130	9,287	10,370	11,883	13,935	16,413	21,390	27,028	33,701

Source: SAMHSA Treatment Episode Data Set (TEDS), 2000 to 2010.



<https://www.samhsa.gov>

**Figure 2. Age Distribution of Benzodiazepine and Narcotic Pain Reliever Combination Admissions and Other Admissions\*: 2010**



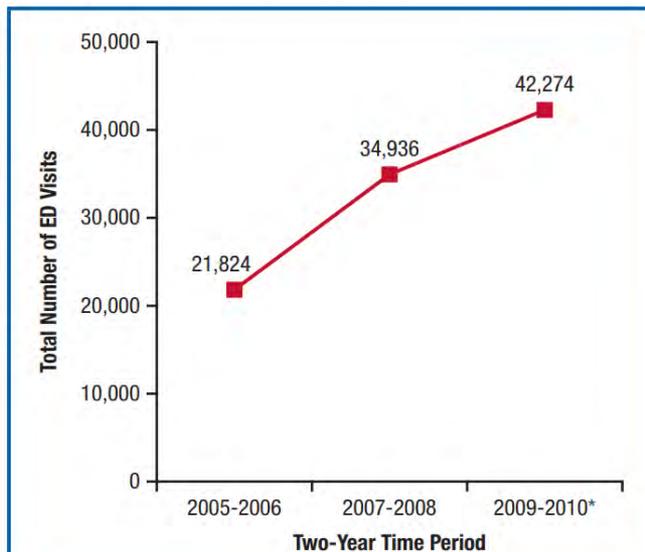
\* "Other admissions" refer to admissions who did not report benzodiazepine or narcotic pain reliever abuse at treatment admission.

Source: SAMHSA Treatment Episode Data Set (TEDS), 2010.



<https://www.samhsa.gov>

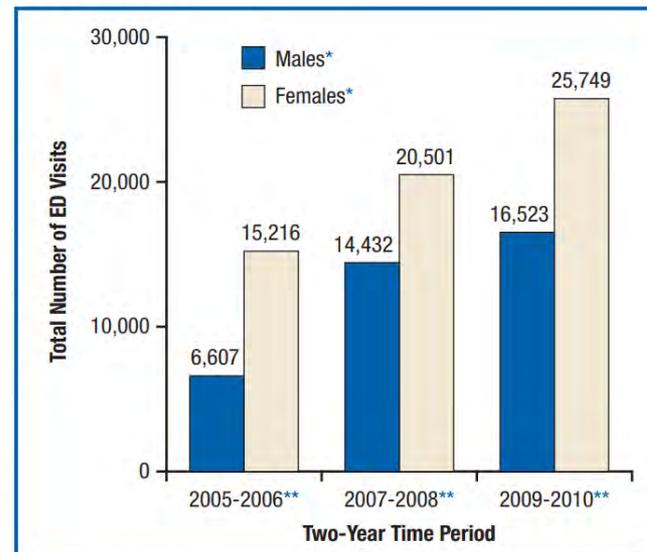
**Figure 1. Zolpidem-Related Emergency Department (ED) Visits Involving Overmedication: Two-Year Combined Total Visits for 2005-2006, 2007-2008, and 2009-2010**



\*The difference between 2005-2006 and 2009-2010 is statistically significant at the .05 level.

Source: 2005 to 2010 SAMHSA Drug Abuse Warning Network (DAWN).

**Figure 2. Zolpidem-Related Emergency Department (ED) Visits Involving Overmedication, by Gender: Two-Year Combined Total Visits for 2005-2006, 2007-2008, and 2009-2010**

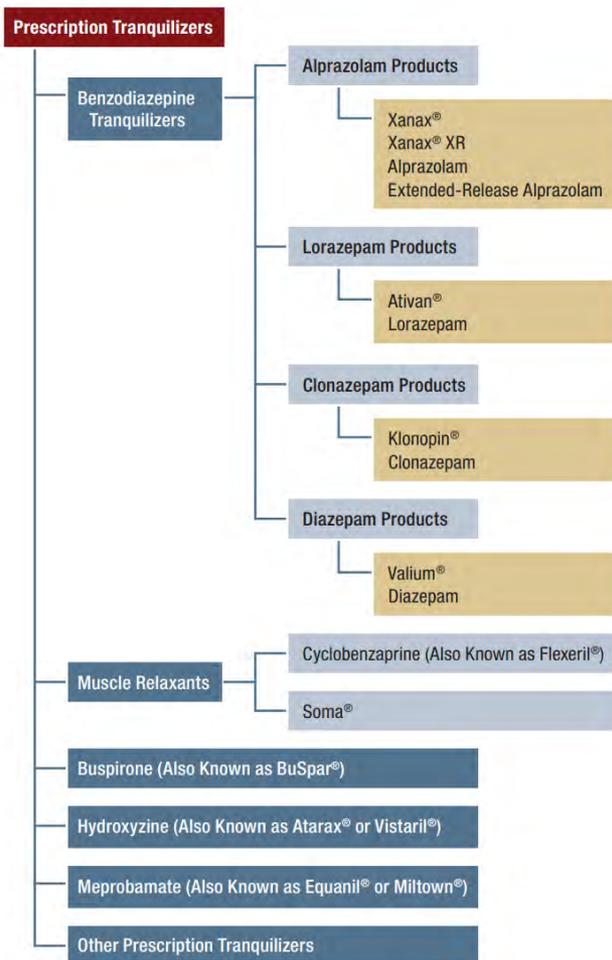


\*The difference between 2005-2006 and 2009-2010 is statistically significant at the .05 level.

\*\*The difference between males and females is statistically significant at the .05 level.

Source: 2005 to 2010 SAMHSA Drug Abuse Warning Network (DAWN).

# EPIDEMIOLOGIE



Note: Prescription tranquilizer categories shown in the red, blue, and gray boxes represent estimates for subtypes that are shown in Table B.5 in Appendix B.

Note: The following drugs in this figure are generic drugs: Alprazolam, Extended-Release Alprazolam, Lorazepam, Clonazepam, Diazepam, Cyclobenzaprine, Buspirone, Hydroxyzine, and Meprobamate.

# BENZODIAZEPINES



Hôpital du Valais  
Spital Wallis



Institut Central des Hôpitaux  
Zentralinstitut der Spitäler



# BENZODIAZEPINES



**1950**

Synthèse du 1<sup>er</sup> benzodiazepine  
Dr. Leo Sternbach qui travaille chez Hoffman-La Roche.

**1959**

Librium mis sur le marché (Chlordiazépoxyde)

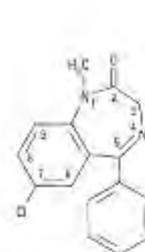
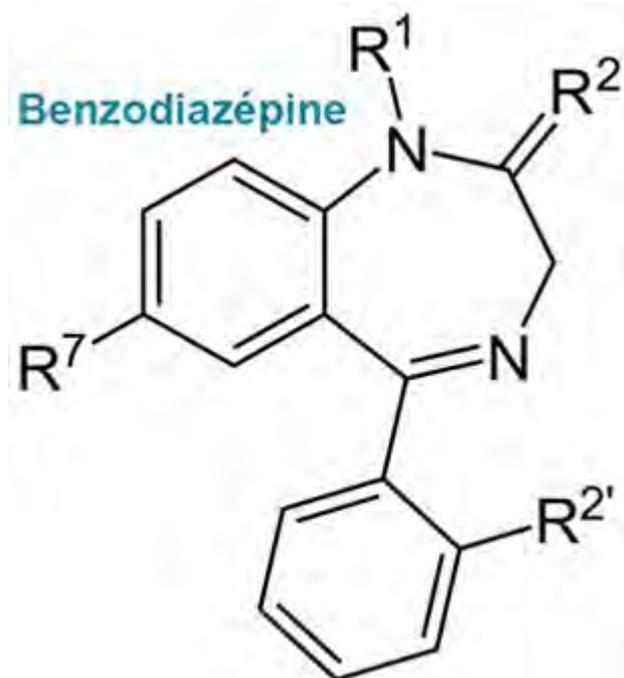
**1963**

Diazepam (Valium) mis sur le marché

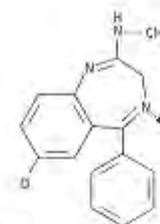


# BENZODIAZEPINES

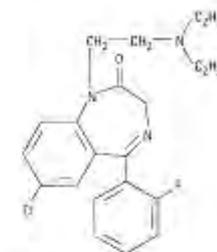
## STRUCTURE CHIMIQUE



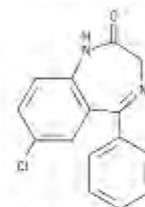
Diazépam



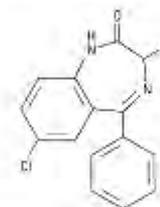
Chlordiazépoxyde



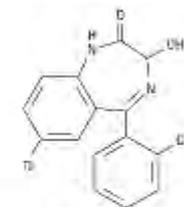
Flurazépam



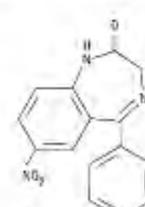
Desméthyldiazépam



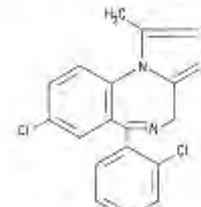
Oxazépam



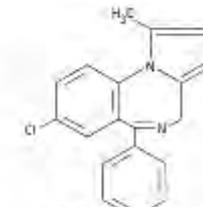
Lorazépam



Nitrazépam



Triazolam



Alprazolam

**Environ 50 différents BZD**

## INDICATIONS

Action	Usage clinique
<b>Anxiolytique</b> - soulage l'anxiété	- Crises d'anxiété et de panique, phobies
<b>Hypnotique</b> - provoque le sommeil	- Insomnie
<b>Myorelaxant</b> - relaxe les muscles	- Spasmes musculaires, désordres spasmodiques
<b>Anticonvulsif</b> - arrête les crises et les convulsions	- Crises dues à l'empoisonnement par la drogue. Certaines formes d'épilepsie.
<b>Amnésie</b> - éliminer les souvenirs à court terme	- Prémédication pour les opérations, sédation pour procédures chirurgicales mineures

<https://www.benzo.org.uk/>



# BENZODIAZEPINES

## Indications

Anxiété généralisée, anxiété réactionnelle, traitement d'appoint des autres troubles anxieux, crise d'angoisse, prévention et traitement du délirium tremens, sevrage alcoolique, contracture musculaire et tétanos, épilepsie et état de mal convulsif.

## Contre-indications

Insuffisance respiratoire et hépatique sévère, hypersensibilité aux benzodiazépines, syndrome d'apnée du sommeil

## Dépendance

Le problème principal est le risque de développement d'une dépendance avec ou sans tolérance. Ce risque est accru en cas de prescription de doses élevées, d'emploi prolongé (> 3 mois), d'escalade des doses, du recours à des benzodiazépines à demi-vie courte, d'antécédents de dépendance.

## Surveillance infirmière

Surveillance des effets secondaires

Surveillance du syndrome de sevrage : arrêt progressif lorsque la prise dure plus de 15 jours

En cas de surdosage : surveillance clinique de la survenue de troubles de la conscience, de troubles respiratoire, d'un encombrement bronchique. Monitorage par scope. Surveillance de la diurèse.

## Mode d'action

Effets anxiolytiques

Effets myorelaxants

Effets sédatifs

Effets anticonvulsivants

Effets amnésiants

Effets hypnotiques

## Benzodiazépines

[www.fiches-ide.com](http://www.fiches-ide.com)

## Antidote

**ANEXATE®**

(Flumazénil)

## Effets indésirables

Asthénie, sensation ébrieuse, somnolence, baisse de vigilance, hypotonie musculaire, amnésie antérograde, dépression respiratoire, phénomène de rebond anxieux à l'arrêt du traitement.

**Plus rares** : réactions paradoxales avec irritabilité, agressivité, euphorie, déambulations, actes automatiques amnésiques, désinhibition et passage à l'acte suicidaire.

## Benzodiazépines hypnotiques

NOCTAMIDE®, STILNOX®, IMOVANE®

## Benzodiazépines anxiolytiques

XANAX®, TEMESTA®, SERESTA®,  
LYSANXIA®, VALIUM®, URBANYL®,  
EQUANIL®

## Benzodiazépines myorelaxants

MYOLASTAN®

## Benzodiazépines anticonvulsivants

RIVOTRIL®, VALIUM®, URBANYL®

## Benzodiazépines antihistaminique H1

ATARAX®

## Benzodiazépines hypnotiques - sédatifs

HYPNOVEL®

# BENZODIAZEPINES



## CAVEAT

### Mises en garde et précautions

*Prise simultanée d'alcool/de substances à effet dépresseur central*

Isoenzyme CYP	1A2	2B6	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4
THC							
Alprazolam							
Carbamazépine							
Chlorpromazine							
Clonazépan							
Diazépan							
Flunitrazépan							
Midazolam							
Paroxétine							
Phénobarbital							
Phénytoïne							
Sertraline							
Zolpidem							
Zopiclone							

# BENZODIAZEPINES

RmLg

© Dr. Marc Ansseau, Service de Psychiatrie, Université de Lille



## Les benzodiazépines et leurs étoiles



alprazolam 0,5 <b>Xanax®, Alpraz®</b>	clonazepam 2 <b>Akton®</b>	clonazepam 10 <b>Clozan®</b>	clobazam 20 <b>Frisium®</b>	temazepam 10 <b>Levanxol®</b>	lorazepam 2,5 <b>Temesta®, Serenase®, Loridem®, Lorazepam®, Vigiten®</b>	bromazepam 12 <b>Lexotan®, Bromidem®, Bromazepam®</b>	clorazepate 15 <b>Tranxène®, Uni-Tranxène®, Belseren®</b>
oxazepam 50 <b>Seresta®, Oxazepam®</b>	diazepam 10 <b>Valium®, Diazepam®</b>	temazepam 20 <b>Euhypnos®, Normison®</b>	loperazolam 2 <b>Dormonact®</b>	lormetazepam 2 <b>Loramet®, Noctamid®, Lormetazepam®</b>	lorazepam 2 <b>Victan®</b>	flurazepam 30 <b>Staudorm®</b>	ketazolam 45 <b>Unakalm®, Solatran®</b>
nordazepam 10 <b>Calmday®</b>	nitrazepam 5 <b>Mogadon®</b>	zopiclone 7,5 <b>Imovane®</b>	clonazepam 2 <b>Rivotril®</b>	flunitrazepam 4 <b>Rohypnol®, Flunitrazepam®</b>	brotizolam 0,25 <b>Lendormin®</b>	zolpidem 10 <b>Stilnoct®</b>	triazolam 0,5 <b>Halcion®</b>

# BENZODIAZEPINES



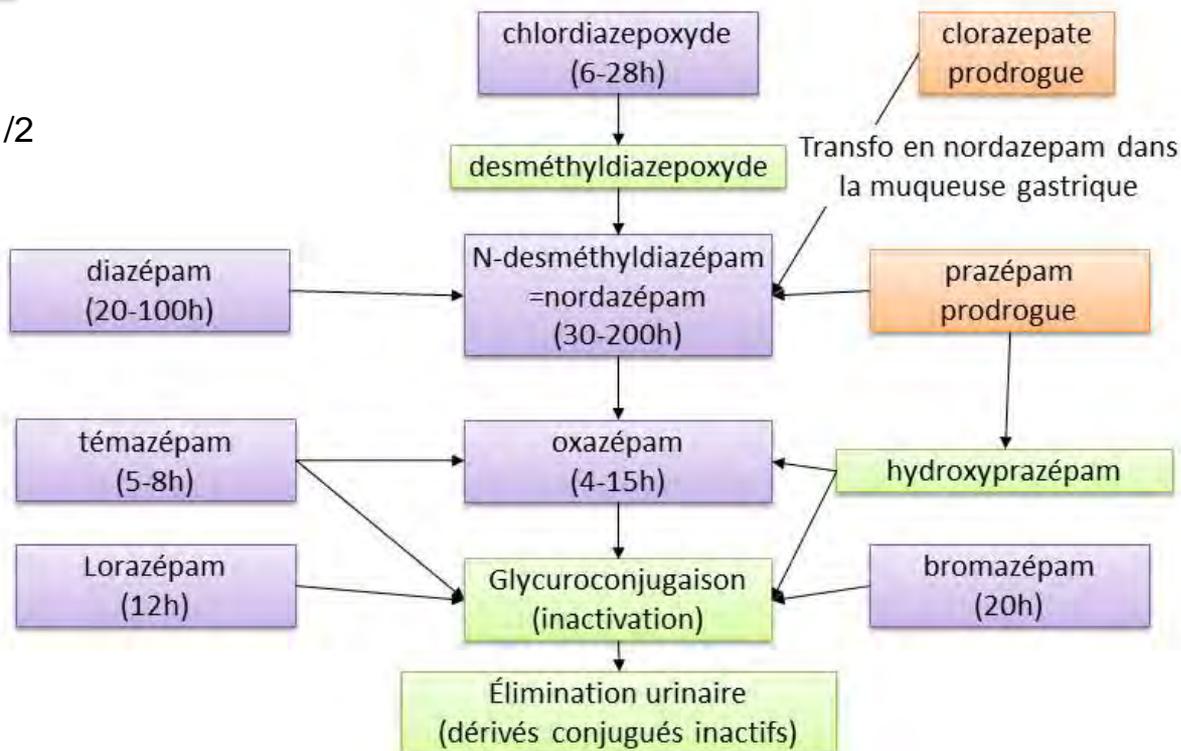
Benzodiazépines	Demi-vie ( $T_{1/2}$ )	Valeurs usuelles
Alprazolam (Xanax)	6 – 12 h	25 – 102 µg/L
Bromazépam (Lexotanil)	10 – 20 h	80 – 170 µg/L
Clobazam (Urbanyl)	12 – 20 h [30 – 80]	100 – 400 µg/L
Clonazépam (Rivotril)	18 – 50 h	7 – 75 µg/L
Clorazépate (Tranxilium)	2 h [31 – 97, nordiazépam]	100 – 1600 µg/L
Diazépam (Valium)	21 – 37h	20 – 4'000 µg/L
Oxazépam (Seresta)	4 - 11 h	150 – 1'400 µg/L
Témazépam (Normison)	3 – 13 h	400 – 900 µg/L
Flunitrazépam (Rohypnol)	9 – 25 h	5 – 15 µg/L
Flurazépam (Dalmadorm)	1 – 3 h [47 – 100]	0.5 – 28 µg/L
Lorazépam (Temesta)	9 – 16 h	10 – 240 µg/L
Lormétazépam (Noctamid)	7 – 17 h	1 - 20 µg/L
Midazolam (Dormicum)	1 – 4 h	80 – 250 µg/L
Nitrazépam (Mogadon)	17 – 48 h	30 – 120 µg/L
Prazépam (Demetrin)	1.3 h	10 – 40 µg/L
Triazolam (Halcion)	1.8 – 3.9 h	< 20 µg/L

**Tableau 1 :** Demi-vie d'élimination de benzodiazépines et concentrations thérapeutiques

# BENZODIAZEPINES

Valium®

$T_{1/2}$



©PHARMACOMédicale.org

## DUREE D'UTILISATION

Le ratio “risque /benefice”

=> positif pendant une courte période **(2 à 4 semaines)**

=> au-delà de cette période : ce n'est pas établi

Certaines études => changement cérébraux à long-terme si consommation

**Compendium** : *Afin de minimiser le plus possible le risque de dépendance, les benzodiazépines ne doivent être prescrites*

⇒ ***qu'après examen approfondi de l'indication***

⇒ ***prises pendant une période aussi brève que possible*** (*comme hypnotique, par exemple, pas plus de quatre semaines en général*).

*La nécessité de poursuivre le traitement doit être périodiquement réexaminée. Un traitement prolongé n'est indiqué que chez certains patients (par exemple, lors d'états de panique) et son bénéfice, compte tenu des risques, est moins évident.*

[Addiction](#). 2011 Dec;106(12):2086-109. Benzodiazepines revisited – will we ever learn?

Author: Malcolm Lader, Addiction Research Centre, Institute of Psychiatry, King's College London

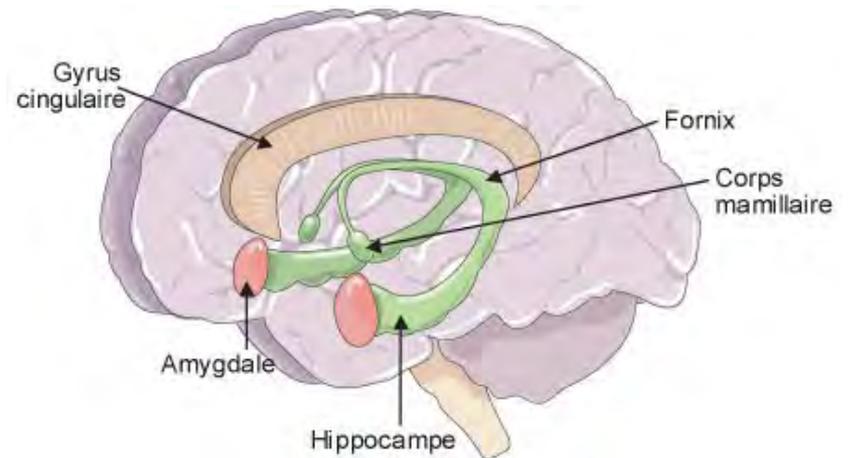
## LA PEUR

### Pharmacologie de l'anxiété

#### Etats d'anxiété

- ⇒ hyperactivité de la région amygdalienne du cerveau (affectivité & mémoire),
- ⇒ hypofonctionnement de la transmission synaptique gabaergique inhibitrice.

Gauvain PRJME – Neurobiologie de la peur et de la colère chez l'humain – Similitudes © Mars 2013

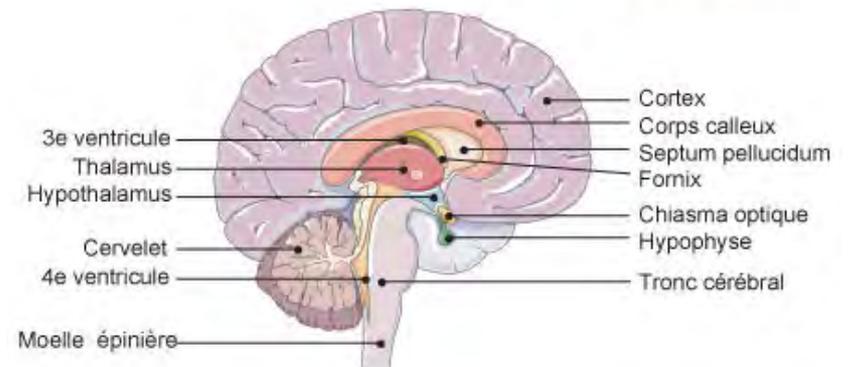


© Servier Medical Art

Dysfonctionnement récepteurs GABA-A

Déséquilibre concentrations GABA.

Physiopathologie de l'anxiété



© Servier Medical Art

## LA PEUR

Gauvain PRJME – Neurobiologie de la peur et de la colère chez l'humain – Similitudes © Mars 2013

**Tableau 4 : Résumé des effets des principaux neuromodulateurs de l'anxiété et de l'agressivité**

Neuromodulateurs – Neurohormones – Neurotransmetteurs	Peur – Anxiété	Colère – Agressivité
Sérotonine	↗	↘
Noradrénaline	↗	↘ (β) ↗ (α1)
GABA	↘	
Dopamine		↗
Glutamate		↗
Ocytocine	(↗ puis) ↘	
Vasopressine		↗
Stathmine	↗	

↗ et ↘ : Modification comportementale sous l'effet de la substance correspondante

## Les benzodiazépines endogènes

*Adv Pharmacol. 2015 ; 72: 147–164.*

Dans le cerveau :

Détection de substances identiques aux benzodiazépines

*Origine inconnue physiologique (microbiome, nourriture, autres ?) de ces ligands endogènes pourrait expliquer les différences interindividuelles concernant le niveau basal d'anxiété.*

► ***β-carbolines*** (agonistes inverses).

Mise en évidence de substances endogènes se liant aux récepteurs BZD

=> induisant anxiété et convulsions: action psychoactive.

► ***La tribuline:***

retrouvée dans les urines et le système nerveux central,

=> Liaison au récepteur BZD.

*Sa sécrétion est élevée lors des sevrages alcooliques, sevrage des BZD, dans l'anxiété généralisée et le syndrome post-traumatique.*

► ***Les endozépines et diazepam binding inhibitor.***

Peptides endogènes capable de se fixer sur le récepteur BZD dérivées d'un polypeptide diazepam binding inhibitor:

effet agoniste inverse capable de déplacer BZD et  $\beta$ -carbolines.



# NEUROBIOLOGIE

## HOW TO

### Benzodiazépines (BZD)

⇒ Modulateur allostérique des récepteurs  $GABA_A$

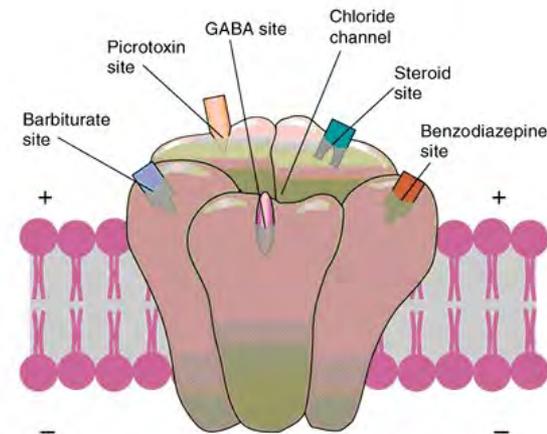
*Action uniquement possible si presence de GABA*

⇒ 3 groupes de BZD

⇒ Les modulateurs allostériques positifs (accélérateur) (Valium, Librium)

⇒ Les modulateurs allostériques négatifs (ralentisseur)

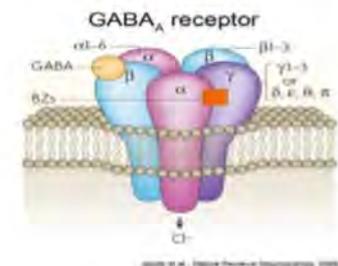
⇒ Les antagonistes (freins) (flumazenil)



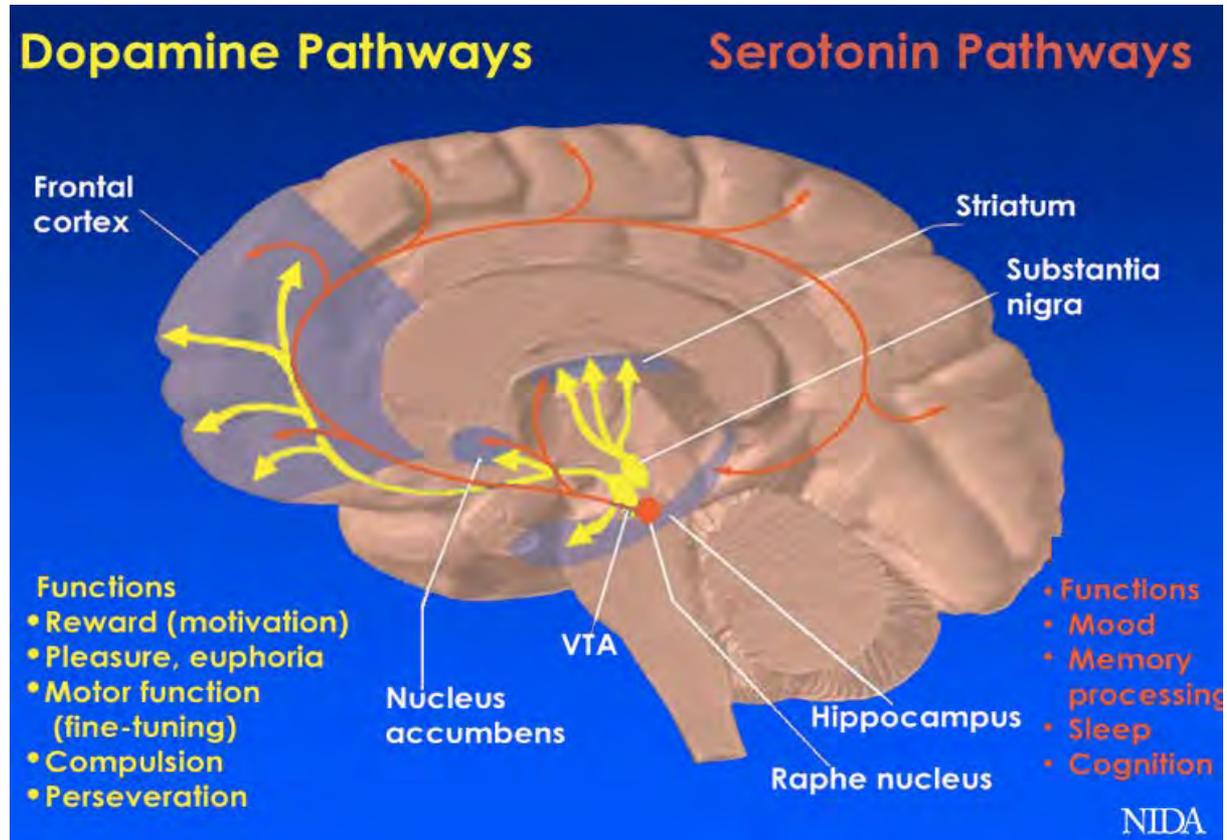
### Classes of GABA receptor:(2 types)

#### $GABA_A$ Receptor:

- It has pentameric structure.
- It has structural & functional similarity with Ligand-gated ion.
- Each GABA-A receptor contain two alpha ,two beta, and one gamma subunit.



## ADDICTION



## ADDICTION

Swiss Med Wkly. 2011;141:w13277

### Drogues addictives

- ⇒ Augmentation aiguë de la dopamine quelques minutes après la prise
- ⇒ Induction d'un changement de l'activité de communication neuronale
- ⇒ Durée : heures, jours.

### 3 mécanismes

GROUPE	DOA	EFFETS
I	Opioïdes, cannabinoïdes, GHB	Diminution GABA, augmentation DA
II	Nicotine	Activation directe DA
III	Psychostimulants (Cocaïne, Amphétamine & Co)	Modulation du transporteur DA



## ADDICTION

Swiss Med Wkly. 2011;141:w13277

### Mécanisme d'addiction des benzodiazépines

L'effet pharmacologique des BZD => isoforme  $\alpha$  dans les ss unité

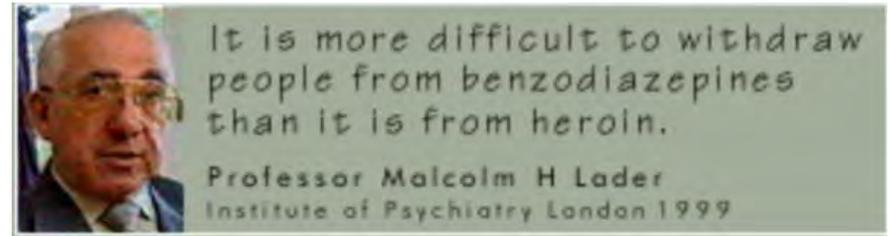
Dans une zone du cerveau (VTA, Ventral Tegmental Area)  
neurones GABA = isoforme  $\alpha_1$   
=> Ce type de neurone : très sensible au BZD.

BZD peuvent être classé dans le **Groupe I** (avec opioïdes, cannabinoïdes et GHB)  
=> augmentation importante de la sécrétion de la dopamine.

## ADDICTION

Swiss Med Wkly. 2011;141:w13277

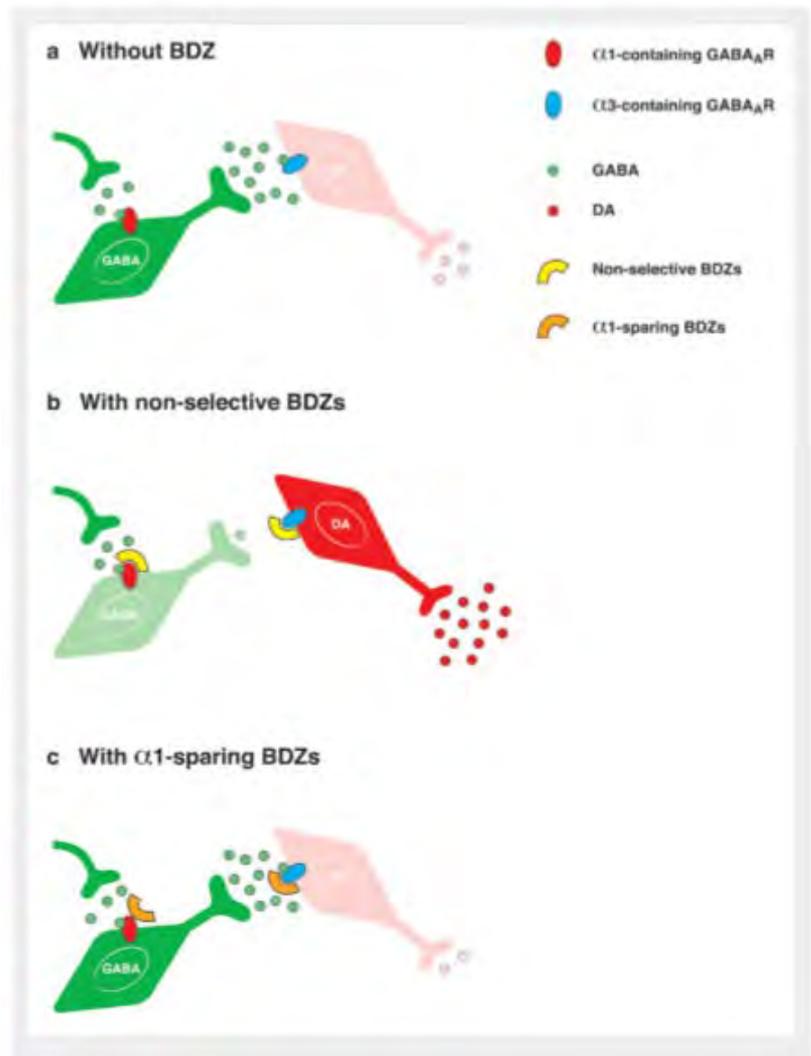
### 3 mécanismes



GROUPE	DOA	EFFETS
I	Opioïdes, cannabinoïdes, GHB Benzodiazépines	Diminution GABA, augmentation DA
II	Nicotine	Activation directe DA
III	Psychostimulants (Cocaïne, Amphétamine & Co)	Modulation du transporteur DA

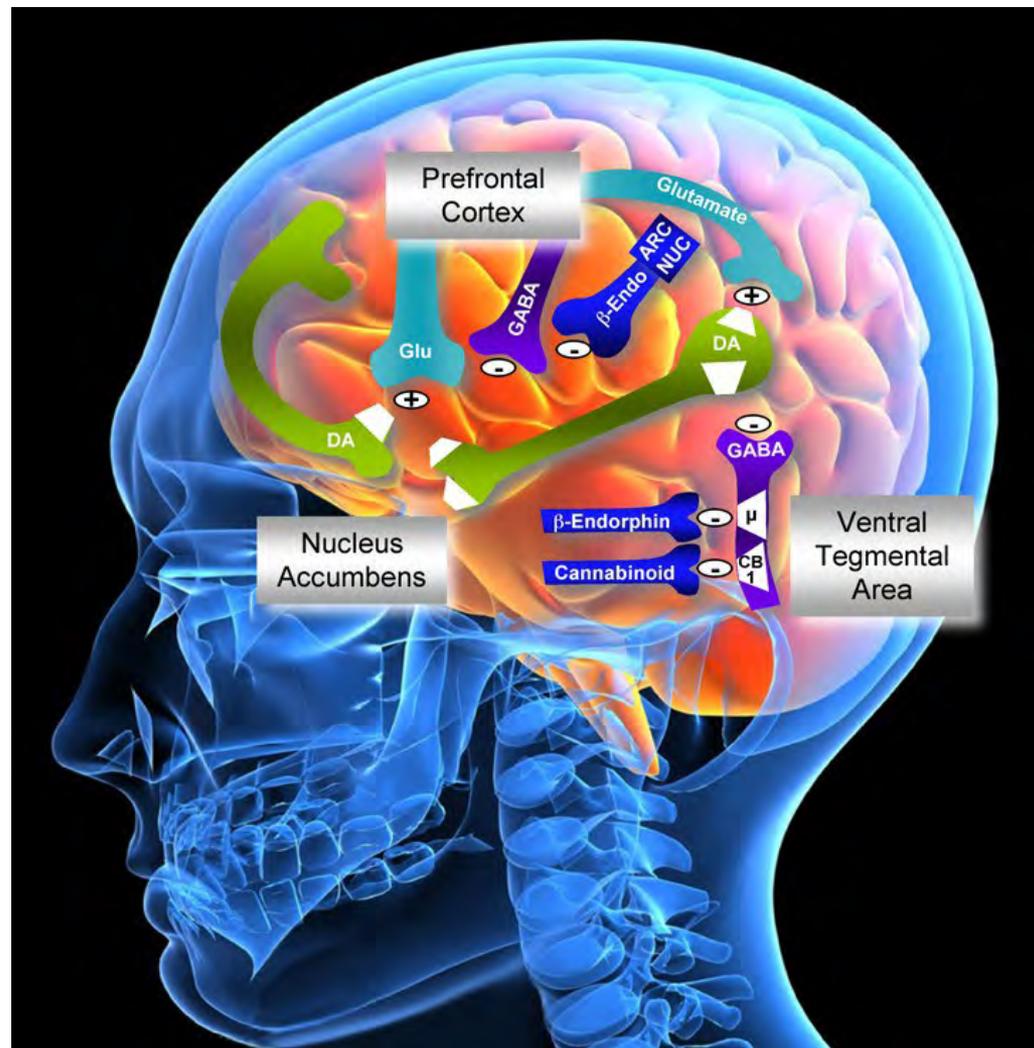
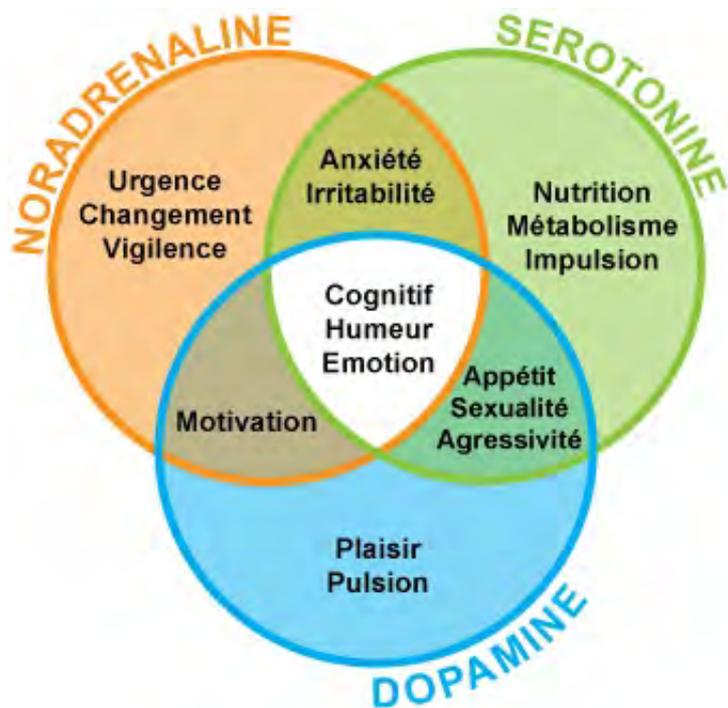
## ADDICTION

Swiss Med Wkly. 2011;141:w13277





# PRO MEMORIA





# PRO MEMORIA



# Merci

FR | DE | EN | ANNUAIRE | EMPLOIS | MEDIAS | CONTACT | LOGIN

Hôpital du Valais  
Spital Wallis

Disciplines, maladies, corps humain

PATIENTS ET VISITEURS | PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ | DISCIPLINES MÉDICALES | L'HÔPITAL DU VALAIS

Formations FMH  
à l'Hôpital du Valais

**Vous souhaitez**

- ↳ **Préparer votre séjour à l'Hôpital**  
Votre admission, Votre séjour, Votre sortie
- ↳ **Travailler à l'Hôpital du Valais**  
Offres d'emploi, Candidature spontanée
- ↳ **Organiser votre venue à l'Hôpital**  
Accès et parking, Heures de visite
- ↳ **Contactez ou venez aux urgences**  
Numéro, Accès
- ↳ **Trouver une discipline**  
Disciplines de A à Z
- ↳ **Trouver un site hospitalier**  
Sites hospitaliers

**Actualités**

20 ans de collaboration entre les docteurs Réves de Théodora et l'Hôpital de Sion

Le 28 mai, la Fondation Théodora et l'Hôpital de Sion ont fêté leurs 20 ans de collaboration avec...

Lire la suite

**Emploi**

Technicien - technicienne en analyses biomédicales ES 88 % pour 6 mois avec possibilité de prolonger

Lieu: Institut Central (ICH)

Toutes les offres

**Urgences**

Numéro d'urgence **144**

Médecins de garde **0900144033**  
(R. 0.50 Appel + R. 2.-Min.)

Toutes les urgences

[nicolas.donze@hopitalvs.ch](mailto:nicolas.donze@hopitalvs.ch)