

## Les benzodiazépines : des psychotropes à investiguer ?

N. Donzé, R. Riand-Voide, N. Beloel, M. Augsburg, Institut Central (ICHV), Hôpital du Valais, Sion, CURML Lausanne et Genève

### Introduction

Les benzodiazépines sont très largement utilisées, notamment pour soulager deux pathologies de l'Homme moderne que sont l'anxiété et l'insomnie. La première benzodiazépine synthétisée fut, en 1957, le chlordiazépoxyde (Librium®), et son introduction sur le marché eu lieu en 1961[1]. En Suisse, environ 9% de la population indiquent consommer régulièrement des benzodiazépines. A l'hôpital du Valais, environ 27 % des personnes admises aux urgences avec des symptômes d'intoxication présentent des résultats positifs aux benzodiazépines.

Cette statistique s'appuie sur un dépistage non spécifique mettant en évidence à la fois des personnes traitées en préhospitalisation avec certaines benzodiazépines comme le midazolam, que des personnes ayant pris des benzodiazépines dans le cadre d'un traitement ou en automédication. Afin de pouvoir caractériser la ou les benzodiazépines consommées, le laboratoire propose une nouvelle méthode par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS), permettant non seulement de mettre en évidence la ou les différentes benzodiazépines consommées, mais également de mesurer leurs concentrations dans le sang/sérum.

### Pharmacologie

Les benzodiazépines forment une grande classe pharmacologique, regroupant des substances ayant des effets anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques, anticonvulsivants et myorelaxants, plus ou moins prononcés suivant le type de benzodiazépines. Elles agissent en facilitant la liaison du neurotransmetteur inhibiteur GABA à divers récepteurs de type GABA dans le système nerveux central (SNC).

Le récepteur GABA est un complexe macromoléculaire qui, en plus des sites de liaison du GABA, comporte des sites de liaison pour d'autres molécules comme les benzodiazépines, pouvant moduler son activité.

En se liant à une sous-unité spécifique du récepteur GABA, les benzodiazépines n'agissent pas directement sur le récepteur mais augmentent la fréquence d'ouverture du canal au chlorure lorsque le GABA se lie à son récepteur. L'élévation de la concentration intracellulaire d'ions chlorure qui s'ensuit hyperpolarise le neurone, le rendant moins excitable.

Contrairement aux barbituriques le risque d'induire une dépression du SNC susceptible d'être fatale est moins important pour les benzodiazépines et les substances apparentées. Toutefois, la consommation de benzodiazépines peut s'accompagner d'effets secondaires, comme des réactions paradoxales, une amnésie antérograde et une désinhibition. Ces effets sont susceptibles de survenir plus fréquemment lorsque les benzodiazépines sont prises en association avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC.

Le métabolisme des benzodiazépines varie d'une substance à l'autre et peut aboutir à la formation de métabolites actifs. Les demi-vies d'élimination sanguines, ainsi que les concentrations thérapeutiques de plusieurs benzodiazépines sont présentées dans le Tableau 1.

### Benzodiazépines et addiction

Il est précisé dans le Compendium Suisse des Médicaments qu'il faut "Choisir la posologie efficace la plus faible et la durée de traitement la plus brève possible." Selon les recommandations internationales, l'usage de benzodiazépines ne devrait pas dépasser 4 semaines. Les benzodiazépines utilisées à des fins thérapeutiques doivent être réservées au soulagement à court terme de l'anxiété ou de l'insomnie, lorsque celles-ci sont sévères et invalidantes.

En effet, une tolérance et une addiction peuvent apparaître après quelques semaines d'utilisation seulement [3]. Les signes et les symptômes d'un état de manque peuvent être classés comme majeurs ou mineurs, à l'instar de ceux du syndrome alcoolique. D'après cette classification, les symptômes mineurs sont l'anxiété, l'insomnie, et les cauchemars, tandis que les symptômes majeurs sont les troubles de la perception, la psychose, l'hyperpyrexie et les convulsions sévères.

### Conduite automobile

Les études européennes de prévalence montrent que, hormis l'alcool, les benzodiazépines sont, avec le cannabis, les substances psychoactives les plus couramment détectées dans la population des conducteurs suspectés de conduire sous influence de substances psychoactives. Lassitude, somnolence et faiblesse musculaire sont parmi les effets

indésirables les plus fréquents lors d'une administration de benzodiazépines capables de diminuer la capacité à conduire, et en général, ces manifestations sont fonction de la dose et du degré de tolérance développé par le patient. En outre, lorsqu'elles sont consommées avec de l'alcool ou d'autres substances psychoactives, le risque d'être impliqué dans, ou responsable d'un accident de la route est considérablement augmenté.

Benzodiazépines	Demi-vie (T <sub>1/2</sub> )	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

### Dépistage et dosage

Un dépistage rapide et qualitatif dans l'urine permet de suggérer une consommation de benzodiazépines dans les jours avant le prélèvement, sans que l'on puisse préciser l'identité de la substance consommée. L'analyse proposée, basée sur l'utilisation de la LC-MS/MS, permet de doser dans le sang ou le sérum les benzodiazépines suivantes : alprazolam, bromazépam, clobazam, clonazépam, diazépam, nordiazépam, oxazépam, témazépam, flunitrazépam, flurazépam, lorazépam, lormétazépam, midazolam, nitrazépam, prazépam et triazolam. De plus plusieurs substances apparentées (zolpidem, zaleplon, zopiclone) et la diphenhydramine sont également dosées par cette méthode.

A remarquer que sur demande, une analyse dans les cheveux est également possible.

### Préanalytique et tarif

	Méthode	Position OFAS	Points
Benzodiazépines	LC-MS/MS	1684.00	145
	Immunochimie	1199.00	19.4

### Type d'échantillon

Sang (sérum, sang complet) sur tubes spécifiques  
Cheveux (kit à commander au laboratoire)

### Références

- [1] Benzodiazepine poisoning and withdrawal, Greller H et al. UpToDate, 30.10.2014
- [2] BENZODIAZEPINES: HOW THEY WORK AND HOW TO WITHDRAW (aka The Ashton Manual)
- [3] Neural bases for addictive properties of benzodiazepines. Kelly R. Tan et Al. Nature, Vol 463, 11. February 2010

### Personnes de contact

Nicolas Donzé  
Dr Marc Augsburg

nicolas.donze@hopitalvs.ch  
marc.augsburger@chuv.ch