

## Tranquillisants mineurs (Anxiolytiques)

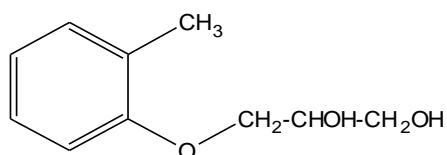
### -Introduction :

Les Anxiolytiques sont des médicaments qui réduisent l'anxiété. Ces médicaments sont connus sous le nom de "tranquillisants mineurs". Ils appartiennent au groupe des psycholeptiques ou sédatifs psychiques (qui diminuent l'activité mentale). Ce sont des substances de structure chimique très variables qui ont en commun la propriété de réduire ou supprimé l'angoisse et de provoquer une sédation.

### I-Classification des anxiolytiques :

#### 1- carbamates

##### a-Méphénésine :

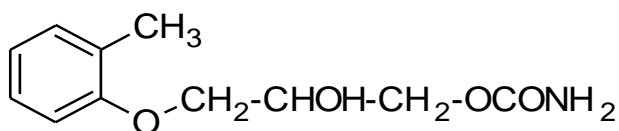


-Méphénésine (D.C)

### -Emploi :

Décontracturant ou relaxant en neurologie et en rhumatologie. Épendant on a constaté que son effet tranquillisant était nettement insuffisant, inconstant et peu durable.

#### **Carbamate de méphénésine.**

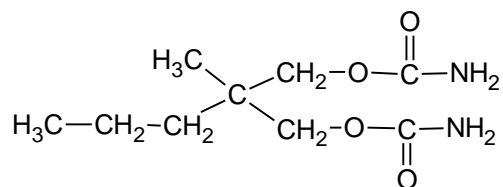


Qui a une activité tranquillisant nettement meilleur, car plus étalée dans le temps.

### **b-Esters carbamique du propane-1,3-diol :**

#### **1)-Méprobamate :**

Le méprobamate, commercialisé en France sous le nom Equanil, fait partie de la famille des carbamates primaires. Il est utilisé pour ses propriétés myorelaxante (relâchement musculaire) et anxiolytiques, notamment pour le sevrage alcoolique. Mais dans cette dernière utilisation il a été supplanté par les Benzodiazépines



### Méprobamate ou procalmadiol (D.C)

#### -Mode d'action :

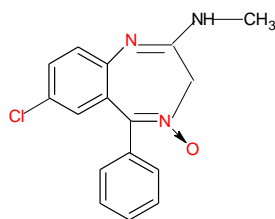
Les carbamates agissent sur les circuits thalamiques et le système limbique par blocage des réflexes polysynaptiques médullaires.

#### 2-Benzodiazépines

##### -Dérivés de diazépines:

##### -Chlordiazépoxyde:Librium\*

##### -Structure:

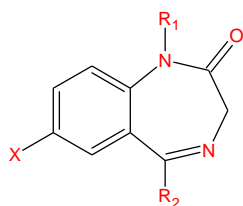


*Chlordiazépoxyde: librium*

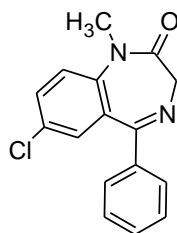
-Emploi: Tranquillisant doué d'une activité anxiolytique pure

##### 2-Dérivés de diazépines:

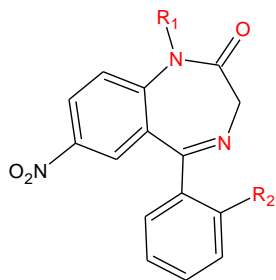
##### -Dérivés halogénés en 7:



D.C.I	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Diazépam=valium	Cl	CH <sub>3</sub>	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Prazépam=lysanxia	Cl	Cyclopropylméthyl	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>
Bromazépam=Lexomil	Br	H	Azocyclohexényl
Tétrazépam=Myolastan	Cl	CH <sub>3</sub>	Cyclohexényl
Nordazépam=Nordaz	Cl	H	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>

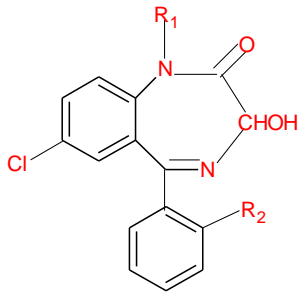
**-Diazépam=Valium\*****-Structure:**Diazepam  
(Valium)**-Emploi:** Anxiolytique, sédatif, anticonvulsivant, hypnotique et myorelaxant**-Prazépam = Lysanxia\*****-Bromazépam = lexomil\*****-Nordazépam = Nordaz\*****Emploi:** anxiolytique**-Tétrazépam = Myolastan\***

Action sédatif sur la contracture musculaire, pouvoir myorelaxant élevé et activité analgésique (douleurs viscérales ou articulaires)

**-Emploi:** Contractures musculaires (origine: neurologique, rhumatologique, traumatique)**-Dérivés nitrés en 7:**

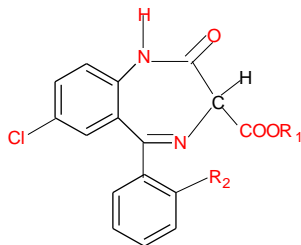
D.C.I et spécialité	R1	R2
Nitrazépam = Mogadan*	H	H
Clonazépam = Rivotril*	H	Cl
Flunitrazépam = Rohypnol*Narcozep*	CH <sub>3</sub>	F

**-Clonazépam = Rivotril\*****-Emploi:** Anticonvulsivant; utilisé pour toutes formes d'épilepsie chronique, surtout petit mal**-Flunitrazépam et Nitrazépam****-Emploi:** Hypnotique

**3-Dérivés de diazépines:****-Structure générale:**

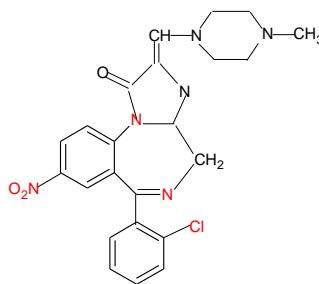
D.C.I et spécialité	R1	R2
Témazépam=Normisson*	CH <sub>3</sub>	H
Oxazépam=Seresta*	H	H
Lorazépam=Temesta*	H	Cl
Lormétazépam=Noctamide*	CH <sub>3</sub>	Cl

**-Emploi:** Anxiolytique adapté à la vie active, réduit la tension nerveuse

**4-Dérivés de diazépines carboxyliques :**

D.C.I et spécialité	R1	R2
Chlorazépate: Tranxène*	H	H
Loflazépate= Victan*	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	F

**-Emploi:** Anxiolytique pur non hypnogène, il respecte l'intégrité des réflexes et des fonctions intellectuelles et physiques, contre toutes formes d'anxiété

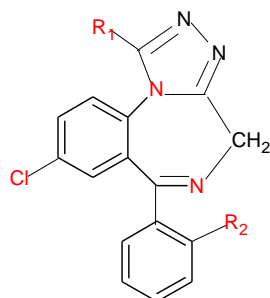
**6-Triazolo et Imidazolo-1,4-BZD:****-Imidazoles:****-Loprazolam=Havlane\***

Loprazolam : Havlane

**-Structure:**

La fusion d'un cycle Imidazole accroît l'activité et protège de l'oxydation

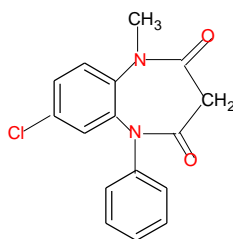
**-Emploi:** Hypnotique, tous genres d'insomnies, surtout sujet âgé

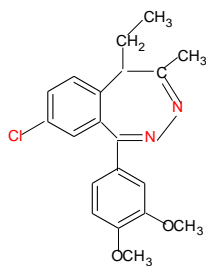
**-Triazoles:**

D.C.I et spécialité	R1	R2
Estazolam=Nuctalon	H	H
Alprazolam=Xanax	CH <sub>3</sub>	H
Triazolam=Halcion	CH <sub>3</sub>	Cl

**-Triazolam=Halcion\* :****-Emploi:** hypnotique

La fusion d'un cycle Triazole permet une protection de l'oxydation et augmentation d'activité

**-Estazolam= Nuctalan****-Emploi:** tranquillisant**-Alprazolam=Xanax****-Emploi:** anxiolytique, moins sédatif que diazépam, 0,5 – 2 mg/24h**7-Autres BZD:****-Clobazam:Urbanyl\*****-Structure:**1,5-benzodiazépine  
*clobazam :Urbanyl***-Emploi:** anxiolytique d'action rapide et prolongée, états anxieux dans cures de désintoxication alcoolique et tabagique**-Tofisopam: Sriel \*****-Structure:**



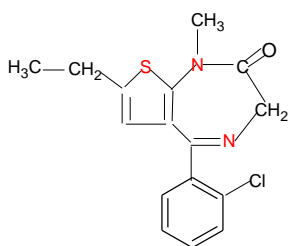
2,3-benzodiazépines

**Tofizopam : Seriel**

**-Emploi:** anxiolytique et tranquillisant sans action dépressive cardiorespiratoire

**-Clotiazépam=Veratran\***

**-Structure:**



Thieno-1,4-diazépine

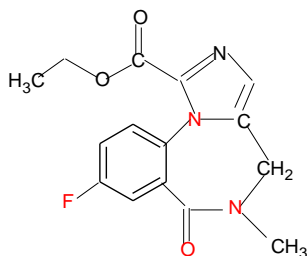
**clotiazépam : veratran**

**-Emploi:** anxiolytique, possède des propriétés sédatives, myorelaxante et anticonvulsivante

Le cycle thiophène au lieu du benzène: une affinité à la réactivité voisine de celle de Lorazépam, mais plus forte que celle du Bromazépam, d'oxazépam et clobazam

**-Flumazénil=Anexate\***

**-Structure:**



Imidazobenzodiazépine

**flumazénil : Anexate**

-Imidazobenzodiazépines dépourvue du benzène en 5

-Présente beaucoup d'affinité pour les récepteurs des BZD

-Inhibe de façon compétitive les effets des BZD (antagoniste pur et spécifique)

**-Emploi:**

-Traitement d'intoxication par les BZD, arrêt d'action des BZD anesthésiques, de Zopiclone, et de Zolpidem

**D-Mécanisme d'action:**

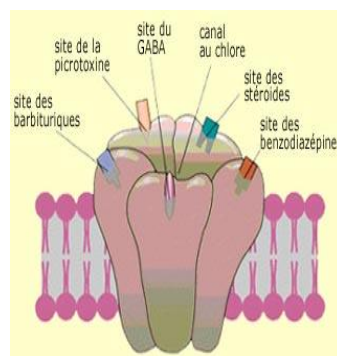
**-Fixation du BZD sur une sous unité du Récepteur GABA:**

-Expulsion de la GABA moduline

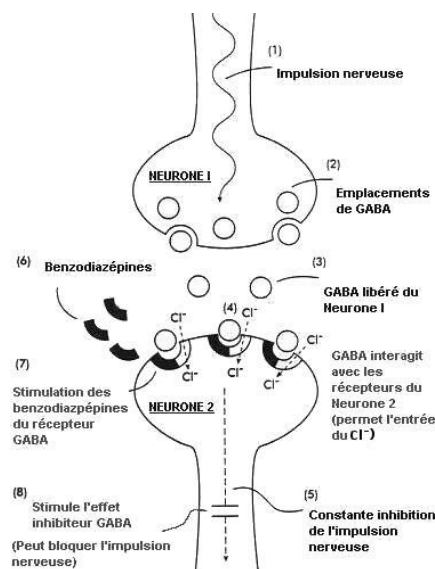
-Levée de l'inhibition produite par L'AMPC

-Transformation des Récepteur GABA2 en GABA1 (forme sensible)

-Augmentation de l'affinité pour le GABA



**-Fixation du GABA sur son Récepteur:**



-Ouverture du canal chlore

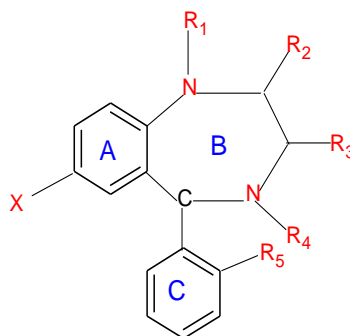
-Entrée des ions chlorures (-)

-Hyperpolarisation du neurone

-Effet stabilisant de la membrane (par excitabilité neuronale)

**-Liaison BZD-GABA:** Spécifique, réversible, saturable et stéréospécifique

**E-Relation structure/activité:**



**1,4-benzodiazépine**

-C'est 1,4-BZD (majorité)

-1,5-BZD -2,3-BZD

**-a) cycle A : phényle :**

Il n'est pas indispensable pour l'activité (exemple le thiophène dans le **clotiazépam** qui augmente l'affinité pour les récepteurs ; c'est l'**aromaticité** qui est nécessaire pour l'activité)

-Groupe x : groupe attracteur d'électrons en position 7,

L'activité est grande dans cet ordre :

$O_2N \approx CF_3 > Br > Cl > CH_3 > F > H$

Sa fixation sur autre position diminue l'activité

-la plupart des composés nitrosés sont des hypnotiques (**Nitrazépam, Flunitrazépam**) ou antiépileptiques (**clonazépam**)

-la majorité des composés halogénés sont des anxiolytiques

**-b) cycle B :**

-Groupe méthyle (CH<sub>3</sub>) en **position 1** augmente l'activité

**-En position 2:** groupement électro attracteur (généralement un carbonyle, un méthyle ou un cycle qui coiffe la molécule entre position 1 et 2)

**-le groupe R<sub>3</sub> :** lorsqu'il est carboxylique ; le métabolisme augmente (prologue qui donne un métabolite actif), il peut être aussi un hydroxyle, dans les deux cas il confère à la molécule la possibilité de former des sels hydrosolubles

**-la position 4 :** généralement c'est une imine ; parfois un oxyde d'amine (**librium**)

**-c) cycle C:**

-cycle C est un groupe actif ; sa suppression conduit à une perte d'activité (**Flumazénil=anexate\***)



-la substitution d'un hydrogène par un halogène sur ce cycle en ortho ( $R_5$ ) augmente l'activité

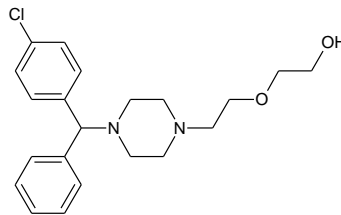
(F > Cl > H)

-le remplacement du cycle par un cyclohexène entraîne des propriétés myorelaxantes (**tétrazépam**)

### 3-Autre anxiolytique

#### A-Dérivés du benzhydrol :

##### Hydroxyzine (ATARAX®)



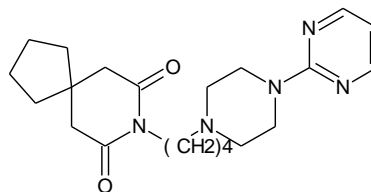
C'est un dérivé de la pipérazine, non apparenté aux phénothiazines.

#### -Mécanisme d'action :

Il agit par inhibition de l'activité de certaines régions corticales induisant :

- Action sédatrice sur l'anxiété
- Contrôle de la réactivité
- Contrôle de certaines réactions neurovégétatives.

#### B- Bupirone :



Structure azaspirodécane-dione

#### -Mécanisme d'action :

- Action sur les récepteurs de la sérotonine
- Pas d'interférence avec les récepteurs GABA-ergiques