

U N I V E R S I T E   D E   L I M O G E S  
F A C U L T E   D E   P H A R M A C I E

---

ANNEE 1993

THESE N° 310

LES TRAITEMENTS NOUVEAUX DE L'ANXIETE ET LEURS POINTS  
D'IMPACT. EXEMPLE DE L'ALPIDEM, UNE IMIDAZOPYRIDINE.



T H E S E

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement le : 14 Avril 93.

PAR

**Marie-Pierre TOUCAS**

Née le : 23 Mars 1965 à CLERMONT-FERRAND (63).

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur **BUXERAUD**.....Président  
Madame **LARTIGUE**, Maître de Conférences....Juge  
Monsieur le Docteur **NOUILLE**.....Juge

U N I V E R S I T E D E L I M O G E S

F A C U L T E D E P H A R M A C I E

- DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur **RABY**

- ASSESSEURS : Monsieur le Professeur **GHESTEM** (1er Assesseur)  
Monsieur **DREYFUSS**, Maître de Conférences (2ème Assesseur)

PERSONNEL ENSEIGNANT

\* PROFESSEUR DES UNIVERSITES

BENEYTOUT Jean-Louis	Biochimie
BERNARD Michel	Physique-Biophysique
BOSGIRAUD Claudine	Microbiologie
BROSSARD Claude	Pharmacotechnie
BUXERAUD Jacques	Chimie Organique, Chimie Thérapeutique
CHULIA Albert	Pharmacognosie
CHULIA Dominique	Pharmacotechnie
DELAGE Christiane	Chimie Générale et Minérale
GALEN François Xavier	Physiologie
GHESTEM Axel	Botanique et Cryptogamie
GUICHARD Claude	Toxicologie
HABRIOUX Gérard	Biochimie
LEFORT DES YLOUSES Daniel	Pharmacie galénique
NICOLAS Jean Albert	Bactériologie et Virologie, Parasitologie
OUDART Nicole	Pharmacodynamie
PENICAUT Bernard	Chimie Analytique et Bromatologie
RABY Claude	Pharmacie Chimique et Chimie Organique
TIXIER Marie	Biochimie

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

A Boris,

A Emma,

A mes parents,

A ma famille,

A ma belle-famille,

A mes amis,

A Monsieur le Professeur BUXERAUD,

Professeur des Universités de Chimie  
organique et Chimie thérapeutique,

Vous nous avez fait le très grand  
honneur d'accepter la présidence de  
cette thèse.

Nous avons apprécié la qualité et  
la rigueur de votre enseignement.

Veillez trouver dans ce travail  
l'expression de notre sincère recon-  
naissance.

A Madame LARTIGUE,

Maître de Conférence,

Nous sommes très honorée que vous  
ayez accepté de juger cette thèse.

L'aide courtoise que vous nous  
avez apporté au cours de notre travail  
nous a vivement touchée.

Soyez assurée de notre profonde  
reconnaissance.

A Monsieur le Docteur **NOUAILLE**,

Praticien Hospitalier,  
Médecin des Hôpitaux.

En acceptant de juger ce travail  
aussi spontanément, vous nous faites un  
très grand honneur.

Daignez trouver ici l'expression  
de notre respectueuse admiration et de  
notre profonde gratitude pour la  
gentillesse et la disponibilité que  
vous nous avez témoignées.

Que soient associées à ces remerciements,

Madame **BROSSET**,

pour son aide spontanée et  
précieuse.

Chantal,

pour sa participation amicale.

Martine,

pour son dévouement et son  
efficacité.

S O M M A I R E

+ - + - +

INTRODUCTION

CHAPITRE I : L'ANXIETE

I - DEFINITIONS

II - DE LA DYNAMISATION A L'INHIBITION

III - GENESE DE L'ANXIETE

IV - LES ETATS ANXIEUX

CHAPITRE II : LA CHIMIE DE L'ANXIETE

I - ROLE DU SYSTEME CATECHOLAMINERGIQUE

II - ROLE DU SYSTEME SEROTONINERGIQUE

III - ROLE DU SYSTEME GABAERGIQUE

CHAPITRE III : LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DE  
L'ANXIETE

I - PLACE DES ANXIOLYTIQUES PARMIS LES  
PSYCHOTROPES

II - LES ANXIOLYTIQUES BENZODIAZEPINIQUES

III - CARBAMATES ET BARBITURIQUES

IV - AUTRES MOLECULES A VISEE ANXIOLYTIQUE

V - LES NOUVEAUX ANXIOLYTIQUES

CHAPITRE IV : L'ALPIDEM, UNE IMIDAZOPYRIDINE  
ANXIOLYTIQUE

I - DONNEES PHARMACOLOGIQUES

II - PHARMACOCINETIQUE

III - PHARMACOLOGIE

IV - PHARMACODYNAMIE

V - EFFICACITE THERAPEUTIQUE ET TOLERANCE

VI - MODALITES D'UTILISATION

VII - NUANCES SUR UN TABLEAU IDYLLIQUE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

I N T R O D U C T I O N

L'anxiété est un phénomène commun, intégré au vécu de chacun, aux évènements de vie. Elle peut parfois devenir exagérée et invalidante.

Sans en traiter la cause, la thérapeutique peut se féliciter de pouvoir apporter un soulagement à ses symptômes.

Les benzodiazépines, efficaces et très bien tolérées, ont vite supplanté les carbamates et les barbituriques. Cependant, leur emploi extensif au cours des 30 années écoulées révèle que, notamment lors d'un emploi prolongé, elles entraînent des phénomènes de dépendance, des troubles de la mémoire et des symptômes de rebond ou de sevrage en cas d'arrêt brutal du traitement.

Si l'actualité s'en détourne maintenant au profit de molécules plus sélectives de l'anxiolyse avec des effets secondaires moindres, ces dernières ont bénéficié de grandes découvertes dans le fonctionnement chimique des phénomènes anxieux, dans les structures fines mises en jeu, points d'impact des thérapeutiques.

Ces derniers acquis ont permis l'élaboration de produits nouveaux et notamment l'alpidem (ANANXYL<sup>®</sup>), une imidazopyridine dont le profil pharmacologique particulier lui confère des propriétés et une sécurité d'emploi très prometteuses.

CHAPITRE I :

L'ANXIETE

I - DEFINITIONS ( 14) ( 66)

L'anxiété est une émotion complexe caractérisée par un sentiment pénible, diffus, d'appréhension, de crainte ou de peur, qui n'est pas motivé par un danger réel.

La langue française possède quatre mots utilisés indifféremment pour signifier les phénomènes anxieux, mais qu'il faudrait distinguer :

- l'inquiétude est une tension et une attente d'un évènement désagréable ou simplement dérangeant,
- la peur est l'ensemble des réactions émotionnelles déclenchées par un objet présent, dangereux ou seulement insolite, non familier,
- l'anxiété et l'angoisse comportent aussi une attente, comme l'inquiétude, et l'ignorance de la réalité de la menace, ce qui les distingue en principe de la peur. La qualité émotionnelle de l'anxiété est proche de celle de la peur. La différence essentielle réside dans l'origine du danger puisque dans le cas de l'anxiété, la source du danger peut être réelle mais surévaluée, ou bien imaginaire ou même inconnue.  
On parlera d'anxiété pour des manifestations psychologiques assez discrètes, alors que l'angoisse manifeste un accompagnement physiologique important et souvent un caractère plus aigu.  
Malgré tout, et de plus en plus, les deux termes apparaissent interchangeable dans la langue commune.

## II - DE LA DYNAMISATION A L'INHIBITION

"L'anxiété... Brr.... le vilain mot : le coeur qui cogne, la gorge sèche, les mains moites... Tout est prêt pour l'arrivée hideuse de la peur. Le corps se recroqueville, et le cerveau qui tourne très vite dans le vide...

Mais il y a une autre anxiété, celle qui ne me quitte jamais sur la mer, qui fait que je suis toujours en éveil, en fait toujours heureux et excité quand je navigue, qui permet de comprendre, d'anticiper et de réussir à traverser un monde hostile.

Sur mer, un homme sans anxiété est un danger.  
Je pense qu'il en est de même sur la terre.  
Cette anxiété là, paradoxalement, elle est belle.  
C'est elle qui ouvre la porte à notre conscience, qui nous fait lever le matin, prendre soin de nous-mêmes et des autres, elle est vigilance et moteur.  
Bref, il nous faut l'admettre, plus encore ne pas la perdre, la chérir même, et donc en prendre soin. Elle est génératrice d'efforts, donc de résultats et de bonheur".

Olivier de KERSAUSON

### 1 - DU NORMAL AU PATHOLOGIQUE (24 (42) (55)

L'anxiété est une expérience commune ; en cela, il faut la considérer comme un phénomène normal et sans doute fécond, facilitant l'acquisition d'apprentissages nouveaux, permettant une amélioration des performances, de l'intégration sociale, du

développement vers la maturité. Elle nourrit l'art et la création, stimule l'activité psychique en facilitant l'attention et la mémoire.

Bien des critères ont été proposés pour délimiter l'angoisse normale et la pathologique : critères de durée, d'intensité ou de fréquence des manifestations anxieuses, disproportion entre l'état émotionnel et la gravité de la menace évoquée, etc... Les limites restent imprécises et le critère le plus opérant reste celui de la tolérance de l'individu, le pathologique commençant lorsque l'angoisse est vécue comme une souffrance qui dépasse les capacités du sujet à s'en défendre, lorsqu'elle retentit sur sa vie et l'amène à demander des soins.

Par ailleurs, il est fréquent que l'angoisse accompagne des états qui sont par eux-mêmes pathologiques, qu'il s'agisse de maladies organiques ou de troubles psychiques.

## 2 - ANXIETE ET PERFORMANCES (47)

Lorsque l'anxiété de base est faible, une petite augmentation de l'angoisse est corrélée à de meilleures performances, favorisant motivation, vigilance et attention.

Mais si l'anxiété est trop élevée, une détérioration des performances est observée, sous tendue par une diminution de l'activité corticale.

La relation exacte entre l'anxiété et le niveau de performance est complexe. De manière conventionnelle, elle est décrite par la courbe de YERKES-DODSON (figure 1).

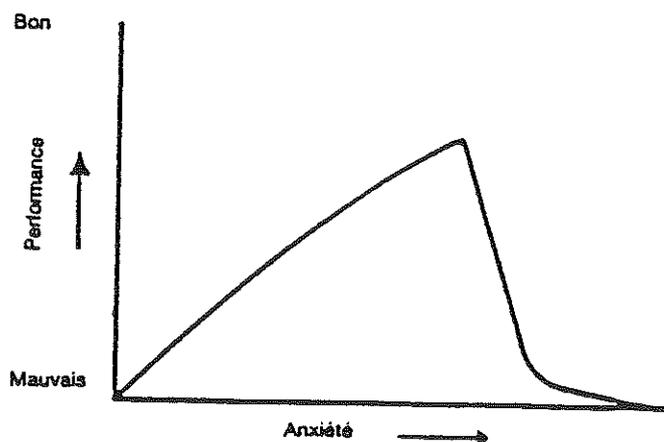


figure 1 - La relation entre anxiété et performance. (47)

### 3 - L'INHIBITION ANXIEUSE (11)

Il existe bien, tant sur le plan clinique que psychopathologique, une juxtaposition des deux éléments : inhibition et anxiété. On peut estimer que :

- l'anxiété, anticipatrice d'une situation que le sujet ne peut maîtriser, va engendrer l'inhibition,
  
- l'inhibition engendre l'anxiété (anxiété devant l'impossibilité d'agir, etc...).

De même que l'anxiété appartient à l'expérience de chacun, l'inhibition anxieuse avec son éventuel retentissement physiologique, est un fait banal, qu'il s'agisse des situations de trac, de blocage anxieux pouvant aboutir à une véritable paralysie de la fonction. Dans certaines situations électives, cette paralysie temporaire sera un épisode sans lendemain. Dans d'autres cas, au contraire, elle sera le premier signal de désordres destinés à perdurer.

### III - GENESE DE L'ANXIETE

#### 1 - ORIGINE DE L'ANXIETE (66)

Trois directions sont à envisager : le corps et sa biologie, l'histoire psychologique, l'évènement.

##### a) Implication du corps

L'étude des neuromédiateurs suggère la possibilité d'un double mécanisme :

- excès d'incitation, sérotoninergique et surtout adrénérgique,
- réduction des effets inhibiteurs au niveau des récepteurs gabaérgiques.

Dans le premier cas, l'élévation des catécholamines, les effets des substances comme les amphétamines, la caféine, la vitamine C, peuvent soit augmenter, soit révéler l'anxiété.

Certains médicaments comme les tranquillisants (benzodiazépines), les barbituriques ou l'alcool, saturent les récepteurs de type inhibiteur, provoquant le rebond anxieux lorsqu'ils viennent à manquer.

L'association anxiété - troubles du sommeil est fréquente, la difficulté porte sur l'endormissement.

La plupart des médications apaisantes ont un effet sédatif ; cependant, un tranquillisant vrai ne devrait être ni sédatif, ni hypnogène.

## b) L'histoire psychologique

Les phénomènes anxieux peuvent résulter de l'activité du sujet, de son évolution et de ses difficultés. Dévoiler la source passée peut en alléger le fardeau.

## c) L'évènement

Tout est plus clair lorsque l'anxiété est liée à une situation ou à un évènement du présent. On parle alors de pathologie réactionnelle : conflit, échec, deuil, frustration, qui peuvent être évoqués dans tous les domaines.

## 2 - FACTEURS DE RISQUE (24) (25) (54)

- le sexe : la prédominance féminine retrouvée relève à la fois de facteurs génétiques socio-culturels et environnementaux, de facteurs biologiques (neuro-endocriniens).
- l'âge : le début des troubles se situe préférentiellement avant 40 ans et, selon CRIQUILLON-DOUBLET, leur fréquence diminuerait après 65 ans.
- les facteurs familiaux : les études familiales et génétiques ont montré une prédisposition familiale nette pour le trouble panique, pas pour le trouble anxiété généralisée.
- les évènements de vie : ce peut être une expérience traumatique, la mort d'un proche, la maladie du sujet lui-même, survenues dans les semaines ou les mois précédant l'apparition des symptômes anxieux.

- la personnalité morbide de ces patients est parfois marquée par une dépendance excessive, l'absence d'affirmation de soi.
- le rôle de l'habitat, rural ou urbain, semble inconstant. La transplantation serait un facteur précipitant.

#### IV - LES ETATS ANXIEUX

##### 1 - EVALUATION QUALITATIVE

###### a - Classification des état anxieux

(44) (59)

- La nosographie classique distinguait l'anxiété réactionnelle pathologique, l'anxiété névrotique, l'anxiété psychotique et l'anxiété symptomatique d'une affection organique. L'anxiété y était donc symptomatique d'une autre affection (névrotique, psychotique ou organique) même si elle en constituait le principal symptôme.

- à contrario, le DSM-III (Diagnostic Statistical Manual, 3ème édition) fonde sa nosographie exclusivement sur des descriptions séméiologiques. Il distingue une "anxiété primaire" (celle-ci étant un symptôme isolé) d'une "anxiété secondaire" à des maladies somatiques ou psychiatriques. Le DSM-III publié en 1980 a été assez largement modifié en 1987. La traduction française de ce manuel a été publiée sous l'appellation DSM-III-R (révisé), manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Le DSM-III-R distingue trois catégories de troubles anxieux :

\* les états anxieux désignent traditionnellement des troubles psychosomatiques transitoires (par opposition à l'anxiété-trait quasi permanente). Ils comprennent, selon leur durée et leur symptomatologie, trois troubles distincts :

- le trouble panique qui est une variété particulière d'anxiété paroxystique récurrente,
- l'anxiété généralisée qui est une anxiété diffuse prolongée durant au moins 6 mois,
- et le trouble obsessionnel-compulsif.

\* les troubles phobiques comprennent aussi 3 variétés de troubles : l'agoraphobie, les phobies sociales et les phobies simples.

\* l'état de stress post-traumatique a comme symptôme prédominant la reviviscence angoissante de l'évènement traumatique ; il ne s'agit donc pas ici d'une anxiété diffuse et sans objet. Toutefois, le vécu anxieux est constant, de même des symptômes liés à une hyperactivité neuro-végétative.

#### **b - Le Trouble Panique (TP) (24)**

Les attaques de panique sont des crises aiguës d'angoisse qui s'expriment le plus souvent par une symptomatologie somatique intense. On retrouve souvent :

- une survenue spontanée,

- une durée variable (quelques minutes à quelques heures),
- une fin progressive, avec une sensation de soulagement.

\* Les manifestations psychologiques :

malaise intense mal défini, impression d'anéantissement, de catastrophe imminente, de "peur" de mourir, vertiges avec sensation de dérobement des jambes.

\* Les manifestations somatiques : "l'orage végétatif"

Il existe une grande participation neuro-végétative, catécholaminergique centrale (palpitations, tachycardie) et périphérique (malaise, vertige, sueurs).

\* Les réponses comportementales

Agitation désordonnée ou parfois fuite immédiate d'un lieu considéré comme anxiogène vers une "zone de sécurité". Elle entraîne une fréquente demande d'aide d'un proche ou même d'un étranger.

Tableau 1

Manifestations symptomatiques de  
l'attaque de panique (24)

**CARACTÉRISTIQUES COMMUNES**

- Spontanéité
- Début brutal
- Durée variable (quelques minutes à quelques heures)
- Fin progressive (souvent fatigue intense)

**SYMPTOMATOLOGIE POLYMORPHE**

Manifestations psychologiques

- Malaise mal défini
- Sensation de catastrophe imminente
- Peur de devenir fou, de mourir, de perdre le contrôle de soi
- Manifestations psycho-sensorielles
  - Sensation de "déjà vu"
  - Déréalisation
  - Accélération de la pensée
  - Hyperesthésie sensorielle

Manifestations somatiques : "l'orage végétatif"

- Tachycardies, palpitations
- Sueurs, "chaud et froid"
- Vertige
- Nausées
- Symptômes vestibulaires
- HTA possible
- Augmentation de la température

**MAIS**

- Pas de confusion
- Pas de perte de connaissance

**RÉPONSES COMPORTEMENTALES**

- Agitation
- Demande d'aide désordonnée
- Rarement inhibition, sidération

c - Le Trouble Anxiété Généralisée  
(TAG) (24)

L'anxiété chronique est représentée par un ensemble symptomatique assez hétérogène que l'on peut cependant regrouper autour d'un état de tension intérieure pénible, avec sentiment d'insécurité permanente et d'attente d'une menace imprécise. Le TAG en représente une modalité, caractérisée par une durée prolongée de plusieurs semaines à quelques mois.

\* Les manifestations psychiques

Cette anxiété est floue. Ces patients "craignent et attendent le pire", majorant le moindre souci, ruminant leur passé et s'interrogeant sur leur avenir. Ils réagissent de façon excessive. On pourrait regrouper ces manifestations dans un syndrome d'hyper-vigilance.

\* Les manifestations somatiques

Les troubles sont semblables à ceux rencontrés dans le Trouble Panique, mais d'intensité moindre et de durée plus prolongée.

Tableau 2

Manifestations symptomatiques de l'anxiété chronique (24)

### MANIFESTATIONS PSYCHIQUES

- Hyperréactivité aux bruits, sentiment de peur généralisée
- Irritabilité excessive et instabilité émotionnelle
- Impossibilité de repos, voire sub-agitation
- Sensation de tremblement intérieur
- Troubles cognitifs : troubles mnésiques, difficultés de concentration
- Amplification du moindre événement
- Préoccupations somatiques itératives
- Inquiétudes permanentes

### VARIATIONS NYCTHÉMÉRALES

- Intensité croissante des symptômes au cours de la journée

### MANIFESTATIONS SOMATIQUES

#### Manifestations respiratoires

- Respiration ample, voire hyperventilation...

#### Manifestations cardio-vasculaires

- Tachycardie de repos modérée
- Variations tensionnelles brusques
- Douleurs précordiales

#### Manifestations digestives

- « Boule dans la gorge »
- Lourdeur épigastrique
- Ballonnement, barre abdominale, spasme colique, selles impérieuses
- Nausées
- Sécheresse de bouche

#### Manifestations diverses

- Céphalées
- Striction laryngée
- Tensions musculaires douloureuses (cervicales et lombaires)
- Tremblements
- Phases de sueurs profuses
- Bouffées vasomotrices
- Hyperréflexivité tendineuse
- Troubles du sommeil (endormissement)

### EXAMENS COMPLÉMENTAIRES : EN RÈGLE GÉNÉRALE NÉGATIFS MAIS on peut retrouver :

- Aplatissement des ondes T et sous-dénivellation de S-T à l'ECG qui disparaissent généralement à l'effort
- Augmentation quantitative du tracé d'éveil avec diminution du rythme alpha à l'EEG

2 - EVALUATION QUANTITATIVE DE L'ANXIETE  
(14) (69)

Les outils de psychopathologie quantitative disponibles pour une évaluation standardisée de l'anxiété sont particulièrement nombreux (plus de 30).

Cependant, l'échelle d'anxiété de Hamilton (la HAM-A) reste l'instrument spécifique le plus souvent utilisé. Composée de 14 items notés de 1 à 4, elle couvre tout le spectre des manifestations anxieuses et permet de préciser le type d'anxiété névrotique en faisant référence à son intensité, d'identifier un facteur anxiété psychique et un facteur anxiété somatique. Mais l'évaluation de la sévérité d'un état anxieux est souvent difficile car il peut y avoir un décalage entre le degré d'angoisse décrite par le patient et le degré d'angoisse observée par le médecin.

CHAPITRE II :

LA CHIMIE DE L'ANXIETE

Les hypothèses scientifiques actuelles tendent à expliquer l'anxiété par la mise en jeu de plusieurs systèmes de neuro-transmetteurs, au niveau de différents sites du cerveau, qui interagiraient entre eux (29).

Schématiquement, 3 systèmes de neuro-transmission sont impliqués dans la génèse et la pérennisation des troubles anxieux : le système catécholaminergique, le système sérotoninergique et le système gabaergique. Ils constituent les systèmes neuronaux excitateurs et modérateurs de la charge anxieuse.

Les anxiolytiques exerceraient leur action au niveau du système limbique (plus particulièrement septo-hippocampique) et ses afférences, dont les deux voies principales sont les afférences noradrénergiques en provenance du locus coeruleus (LC) et les afférences sérotoninergiques en provenance des noyaux du raphé.

Ainsi, l'activité de ces voies est augmentée par le stress, augmentation abolie par les anxiolytiques (24) (29).

Dans ce modèle, la diminution des influx catécholaminergiques et sérotoninergiques pourra être obtenue par stimulation du système gabaergique inhibiteur, régulateur des deux systèmes précédemment cités.

## I - ROLE DU SYSTEME CATECHOLAMINERGIQUE

### 1 - HYPOTHESE NORADRENERGIQUE DE L'ANXIETE

(16) (41) (70) (77)

La mesure de la noradrénaline (NA) du liquide céphalo-rachidien a permis à POST et Coll. de mettre les premiers en évidence l'existence d'une corrélation possible entre les concentrations de ce neuromédiateur et l'intensité de l'anxiété-état (16).

Il existe, en effet, dans certains états d'anxiété, un hyperfonctionnement du système noradrénergique central avec une augmentation de l'activité noradrénergique.

La NA contracte les vaisseaux, stimule et accélère le coeur, élève le débit cardiaque (stimulation des récepteurs bêta-adrénergiques), se rendant coupable de la symptomatologie anxieuse (70).

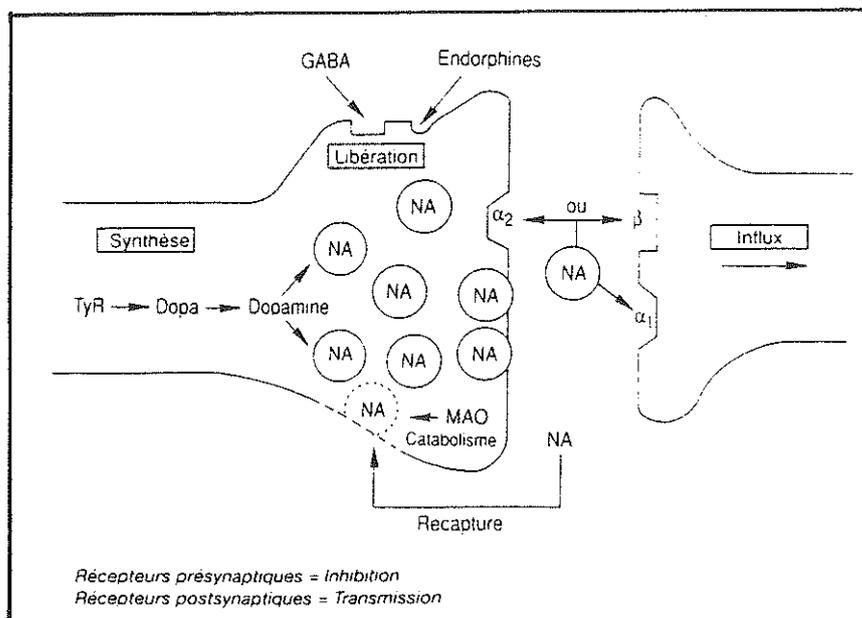


Figure 2 : Synapse noradrénergique (24)

Ainsi l'hypothèse noradrénergique de l'anxiété postule que les substances accroissant le fonctionnement noradrénergique seraient inductrices d'anxiété et celles le diminuant seraient anxiolytiques (77).

## 2 - LOCALISATION (16) (24) (46)

Parmi les différentes structures constituantes de ce système, c'est le locus coeruleus (LC), situé dans le tronc cérébral, qui présente les projections ascendantes les plus importantes sur l'ensemble du système nerveux central (cortex cérébraux et cérébelleux, cortex limbique, tronc cérébral et moelle) (24).

A lui seul, il contient plus de la moitié des corps cellulaires des neurones noradrénergiques centraux. A ce titre, il est responsable de la production de 70 % de la NA cérébrale.

Les études neurophysiologiques pratiquées chez le Singe ont montré que la stimulation électrique ou pharmacologique du LC était susceptible d'entraîner l'apparition de comportements de peur. A l'inverse, les lésions bilatérales du LC suppriment l'apparition de ces comportements (46).

Un effet similaire est obtenu avec les agents pharmacologiques connus pour diminuer l'activité du LC ou les effets post-synaptiques de la NA, comme les bêta-bloquants, la morphine, les benzodiazépines (BZD), les antidépresseurs tricycliques et l'alcool.

Tous ces agents sont d'ailleurs connus pour avoir des propriétés anxiolytiques chez l'Homme, au moins dans certaines formes d'anxiété.

S'il semble évident que le système noradrénergique a une grande part de responsabilité dans l'éthiopathogénie de l'anxiété, le dysfonctionnement d'autres voies neuronales est certainement impliqué dans ce trouble.

## II - ROLE DU SYSTEME SEROTONINERGIQUE

### 1 - HYPOTHESE SEROTONINERGIQUE DE L'ANXIETE

(13) (24) (30) (40)

La sérotonine semble impliquée dans des phénomènes aussi divers que la régulation thermique, le sommeil, dans le processus de la perception douloureuse, l'apprentissage et la mémoire.

Si le système sérotoninergique est aussi associé à la dépression, l'anxiété, aux troubles de conduites alimentaires ou de l'humeur, son anatomie et sa pharmacologie complexe expliquent la possibilité d'une telle influence sur le comportement.

Ainsi la sérotonine paraît indispensable au maintien d'une activité psychique normale et les molécules à tropisme sérotoninergique particulièrement intéressantes dans les troubles mentaux où il existe un déséquilibre dans le fonctionnement sérotoninergique, que ce soit par excès dans l'anxiété, ou par déficit dans la dépression (40).

2 - LOCALISATION (30) (46)

Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques sont situés dans les noyaux du raphé et leurs projections se font au niveau de diverses structures du cerveau (cortex, thalamus, hypothalamus, régions limbiques, hippocampe...). On notera que les récepteurs à la sérotonine de type 1A (5 HT<sub>1A</sub>) particulièrement concernés dans l'anxiolyse, sont prédominants dans ces localisations.

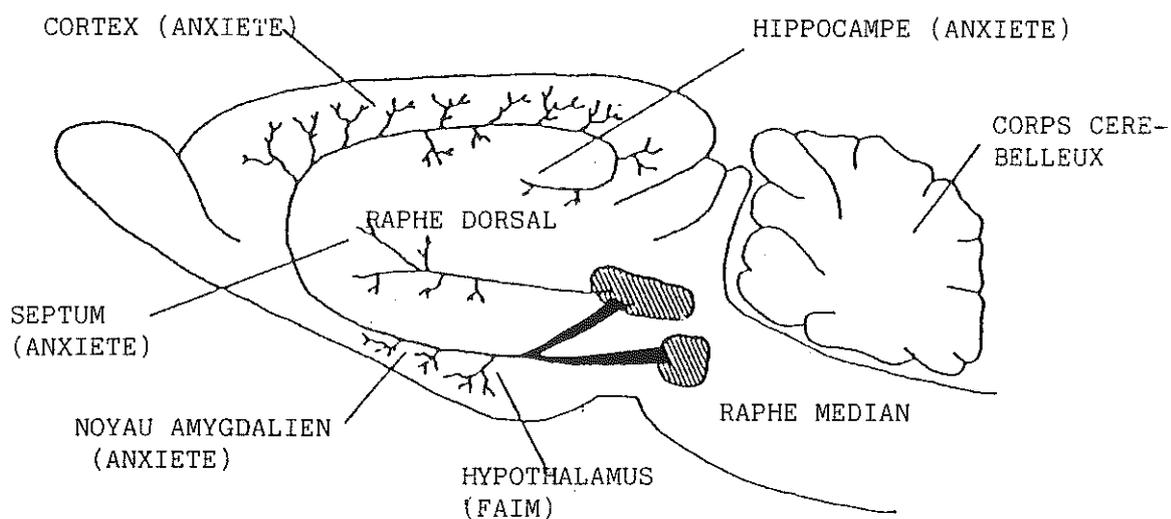


Figure 3 : Vue sagittale du cerveau de rat.  
Projections sérotoninergiques ascendantes  
des noyaux du raphé (63)

3 - PHARMACOLOGIE (13) (30) (46) (74) (77)

Pour comprendre la pharmacologie complexe de ce système, il faut savoir que l'activation pré-synaptique des récepteurs 5 HT1A inhibe la décharge des neurones sérotoninergiques alors qu'une action au niveau des récepteurs post-synaptiques facilite la transmission de l'information entre les neurones pré et post-synaptiques.

Nombreux sont les produits qui, modifiant la transmission sérotoninergique, s'avèrent doués de propriétés anxiolytiques. Citons, parmi eux, certains antidépresseurs tricycliques, plus généralement les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine, et les benzodiazépines qui réduiraient l'activité du système sérotoninergique via leur action sur le système gabaergique inhibiteur.

Plus récent est le développement de ligands agonistes partiels (les azaspirodécanédiones) qui, se liant avec affinité aux récepteurs 5 HT1A, diminuent aussi la décharge des neurones des noyaux du raphé.

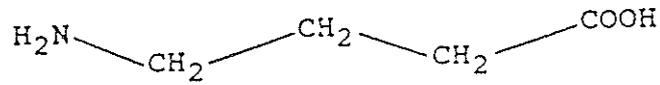
III - ROLE DU SYSTEME GABAERGIQUE

III - 1 : LE GABA

1 - GENERALITES (55) (71) (74)

L'acide gamma-aminobutyrique (ou GABA) est le neuromédiateur inhibiteur le mieux connu du système nerveux et un tiers des synapses de l'encéphale sont gabaergiques.

Sa formule développée :



Il s'agit d'un acide aminé neutre formé par la décarboxylation de l'acide glutamique par l'acide glutamique décarboxylase (GAD) :

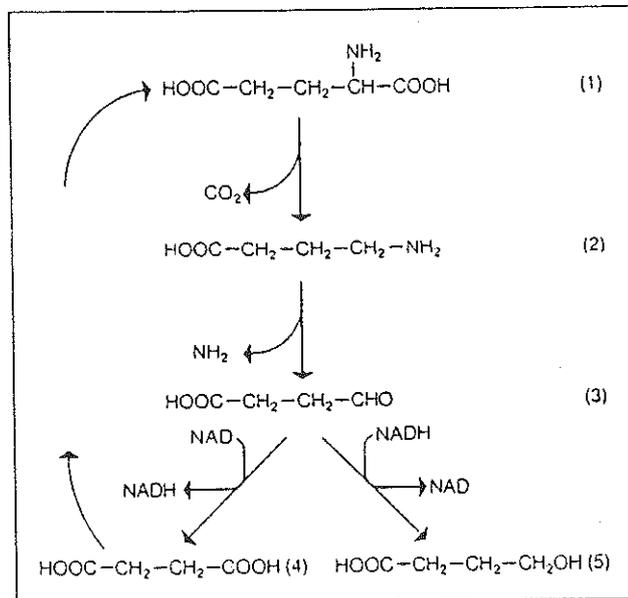


Fig. 4 Biosynthèse et métabolisme de l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA). (1) acide glutamique; (2) GABA; (3) semialdéhyde succinique; (4) acide succinique; (5) acide  $\gamma$ -hydroxybutyrique. (71)

Stocké dans les vésicules pré-synaptiques, il sera libéré dans la fente synaptique en fonction du calcium entrant dans la terminaison lors du potentiel d'action. Dès lors, le GABA pourra exercer son action inhibitrice en interagissant sur les récepteurs post- et pré-synaptiques (feed-back négatif).

## 2 - INDICATIONS THERAPEUTIQUES (74)

### a - Indications neurologiques

L'épilepsie, la spasticité et la dyskinésie relèvent d'une thérapeutique par des agents agonistes des récepteurs gabaergiques.

- l'épilepsie où le GABA joue un rôle important dans la régulation des seuils de convulsion. Les agonistes GABA (muscimol, le thip, le progabide) sont anticonvulsivants par stimulation directe des récepteurs GABA ; les benzodiazépines favorisent la fixation du GABA ; les barbituriques agissent au niveau du canal chlore ; la DEPAKINE® (valproate de sodium) inhibe la dégradation du GABA.
- la spasticité : les agents stimulant la transmission gabaergique, en déprimant l'activité réflexe, présentent des propriétés myorelaxantes (VALIUM®, diazépam).
- les dyskinésies, dans lesquelles une diminution du taux de GABA est mise en cause (chorée de Huntington ou dyskinésies iatrogènes).

### b - Indications psychiatriques

- stress et anxiété : l'anxiolyse provoquée par les agonistes gabaergiques serait due à l'action inhibitrice sur les systèmes activateurs (sérotoninergique et catécholaminergique).

- la dépression : les agonistes gabaergiques présentent un profil similaire à celui des anti-dépresseurs classiques.
- les démences préséniles et séniles d'Alzheimer : les atteintes dégénératives neurofibrillaires porteraient, entre autres, sur les neurones gabaergiques, associant leur destruction et une diminution de la GAD.

### III - 2 : LE COMPLEXE MACROMOLECULAIRE GABAERGIQUE (41) (71) (72)

Les récepteurs du GABA sont divisés en deux groupes en fonction de leur spécificité pour certains agonistes ou antagonistes et de l'effecteur auquel ils sont couplés.

	Récepteurs du GABA	
	GABA <sub>A</sub>	GABA <sub>B</sub>
agonistes communs	GABA	GABA
agonistes sélectifs	<i>muscimol</i>	<i>baclofène</i>
antagonistes sélectifs	<i>bicuculline</i>	<i>acide δ-aminovalérique</i>
effecteurs	canal chlore	canal calcium ? adényl - cyclase ? canal au potassium ?
modification allostérique	<i>benzodiazépines</i> <i>barbituriques</i> <i>convulsivants</i>	

Tableau 3  
Caractérisation des deux types de récepteurs du GABA  
(71)

- Les récepteurs GABA<sub>B</sub> sont monomériques, insensibles à la bicuculline, associés aux protéines G, et leur stimulation peut entraîner l'activation de l'adényl-cyclase, l'ouverture de canaux potassiques ou l'inhibition de canaux calciques (41). Ils sont présents au niveau central et périphérique (ganglions nerveux).
  
- Les récepteurs GABA<sub>A</sub> sont pentamériques, très sensibles à la bicuculline, couplés à un canal chlore. Très largement distribués au niveau central (cortex frontal), ils présentent un site de liaison pour les benzodiazépines et autres ligands, agonistes ou antagonistes des récepteurs des benzodiazépines. C'est pourquoi nous nous intéressons uniquement à ce dernier type de récepteur.

#### 1 - LES RECEPTEURS GABAERGIQUES

##### a - Isolement des récepteurs GABA<sub>A</sub> (41) (73)

Il met à profit la liaison entre les benzodiazépines et leurs récepteurs. Ainsi, après avoir solubilisé les récepteurs après simple contact du tissu encéphalique bovin avec un détergent (lubrol - PX), les récepteurs GABA<sub>A</sub> ont pu être purifiés par chromatographie d'affinité sur résine couplée à une benzodiazépine, la solubilisation première n'ayant pas altéré la membrane réceptrice.

##### b - Structure des récepteurs GABA<sub>A</sub> (7) (41)

La structure moléculaire du complexe récepteur GABA/BZD révèle un assemblage de plusieurs protéines, ou sous-unités, qui seraient de quatre types distincts :  $\alpha$  ,  $\beta$  ,  $\gamma$  et  $\delta$  .

Dans tous les cas, le complexe serait formé de cinq sous-unités associées, avec toujours deux unités  $\alpha$  et deux unités  $\beta$  , la cinquième unité étant soit une  $\gamma$  (pentamère  $\alpha_2\beta_2\gamma$  ), soit une  $\delta$  (pentamère  $\alpha_2\beta_2\delta$  ).

Le site récepteur du GABA est situé sur la sous-unité  $\beta$  et le site benzodiazépinique sur la sous-unité  $\alpha$  .

Mais la présence de la sous-unité  $\gamma$  est indispensable à la liaison spécifique des BZD. Ainsi, seule une fraction des complexes récepteurs GABA fixe aussi les BZD.

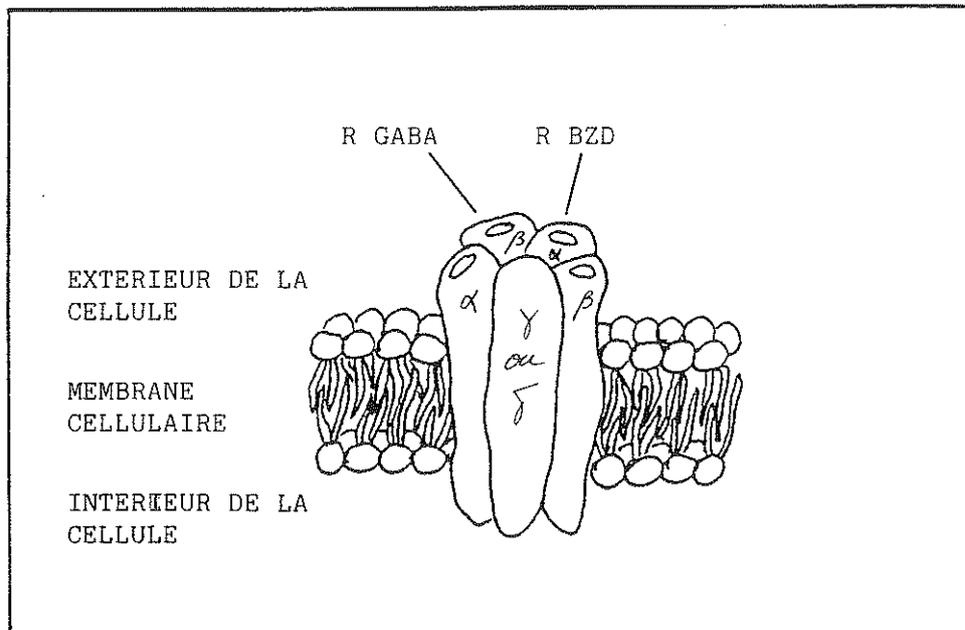


Figure 5 : structures des récepteurs GABA<sub>A</sub> (7)

Chacune des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  est constituée d'un enchaînement d'acides aminés (429 AA pour  $\alpha$  et 449 AA pour  $\beta$ ), leurs extrémités N-terminales et C-terminales sont extracellulaires.

Il existe une grande analogie entre les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$ .

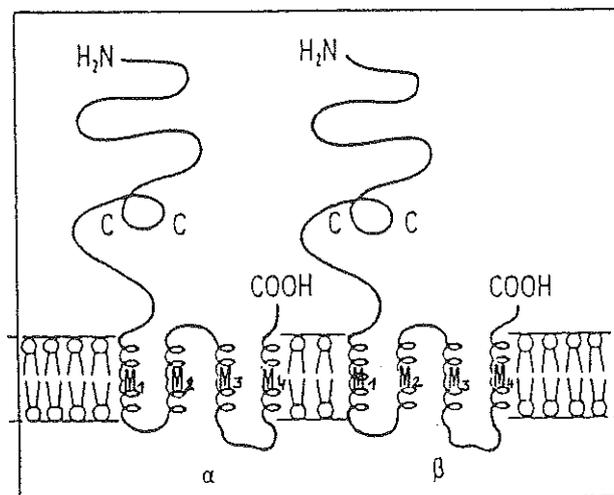


Fig. 6 Structure des sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  du récepteur GABA-A (selon Shofield *et al.*, 1987, modifié). (41)

- Les extrémités N-terminales :

Très longues, elles sont caractérisées par la formation potentielle d'une boucle par un pont disulfure. Ces séquences peptidiques extracellulaires représentent les sites de liaison du GABA (sur  $\beta$ ) et des benzodiazépines (sur  $\alpha$ ).

- Les extrémités C-terminales :

Elles sont très courtes, extracellulaires.

- Les segments hydrophobes :

Ils correspondent aux quatre hélices trans-membranaires dont les extrémités sont pourvues de nombreuses chaînes d'acides aminés chargés positivement et qui jouent un rôle essentiel dans le flux des ions. Ils sont appelés M1, M2, M3, M4 en fonction de leur ordre d'apparition sur la protéine, de l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale.

- Les anses :

Indispensables à la liaison de l'ensemble, elles sont de différents types :

- . extracellulaires courtes entre M2 et M3,
- . cytosoliques courtes entre M1 et M2,
- . cytosoliques longues entre M3 et M4.

A noter qu'il existe un site de phosphorylation pour la protéine kinase A (AMPC dépendante) localisé sur l'anse reliant M3 et M4 de la sous-unité .

- Le canal chlore :

Le canal chlore est formé par le regroupement des quatre unités ( $2\alpha$  et  $2\beta$ ) et sa paroi correspondrait aux hélices M2 de chaque sous-unité. Ces hélices M2, possédant des résidus séryls et thréonyls, jouent un rôle important dans le flux des ions chlorures.

Un résidu propyl placé en position 1 dans le segment M1 serait responsable de la flexibi-

lité requise pour les modifications conformationnelles permettant l'ouverture du canal.

Le contrôle de l'activité du canal chlore serait sous la dépendance du site de phosphorylation se trouvant sur l'anse cytosolique longue reliant M3 et M4 de la chaîne  $\beta$ .

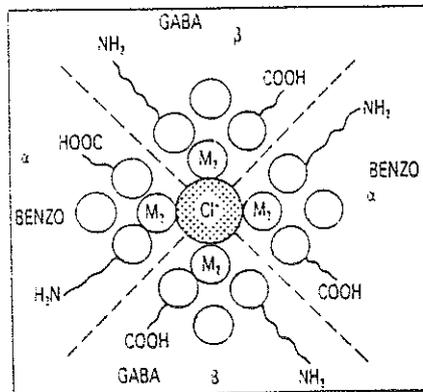


Fig. 7 Vue schématique du canal Cl<sup>-</sup> formé par les sous-unités  $\alpha$  et  $\beta$  du récepteur GABA-A. (41)

## 2 - FONCTIONNEMENT DE L'ENSEMBLE GABAERGIQUE

### a - Sans intervention des récepteurs des benzodiazépines (17) (71) (74)

Le GABA est stocké au niveau du neurone pré-synaptique et sera libéré dans l'espace synaptique après stimulation de ce neurone.

Le GABA pourra alors :

- se fixer sur un récepteur pré-synaptique contrôlant ainsi sa propre libération (feed-back négatif),
- être recapté par le neurone pré-synaptique où il est dégradé par la GABA-transaminase mitochondriale en acide succinique puis glutamique (précurseur de la synthèse du GABA),
- diffuser pour étendre son activité inhibitrice à d'autres neurones,
- enfin, et surtout, se fixer sur les récepteurs gabaergiques des neurones post-synaptiques.

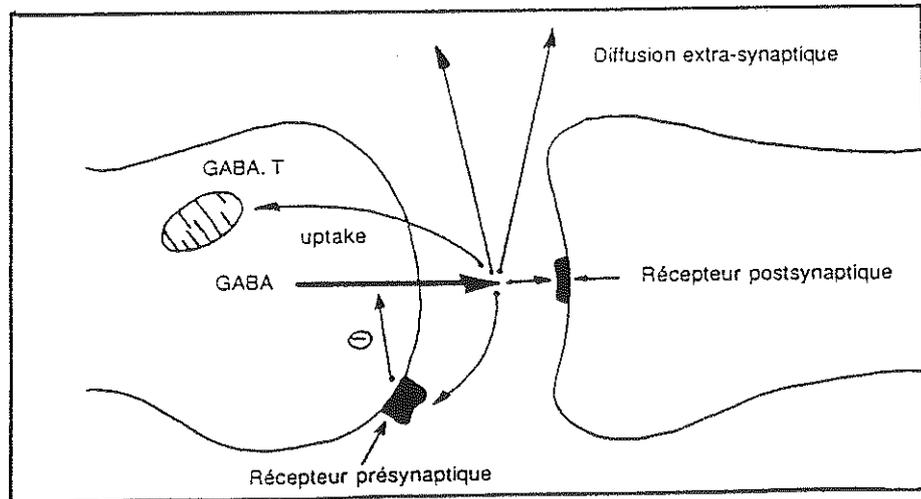


Figure 8

Schéma de la transmission gabaergique (17)

La liaison du GABA à son récepteur post-synaptique entraîne l'activation de l'adényl-cyclase, donnant naissance à un second messenger : l'AMPC. Celui-ci va se fixer sur les sous-unités inhibitrices de la protéine kinase A entraînant la dissociation de cette protéine. La sous-unité catalytique de cette protéine se trouve alors libérée et pourra phosphoryler le site potentiel de phosphorylation de la séquence cytosolique longue de la chaîne bêta.

Cette phosphorylation entraîne un changement conformationnel des sous-unités bêta du complexe et donc l'ouverture du canal chlore.

Cette ouverture permettra le passage d'un flux entrant d'ions chlorures. Ce flux est régi par un gradient de concentration favorable. Il y a hyperpolarisation du neurone ; ce mouvement ionique correspond à un potentiel post-synaptique inhibiteur (PPSI).

Le neurone placé à un potentiel plus élevé sera moins excitable puisque, pour atteindre le seuil critique menant à un potentiel d'action, une dépolarisation plus forte sera nécessaire.

**b - Avec intervention des récepteurs  
des benzodiazépines (17) (71) (73)**

La liaison des benzodiazépines aux sous-unités des récepteurs GABA<sub>A</sub> active une adényl-cyclase qui libère ainsi de l'AMPC. Celui-ci se fixe sur les sous-unités régulatrices d'une protéine kinase, ce qui entraîne la dissociation de cette dernière avec libération et activation de sous-unités catalytiques.

La phosphorylation qu'elles exercent se fera, cette fois, au niveau d'une protéine transmembranaire, la GABA-moduline.

Au repos, cette molécule joue un rôle inhibiteur sur le récepteur du GABA en le bloquant sous une forme non réceptrice.

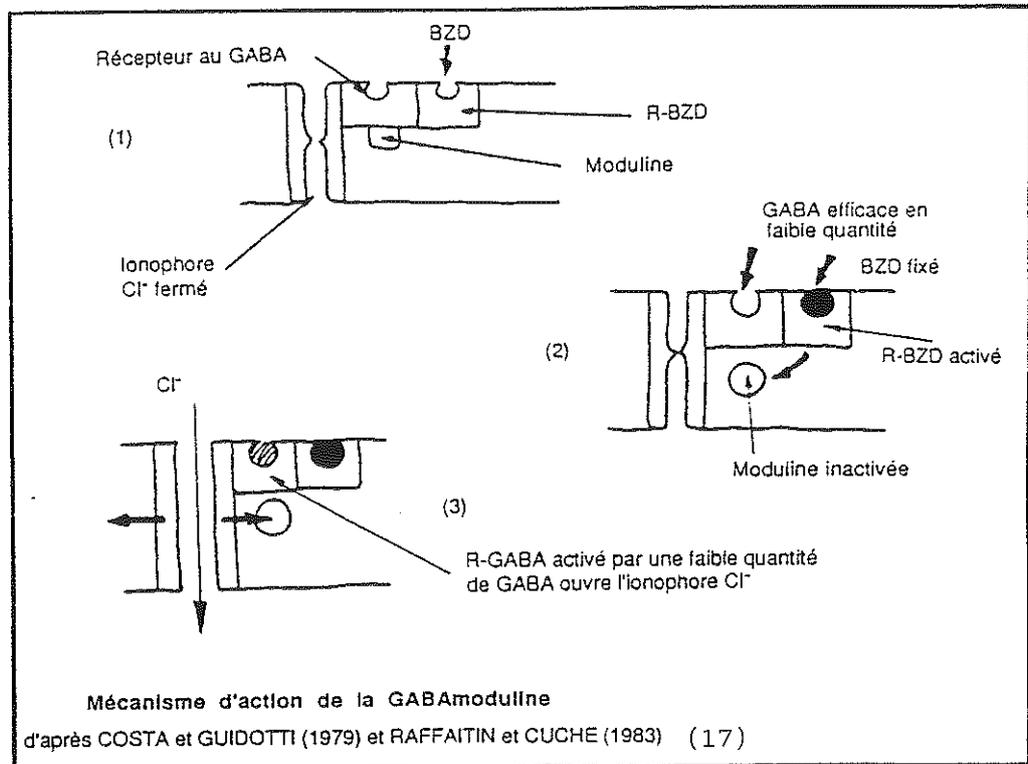
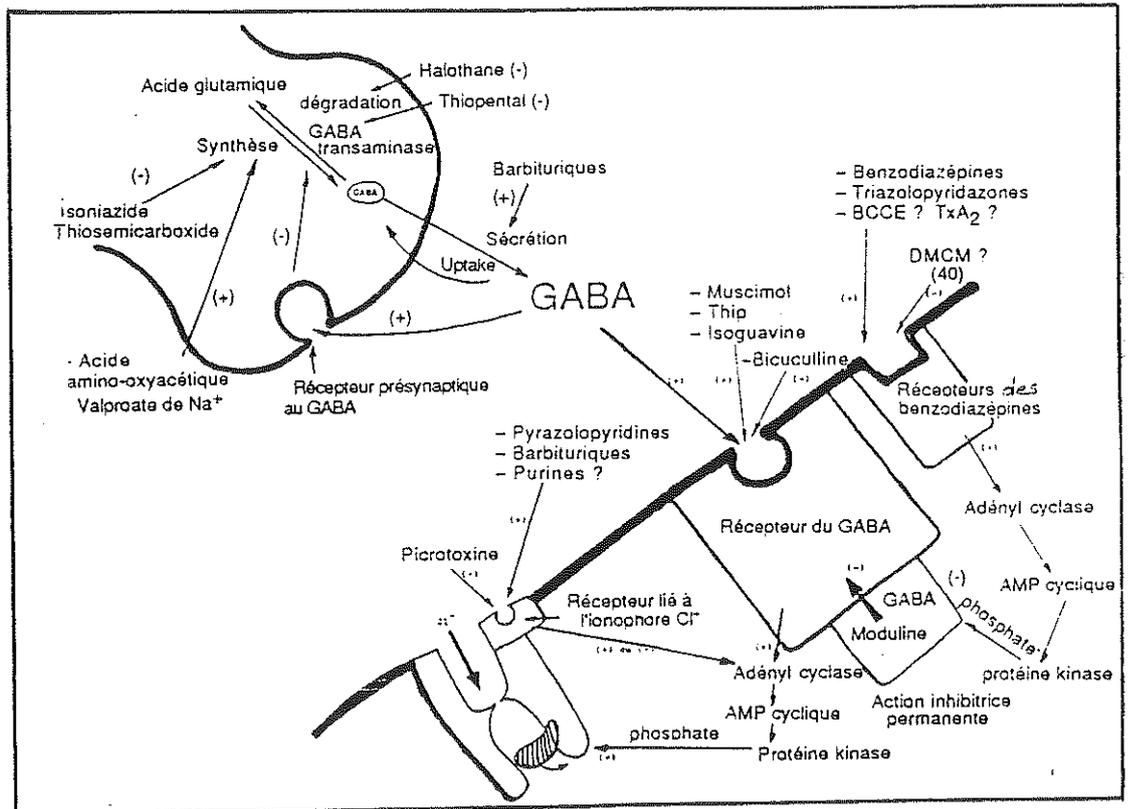


Figure 9

La fixation des benzodiazépines sur leur site de reconnaissance permettra l'expulsion de la GABA-moduline, donc l'augmentation de l'affinité du récepteur GABA pour son ligand, le GABA, amenant un accroissement en fréquence d'ouverture des canaux chlores.

La transmission gabaergique ainsi facilitée, de faibles quantités de GABA (normalement insuffisantes pour entraîner une action) deviennent efficaces.

En l'absence de benzodiazépines, le même résultat est obtenu mais avec une quantité plus importante de GABA.



Fonctionnement de la synapse au GABA  
(GANRY et BOURIN, 1987) (17)

Figure 10

### 3 - CARACTERISTIQUES DES RECEPTEURS OMEGA

#### a - Hétérogénéité des récepteurs GABA<sub>A</sub>

#### \* Site de liaison des benzodiazépines : nouvelle nomenclature (9) (51)

La classification courante distingue :

- les récepteurs centraux des benzodiazépines (BZD), avec les sous-types BZ1 et BZ2,
- les récepteurs périphériques, BZp.

S.Z. LANGER, considérant qu'on ne peut distinguer un récepteur en fonction d'une seule classe de ligands (les BZD en l'occurrence), pas plus que d'après leur localisation, a proposé une nouvelle appellation : récepteurs oméga-1, oméga-2, oméga-3, correspondant respectivement à BZ1, BZ2 et BZp. Le critère de nomenclature actuel est donc pharmacologique, basé sur la diversité des structures chimiques ayant des affinités sélectives pour les trois sous-types de récepteurs.

#### \* Complexité des récepteurs oméga

(6) (7) (9) (41) (56) (72)

Les récepteurs oméga présentent une grande diversité structurale résultant des différentes séquences des sous-unités constituant le pentamère récepteur.

De plus, parmi ces sous-unités protéiques, 14 types ont pu être caractérisés :

- 6 sous-unités  $\alpha$
- 4 sous-unités  $\beta$
- 3 sous-unités  $\gamma$
- 1 sous-unité  $\delta$

Il a été établi que les variants  $\alpha$  étaient les sous-unités responsables de la spécificité oméga au niveau des récepteurs  $(\alpha_x)_2 (\beta_x)_2 \gamma$  (la stoechiométrie classique étant  $\alpha_2 \beta_2 \gamma$ ).

Une classification des récepteurs a pu se faire (6) (55) :

- les récepteurs  $\omega_1$  semblent posséder dans leur composition le variant  $\alpha_1$  et correspondraient donc aux récepteurs  $(\alpha_1)_2 (\beta_x)_2 \gamma$ ,
- les récepteurs  $\omega_2$ , plus hétérogènes, comprennent les récepteurs  $(\alpha_2)_2 (\beta_x)_2 \gamma$ ,  $(\alpha_3)_2 (\beta_x)_2 \gamma$ , ainsi que les récepteurs  $(\alpha_5)_2 (\beta_x)_2 \gamma$  qui se distinguent des deux premiers par la non reconnaissance des imidazopyridines,
- les récepteurs  $\omega_3$  correspondraient à une structure  $(\alpha_x)_2 (\beta_x)_2 \gamma$ , quel que soit le variant,
- une autre classe de récepteurs, définie par l'assemblage  $(\alpha_6)_2 (\beta_x)_2 \gamma$ , présente très peu d'affinité pour les composés à profil agoniste vis à vis des récepteurs  $\omega_1$  et  $\omega_2$  (triazolopyridazines, cyclopyrrolones, imidazopyridines, BZD).

Les récepteurs  $\omega_1$ ,  $\omega_2$  et  $\omega_3$  présentent des propriétés différentes et la sensibilité apparente pour

le GABA dépendrait donc de la sous-unité  $\alpha$  alors que le site de liaison du GABA est situé sur la sous-unité  $\beta$ .

**b - Localisations des récepteurs oméga**

**\* Localisation tissulaire centrale**

(7) (13)

Les récepteurs  $\omega 1$  et  $\omega 2$  sont très largement distribués au niveau central avec une prédominance au niveau cortex frontal, bien que leurs localisations anatomiques diffèrent :

- R. $\omega 1$  : au niveau du cervelet surtout (90 %), cortex cérébral (75 %), mais sont absents dans la moelle épinière,
- R. $\omega 2$  : au niveau de la moelle épinière (90 %), ainsi que d'autres régions du cerveau (hippocampe) sauf au niveau du cervelet.

Ces proportions varient au cours du développement.

**\* Localisation tissulaire périphérique**

Les sites périphériques sont présents dans des tissus non nerveux tels que les cellules sanguines mononuclées (monocytes et lymphocytes), les thrombocytes, les macrophages, les poumons, le foie, les reins, l'estomac et le coeur (7). Dans le système nerveux central, ils sont retrouvés dans le tissu glial (cellules non neuronales de soutien du tissu nerveux), plus concentrés au niveau des noyaux du raphé (corps sérotoninergiques) et au niveau de la substance noire riche en corps cellulaires dopaminergiques (53).

Ces récepteurs sont localisés au niveau des mitochondries des cellules et prennent souvent le nom de récepteurs mitochondriaux des BZD (RMB) (49).

Même s'il n'existe pas de conclusion évidente en faveur de l'efficacité d'un ligand  $\omega$  3 sélectif dans le traitement de l'anxiété, l'implication possible de ces récepteurs ne peut être exclue : leur densité est altérée au niveau des plaquettes chez les patients anxieux et les effets bénéfiques du PK 11195, agoniste sélectif des R  $\omega$  3, semblent apparaître chez des patients à symptomatologie anxieuse ou dépressive (51).

De récentes études menées dans différents laboratoires ont montré que les ligands à forte affinité pour les RMB stimulent la biosynthèse de stéroïdes au niveau des cellules contenant de grandes quantités de RMB, telles que celles du cortex surrénal et les cellules de Leydig testiculaires (49).

De plus, la pharmacologie in vitro des neurostéroïdes permet de supposer qu'ils possèdent certaines propriétés communes avec les BZD et les barbituriques, laissant prédire leur intérêt thérapeutique potentiel en tant qu'anxiolytiques (37). En fait, le mécanisme d'action des hormones stéroïdes est semblable à celui des BZD : elles se fixent sur un site modulateur situé sur le récepteur GABA<sub>A</sub>, et facilitent l'action inhibitrice du GABA sur les neurones (7).

Ces observations permettent de supposer que les RMB pourraient médier certains effets des médicaments anxiolytiques de par leur rôle dans la biosynthèse des neurostéroïdes.

### III - 3 : INTERACTION DES LIGANDS SUR LES RECEPTEURS GABAERGIQUES

L'affinité d'un ligand donné pour le récepteur oméga ne suffit pas à prévoir son action, il est nécessaire de déterminer son activité intrinsèque, c'est-à-dire l'effet physiologique déclenché par la liaison ligand-récepteur.

Le récepteur oméga, médiateur d'effets diamétralement opposés, semble à ce titre un cas unique en neurophysiologie, et l'action sur ce récepteur apparaît comme un continuum d'un pôle agoniste à un pôle agoniste inverse, avec entre ces bornes, des caractères intermédiaires (7) (13).

#### 1 - LES LIGANDS AGONISTES (7) (71) (74)

La fixation d'un agoniste des récepteurs des BZD entraîne une modification de conformation de tout le complexe, ce qui augmente l'affinité du GABA pour son récepteur (modulation allostérique positive). Ainsi, on observe un renforcement de la conductance aux ions chlorures.

Les ligands agonistes possèdent donc les effets classiques des BZD, ils ont une activité intrinsèque positive.

#### 2 - LES LIGANDS ANTAGONISTES (7) (71) (74)

- le flumazénil (ANEXATE<sup>®</sup>) est un antagoniste compétitif, il se fixe sur les récepteurs des BZD et bloque l'action des agonistes sans modifier la fixation du GABA sur son récepteur ni l'activité gabaergique. Il n'entraîne pas de modification

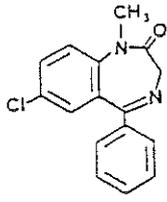
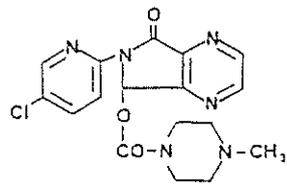
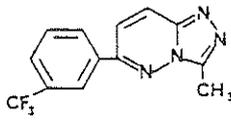
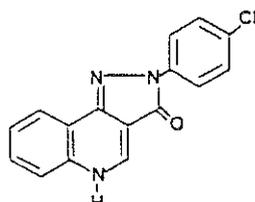
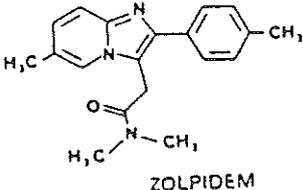
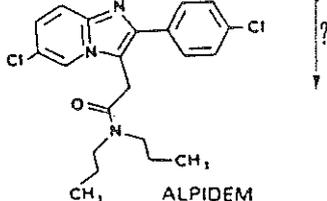
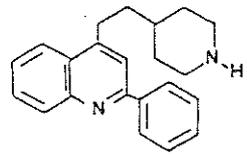
 <p>DIAZEPAM</p>	 <p>ZOPICLONE</p>	<p>AGONISTES</p>	
 <p>CL-218872</p>	 <p>CGS-9896</p>		
 <p>ZOLPIDEM</p>	 <p>ALPIDEM</p>	 <p>PK - 8165 (PIPEQUALINCI)</p>	<p>AGONISTE PARTIEL</p>

Figure 11  
Structure chimique de ligands se fixant  
sur les récepteurs des BZD (53)

conformationnelle du complexe. Son activité intrinsèque est nulle, il n'a pas d'effet physiologique propre.

- la picrotoxine se présente comme un antagoniste indirect, son action se situe au niveau du canal chlore où elle bloque l'ensemble des effets inhibiteurs du GABA en diminuant la perméabilité aux ions chlorures.

### 3 - LES LIGANDS AGONISTES INVERSES (7) (71) (74)

Dominés par la famille des  $\beta$ -carbolines, ils provoquent, après fixation sur le site récepteur des BZD, une modification conformationnelle qui déprime l'action du GABA (modulation négative). Les effets physiologiques obtenus sont diamétralement opposés à ceux des BZD classiques. Leur activité intrinsèque est dite négative.

Il y a une réduction de la fixation du GABA, réduction du temps d'ouverture du canal chlore, conférant à ces produits des propriétés anxiogènes et convulsivantes.

Remarque : il existe des agonistes partiels et des agonistes inverses partiels caractérisés par un effet maximal inférieur à celui produit par les agonistes complets correspondants. Donc, intervient, en plus de la notion de sélectivité, la notion d'affinité de ces ligands pour les récepteurs des BZD.

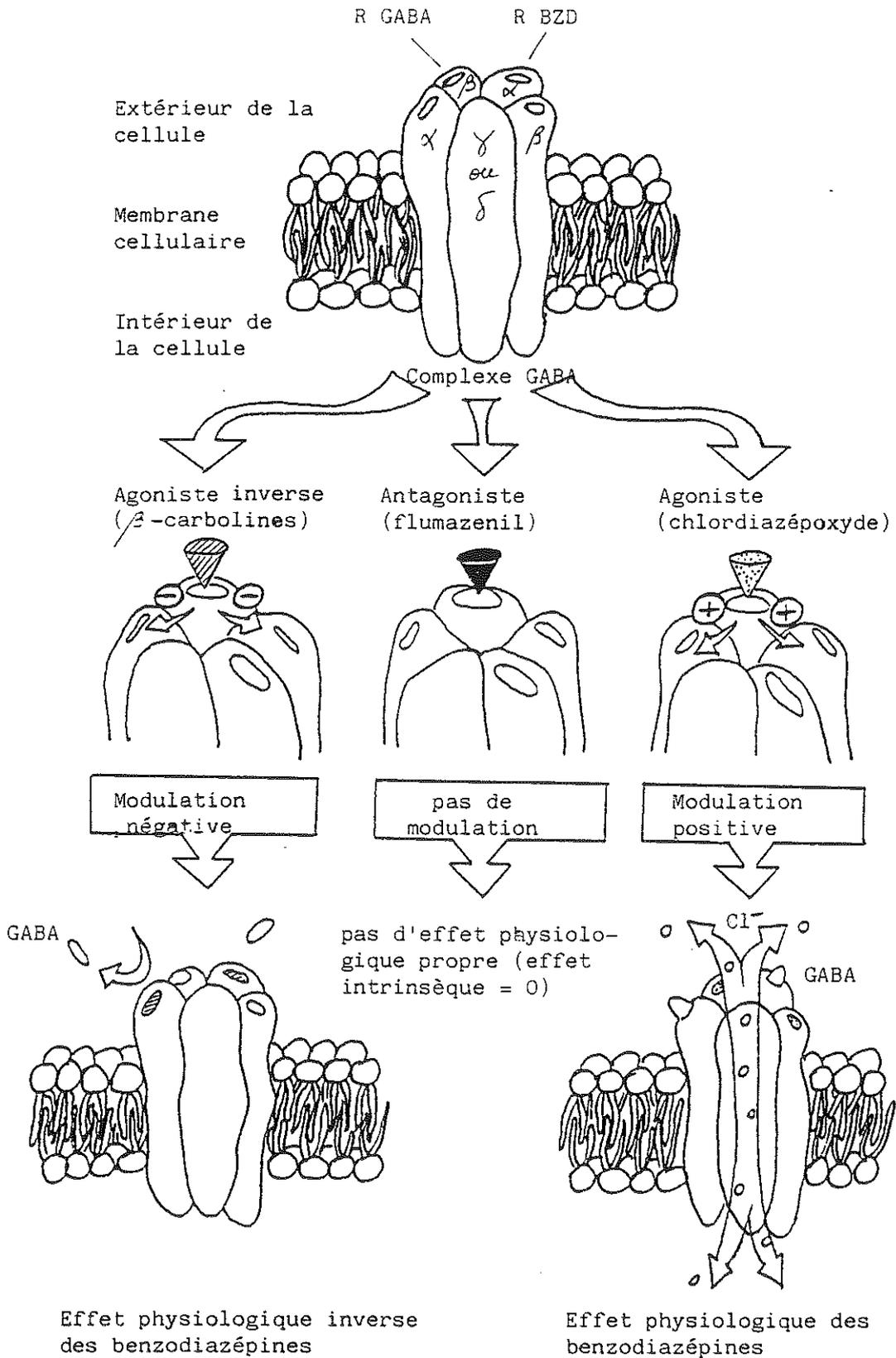


Figure 12

Effets de la fixation des ligands  
sur le complexe récepteur gabaergique (7)

4 - NOTION DE LIGANDS ENDOGENES (7) (41)  
(46)

Outre la découverte de BZD naturelles dans le cerveau de l'homme et de l'animal (à doses trop infimes pour une activité biologique quelconque), plusieurs ligands agonistes ou agonistes inverses ont pu être purifiés :

- le Diazepam Binding Inhibitor (DBI) fût découvert en 1983 par le groupe E. COSTA à WASHINGTON. Il s'agit d'un peptide, qui, coexistant avec le récepteur GABA<sub>A</sub> au niveau neuronal, s'avère anxiogène, se comportant comme un agoniste inverse. Impliqué dans plusieurs pathologies psychiatriques, il se trouve en concentrations anormalement élevées chez des patients atteints de dépression sévère et d'anxiété intense.
- le Benzodiazepine Binding Inhibitory Activity (BBIA) fût mis en évidence en 1986 par des chercheurs italiens ; détecté en quantité élevée dans le sérum des patients atteints de troubles psychiatriques, il est aussi retrouvé en concentrations croissantes dans le plasma de sujets sains placés en situation anxiogène.

Même si la signification biologique exacte de ces deux molécules reste à définir, leur rôle physiologique serait de favoriser la mobilisation des capacités cognitives lors de situations de danger, ce serait des agonistes inverses naturels des récepteurs des BZD.

D'autres agonistes inverses endogènes ont été proposés notamment dans la série des  $\beta$ -carbolines

(DMCM, le diméthoxy- $\beta$ -carboline- 4 ethyl - 3 carboxylic acid methylester) (BARBACCIA et Al., 1988).

De plus, des hormones stéroïdes endogènes peuvent provoquer, après fixation au niveau du canal chlore du complexe gabaergique :

- une modulation positive dans le cas de la progesterone et la désoxy-cortisone,
- une modulation négative dans le cas des glucocorticoïdes et du sulfate de prégnénone.

On cite pour exemple la tranquillité et la somnolence de la femme enceinte, puis la dépression du post-partum qui pourraient être attribuées respectivement à une augmentation, puis à une diminution de la fonction GABA, en réponse aux modifications hormonales de la grossesse.

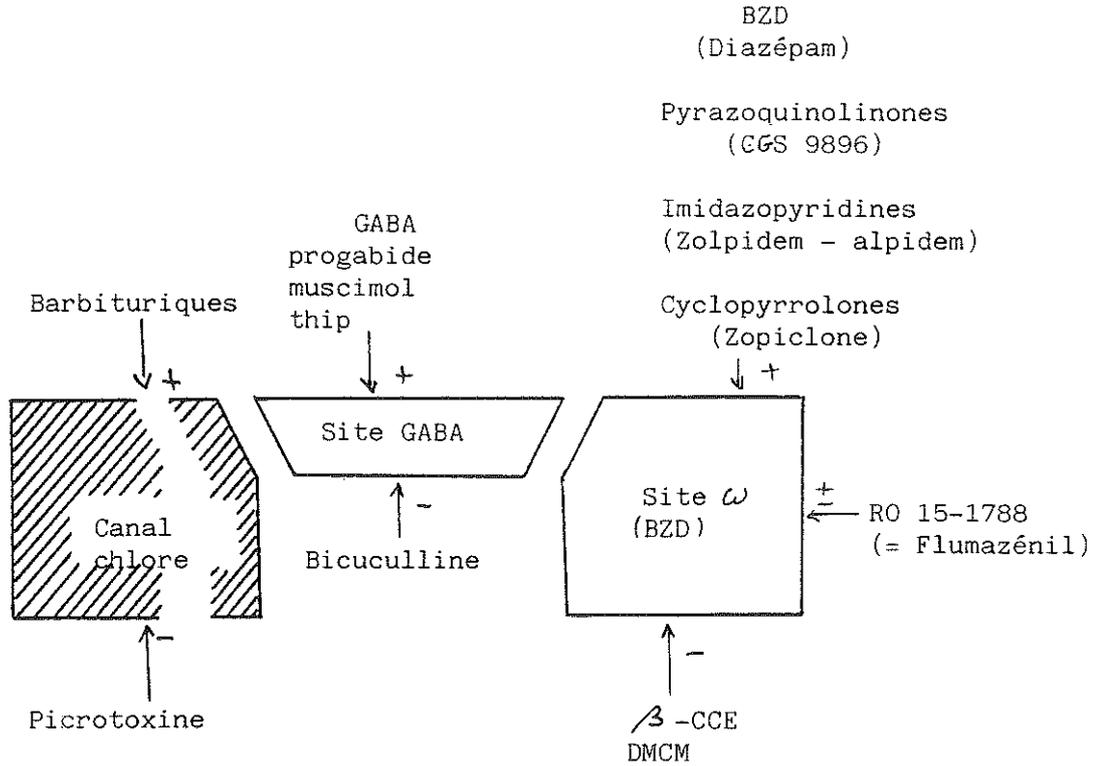


Figure 13  
Pharmacologie du récepteur supramoléculaire  
BZD/GABA/CANAL CL<sup>-</sup> (73)

CHAPITRE III :  
LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUE -  
GIQUES DE L'ANXIETE

## I - PLACE DES ANXIOLYTIQUES PARMİ LES PSYCHOTROPES

### 1 - DEFINITION (10)

Les anxiolytiques agissent indépendamment des facteurs étiologiques, sur la disposition à réagir par des émotions vives et angoissantes, ou leurs succédanés de conversion, aux évènements traumatisants de l'existence et sur leurs conséquences physiques et psychiques momentanées.

Leur but thérapeutique est d'obtenir l'apaisement de l'anxiété, la normalisation de l'affectivité et du comportement du malade.

### 2 - CLASSIFICATION PARMİ LES PSYCHOTROPES (33)

La classification de DELAY et DENIKER, la plus communément admise, distingue les médicaments psychotropes en fonction de leur effet dominant sur le psychisme :

- les psychoanaleptiques élèvent et stimulent le tonus psychique,
- les psychodysleptiques (qui ne sont pas tous des médicaments) perturbent l'activité mentale en provoquant des phénomènes psychiques anormaux,
- les psychostabilisateurs sont essentiellement représentés par les sels de lithium,
- les psycholeptiques abaissent le tonus psychique.

Ces derniers forment un groupe assez disparate où l'on doit distinguer :

- les hypnotiques,
- les neuroleptiques,
- les tranquillisants ou anxiolytiques définis, selon DELAY et DENIKER "en négatif" par rapport aux précédents : sans effet hypnotique direct, sans activité anti-délirante, sans effet secondaire neurologique ou végétatif.

Tableau 4

Classification des psychotropes selon DELAY et DENIKER (33)

<u>PSYCHOLEPTIQUES</u>
. agissant sur la vigilance (NOOLEPTIQUES)
- hypnotiques
. agissant sur l'humeur (THYMOLEPTIQUES)
- neuroleptiques
- tranquillisants ou anxiolytiques
<u>PSYCHOANALEPTIQUES</u>
. stimulant de la vigilance (NOOANALEPTIQUES)
. stimulant de l'humeur (THYMOANALEPTIQUES)
ou antidépresseurs
<u>PSYCHOSTABILISATEURS OU THYMOREGULATEURS</u>
. régulation de l'humeur - lithium
<u>PSYCHODYSLEPTIQUES</u>
. perturbateurs psychiques
- hallucinogènes (LSD 25, cannabis...)
- stupéfiants (morphine, dérivés opiacés)
- substances emivrantes (alcool, éther...)

## II - LES ANXIOLYTIQUES BENZODIAZEPINIQUES

### 1 - PRESENTATION (27)

Voir tableau 5.

### 2 - STRUCTURE CHIMIQUE (21)

Toutes les benzodiazépines sont formées à partir d'une structure commune : un hétérocycle à 7 sommets porteur d'un noyau benzénique, le dihydro-2,3 (1H) BZD-1,4 (figure 14) :

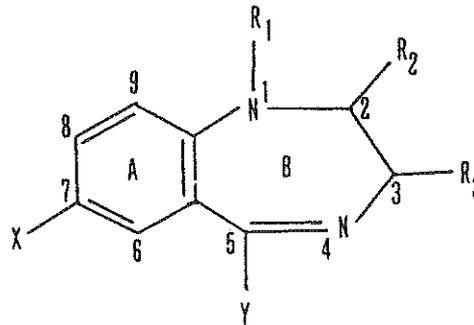


Figure 14

Le noyau diazépiniqùe peut être porteur de molécules d'azote en -1,5 ou -1,3, et les substituants X, Y, R1, R2, R3 varient selon les molécules.

### 3 - PHARMACOLOGIE (1) (9)

Du fait de leur effet facilitant sur le système inhibiteur gabaergique, les BZD inhibent de manière assez uniforme les systèmes sérotoninergiques,

Dénomination commune Internationale	Nom de spécialité	Présentations	Posologie usuelle
<b>BZD à demi-vie COURTE ou INTERMEDIAIRE</b>			
Clotiazépam (5 h)	VERATRAN	30 cp séc. 5 mg 30 cp séc. 10 mg	A. 10 à 30 mg/j en 3 p.
Tofisopam (10 h)	SERIEL	30 cp 50 mg	A. 50 à 150 mg/j
Oxazépam (10 h)	SERESTA	25 cp 10 mg 20 cp 50 mg	A. 10 à 60 mg/j (jusqu'à 150 mg/j)
Alprazolam (12 h)	XANAX	30 cp séc. 0,25 mg 30 cp séc. 0,50 mg	A. 0,5 à 4 mg/j en 2-3 p.
Lorazépam (12 h)	TEMESTA	50 cp séc. 1 mg 30 cp séc. 2,5 mg	A. 1 à 7,5 mg/j
Bromazépam (20 h)	LEXOMIL	30 cp 6 mg quadriséc.	A. 3 à 12 mg/j en 1-3 p.
Clobazam (20 h)	URBANYL	30 gél. 5 mg 30 cp séc. 10 mg 30 cp séc. 20 mg	A. 10 à 30 mg/j (jusqu'à 60 mg/j) E. 0,5 mg/kg/j

<u>BZD à demi-vie LONGUE</u>				
Chlordiazépoxyde (24 h)	LIBRIUM	30 cp 5 mg 50 géf. 10 mg	A. 15 à 40 mg/j	
Diazépam (32 h)	VALIUM	30 cp séc. 10 mg 40 cp séc. 5 mg 40 cp séc. 2 mg gouttes buv. à 1% à 3 gouttes = 1 mg  6 amp. 2 ml = 10 mg	A dose très progressive en 2 à 3 prises orales A. 6 à 20 mg/j (40) E. 2 à 15 mg/j (25) N. 0,5 mg (kg/j)  Voie IV lente ou IM : 0,1 à 0,2 mg/kg/inj. x 1 à 4 fois/ 24 heures	
	NOVAZAM	30 cp séc. 10 mg	A dose très progressive en 2-3 p. orales : A.6 à 20 mg/j : (40) E.2 à 15 mg/j : (25) N.0,5 mg/kg/j	
Clorazépate (40 h)	TRANXENE	30 géf. 5 mg 30 géf. 10 mg 30 cp séc. 50 mg	A. 5 à 30mg/j (jusqu'à 100 mg/j)	
	TRANXENE injectable	5 fl. 20 mg 5 fl. 50 mg 5 fl. 100 mg	Voie IV lente ou IM : A : 20 à 200 mg/j	
Nordazépam (65 h)	NORDAZ PRAXADIUM	30 cp séc. 7,5 mg 30 cp séc. 15 mg	A. 7,5 à 15 mg/j en 1 p. le soir	

Lofrazépate d'éthyle (77 h)	VICTAN	30 cp séc. 2 mg	A. 1 à 3 mg/j en 1 p.
Prazépam (90 h)	LYSANXIA	40 cp séc. 10 mg 20 cp séc. 40 mg gouttes buv. (20 ml à 15 mg/ml)	A. 10 à 30 mg/j (jusqu'à 60 mg/jen 1 à 3 p.

**TABEAU 5 : LES BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUES (27)**

noradrénergiques et dopaminergiques. Cette action plutôt monomorphe confère à ces molécules des propriétés identiques, variant assez peu d'une BZD à l'autre, mais apparaissant pour des posologies différentes : effet anxiolytique, sédatif et/ou hypnotique, myorelaxant et anticonvulsivant. Les différences d'effet clinique s'expliquent essentiellement par les différences pharmacocinétiques des BZD.

Et si toutes se lient à des sites accepteurs spécifiques, la plupart ne sont pas sélectives et se fixent sans différenciation à deux, voire trois sous-types de récepteurs oméga ( $\omega 1$ ,  $\omega 2$  ou  $\omega 3$ ) et ce manque de spécificité pharmacologique pourrait expliquer leur manque de spécificité d'effet ainsi que leurs effets indésirables.

#### 4 - INCONVENIENTS (15) (52)

Si les BZD présentent une excellente tolérance, un maniement facile et une toxicité faible, leur utilisation prolongée expose à des complications en terme de rapport bénéfice/risque.

##### a - **risque de rebond et de dépendance**

Les symptômes liés à l'arrêt brutal d'un traitement par BZD sont caractérisés par la resurgence massive de l'anxiété, ce risque pouvant apparaître même lorsque la prescription a été de courte durée ; le malaise qui en résulte conduit le plus souvent à une nouvelle prescription qui augmente la durée du traitement, renforce la dépendance. Il surviendrait chez 30 à 40 % des patients traités de façon continue pendant plus de 6 mois, et la demi-vie des molécules utilisées n'interviendrait que dans le délai

d'apparition des symptômes. Pour limiter un tel phénomène, la durée de prescription des BZD est actuellement limitée à 12 semaines par arrêtés du 7.10.91 et 28.01.92.

Le traitement du syndrome de sevrage reste idéalement préventif avec une diminution progressive des doses de BZD associée soit à une substitution médicamenteuse, soit à des mesures non chimiothérapeutiques proches des traitements cognitivo-comportementaux.

#### **b - Risque d'altérations psychomotrices ou cognitives**

Si une tolérance rapide se développe vis à vis de la plupart des effets sédatifs psychomoteurs des BZD, certaines études paraissent démontrer que des facultés spécifiques, telle la mémoire, peuvent rester perturbées lors de traitements prolongés. Ces altérations apparaissent proportionnelles à la durée et aux posologies des traitements utilisés, mais il est reconnu que toutes les BZD induisent une amnésie antérograde lorsqu'elles sont administrées en aigu (mise à profit en pré-anesthésie).

D'autres études ont également mis en évidence une augmentation du risque d'accidents automobiles, notamment en association avec l'alcool, et de risque de fractures du col du fémur par chute chez les sujets âgés en relation possible avec les effets secondaires psychomoteurs des BZD.

5 - PISTES PHARMACOLOGIQUES ACTUELLES (1)  
(15) (57) (58)

\* Sur le plan pharmacologique :

- le développement de ligands agonistes partiels ou antagonistes a permis de mieux définir le mécanisme d'action des molécules,
- la découverte de sites accepteurs au niveau périphérique, notamment sur les plaquettes et cellules sanguines mononuclées, contraint à s'interroger sur leur signification physiologique,
- enfin, la recherche s'attache à comprendre les bases moléculaires des phénomènes tels le syndrome de sevrage ou la dépendance ; ils pourraient impliquer des changements adaptatifs consécutifs à la facilitation prolongée de l'activation du récepteur gabaergique (des travaux récents suggèrent que le site  $\omega 3$  mitochondrial pourrait jouer un rôle dans l'accoutumance à l'effet sédatif des BZD).

\* Sur le plan clinique :

- des essais centrés sur les modalités d'arrêt du traitement benzodiazépinique devraient permettre de dire si les syndromes de sevrage sont évitables grâce à l'administration de produits non-benzodiazépiniques, hypothèse qui reste à démontrer (1).

## 6 - INDICATIONS (1) (15)

Après une trentaine d'années d'utilisation, les BZD restent un traitement sûr et efficace dans la symptomatologie anxieuse. Cependant, leurs inconvénients potentiels et l'existence d'alternatives thérapeutiques nouvelles amènent à reconsidérer leurs indications.

Dans le traitement de fond des états d'anxiété chronique, les BZD ne devraient pas être considérées comme un traitement de première intention, mais réservées aux troubles ayant résisté à d'autres thérapeutiques. Elles devraient néanmoins garder leurs indications dans les troubles plus aigus, avec, dans ce cas, une prescription pour un temps très limité.

### III - CARBAMATES ET BARBITURIQUES

#### 1 - PRESENTATION

DCI	Nom de spécialité	Présentation	Posologie usuelle
Méprobamate	EQUANIL	50 cp séc. à 400 mg	A 400 à 1600 mg/j
		100 cp 250 mg	E 20 mg/kg/j
		10 amp. 5ml = 400 mg	Voie IM prof. A 400 à 1200 mg/j
	PROCALMA-DIOL	60 cp séc. 400 mg	A 400 à 1600 mg/j E 20 mg/kg/j
		MEPROBAMATE	50 cp séc. 200 mg
Fébarbamate, difébarbamate, barbiturique	ATRIUM	30 cp séc. 100 mg + phénob.15 mg	A 300 à 1200 mg/j E 30 mois
		30 cp séc. 300 mg + phénob.45 mg	50 à 150 mg/j

Tableau 6

Les carbamates et barbituriques anxiolytiques (27)

2 - LES CARBAMATES (1) (8) (18)

Ce sont les plus anciens des anxiolytiques puisque c'est avec le méprobamate, à la fin des années 50, que l'effet anxiolytique a été décrit.

Même s'ils possèdent les mêmes propriétés pharmacologiques que les BZD, leurs inconvénients accrus en terme de toxicité, de dépendance et de tolérance (pouvoir inducteur enzymatique modéré) rendent leur marge de sécurité beaucoup plus étroite,

qu'ils se présentent seuls (EQUANIL<sup>®</sup>, MEPROBAMATE<sup>®</sup>, PROCALMADIOL<sup>®</sup>) ou en association (ATRIUM<sup>®</sup>).

Selon certains auteurs, les carbamates ne devraient être utilisés que pour des administrations occasionnelles (manifestations aiguës d'anxiété, syndrome de sevrage, éthylisme) ou en cas d'échec d'un traitement bien conduit par un autre anxiolytique.

Leur durée de prescription est aussi limitée à 12 semaines.

### 3 - LES BARBITURIQUES (1) (7)

Les barbituriques sont fortement déconseillés (marge de sécurité étroite, désorganisation électrophysiologique du sommeil, induction enzymatique...), mais ont encore des adeptes. Présents sous forme de phénobarbital dans l'ATRIUM<sup>®</sup>, c'est l'effet sédatif qui est alors recherché. Cet effet serait médié par une interaction avec les récepteurs gabaergiques. Se liant directement au niveau des canaux chlores, les barbituriques prolongent le temps d'ouverture de ces canaux, favorisent le flux entrant de chlorures, donc la transmission gabaergique.

En fait, ils ne sont utilisés que rarement à des fins purement anxiolytiques, leur indication majeure étant la comitialité. Leurs risques de dépendance, de syndrome de sevrage, bien supérieurs à ceux des BZD, de même que le risque vital lié à l'intoxication massive par ces produits, se doivent d'être rappelés.

IV - AUTRES MOLECULES A VISEE  
ANXIOLYTIQUE

1 - LES ANTI-HISTAMINIQUES ANTI-H1 ( 1 )  
( 18 ) ( 19 ) ( 27 )

DCI	Nom de spécialité	Présentation	Posologie usuelle
Hydroxy-zine	ATARAX	25cp séc.25mg 30cp séc.100mg sirop 200 ml à 10 mg/c à c	A 50 à 100 mg/j (-->300 mg/j) E 1 mg/kg/j N 1 mg/kg/j
		6 amp 2 ml = 100 mg	Voie IM ou IV lente après dil dans 10ml de sérum phy. A=100 à 300mg/j Voie IM stricte E >1 an : 1 mg/kg/j
Aliméma-zine	THERALENE	50cp séc. 5mg Sirop = 150ml à 2,5 mg/c à c Gttes = 30 ml à 1 mg/gtte	A=5 à 40 mg/j E=0,5à1mg/kg/j N=0,5à1mg/kg/j en 2 à 4 prises
		5 amp 5ml = 25 mg (R.U.H.)	Voie IM ou IV A=25 à 100mg/j
Prométhaz-zine	PHENERGAN	20 cp 25 mg Sirop = 150 ml à 5 mg/c à c	A=10 à 50 mg/j E=10 à 50 mg/j N=2,5 à 15mg/j en 2 à 4 prises
		5 amp 2 ml = 50 mg	Voie IM ou perf IV A=50 à 100mg/j

Tableau 7  
Les anti-histaminiques-H1 anxiolytiques ( 27 )

C'est l'effet sédatif de ces molécules anti-allergiques, indirectement actif sur les signes somatiques de l'anxiété qui conduit parfois au choix de prescription d'anti-histaminiques dans le traitement de l'anxiété.

Les phénothiazines (alimémazine, prométhazine) constituent d'ailleurs des médicaments fréquemment utilisés chez les enfants comme inducteurs du sommeil.

Les anti-histaminiques gardent encore des indications dans le traitement de l'anxiété de patients éthyliques ou toxicomanes (19). L'ATARAX® fait partie de la liste exhaustive des produits dont la durée de prescription est limitée à 12 semaines. Cependant, les effets anticholinergiques de ces composés nécessitent qu'on en respecte les contre-indications, et le risque de survenue de troubles confusionnels chez les sujets âgés doit être intégré à la surveillance du traitement.

2 - DIVERS (27)

DCI	Nom de spécialité	Présentation	Posologie usuelle
Captodiame	COVATINE	50 cp 50 mg	A : 150 mg/j E 10 ans 100 mg/j
Etifoxine	STRESAM	60 gél. 50 mg	A : 150 mg/j
Méphénoxalone	XERENE	50 cp 400 mg	A : 400 à 1200 mg/j

Tableau 8

Produits divers à visée anxiolytique (27)

Ils constituent un groupe à visée anxiolytique ou simplement régulatrice neurovégétative.

## V - LES NOUVEAUX ANXIOLYTIQUES

### 1 - PRESENTATION (1) (13)

Si l'efficacité anxiolytique des BZD n'est plus à démontrer, la recherche actuelle tend clairement à s'en éloigner au profit de molécules nouvelles, différentes tant sur le plan structural que pharmacologique ; le pari pour ces nouveaux produits n'étant pas tant d'être aussi anxiolytiques ou hypnotiques que les BZD, mais d'éviter les effets indésirables précédemment évoqués, en insistant tout particulièrement sur la dépendance et le respect des fonctions cognitives.

Deux types de produits paraissent répondre à ces données :

- ceux agissant au niveau d'un sous-type de récepteurs oméga particulier. Le rôle respectif de chacun des sites  $\omega_1$ ,  $\omega_2$  et  $\omega_3$  dans l'action des BZD étant encore mal connu, il est apparu intéressant de rechercher des agents sélectifs pour ces différents sites afin de dissocier les effets anxiolytiques, sédatifs et hypnotiques. L'identification de nouveaux ligands oméga non-BZD (cylcopyrrolones, imidazopyrimidines,  $\beta$ -carbolines, triazolopyridines, pyrazoloquinolones) (13) plus sélectifs que les BZD, renforce l'hypothèse initiale.
  
- ceux agissant par action spécifique sur le système sérotoninergique (inaugurés par la buspirone (BUSPAR<sup>®</sup>)). Ainsi de nombreux agonistes des récepteurs 5 HT<sub>1A</sub> sont actuellement en cours d'étude.

DCI	Famille	Nom de spécial.	Mécanisme d'action
<b>HYPNOTIQUES</b>			
Zopiclone	Cyclopyrrolone	IMOVANE	Complexe GABA/canal Cl
Zolpidem	Imidazopyridine	STILNOX	Complexe GABA/canal Cl
Lormétazépam	BZD	NC	Complexe GABA/canal Cl
<b>ANXIOLYTIQUES</b>			
Alpidem	Imidazopyridine	ANANXYL	Complexe GABA/canal Cl
Buspirone	Azaspirodécane dione	BUSPAR	Système sérotoninergique
Gépirone	"	NC	"
Ipsapirone	"	NC	"
Fluvoxamine			Inhibiteur du recaptage de la sérotonine
Fluoxétine			"
Sertraline		NC	"
Paroxétine		NC	"
Suriclone	Cyclopyrrolone	NC	Complexe GABA/canal Cl
Ritansérine		NC	Antisérotoninergique
Carpipramine		NC	"
Adinazolam	BZD	NC	Complexe GABA/canal Cl

NC = non commercialisé

Tableau 9  
Nouveaux hypnotiques et anxiolytiques  
(1) (19) (32) (43)

	Nom de spécial.	Présentation	Demi-vie	Posologie usuelle
Buspirone	BUSPAR	20 cp séc. 10 mg	4-8 h	A dose progres. A 15mg/j en 3 prises jusqu'à 60 mg/j
Alpidem	ANANXYL	30 cp séc. 50 mg	18 h	A dose progres. A 75mg/j en 3 prises jusqu'à 300 mg/j

Tableau 10  
Nouveaux anxiolytiques commercialisés (27)

2 - ANXIOLYTIQUES AGISSANT SUR LE SYSTEME  
SEROTONINERGIQUE (19) (28) (32)

Le rôle du système sérotoninergique dans les troubles anxieux a inspiré le récent développement d'agents agissant spécifiquement sur ce système.

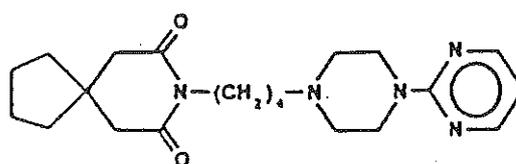
Différents récepteurs cibles sont à considérer :

- les récepteurs 5 HT2 avec la carpipramine; la ritansérine, antisérotoninergique en cours d'étude dans l'anxiété généralisée,
- les récepteurs 5 HT3 avec les antagonistes,
- les récepteurs 5 HT1 avec les azaspirodécánédiones ou azapirones.

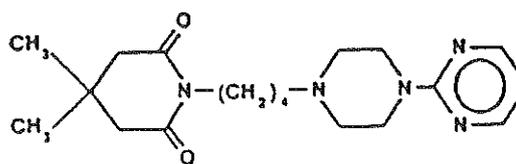
De plus, les études sont menées avec la flvoxamine, la paroxetine, la fluoxétine et la sertraline, puissants inhibiteurs du récaptage de la sérotonine chez des patients atteints de troubles obsessionnel-compulsifs (19) (32).

**a - Les azapirones (13) (31)**

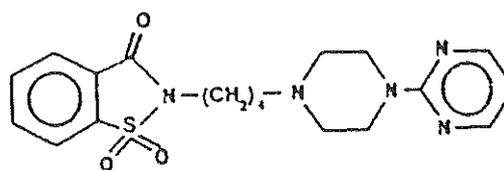
La buspirone, la gépirone et l'ipsapirone ont en commun une liaison spécifique aux récepteurs sérotoninergiques de type 1A (5 HT1A) situés sur les versants pré et post-synaptiques des neurones sérotoninergiques. Elles exercent à ce niveau une activité de type agoniste partiel couplée négativement à l'adényl-cyclase (13), dont résultent les effets cliniques sur l'anxiété et la dépression.



Buspirone



Gepirone



Ipsapirone

Figure 15

Structure des azapirone anxiolytiques (31)

**b - Mécanisme d'action (13) (40) (63)  
(75) (78)**

L'effet "in fine" de la liaison de l'agoniste sérotoninergique partiel à son récepteur dépend non seulement du lieu d'action (pré ou post-synaptique), mais aussi de la concentration synaptique en ligand endogène, c'est-à-dire en sérotonine.

\* Actions sur les récepteurs 5 HT1A  
pré-synaptiques :

Sur les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques du raphé dorsal, majeure source de l'innervation sérotoninergique du cerveau (13), il existe des autorécepteurs impliqués dans la libération de la sérotonine et l'action de ligands agonistes de ces récepteurs freine la synthèse de la sérotonine et sa libération naturelle (78).

Ainsi, les azapirones agissent comme agonistes au niveau pré-synaptique.

\* Actions sur les récepteurs 5 HT1A  
post-synaptiques :

Elle s'exerce au niveau de l'hippocampe et certaines régions du cortex ; elle dépend du contenu de l'environnement synaptique en sérotonine :

- s'il existe un déficit, la propriété agoniste s'exprime pleinement, il y a facilitation de la transmission entre les neurones pré et post-synaptiques,

- par contre, dans le cas d'un excès relatif en sérotonine, l'agoniste partiel et le neurotransmetteur entrent en compétition au niveau des récepteurs disponibles, avec pour conséquence une stimulation et un effet moindres par rapport à ceux qui auraient été obtenus avec une occupation complète des sites par la sérotonine.

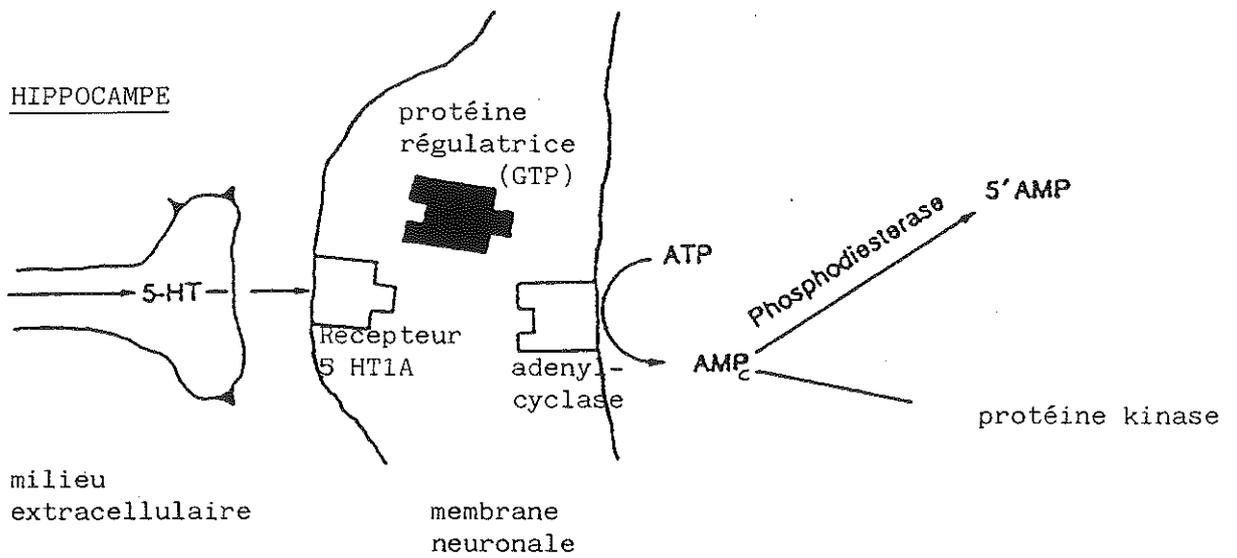
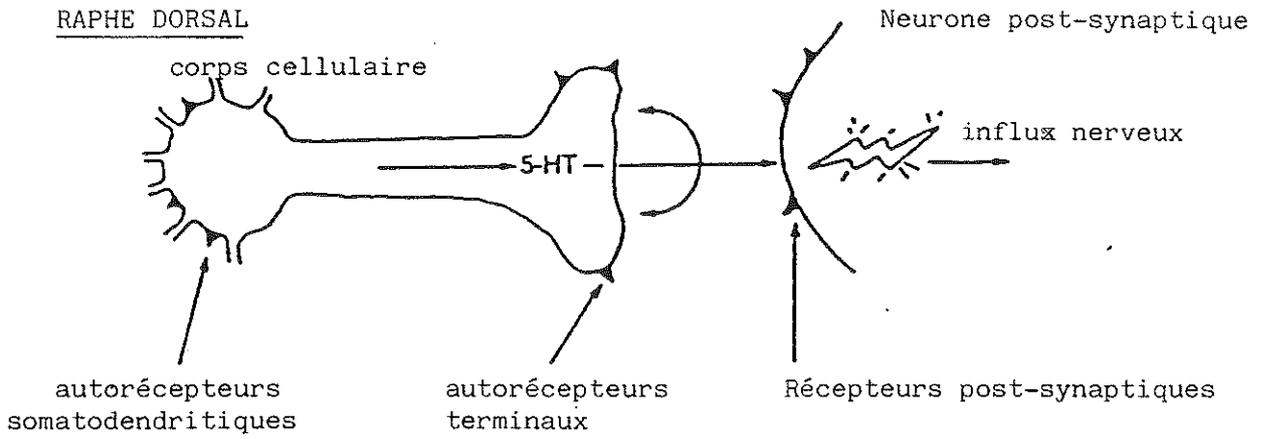


Figure 16  
Anatomie fonctionnelle du récepteur 5 HT1A (63)

**c - Propriétés (13) (20) (40) (78)**

\* La nature agoniste sérotoninergique partielle des azapirones permet leur utilisation dans des états d'hyper ou d'hypofonctionnement sérotoninergique :

- un état d'hyperfonctionnement sérotoninergique existe dans le trouble anxieux. Les actions de la buspirone et de la gépirone visent à réduire cette activité via leur interaction sur les récepteurs 5 HT1A pré-synaptiques (feed-back négatif), alors qu'en même temps, elles antagonisent les effets des fortes concentrations en sérotonine au niveau des récepteurs 5 HT1A post-synaptiques,
- un état d'hypofonctionnement sérotoninergique existe dans les épisodes dépressifs. Les azapirones exerceraient leur activité agoniste, même partielle, sur les R HT1A post-synaptiques, avec pour conséquence une stimulation de la transmission sérotoninergique.

\* La buspirone, seule commercialisée (BUSPAR<sup>®</sup>), afficherait une activité anxiolytique aussi importante que celle des BZD, sur toutes les manifestations d'anxiété.

Elle serait sans effet sédatif, anticonvulsivant ou myorelaxant, sans effet indésirable sur les fonctions mnésiques. Elle ne modifierait pas les effets de l'alcool, maintiendrait une activité anxiolytique au long cours ; et à l'arrêt du traitement, ne s'accompagnerait pas de modification de la symptomatologie anxieuse (20).

3 - ANXIOLYTIQUES AGISSANT SUR LES  
RECEPTEURS DES BZD (13)

Actuellement, parmi les différentes familles chimiques, seules les cyclopyrolones et les imidazopyridines ont produit des agents thérapeutiques : suriclone et alpidem présenteraient une action équivalente à celle des BZD alors que leurs effets cognitifs et leurs potentiels de dépendance seraient réduits.

a - **Les cyclopyrrolones (64) (28)**

Ces molécules, chimiquement différentes des BZD, se lient aux récepteurs benzodiazépiniques centraux sans préférence pour le sous-type 1 ou 2 (dont les rôles respectifs ne sont pas exactement définis). Leur profil pharmacologique est très voisin de celui des BZD, mais leur potentiel de dépendance serait faible et inférieur à celui des BZD hypnotiques. Cette notion reste à déterminer dans le temps.

- la zopiclone, en raison de ses propriétés sédatives a été commercialisée comme hypnotique sous le nom d'IMOVANE®. Elle semble respecter l'architecture du sommeil ; son profil d'action clinique (performances attentionnelles ou motrices) semble voisin de celui des BZD hypnotiques à demi-vie courte,
- la suriclone est développée comme anxiolytique ; elle a montré une action sur l'anxiété généralisée pour des doses de 0,3 à 1,2 mg par 24 heures (OLIE, 1990). Les effets indésirables observés sont à rapprocher de ceux des BZD, mais sont de moindre intensité que ceux observés avec

le diazépam ; les effets sur les fonctions cognitives et la mémoire seraient limités ou absents pour des doses en prise unique de 0,1 à 0,2 mg (LEPINE, 1990). La comparaison de l'efficacité de la suriclone à celle du lorazépam ou du placebo n'a cependant pas amené de résultats significatifs (28).

**b - Les imidazopyridines (IZP) (2)**

(38) (39)

De nombreux travaux ont permis l'élaboration de ligands non benzodiazépiniques mais interagissant sur les récepteurs BZD. Leur structure découle de la structure phényl 2-imidazo [1,2-a] pyridine-3-acétamide (figure 17).

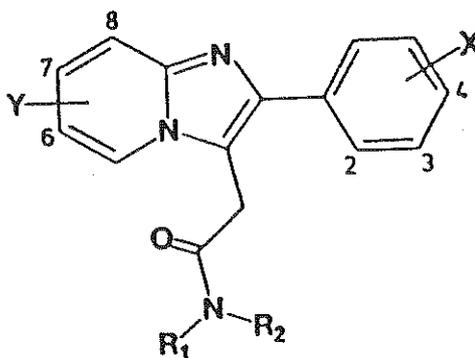


Figure 17

\* Relation structure - activité (39)

Des produits, différents de par leurs substituants, mais dérivés de la structure imidazo [1,2-a] pyridine-3-acétamide, ont été synthétisés et testés :

- évaluation de l'affinité de chaque produit pour les récepteurs des benzodiazépines par le test de binding in vitro,
- évaluation de l'activité sédatrice hypnotique par électrocorticogramme (ECoG).

La variation d'activité a été mise en évidence lorsqu'il y avait :

- substitution en 6 sur le noyau hétérocycle et en 4 sur le noyau phényl par CH<sub>3</sub> ou Cl (tableau 11),
- substitution en différentes positions (6,7,8 du noyau hétérocycle et 2,3,4 du noyau phényl) par CH<sub>3</sub>, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, Cl ou H (tableau 12),
- substitution par CH<sub>3</sub> en position 6 sur le noyau hétérocycle, mais variation de différents substituants en position 4 sur le noyau phényl (tableau 13).

Tableaux 11 - 12 - 13

Imidazo [1,2-a] pyridine-3-acétamide :  
relations structure-activité

Y	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	ECoG sleep induction relative potency
6-Cl	4-Cl	H	H	0
6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	H	+
6-Cl	4-Cl	H	CH <sub>3</sub>	++
6-Cl	4-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	++
6-CH <sub>3</sub>	4-Cl	H	CH <sub>3</sub>	++
6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	++
6-Cl	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++
6-Cl	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++
6-CH <sub>3</sub>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++
6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++++

Tableau 11

Y	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	ECoG sleep induction relative potency
H	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+
6-Cl	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++
6-CH <sub>3</sub>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++
7-CH <sub>3</sub>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0
8-CH <sub>3</sub>	4-Cl	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	0
H	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+
6-Cl	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++
6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++++
6-CH <sub>3</sub>	2-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+
6-CH <sub>3</sub>	3-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++
6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++++
6-CH <sub>3</sub>	3,4-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+

Tableau 12

Y	X	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	ECoG sleep induction relative potency
6-CH <sub>3</sub>	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++
6-CH <sub>3</sub>	4-Cl	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++
6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++++
6-CH <sub>3</sub>	4-OCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+++
6-CH <sub>3</sub>	4-NHCOCH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0
6-CH <sub>3</sub>	4-NO <sub>2</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++
6-CH <sub>3</sub>	4-SO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	++
6-CH <sub>3</sub>	4-CO <sub>2</sub> H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0
6-CH <sub>3</sub>	4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	+
6-CH <sub>3</sub>	4-CH <sub>2</sub> OH	CH <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub>	0

Tableau 13

## RESULTATS

### \* Tableau 11

Lorsqu'il s'agit d'une amine secondaire (peu encombrée), la substitution en 6 et en 4 par un méthyl ou un chlore entraîne le même potentiel sédatif.

Par contre, s'il s'agit d'une amine tertiaire, le produit est plus actif si la position 6 du noyau hétérocycle est substituée par un méthyl plutôt que par un chlore.

### \* Tableau 12

L'étude porte sur une amine tertiaire. On remarque qu'une substitution en 7 ou 8 sur l'hétérocycle produit un composé totalement inactif. Seule la substitution en 6 engendre un produit actif.

De plus, l'activité hypnotique est très dépendante de la position de la substitution sur le noyau phényl : la position ortho (en 2) n'est pas recommandée, méta (en 3) est possible ; la substitution en para (en 4) conduit à des effets sédatifs intenses.

### \* Tableau 13

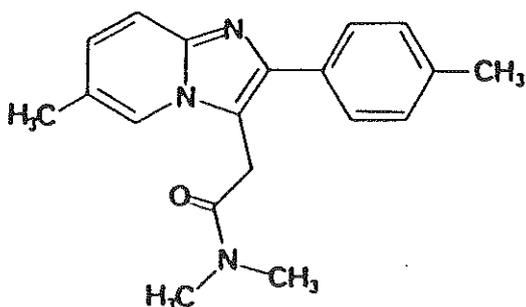
La nature du substituant positionné en 4 sur le noyau phényl paraît aussi très importante. La relative potentialité à induire le sommeil augmente avec les substituants électrodonneurs :  
acétylamino < chlore  $\approx$  méthoxy < méthyl.

Cette activité décroît lorsque la substitution se fait par des groupements électroattracteurs : nitro, méthylsulfonyl, carboxyl.

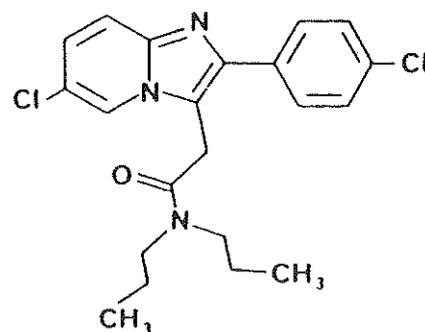
Enfin, l'activité sédatrice diminue quand il y a substitution par un groupement encombrant (tertiobutyl) ou par des fonctions hydrophiles.

Globalement, l'activité sédatrice sera optimale quand il y aura substitution par un méthyle en position 6 sur le noyau hétérocycle et en position 4 sur le noyau phényl, et lorsqu'il s'agira d'une amine tertiaire. Ce produit est le zolpidem (STILNOX<sup>®</sup>).

En ce qui concerne l'activité anxiolytique, la présence simultanée d'un chlore en 6 sur le noyau hétérocycle et en 4 sur le noyau phényl conduit à des composés possédant des propriétés anxiolytiques différenciées des effets sédatifs. Cette différenciation entre les effets sera favorisée par l'encombrement stérique des groupements propyles de la chaîne acétamide. Le produit obtenu est l'alpidem (ANANXYL<sup>®</sup>).



Structure du Zolpidem



Structure de l'alpidem

Figure 18

\* Activité intrinsèque (2)

La sélectivité commune de ces composés pour les récepteurs  $\omega_1$  leur confère en principe des actions plus spécifiques que celles des BZD et surtout moins d'effets indésirables.

Si les récepteurs cibles de ces composés sont identiques, leurs propriétés diffèrent très largement en raison de leur propre activité intrinsèque et de l'intensité d'affinité respective qu'ils ont pour ces récepteurs.

- le zolpidem agit comme un agoniste complet présentant une forte sélectivité pour les récepteurs  $\omega_1$ , vis à vis desquels il possède une très forte activité intrinsèque. Les récepteurs  $\omega_1$  étant associés à une action hypnotique et sédative, on a attribué au STILNOX<sup>®</sup>, une activité exclusivement hypnotique. Ce nouvel agent hypno-sélectif se distinguerait des BZD par l'absence de pharmaco-dépendance et de rebond d'insomnie à l'arrêt du traitement, par l'absence d'effet sur la structure du sommeil.
  
- l'alpidem est un agoniste partiel, à affinité modérée pour les récepteurs  $\omega_1$  et  $\omega_3$  et donc à activité intrinsèque faible, lui conférant des propriétés exclusivement anxiolytiques. C'est l'originalité pharmacologique de ce produit qui nous a conduit à lui consacrer un chapitre particulier.

**c - Autres ligands agonistes partiels  
des récepteurs benzodiazépiniques  
(45)**

L'étude de composés agonistes partiels agissant sur les récepteurs des BZD a permis la découverte de molécules dont le profil pharmacologique et les propriétés anxiolytiques laissent supposer une indication future dans certains troubles anxieux.

- le brétazenil (Ro 166028) a montré un effet thérapeutique dans le trouble anxiété généralisée et le trouble panique à des doses permettant d'avoir des effets secondaires sédatifs minimums. Il en est de même pour l'effet anticonvulsivant observé.

Il reste à confirmer chez l'Homme l'absence de tolérance, la moindre potentialisation des effets sédatifs engendrés par la prise d'alcool, démontrés chez les animaux.

- le FG 8205 est une imidazo-benzodiazépine à activité intrinsèque inférieure à celle des agonistes complets.

Chez le Rat, son activité anxiolytique est similaire en intensité à celle du diazépam (VALIUM®), avec une action sédatrice et myorelaxante inférieure.

- le dipavlon (RU 32698) et le RU 32514 sont des imidazo [1,2-a] pyrimidines, aussi efficaces que le chlordiazépoxyde (LIBRIUM®) dans certains modèles d'anxiété chez le Rat, avec peu ou pas d'action sédatrice ou d'effet sur les performances psychomotrices.

- l'abecarnil (ZK 112119) est une  $\beta$ -carboline à haute affinité pour les récepteurs benzodiazépiniques. Comme le brétazenil, il est efficace à dose plus faible que le diazépam dans des tests prédictifs d'une activité anxiolytique et dans certains modèles d'épilepsie, mais il est nettement moins efficace dans des tests mesurant la sédation ou la myorelaxation ; il potentialiserait moins que le diazépam la sédation induite par l'alcool.

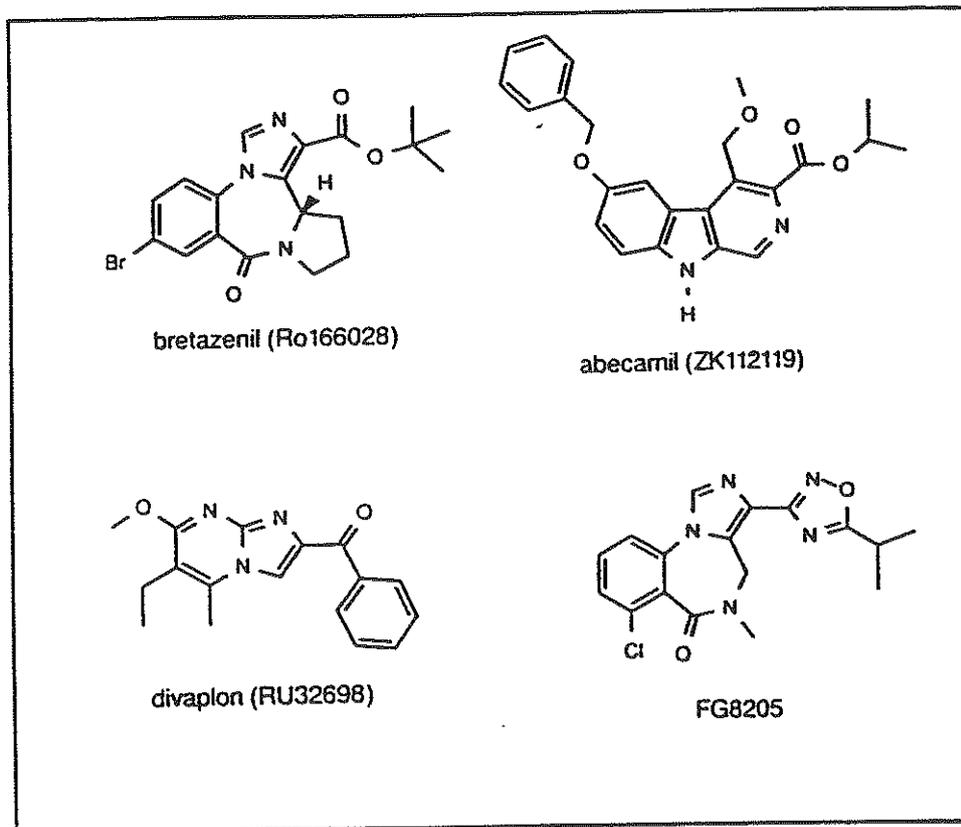


Figure 19

Structure chimique d'agonistes partiels  
des récepteurs benzodiazépiniques (45)

CHAPITRE IV :  
L'ALPIDEM,  
UNE IMIDAZOPYRIDINE  
ANXIOLYTIQUE

## I - DONNEES PHARMACEUTIQUES (2)

### 1 - PRINCIPE ACTIF

- Dénomination Commune Internationale (DCI) :  
alpidem.
  
- Dénomination chimique :  
6-chloro-2-(4-chlorophényl)-N,N-dipropylamidazo  
[1,2-a]pyridine-3-acétamide.
  
- Formule moléculaire : C<sub>21</sub> H<sub>23</sub> Cl<sub>2</sub> N<sub>3</sub> O
  
- Poids moléculaires : 404, 25.

### 2 - PRESENTATION

Il s'agit de comprimés pelliculés sécables, roses, en forme de batonnets gravés AX 50, dosés à 50 mg.

Ils sont présentés en tablettes alvéolaires thermoformées (blister), par boîtes de 30 comprimés.

Liste I ; durée de prescription limitée à 12 semaines.

### 3 - FORMULATION

- Principe actif : alpidem
  
- Excipient : lactulose  
cellulose microcristalline  
méthylhydroxypropylcellulose  
carboxyméthylamidon sodique

silice colloïdale anhydre  
stéarate de magnésium

- Colorants : dioxyde de titane (code E 171)  
oxyde de fer rouge (code E 172)

## II - PHARMACOCINETIQUE

### 1 - ABSORPTION, BIODISPONIBILITE (4) (12)

L'alpidem est rapidement absorbé après administration orale, avec un pic plasmatique obtenu en 2,1 heures en moyenne.

La biodisponibilité estimée est d'environ 35 % du fait de la présence d'un premier passage hépatique important.

La nourriture augmente la biodisponibilité de ce médicament, peu soluble, à 45 %.

### 2 - DISTRIBUTION ET LIAISON AUX PROTEINES (2) (12) (48)

L'alpidem possède un grand volume de distribution (8,7 l/kg) ; il est fortement lié aux protéines plasmatiques (99 %) et sa fraction libre est de 0,6 %. L'alpidem se lie à deux sortes de protéines plasmatiques, l'albumine et l' $\alpha_1$ AGP dans des proportions à peu près équivalentes, ce qui diminue le risque d'interaction médicamenteuse, et un effet de balance peut se produire si la concentration en protéines est altérée lors d'états pathologiques particuliers.

Sa distribution, après passage de la barrière hémato-encéphalique, est homogène, avec une forte pénétration au niveau du système nerveux central.

Il présente une cinétique linéaire dans l'intervalle des doses thérapeutiques de 25 à 200 mg, après administration unique et répétée.

### 3 - METABOLISME ET ELIMINATION (2) (12)

L'alpidem subit un métabolisme oxydatif important entraînant la formation de cinq métabolites (retrouvés au niveau urinaire) dont trois actifs (retrouvés au niveau plasmatique) avec un profil pharmacocinétique identique à celui de la molécule-mère.

Sa demi-vie d'élimination chez l'adulte jeune est en moyenne de 18 heures. L'excrétion est principalement biliaire.

Ce médicament n'est ni inducteur, ni inhibiteur des enzymes hépatiques.

### 4 - PARAMETRES CINETIQUES (4) (12) (48)

ANANXYL® (alpidem)		Tmax (h)	Cmax (ng/ml)	AUC (ng/ml <sup>-1</sup> . h)	1/2 vie (h)
Adulte (n = 130)		2,1 ± 0,2	53 ± 4	430 ± 35	18,1 ± 1
Sujet âgé (n = 12) dose unique (50 mg)		2,75 ± 0,37	70,2 ± 12,6	942 ± 106	22,4 ± 2,9
Insuffisant rénal dose unique (50 mg) (n = 18)	HD	2,2 ± 0,1	33 ± 5	485 ± 117	21,6 ± 3,3
	Non HD	2,1 ± 0,1	72 ± 16	931 ± 140	21,1 ± 2,7 (calculé sur 6 patients/12)
Insuffisant hépatique dose unique (50 mg) (n = 16)		6,6 ± 2,4	44 ± 11	570 ± 61	26 ± 3,4 (calculé sur 8 patients/16)

HD : hémodialysé

Non HD : non hémodialysé

Tableau 14  
Paramètres cinétiques de l'ANANXYL® (4)

Chez les patients insuffisants rénaux chroniques, la demi-vie et la concentration maximale sont augmentées, alors qu'aucun phénomène toxique dû à ce défaut d'élimination n'a été observé.

Chez les insuffisants hépatiques, le pic de concentration plasmatique est obtenu plus tardivement, les taux plasmatiques sont plus élevés et la demi-vie plus allongée, du fait probablement d'une réduction de la clairance.

La pharmacocinétique de l'alpidem chez le sujet âgé est caractérisée par un allongement de la demi-vie d'élimination, une concentration plasmatique augmentée (réduction de volume de distribution et

réduction de l'effet de premier passage) ; elle est environ deux fois plus élevée que chez le sujet jeune.

Chez les enfants (8 - 12 ans), l'alpidem est plus rapidement absorbé (1,8 heures) et éliminé ( $T_{1/2}$  = 14 heures environ).

Une adaptation de la posologie est donc nécessaire chez les sujets âgés et les insuffisants hépatiques et rénaux (dose quotidienne réduite et fractionnée).

Remarque : la cinétique linéaire, non saturable, sans signe d'accumulation de l'alpidem est importante puisque spécificité et sélectivité sont dose et concentration dépendantes, et peuvent disparaître dans le cas d'une accumulation par saturation cinétique, gênant l'impact de l'agent thérapeutique (48).

### III - PHARMACOLOGIE DE L'ALPIDEM

#### 1 - NOTION DE SELECTIVITE (2) (51)

La sélectivité de l'alpidem a pu être estimée par sa relative potentialité à déplacer les BZD de leur liaison à des tissus différemment enrichis en un sous-type de récepteurs.

L'alpidem déplace le diazépam et le flunitrazépam tritié de façon préférentielle dans les régions riches en récepteurs de type oméga 1 (cervelet) plutôt que dans les régions contenant les récepteurs de type oméga 2 (moelle épinière).

Outre cette sélectivité considérable pour le sous-type 1, l'alpidem possède une très forte affinité pour le site de reconnaissance oméga 3 principalement localisé dans les mitochondries, au niveau central et périphérique (reins, moelle épinière, plaquettes sanguines).

2 - ACTION AU NIVEAU DES RECEPTEURS OMEGA 1  
(2) (5) (51)

Les effets pharmacologiques de l'activation du site oméga 1 semblent s'exercer au niveau d'un complexe macromoléculaire composé d'un canal chlore, d'un site récepteur pour les barbituriques, d'un récepteur GABA<sub>A</sub> et d'un récepteur  $\omega$ 1 (51).

En l'absence de ligand (état de repos), le canal chlore est peu perméable.

La stimulation des récepteurs  $\omega$ 1 induit des changements conformationnels et potentialise l'effet du GABA sur la conduction ionique.

La nature de l'interaction avec les récepteurs oméga peut être évaluée par la mesure de la liaison du marqueur en présence et en absence de GABA.

L'activité agoniste des ligands des récepteurs oméga est caractérisée par une augmentation de leur liaison en présence de GABA, tandis que la liaison des antagonistes n'est pas modifiée. Ainsi, la potentialisation par le GABA de la liaison de l'alpidem et du diazépam est une preuve de leur activité intrinsèque.

Il existe, par ailleurs, des différences essentielles entre l'alpidem et le diazépam au niveau de leurs interactions allostériques avec les parties constituantes du complexe récepteur :

- \* la liaison de l'alpidem à son récepteur augmente celle du GABA. L'augmentation de liaison obtenue est néanmoins plus faible que celle qu'aurait provoqué un agoniste complet comme le diazépam. Ceci indique que l'alpidem agit comme un agoniste possédant une activité intrinsèque plus faible que celle du diazépam ; l'alpidem est donc un agoniste partiel dont l'interaction avec les  $R\omega 1$  conduit à une augmentation modérée de la transmission gabaergique (51).
  
- \* de plus, la fixation de l'alpidem sur son récepteur (contrairement au diazépam) n'est pas augmentée par les ions chlorures ou les barbiturates (interagissant avec un site spécifique du canal chlore). Ceci reflète également l'activité intrinsèque modérée de l'alpidem (5).
  
- \* en raison de ces différences d'activité intrinsèque, l'activation des  $R\omega 1$  produit des changements conformationnels différents, selon qu'elle est induite par l'un ou l'autre des composés : les modifications produites par l'alpidem prédominent au niveau du récepteur  $GABA_A$ , alors que l'activation par le diazépam affecte d'autres composants du complexe, tel que le récepteur aux barbituriques (figure n° 20) (51).

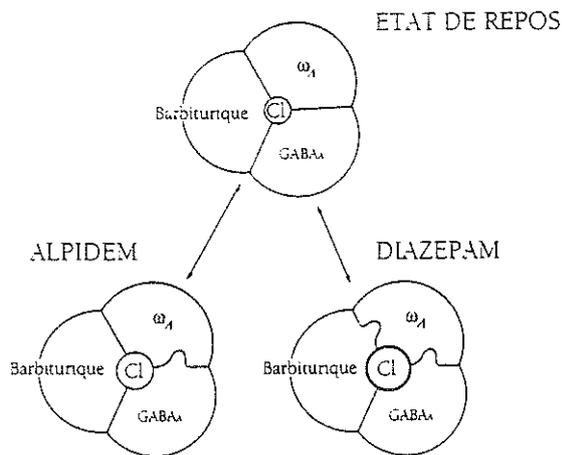


Figure 20

Modèle de fonctionnement du récepteur oméga 1 (51)

L'état d'activation du canal chlore (schématisé par son diamètre) peut dépendre de l'activité intrinsèque du ligand  $\omega_1$  sur les différents composants du complexe récepteur macromoléculaire.

### 3 - ACTION AU NIVEAU DES RECEPTEURS OMEGA 2 (2) (51)

Le profil de liaison aux récepteurs oméga montre que l'alpidem possède une affinité très faible pour le sous-type 2. Une telle liaison ne se produit d'ailleurs pas au niveau de la moelle épinière ou du cortex de Rat (51).

Cette absence de liaison aux récepteur oméga 2 pourrait être à l'origine de l'absence d'effet myorelaxant de l'alpidem, de l'absence de sensation de fatigue ou de baisse de l'activité psychomotrice.

4 - ACTION AU NIVEAU DES RECEPTEURS OMEGA 3  
(37) (49) (51)

L'alpidem, comparé à tous les autres produits, possède le maximum d'affinité pour les  $R\omega 3$  des tissus humains, y compris ceux du cerveau, celle-ci étant encore plus élevée dans le cerveau du Rat que dans celui de l'Homme.

L'affinité prononcée de l'alpidem pour les  $R\omega 3$  du cerveau humain est au moins 3 000 fois plus élevée que celle des BZD lorsqu'on l'apprécie par la méthode de déplacement compétitif de l'alpidem tritié, ce qui constitue une des différences majeures entre cette imidazopyridine et les benzodiazépines (51).

\* au niveau périphérique

Les  $R\omega 3$  sont essentiellement mitochondriaux, appelés récepteurs mitochondriaux des benzodiazépines (RMB). Très abondants dans les cellules productrices de stéroïdes (surrénaliennes ou testiculaires), leur stimulation par des ligands à forte affinité intrinsèque aurait pour conséquence une stimulation de la stéroïdogénèse.

Ainsi, l'alpidem, de tous les ligands testés, s'est révélé celui qui stimulait le plus fortement la synthèse des stéroïdes. Le mécanisme spécifique de cette action passe par la stimulation du transport du cholestérol vers les membranes mitochondriales internes au niveau desquelles la progestérone est synthétisée. Ce transport fait office d'étape limitante dans la stéroïdogénèse.

\* au niveau central

L'alpidem, ligand spécifique des RMB, stimule la synthèse de la prégnénolone (elle donnera de la progestérone sous l'action d'une déshydrogénase et d'une isomérase), synthèse effectuée par les mitochondries de certaines cellules gliales, très riches en RMB (ce qui n'est pas vrai pour le clonazépam, ligand spécifique des récepteurs GABA<sub>A</sub>) (49).

Par ailleurs, des études ont prouvé l'existence d'un site modulateur neurostéroïdien au sein du complexe récepteur macromoléculaire et l'aptitude de ces stéroïdes à moduler le complexe de manière spécifique (fonction de la région cérébrale et des combinaisons structurales du complexe récepteur) laisse prédire l'intérêt thérapeutique potentiel de ces neurostéroïdes comme anxiolytiques, anticonvulsivants et sédatifs (37).

**IV - PHARMACODYNAMIE**

**1 - EFFETS SUR L'ELECTROGENESE CORTICALE (4)**

L'alpidem présente un profil anxiolytique à l'électroencéphalogramme comparable au lorazépam. Son activité se caractérise par une augmentation de l'activité bêta et une diminution de l'activité alpha. Par contre, l'activité thêta et delta, qui traduisent l'effet sédatif, est plus marquée pour le lorazépam (TEMESTA<sup>®</sup>) que pour l'alpidem à des doses de 25 et 50 mg.

2 - EFFETS SUR LES PERFORMANCES PSYCHO-  
MOTRICES (2) (62)

L'administration en dose unique de 25 mg ou 50 mg d'alpidem n'a pas entraîné de modification des tests psychométriques subjectifs ou objectifs. En revanche, à la dose de 100 mg, une diminution significative des performances psychomotrices a été mise en évidence.

En comparaison, le lorazépam (TEMESTA<sup>®</sup>), à des doses thérapeutiques, a des effets plus marqués et plus prolongés sur les tests psychomoteurs ; le diazépam (VALIUM<sup>®</sup>), quelle que soit la dose, produit une sédation importante mesurée par le temps de réaction de choix.

3 - EFFETS SUR LA MEMOIRE (2) (76)

Des études ont comparé l'alpidem aux doses de 25, 50 et 100 mg au lorazépam (2 mg) et à un placebo.

Les résultats montrent que l'alpidem, contrairement au lorazépam, n'altérait pas la mémoire immédiate.

La mémoire différée ne serait pas modifiée par l'alpidem à la dose de 25 mg, elle le serait légèrement pour la dose de 50 mg. A la dose de 100 mg, on constate une altération des tests une heure après la prise de l'anxiolytique alors que le lorazépam a des effets négatifs jusqu'à la cinquième heure après la prise du médicament.

#### 4 - EFFETS SUR LE TONUS MUSCULAIRE (2)

L'absence de fixation de l'alpidem sur les récepteurs oméga 2 laissait prévoir une faible activité myorelaxante, propriété confirmée par une étude comparant l'alpidem (25 et 50 mg) au lorazépam (1 mg). Il n'y aurait pas, à l'électromyogramme, de diminution de la force musculaire après la prise d'alpidem (contrairement au lorazépam). De même, à l'électro-oculogramme, l'alpidem n'altérerait pas la latence de réaction oculaire à un signal lumineux.

#### 5 - EFFETS SUR L'ORGANISATION DU SOMMEIL (4)

L'ANANXYL<sup>®</sup>, même à dose élevée (250 mg), ne se modifierait ni l'induction, ni la durée totale, ni l'architecture globale du sommeil. La plupart des BZD, au contraire, diminuent les durées respectives du sommeil paradoxal et du sommeil lent profond, augmentent celle du sommeil physiologique normal.

#### 6 - CAS PARTICULIER DU SUJET AGE (2) (4)

Une étude destinée à évaluer les fonctions supérieures telles que l'attention, la vigilance, la mémoire immédiate et la coordination psychomotrice comparait l'alpidem (25, 50 et 100 mg) au lorazépam (2 mg) et à un placebo.

Il semblerait que la dose de 50 mg d'alpidem corresponde au seuil en dessous duquel aucune modification du profil pharmacodynamique ne peut être mis en évidence par rapport au placebo.

Par contre, une dose supérieure entraîne, une heure après la prise, une diminution de l'état d'éveil et de vigilance.

Le lorazépam a produit un effet plus important que l'alpidem à toutes les doses, dès la première heure, et jusqu'à la huitième heure suivant l'administration.

#### V - EFFICACITE THERAPEUTIQUE ET TOLERANCE

L'activité thérapeutique d'ANANXYL<sup>®</sup> a été testée au cours d'une série d'études menées chez plus de 1 500 patients souffrant d'anxiété chronique ou situationnelle, selon les critères du DSM-III.

L'action anxiolytique de l'alpidem a été évaluée contre placebo ou contre des produits de référence type benzodiazépiniques (diazépam, lorazépam, clorazépate dipotassique) et non benzodiazépinique (buspirone).

La tolérance de l'alpidem a été évaluée en double aveugle lors d'essais à long terme sur 200 patients pendant 6 mois et 100 patients sur 1 an.

La posologie administrée était de 75 mg/jour chez les patients âgés et de 300 mg/jour chez les psychotiques.

La durée de traitement varie dans l'ensemble des cas, de 2 semaines à 12 mois.

1 - ETUDE CHEZ L'ADULTE JEUNE

a - Etude versus placebo (4) (60)

L'activité thérapeutique de l'alpidem sur différents types d'anxiété a été évaluée au cours de plusieurs études contre placebo, portant sur un nombre important de patients (plus de 600).

D'après l'analyse globale des résultats obtenus, l'effet anxiolytique est devenu évident rapidement, 2 heures après la prise orale dans l'anxiété situationnelle, après 3 à 5 jours de traitement dans l'anxiété généralisée.

Son intensité était significativement supérieure à celle du placebo et il ne semblait pas s'accompagner de sédation ou de déficit dans les tests de performance.

Notons, cependant, que si plus de 50 % des patients traités par l'alpidem ont été considérés comme répondeurs, 30 % soit un tiers des sujets se sont trouvés satisfaits du placebo.

b - Etude versus BZD (2) (60) (65)

L'activité anxiolytique de l'alpidem a été comparée à celle des 3 anxiolytiques benzodiazépiniques de référence : le diazépam (VALIUM®) (10 mg/jour), le lorazépam (TEMESTA®) (3 à 6 mg/jour) et le clorazépate dipotassique (TRANXENE®) (30 mg/jour). La posologie de l'alpidem se situait entre 100 et 300 mg/jour.

Les tests ont été effectués en double aveugle sur une période de 3 semaines.

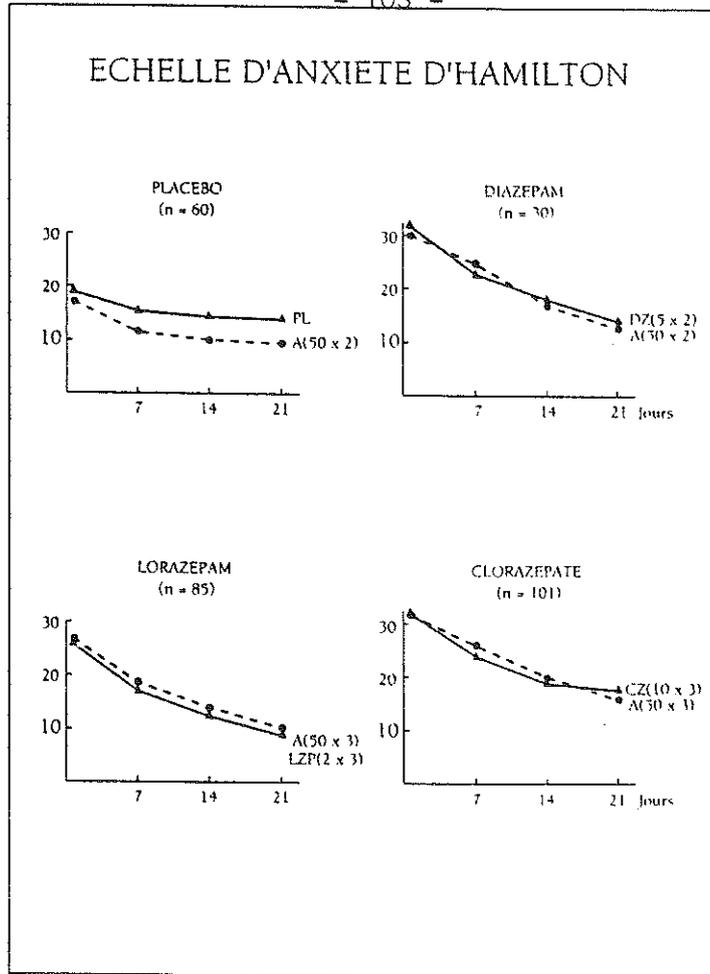
L'analyse des scores moyens à la HAM-A montre une efficacité d'ANANXYL® comparable en précocité et en intensité d'action à celle des BZD de référence lors du traitement de patients souffrant d'anxiété généralisée et de troubles de l'adaptation avec anxiété. En revanche, la tolérance est apparue supérieure à celle des BZD.

L'incidence de certains effets secondaires, tels que la fatigue musculaire, l'asthénie et l'humeur dépressive, fût plus faible dans le groupe alpidem ; l'intensité des effets type "sédation" fût moindre sous alpidem avec pourtant une fréquence d'apparition équivalente dans tous les groupes.

	ANANXYL®	clorazépate BZD diazépam lorazépam
Nombre de patients	105	111
Somnolence, sédation	17 (16,2 %)	15 (13,5 %)
Asthénie, fatigue	6 (5,7 %)	13 (11,7 %)
Céphalées	2 (1,9 %)	2 (1,8 %)
Nausées	1 (1 %)	2 (1,8 %)

Tableau 15

Effets indésirables apparus lors de traitements  
par ANANXYL® et par les BZD de référence (2)



Effets thérapeutiques de l'alpidem chez des patients souffrant d'anxiété chronique. Scores obtenus à l'échelle d'anxiété d'Hamilton au cours d'études comparatives contre placebo (Bassi et coll., 1989), diazepam (Pancheri et coll., 1989) et chlorazepate (Guibert et coll., 1987).

Tableau 16 (60)

**c - Etude versus buspirone (2) (20)**  
(76)

Un test a été effectué sur 76 patients souffrant d'anxiété généralisée suivant les critères du DSM-III. Le traitement fût de 3 semaines à des posologies de 100 à 150 mg/jour pour l'alpidem et de 20 à 30 mg/jour pour la buspirone (BUSPAR®).

L'amélioration du score à la HAM-A fût plus rapide et plus marquée sous alpidem que sous buspirone ; mais à moyen terme (après 3 semaines de traitement), l'efficacité thérapeutique des deux anxiolytiques n'apparaît pas significativement différente.

Cette efficacité tardive de la buspirone pourrait représenter un désavantage dans le traitement de certaines formes d'anxiété comme les troubles obsessionnel-compulsifs ou l'anxiété que l'on rencontre dans certains états dépressifs.

Dans cette étude, l'alpidem parut mieux toléré que la buspirone ; les effets secondaires rapportés étaient de type aspécifique : somnolence (surtout pour l'ANANXYL<sup>®</sup>), vertiges et céphalées (surtout pour BUSPAR<sup>®</sup>). Les sorties d'essai ont été significativement plus nombreuses sous buspirone que dans le groupe alpidem.

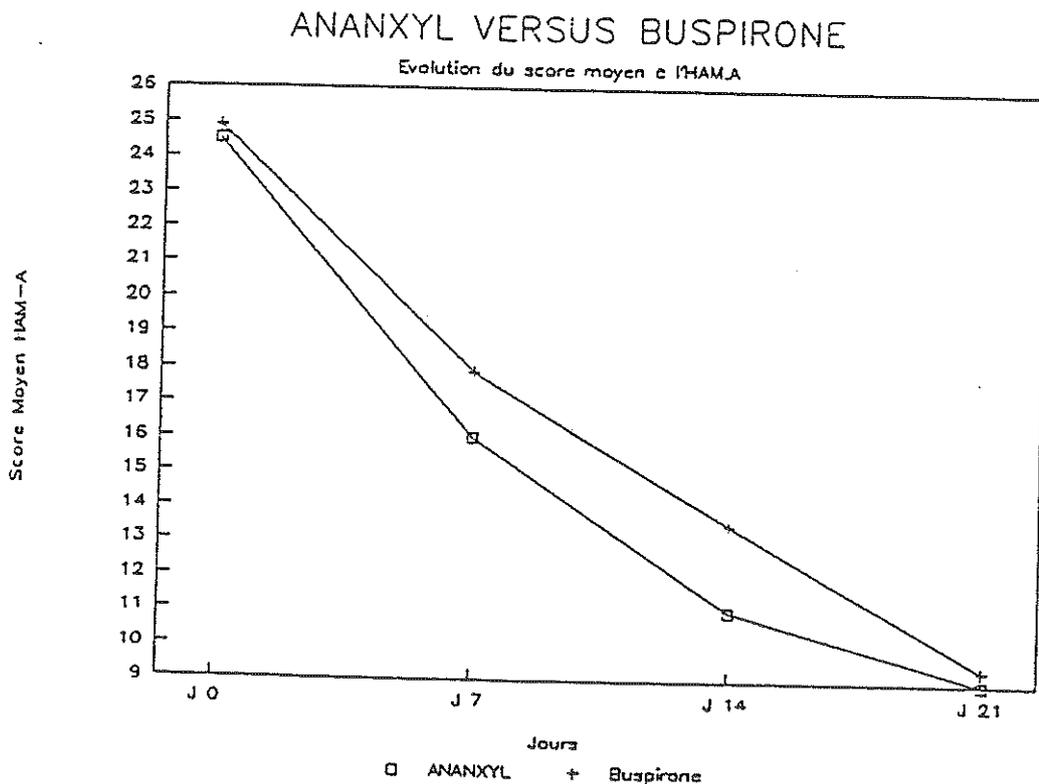


Tableau 17

Evolution du score moyen à l'HAMA lors de  
traitements par l'alpidem ou par la buspirone (2)

	ANANXYL®	BUSPIRONE
Nombre de patients exposés	37	39
Nombre de patients avec au moins un effet indésirable	16 (43 %)	25 (64 %)
Somnolence	7 (19 %)	5 (13 %)
Asthénie	2 (5 %)	1 (3 %)
Vertige	3 (8 %)	6 (15 %)
Céphalées	1 (3 %)	4 (10 %)
Nombre de patients sortis d'essais pour intolérance	2 (5 %)	7 (18 %)

Tableau 18

Effets indésirables apparus lors de traitements par l'ANANXYL® ou par la buspirone (2)

De plus, l'efficacité de l'alpidem n'est pas diminuée par la prise antérieure de BZD, laissant prévoir une utilisation possible de ce dernier dans le traitement des syndromes de sevrage aux BZD.

La buspirone ne réussit pas à calmer les signes physiques et psychiques de sevrage, son efficacité anxiolytique ne peut s'exprimer qu'une fois la période de sevrage passée (20).

**d - Etude à long terme (6 à 12 mois)**

(2) (4) (23) (76)

Cette étude a été faite en ouvert sur 346 patients au départ, seuls 214 personnes furent traitées au moins 6 mois et 101 pendant 1 an. La principale raison de sortie d'essais fût la guérison.

La posologie initiale de 75 mg/jour pouvait être augmentée jusqu'à 300 mg/jour.

L'analyse du score à la HAM-A montre dès le premier contrôle (fin de la deuxième semaine) une amélioration significative, il passe à plus de 70 % à la fin du 4ème mois, à 95 % au douzième mois. Cette amélioration concerne à la fois l'anxiété psychique et somatique. La posologie initiale de 75 mg/jour fût portée à 138 mg/jour en moyenne, pour diminuer progressivement jusqu'au 12ème mois (102 mg/jour).

Il semble donc que l'activité de l'alpidem persiste tout au long du traitement sans tendance à l'augmentation des doses, témoin de l'absence de tolérance.

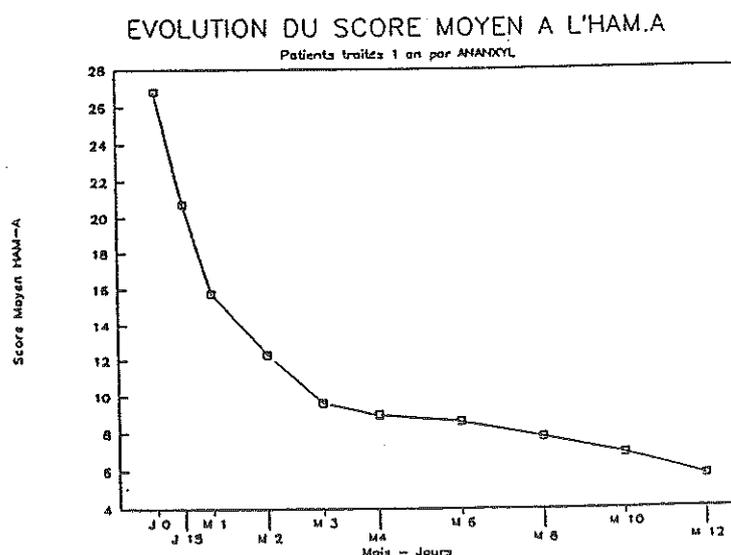


Tableau 19

Evolution du score moyen à l'HAM-A chez des patients traités par l'alpidem pendant 1 an (2).

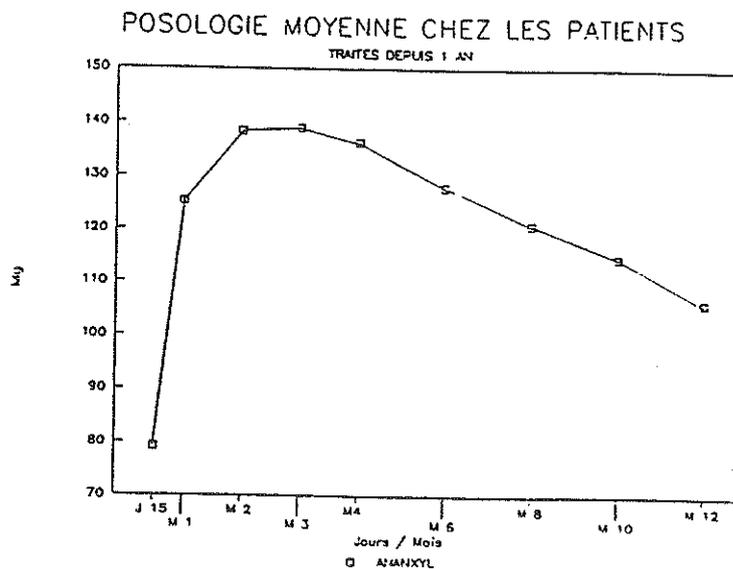


Tableau 20

Posologie moyenne chez des patients traités  
depuis 1 an par alpidem (2)

La tolérance au long cours est plutôt bonne puisque le pourcentage de sorties d'essais en relation avec le produit est de 9,7.

A noter l'apparition de nausées et gastralgies (4 %) et une sècheresse buccale (2 %). L'incidence des effets secondaires type sédation semble faible et la durée du traitement n'influerait pas la nature et la fréquence de ces effets.

La tolérance cardio-vasculaire est bonne ; seul un cas d'hypotension orthostatique avec syncope a été rapporté.

Sur le plan biologique, une augmentation du taux des transaminases est apparue chez trois patients entre le sixième et le huitième mois, réversible en fin d'essai, à l'arrêt du traitement.

Comme pour tout psychotrope, de rares phénomènes paradoxaux sont possibles (insomnie, irritabilité), de même qu'une accentuation de la dépression centrale (confusion, troubles de l'équilibre...).

*6 A 12 MOIS DE TRAITEMENT (75 à 300 mg/j)*

Nombre de patients inclus	346
Pourcentage de patients sortis d'essais pour intolérance	10,7 %
Pourcentage de patients ayant présenté au moins un effet indésirable	25,2 %
Nausées	4 %
Somnolence	4 %
Gastralgies	3,8 %
Vertiges	2,6 %

Tableau 21

Effets indésirables apparus pendant 6 à 12 mois de traitement par l'alpidem (4)

2 - ETUDE CHEZ LE PATIENT AGE (2) (61)

L'anxiété, et particulièrement l'anxiété généralisée, est un trouble fréquent chez les personnes âgées.

Ces personnes présentent des caractéristiques pharmacologiques particulières : la diminution des clairances rénale et hépatique, de même que l'hypoalbuminémie, majorent le risque d'accumulation et de surdosage des médicaments. Aussi, une diminution de la posologie s'avère nécessaire afin d'obtenir des taux plasmatiques identiques à ceux retrouvés chez l'adulte jeune. Ceci est particulièrement vrai pour les psychotropes car la sensibilité de certains récepteurs centraux augmente avec l'âge.

Cinq études, correspondant à 340 patients âgés présentant des manifestations anxieuses diverses et traités par des doses d'alpidem allant de 75 à 150 mg/jour pendant 2 semaines à 6 mois, ont montré :

- une efficacité anxiolytique de l'alpidem précoce et durable chez 70 % des sujets traités sans augmentation de la posologie journalière moyenne,
- un respect de la mémoire et des fonctions psychomotrices. Il n'y a pas de modification significative des tests d'attention et de coordination motrice après 3 semaines de traitement. Seule une étude (étude NICAISE) a révélé des effets indésirables tels que des troubles de l'équilibre et de la marche, une somnolence diurne, un ralentissement psychomoteur. Cette dépression de l'activité centrale apparaît néanmoins dans des proportions plus faibles que pour les anxiolytiques de référence.
- aucun phénomène de rebond d'anxiété ou de syndrome de sevrage n'a été observé à l'arrêt d'un traitement de 6 mois.

Dans ce contexte, l'alpidem apparaît comme une thérapeutique bien adaptée au traitement de l'anxiété des sujets âgés.

EVOLUTION DU SCORE MOYEN A L'HAM.A

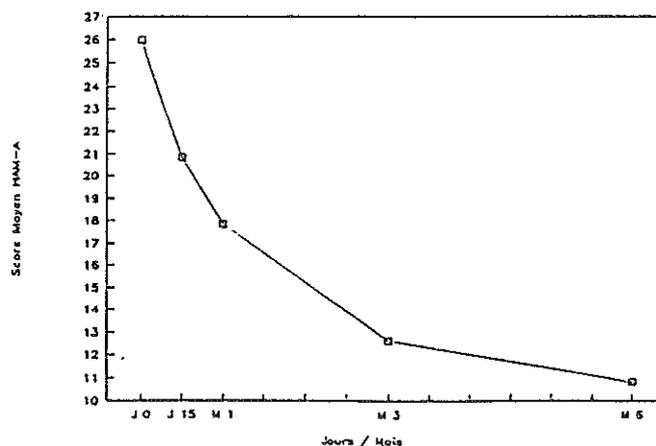


Tableau 22

Evolution du score moyen à l'HAM-A chez des patients âgés traités pendant 6 mois par alpidem (2)

EFFETS INDESIRABLES SURVENUS AVEC UNE FREQUENCE SUPERIEURE A 3 %

Nombre de patients	83	
Somnolence	6	(7,2 %)
Eruption cutanée	6	(7,2 %)
Perte de poids	5	(6,0 %)
Dyspepsie	3	(3,6 %)
Nausées	3	(3,6 %)

• Remarques :

*Concernant les éruptions cutanées l'hypothèse d'une cause extérieure à l'essai thérapeutique et spécifique du centre considéré, a été évoquée (toutes les éruptions étant survenues la même quinzaine, dans le même centre) mais n'a pas été confirmée.*

Tableau 23

Effets indésirables survenus avec une fréquence supérieure à 3 % chez des patients âgés traités pendant 6 mois par l'alpidem (2).

3 - ETUDE CHEZ LE PATIENT PSYCHOTIQUE (2)  
(60)

Les tranquillisants sont parfois employés, en association avec le traitement neuroleptique, dans le traitement des troubles anxieux de patients psychotiques.

Une étude en double aveugle portant sur 66 patients schizophrènes a mis en évidence l'effet d'un traitement par alpidem fortes doses (200 à 400 mg/jour) sur une durée de 3 semaines. Une amélioration a été constatée chez plus de 90 % des sujets dans le groupe alpidem contre seulement environ 10 % dans le groupe placebo.

Et contrairement à ce que laissaient présager de fortes doses d'alpidem, il semblerait qu'aucun phénomène de sédation n'ait été signalé.

4 - EFFET DE L'INTERRUPTION DU TRAITEMENT  
(2) (34) (35) (76)

Par son mode d'action agoniste partiel sur les récepteurs oméga, l'alpidem ne sature pas les complexes gabaergiques, ce qui pourrait expliquer l'absence d'effet rebond et la moindre incidence des symptômes de sevrage.

Ce phénomène de sevrage a été plus spécifiquement étudié lors d'études comparatives alpidem/BZD. La durée des traitements était de 6 semaines, suivie de 2 semaines de placebo.

- une première étude comparait alpidem (150 mg/jour) à l'alprazolam (1,5 mg/jour). Des signes de sevrage

ge, évalués au moyen de l'échelle de sevrage d'ASHTON, ont été retrouvés chez 18 % des sujets sous alpidem et 48 % des sujets sous alprazolam.

- une autre étude comparait l'alpidem à la dose thérapeutique de 100 à 150 mg/jour, au lorazépam 5 à 7,5 mg/jour ce qui est supérieur à la dose thérapeutique moyenne qui est de 2 à 4 mg/jour. Selon les critères choisis, un syndrome de sevrage a été retrouvé chez 11 % des patients traités par l'alpidem contre 60 % des patients sous lorazépam, ce qui doit être relativisé par l'importance des doses.

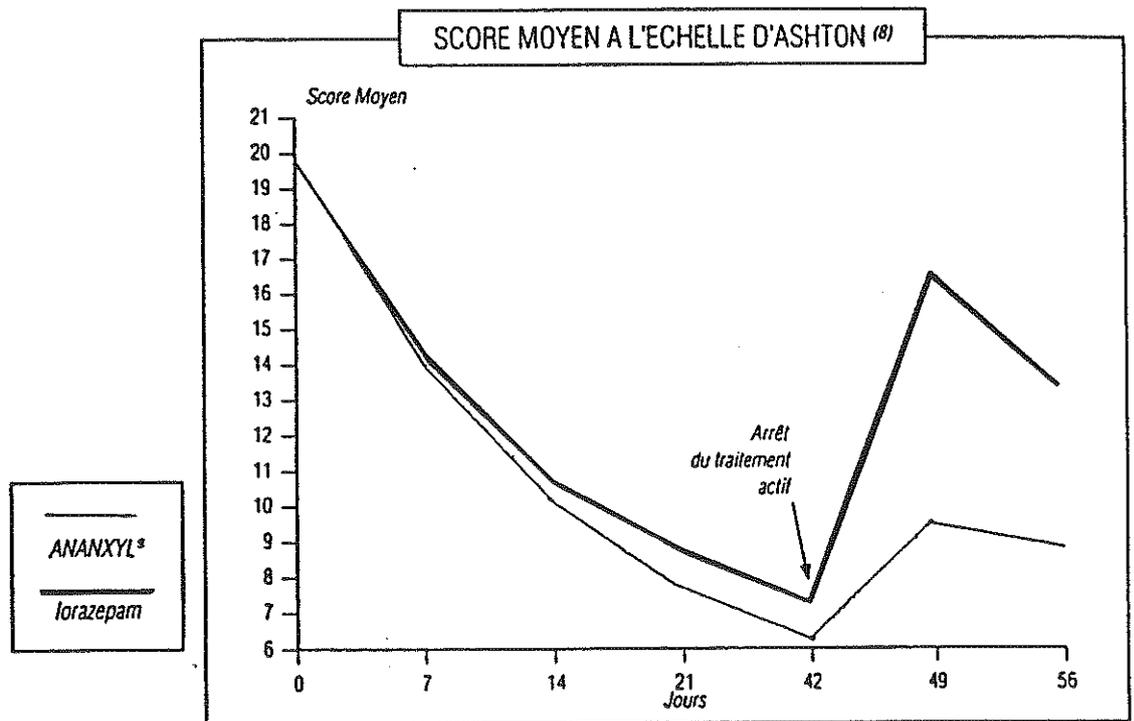


Tableau 24

Score moyen à l'échelle d'ASHTON obtenu à l'arrêt des traitements par l'alpidem et par le lorazépam (2)

Dans tous les cas, les signes de sevrage furent de moindre intensité dans les groupes alpidem et les effets indésirables furent aspécifiques (nausées, céphalées...), contrairement à ceux observés avec les BZD (paresthésies, tremblements...).

## VI - MODALITES D'UTILISATION (4) (26)

### 1 - INDICATIONS

- L'anxiété réactionnelle, notamment les troubles de l'adaptation avec anxiété et l'anxiété post-traumatique.
- Traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses (hystérie, phobie).
- Anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse.
- Anxiété généralisée.

### 2 - CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce principe actif,
- Enfant de moins de 15 ans, en raison de données insuffisantes,
- Grossesse, en l'absence de données spécifiques (un passage transplacentaire a été observé chez l'animal, bien qu'il n'ait pas été rapporté d'effet tératogène),
- Allaitement (absence de données sur le passage dans le lait maternel).

### 3 - PRECAUTIONS D'EMPLOI

- L'absorption concomittante de boissons alcoolisées est formellement déconseillée pendant la durée du traitement, bien que l'alpidem ne potentialise pas les effets de l'alcool.
- Seul, l'alpidem ne constitue pas le traitement de l'état dépressif. Il agit sur la composante anxieuse de la dépression et peut éventuellement en masquer les signes.
- Sujet âgé, insuffisant rénal, insuffisant hépatique : adapter la posologie.
- Les études de pharmacologie animale et clinique n'ont pas démontré d'effet sur les centres respiratoires. Néanmoins, l'utilisation de l'alpidem chez l'insuffisant respiratoire sévère doit être prudente.
- L'association aux benzodiazépines est inutile et pourrait accroître le risque de pharmacodépendance.
- L'attention est attirée chez les conducteurs de véhicules ou de machines sur un éventuel risque de somnolence attaché à l'emploi de ce médicament.

### 4 - INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

- Sur le plan cinétique, aucune interaction croisée n'a été observée entre l'alpidem et l'alcool, l'imipramine, la warfarine.

- La coadministration de cimétidine ou d'hydroxydes d'aluminium et de magnésium provoque un retard dans l'absorption de l'alpidem avec une diminution de ses concentrations plasmatiques maximales, sans pour autant modifier les effets pharmacologiques du produit.
- Lors d'un traitement digitalique par digoxine, l'alpidem peut entraîner une augmentation de la concentration maximale de digoxine (lorsque cette augmentation fût constatée chez certains des 8 volontaires sains à l'étude, elle était modérée, sans effet clinique). Une diminution des doses de digoxine n'est généralement pas nécessaire, mais il est conseillé de contrôler l'électrocardiogramme.
- L'alpidem peut majorer la dépression centrale engendrée par la prise de médicaments dépresseurs du système nerveux central (dérivés morphiniques (analgésiques et antitussifs), barbituriques, certains antidépresseurs antihistaminiques H1 sédatifs, benzodiazépines, neuroleptiques, clonidine et apparentés).

#### 5 - MISES EN GARDE

- Bien que des études expérimentales et cliniques suggèrent un potentiel de dépendance significativement plus faible que celui des benzodiazépines, un traitement par l'alpidem pourrait entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique, avec pour facteurs favorisants classiques : durée du traitement, dose, association à d'autres médicaments (psychotropes) ou à l'alcool, antécédents d'autres dépendances médi-

camenteuses ou non. Aussi la durée du traitement ne devrait pas dépasser 4 à 12 semaines et son arrêt devrait être progressif.

- On ne peut pas exclure la survenue d'amnésie antérograde liée à la dose, même si les études cliniques effectuées à doses thérapeutiques n'ont pas montré d'altération des processus cognitifs.

#### 6 - EFFETS INDESIRABLES (4) (22) (26)

- Aux doses préconisées chez le malade anxieux, l'alpidem est en général bien toléré.
- Les effets secondaires apparus en début de traitement disparaissent spontanément ou après réduction de la posologie.  
En rapport avec la dose et la sensibilité individuelle du patient, ont été rapportés : somnolence, vertiges, céphalées, fatigue et troubles digestifs mineurs.  
De manière exceptionnelle ont été signalés : troubles de l'équilibre, confusion.  
Les réactions paradoxales sont très rares : cauchemars, insomnie.

Effets secondaires	Tranche d'âge	
	(34 - 64 ans) (%)	(65 - 94 ans) (%)
Somnolence	5,2	5,7
Asthénie, fatigue	1,7	4,1
Troubles de l'équilibre	0,6	3,3
Vertiges	3,5	1,6
Confusion	0,6	2,4
Ralentissement psychomoteur	-	1,6
Céphalées - migraines	1,8	0,2
Nausées	4,0	1,5
Dyspepsie - flatulence	1,7	2,4
Cauchemars	0,3	0,8
Anxiété paradoxale	0,6	0,8

Effets secondaires les plus fréquents de l'alpidem chez des patients adultes de deux tranches d'âge.

Tableau 25 (4)

- A l'arrêt du traitement, des effets mineurs ont pu être observés (céphalées, insomnie légère, anxiété, palpitations, dyspepsie).
- On ne peut pas exclure en cas d'usage prolongé (en particulier à posologie élevée) la survenue d'état de dépendance, un effet amnésiant, lié à la dose, est possible.

#### 7 - POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

- La durée du traitement doit être aussi brève que possible et ne devrait pas dépasser 4 à 12 semaines, y compris la période de diminution éventuelle de la posologie.

- La posologie doit être adaptée individuellement :

. chez l'adulte de moins de 65 ans :

commencer par 75 mg/jour (soit  $\frac{1}{2}$  comprimé 3 fois par jour) ou 100 mg/jour (soit 1 comprimé 2 fois par jour).

En fonction de la réponse, la posologie peut être augmentée à 150 mg/jour (soit 1 comprimé 3 fois par jour) sans dépasser 200 mg/jour (4 comprimés par jour).

. chez le sujet de plus de 65 ans, ou chez le sujet insuffisant rénal ou hépatique :

commencer par 50 mg/jour (soit  $\frac{1}{2}$  comprimé 2 fois par jour). La posologie peut être ajustée en fonction de la réponse thérapeutique, mais sans dépasser 150 mg/jour (soit 3 comprimés par jour).

- Modalités d'arrêt du traitement : après une utilisation prolongée, une éventuelle difficulté d'arrêt est possible. Il convient alors de prévoir un arrêt progressif du traitement.

- En cas de surdosage, transfert en milieu spécialisé pour surveillance des paramètres cardio-respiratoires et, si nécessaire, lavage gastrique.

VII - NUANCES SUR UN TABLEAU IDYLLIQUE

(2) (3) (9) (26)

Certains rapports sur les imidazopyridines et l'alpidem en particulier, amènent à nuancer le tableau idyllique qui semble se dégager des présentations.

- D'une part, les effets indésirables ne semblent pas toujours aussi négligeables qu'on le proclame.

Ainsi, l'étude au long cours laisse paraître une proportion de 25 % de patients présentant au moins un effet secondaire (nausées, gastralgies, somnolence, sècheresse buccale), et 9,5 % durent arrêter le traitement pour intolérance.

Lors des études comparatives alpidem/BZD, somnolence, céphalées et nausées ont, dans les deux groupes, des fréquences d'apparition très voisines, même si la sensation d'asthénie est moins souvent fréquente sous alpidem.

On a reproché aussi la durée trop courte (4 - 6 semaines) des essais versus BZD recherchant l'existence éventuelle d'un syndrome de sevrage à l'arrêt brutal du traitement, ce qui met en doute la moindre potentialité d'induction de tels signes par l'alpidem.

Les données actuellement disponibles feraient état d'un potentiel de pharmacodépendance plus faible pour l'alpidem que pour les benzodiazépines, sans pouvoir exclure totalement l'existence d'un tel phénomène.

Les perturbations biologiques observées, telles que l'augmentation des transaminases, auraient peut-être mérité une plus grande notification.

- D'autre part, certains tests n'auraient pas amené de résultats concluants. C'est le cas d'une étude alpidem versus diazépam qui n'aurait révélé aucun élément réellement en faveur de l'alpidem.

Une autre étude comparant l'alpidem et le lorazépam a donné des résultats difficilement estimables dans la mesure où les doses de BZD administrées étaient supérieures aux doses thérapeutiques.

Enfin, certains auteurs ont attribué une valeur non prédictive aux tests effectués pour évaluer les effets délétères des imidazopyridines sur la mémoire et l'existence éventuelle d'une amnésie antérograde induite par le médicament ne semble pas avoir été recherchée.

- Les effets de l'alpidem sur le déroulement d'une grossesse sont inconnus.
- Notons aussi que les indications dans lesquelles l'alpidem pourrait remplacer avantageusement les benzodiazépines gagneraient à être mieux précisées : dans l'anxiété aiguë réactionnelle, son efficacité serait limitée à certaines manifestations, dans l'anxiété généralisée, des auteurs critiques ne lui confèrent qu'un effet modéré avec un maintien au long cours incertain.

C O N C L U S I O N

L'alpidem apparaît comme le représentant d'une nouvelle classe d'anxiolytiques chimiquement différente des benzodiazépines.

Son délai d'action et son efficacité sont comparables à ceux des anxiolytiques de référence (lorazépam, clorazépate, diazépam, alprazolam) et seraient supérieurs à ceux de la buspirone.

Aux doses thérapeutiques, comprises entre 75 et 150 mg par jour, l'effet anxiolytique ne s'accompagne pas d'effets secondaires gênants tels qu'une sédation excessive ou une myorelaxation, témoin de la sélectivité de l'alpidem pour les récepteurs oméga 1 et de sa faible affinité pour les récepteurs oméga 2.

Chez le sujet âgé, l'alpidem serait particulièrement bien adapté avec un impact minime sur les fonctions psychomotrices et cognitives ainsi que sur la mémoire, la force musculaire, l'organisation du sommeil.

Très importante est l'absence de tachyphylaxie ou de phénomène d'épuisement, l'effet anxiolytique se maintient dans le temps sans nécessité d'augmenter les doses.

De plus, les manifestations de sevrage observées à l'arrêt du traitement, comparativement aux benzodiazépines, sont moins fréquentes et de moindre intensité, probablement du fait de la sélectivité pour les récepteurs oméga 1 ou de l'action agoniste partielle sur ces récepteurs.

Si les imidazopyridines semblent présenter certains avantages par rapport aux produits de référence, la place exacte qu'elles prendront dans la thérapeutique se clarifiera avec les études à plus long terme.

L'alpidem se doit d'ailleurs d'être considéré comme un médicament insuffisamment connu, dont les effets indésirables peuvent être jusqu'ici mal appréciés. Ces réserves faites, il mérite d'ores et déjà d'être pris en compte, signant un grand progrès dans la compréhension neurobiochimique des phénomènes anxieux, et plus généralement dans la finesse d'ajustement du cerveau en réponse aux psychotropes.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALLAIN H., DECOMBE R..  
Traitements de l'anxiété : le rapport bénéfice/  
risque.  
Neurologie-Psychiatrie, Avril 1991, 6, 4,  
210 - 218.
- 2 - ANANXYL<sup>®</sup> - alpidem.  
Dossier technique.  
Laboratoires SYNTHELABO - FRANCE, 1991, 149 p..
- 3 - ANANXYL<sup>®</sup> .  
Revue Prescrire, Novembre 1991, 11, 112,  
519 - 520.
- 4 - ANANXYL<sup>®</sup> .  
Laboratoires SYNTHELABO - FRANCE, Sept. 1991,  
60 p..
- 5 - ARBILLA S., BENAVIDES J., SCATTON B., TAN S.,  
LANGER S.Z..  
Récepteurs impliqués dans le mécanisme d'action  
de l'alpidem, in : Imidazopyridines in anxiety  
disorders : a novel experimental an therapeutic  
approach.  
PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.
- 6 - ARBILLA S., SCATTON B., ZIVKOVIC B., LANGER S.Z..  
Proposal for an "omega modulatory site" nomen-  
clature to replace the benzodiazepine receptor  
denomination.  
European Neuropsychopharmacology, 1991, 1, 3,  
282 - 285.
- 7 - BACON E., VIENNOT F..  
La chimie de l'anxiété.  
La Recherche, 1991, 238, 22, 1424 - 1431.

- 8 - BARTHELEMY J..  
Les carbamates.  
Lyon Pharmaceutique, 1986, 37, 5, 249 - 263.
- 9 - BAUD P..  
Une nouvelle classe d'hypnotiques et d'anxiolytiques. Les imidazopyridines (IZP).  
Symposium, FLORENCE, 9 - 14 Juin 1991.  
Médecine et Hygiène, 49, 1894, 1929 - 1930.
- 10 - BENGUIGUI M..  
Le rôle du pharmacien face au sujet anxieux.  
Thèse de pharmacie, Université de PARIS V, 1991.
- 11 - BESANCON G..  
Inhibition anxieuse.  
La Revue du Praticien, 1987, 37, 46, 2812 - 2813.
- 12 - BIANCHETTI G., DUBRUC C., THENOT J.P., ASCALONE V.  
Profil pharmacocinétique de l'alpidem. Effet de l'âge et des conditions pathologiques, in :  
Symposium International : Imidazopyridines in anxiety disorders : a novel experimental and therapeutic approach.  
PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.
- 13 - BISSERBE J.C..  
Nouveaux anxiolytiques.  
Actualités Médicales Internationales. Psychiatrie,  
Sept. 1991, 8, 99 - 104.
- 14 - BISSERBE J.C..  
Evaluation qualitative et quantitative de l'anxiété. Comment et pourquoi.  
Gazette Médicale, 1992, 99, 8, 31 - 38.

- 15 - BOULANGER J.M., PELLET V., ZARIFIAN E..  
Benzodiazépines dans le traitement de  
l'anxiété.  
La Presse Médicale, 1991, 20, 30, 1437 - 1442.
- 16 - BOULANGER J.P., UHDE T.W..  
Aspects biochimiques de l'anxiété.  
Semaine des Hôpitaux de Paris, 1982, 58, 44,  
2573 - 2579.
- 17 - BOURIN M..  
Les benzodiazépines.  
Edition Ellipses, 1989, 18 - 30.
- 18 - BOUBARD M.P., PUECH A.J..  
Thérapeutique de l'anxiété, anxiolyse et/ou  
sédation ?.  
Annales de Psychiatrie, 1987, 2, 2, 222 - 227.
- 19 - BROWN C.S., RAKEL R.E., WELLS B.G., DOWNS J.M.,  
AKISKAL H.S..  
Mise à jour pratique sur les troubles liés à  
l'anxiété et leur traitement pharmacologique.  
Journal of the American Medical Association,  
Suppl. Neuropsychiatry, Nov. 1991, 16, 235,  
17 - 37.
- 20 - BUSPAR<sup>®</sup>.  
Laboratoires BRISTOL, Mars 1988, 80 p..
- 21 - BUXERAUD J..  
Cours de chimie thérapeutique.  
3ème année de Pharmacie - A.C.E.M.P.L., LIMOGES,  
1987.

- 22 - CHAUMET-RIFFAUD A.E., GUERULT E., L'HERITIER C.,  
DONDEY-NOUVEL L..  
Tolérance de l'alpidem, in :  
Symposium International : Imidazopyridines in  
anxiety disorders. A novel experimental and  
therapeutic approach.  
PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.
- 23 - CHEVALIER J.F., MENDLEVICZ J., COUPEZ R..  
Etude à long terme de l'efficacité et de la  
tolérance de l'alpidem, in :  
Symposium International : Imidazopyridines in  
anxiety disorders. A novel experimental and  
therapeutic approach.  
PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.
- 24 - CHIGNON J.M., LEPINE J.P..  
L'anxiété en questions.  
Laboratoires BRISTOL, 1991.
- 25 - CRIQUILLON-DOUBLET S..  
Epidemiologie de l'anxiété.  
Impact Médecin, les dossiers du Praticien n° 8 :  
l'anxiété (1), 11 Mars 1989, 3 - 5.
- 26 - DICTIONNAIRE VIDAL.  
OVP - PARIS, 1993.
- 27 - DOROSZ Ph..  
Guide pratique des médicaments.  
Edition 1992.
- 28 - DUKES M.N.G., ARONSON J.K..  
Side effects of drugs. Annual 15.  
Elsevier, 1991, 39 - 40.

- 29 - EISON A.S., TEMPLE D.L..  
La buspirone : revue de sa pharmacologie et perspectives actuelles sur son mécanisme d'action. Etudes pharmacologiques et cliniques sur la buspirone.  
Laboratoires BRISTOL, 1988, 5 - 14.
- 30 - EISON A.S..  
Serotonin : a common neurobiologic substrate in anxiety and depression.  
Journal of Clinical Psychopharmacology, June 1990, 10, 3 (suppl.), 26 - 30.
- 31 - EISON A.S..  
Azapirones : history of development.  
Journal of Clinical Psychopharmacology, June 1990, 10, 3 (suppl.), 2 - 5.
- 32 - FOX T..  
Drug treatment of anxiety and depression.  
Practitioner, 1991, 235, 1506, 681 - 683.
- 33 - FORWITH C..  
Psychiatrie de l'adulte.  
Maloine S.A. Editeur, 1985, 28, 109.
- 34 - GARREAU M..  
ANANXYL<sup>®</sup> et effet de l'arrêt du traitement.  
Vème Congrès de Psychiatrie biologique, FLORENCE, 9 - 14 Juin 1991.
- 35 - GARREAU M., DE WILDE J., FRATTOLA L..  
Symptômes de sevrage à l'arrêt des anxiolytiques. Etudes cliniques contrôlées versus alprazolam et lorazépam, in :

Symposium International : Imidazopyridines in anxiety disorders. A novel experimental and therapeutic approach.

PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.

36 - GARROS S..

Trac et bêta-bloquants.

Gazette Médicale, 1984, 91, 7, 30 - 34.

37 - GEE K.W., LAN N.C., BOLGER M.B., WIELAND S., BELELLI D., CHEN J.S..

Implication des neurostéroïdes dans le mécanisme d'action des anxiolytiques, in :

Symposium International : Imidazopyridines in anxiety disorders. A novel experimental and therapeutic approach.

PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.

38 - GEORGE P., ROSSEY G., DEPOORTERE H. et Coll..

Imidazopyridines : towards novel hypnotic and anxiolytic drugs.

Farmaco, 1991, 46, 1 (suppl.), 277 - 288.

39 - GEORGE P., ROSSEY G., DEPOORTERE H., MOMPON B., ALLEN J., WICK A..

Zolpidem and related compounds : synthesis, physical properties and structure-activity relationships.

Laboratoires d'Etudes et de Recherches SYNTHELABO, 1988, 6, 11 - 23.

40 - GHEYSEN F..

Mécanisme d'action de la buspirone.

Actualités Médicales Internationales. Psychiatrie, 1992, 9, 144, 2020 - 2022.

- 41 - GIES J.P., WAELDELE F., CAZIN M., LANDRY Y..  
Pharmacologie moléculaire.  
Edition Medsi/Mc Graw, 1989, 175 - 192.
- 42 - GODFRY D.M..  
Encyclopédie de l'étudiant en médecine.  
Psychiatry, Edition Medsi/Mc Graw, 1988.
- 43 - GUELFY J.D..  
Nouveaux psychotropes et cycles du sommeil.  
Annales de psychiatrie, 1990, 5, 4, 314 - 317.
- 44 - GUILLIBERT E., GUELFY J.D..  
Les troubles anxieux.  
Impact Médecin - Les Dossiers du Praticien n° 8,  
l'anxiété (1), 11 Mars 1989, 6 - 19.
- 45 - HAEFELY W., MARTIN J.R., SCHOCH P..  
Novel anxiolytics that act as partial agonists at  
benzodiazepine receptors.  
Trends in Pharmaceutical Science, 1990, 11, 11,  
452 - 456.
- 46 - HARDY P., MARTINOT J.L..  
Les états anxieux, in :  
Les états névrotiques, ADES J., ROUILLON F..  
Laboratoires UPJOHN - Editions J.P. GOUREAU-IEEP,  
1992, 61 - 106.
- 47 - JAMES I.M..  
Aspects pratiques concernant l'utilisation des  
bêta-bloquants dans les états d'anxiété :  
l'anxiété de situation.  
Psychologie Médicale, 1984, 16, 15, 2555 - 2564.

- 48 - JONKMAN J.H.G., BIANCHETTI G., GRASMEIJER G.,  
OOSTERHUIS B., THIERCELLIN J.F., THENOT J.P..  
Clinical pharmacokinetics and tolerability of  
alpidem in healthy subjects given increasing  
single doses.  
European Journal of Clinical Pharmacology, 1991,  
44, 4, 369 - 374.
- 49 - KRUEGER K.E..  
Récepteurs mitochondriaux de type périphérique :  
rôle biologique au niveau cellulaire et  
conséquence pharmacologique, in :  
Symposium International : Imidazopyridines in  
anxiety disorders. A novel experimental and  
therapeutic approach.  
PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.
- 50 - LANGER S.Z., ARBILLA S..  
Imidazopyridines as a tool for the  
characterization of benzodiazepine receptors : a  
proposal for a pharmacological classification as  
omega receptor subtypes.  
Pharmacology biochemistry and behavior, Pergamon  
Press, 1988, 29, 4, 763 - 766.
- 51 - LANGER S.Z., ARBILLA S., TAN T., LOYD K.G.,  
GEORGE P., ALLEN J., WICK A.E..  
Selectivity for omega receptor subtypes as a  
strategy for the development of anxiolytics drugs.  
Pharmacopsychiatry, 1990, 23 (suppl.), 103 - 108.
- 52 - LAVERDURE B., BOULANGER J.P..  
Médications bêta-bloquantes et anxiété : un  
intérêt thérapeutique certain.  
Encéphale, 1991, 17, 481 - 492.

- 53 - Le FUR G..  
Intérêt de l'étude des récepteurs pour la pharmacologie. Application aux récepteurs centraux et périphériques des benzodiazépines, in : Interactions chimie - biologie. Bases moléculaires applications. 2. Mécanismes de reconnaissance moléculaire, Editions INSERM, Technique et Documentation - Lavoisier, PARIS, 1989.
- 54 - LEPINE J.P..  
Etats anxieux : épidémiologie et facteurs familiaux.  
Psychologie Médicale, 1989, 21, "A", hors série, 43 - 67.
- 55 - LOO H., LEVY-ATTAR D..  
De l'anxiété normale à l'anxiété pathologique : la surcharge anxieuse.  
L'anxiété : de la dynamisation à l'inhibition.  
Laboratoires UPJOHN, Juillet 1991.
- 56 - LUDDENS H., SEEBURG P.H..  
Biologie moléculaire du complexe récepteur GABA - oméga, in :  
Symposium International : Imidazopyridines in anxiety disorders. A novel experimental and therapeutic approach.  
PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.
- 57 - MARBOUTIN J.P., LEGERON P., RIVIERE B..  
Une nouvelle approche thérapeutique : la prescription comportementale de l'anxiolytique.  
Encephale, 1990, 16, 3, 190 - 191.
- 58 - MASSOTTI M..  
Mécanismes impliqués dans l'apparition d'une accoutumance et d'une dépendance aux benzodiazépines, in :

Symposium International : Imidazopyridines in anxiety disorders. A novel experimental and therapeutic approach.

PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.

59 - MINI DSM-III-R.

Critères diagnostiques.

Editions Masson, Mai 1989.

60 - MORSELLI P.L..

On the therapeutic action of alpidem in anxiety disorders : an overview of the european data.

Pharmacopsychiatry, Mai 1990, 23 (suppl.),

129 - 134.

61 - MORSELLI P.L..

Utilisation des médicaments anxiolytiques chez le sujet âgé. Analyse de quatre études contrôlées de l'alpidem, in :

Symposium International : Imidazopyridines in anxiety disorders. A novel experimental and therapeutic approach.

PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.

62 - MORTON S., LADER M..

Studies with alpidem in normal volunteers and anxious patients.

Pharmacopsychiatry, 1990, 23 (suppl.), 120 - 123.

63 - NEW J.S..

The discovery and development of buspirone : a new approach to the treatment of anxiety.

Medicinal Research Reviews, 1990, 10, 3,

283 - 326.

- 64 - OLIE J.P..  
Stratégie thérapeutique de l'anxiété. Du bon usage  
des anxiolytiques.  
Journal of the American Medical Association,  
Janvier 1991, 16, 218.
- 65 - PANCHERI P., BRESSA G.M..  
Etudes randomisées en double insu sur l'action  
thérapeutique de l'alpidem dans les syndromes  
d'anxiété généralisée. Revue de la littérature,  
in :  
Symposium International : Imidazopyridines in  
anxiety disorders. A novel experimental and  
therapeutic approach.  
PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.
- 66 - PELICIER Y..  
Les manifestations anxieuses.  
La Revue du Praticien, 26 Nov. 1987, 37, 46,  
2802 - 2803.
- 67 - PUJA G., VICINI S..  
Influence of recombinant  $\gamma$ -aminobutyric acid-A  
recepteur subunit composition of the action of  
allosteric modulators of  $\gamma$ -aminobutyric  
acid-gated  $Cl^-$  currents.  
Molecular Pharmacology, 1991, 39, 6, 691 - 696.
- 68 - RAVAOHOLY M..  
La consommation des hypnotiques au C.H.R.U. de  
LIMOGES : étude dans le service de Rhumatologie.  
Thèse de Pharmacie, Université de LIMOGES, 1991.
- 69 - SAMUELIAN J.C..  
Les échelles d'évaluation de l'anxiété.  
Neurologie - Psychiatrie, 1990, 5, 1, 49 - 52.

- 70 - SCHMITT H..  
Eléments de pharmacologie.  
Médecine - Sciences, 7è édition, 1989.
- 71 - SCHORDERET M., HAEFELY W..  
Pharmacologie des concepts fondamentaux aux  
applications thérapeutiques.  
Editions Slatkine, 1989, 337 - 352.
- 72 - SKOLNICK P..  
Interactions entre médicaments et récepteurs dans  
l'anxiété, in :  
Symposium International : Imidazopyridines in  
anxiety disorder. A novel experimental and  
therapeutic approach.  
PARIS, 26 - 28 Sept. 1991.
- 73 - TALLMAN J.F..  
Molecular approaches to the GABA/benzodiazepine  
receptor complex , in :  
Imidazopyridines in sleep disorders.  
SAUVANET J.P., LANGER S.Z., MORSELLI P.L..  
Laboratoires d'études et de recherches SYNTHELABO,  
1988, 6, 47 - 53.
- 74 - TROUVIN J.H., AKIM L., OUDART N., WEPIERRE J..  
Transmission par les acides aminés, in :  
Pharmacologie fondamentale. JACQUOT C..  
Ellipses, 1989, 95 - 113.
- 75 - TUNNICLIFF G..  
Molecular basis of buspirone's anxiolytic action.  
Pharmacology et toxicology, 1991, 69, 149 - 156.

- 76 - VANDEL B., PERAULT M.C..  
L'alpidem : propriétés pharmacologiques et  
thérapeutiques.  
La lettre du Pharmacologue, 1992, 6, 6, 125 - 127.
- 77 - VEJUX L..  
L'anxiété : ses manifestations cliniques et ses  
traitements. Intérêt de la buspirone.  
Thèse de Pharmacie, Université de BESANCON, 1989.
- 78 - YOCCA F.D..  
Neurochemistry and neurophysiologie of buspirone  
and gepirone : interactions at presynaptic and  
post-synaptic 5HT1a receptors.  
Journal of Clinical Psychopharmacology, June 1990,  
10, 3 (suppl.), 6 - 12.

T A B L E   D E S   M A T I E R E S

<b>INTRODUCTION</b>	p 9
<b><u>CHAPITRE I : L'ANXIETE</u></b>	p 11
I - DEFINITION	p 12
II - DE LA DYNAMISATION A L'INHIBITION	p 13
1 - Du normal au pathologique	p 13
2 - Anxiété et performances	p 14
3 - L'inhibition anxieuse	p 15
III - GENESE DE L'ANXIETE	p 16
1 - Origine de l'anxiété	p 16
a - Implication du corps	p 16
b - Histoire psychologique	p 17
c - L'évènement	p 17
2 - Facteurs de risque	p 17
IV - LES ETATS ANXIEUX	p 18
1 - Evaluation qualitative	p 18
a - Classification des états anxieux	p 18
b - Le Trouble Panique (TP)	p 19
c - Le Trouble Anxiété Généralisée (TAG)	p 22
2 - EVALUATION QUANTITATIVE DE L'ANXIETE	p 24
<b><u>CHAPITRE II : LA CHIMIE DE L'ANXIETE</u></b>	p 25
I - ROLE DU SYSTEME CATECHOLAMINERGIQUE	p 27
1 - Hypothèse noradrénergique de l'anxiété	p 27
2 - Localisation	p 28
II - ROLE DU SYSTEME SEROTONINERGIQUE	p 29
1 - Hypothèse sérotoninergique de l'anxiété	p 29
2 - Localisation	p 30
3 - Pharmacologie	p 31

III - ROLE DU SYSTEME GABAERGIQUE	p 31
III - 1 : Le GABA	p 31
1 - Généralités	p 31
2 - Indications thérapeutiques	p 33
a - Indications neurologiques	p 33
b - Indications psychiatriques	p 33
III - 2 : Le complexe macromoléculaire gabaergique	p 34
1 - Les récepteurs gabaergiques	p 35
a - Isolement des récepteurs GABA <sub>A</sub>	p 35
b - Structure des récepteurs GABA <sub>A</sub>	p 35
- les extrémités N-terminales	p 37
- les extrémités C-terminales	p 37
- les segments hydrophobes	p 38
- les anses	p 38
- le canal chlore	p 38
2 - Fonctionnement de l'ensemble gabaergique	p 39
a - Sans intervention des récepteurs des BZD	p 39
b - Avec intervention des récepteurs des BZD	p 41
3 - Caractéristiques des récepteurs oméga	p 44
a - Hétérogénéité des récepteurs GABA <sub>A</sub>	p 44
* Site de liaison des BZD : nouvelle nomenclature	p 44
* Complexité des récepteurs oméga	p 44
b - Localisation des récepteurs oméga	p 46
* Localisation tissulaire centrale	p 46

* Localisation tissulaire périphérique	p 46
III - 3 : Interactions des ligands sur les récepteurs gabaergiques	p 48
1 - Les ligands agonistes	p 48
2 - Les ligands antagonistes	p 48
3 - Les ligands agonistes inverses	p 50
4 - Notion de ligands endogènes	p 52
 <b><u>CHAPITRE III - LES TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES</u></b>	
<b><u>DE L'ANXIETE</u></b>	
I - PLACE DES ANXIOLYTIQUES PARMI LES PSYCHOTROPES	p 56
1 - Définition	p 56
2 - Classification parmi les psychotropes	p 56
II - LES ANXIOLYTIQUES BENZODIAZEPINIQUES	p 58
1 - Présentation	p 58
2 - Structure chimique	p 58
3 - Pharmacologie	p 58
4 - Inconvénients	p 62
a - Risque de rebond et de dépendance	p 62
b - Risque d'altérations psychomotrices et cognitives	p 63
5 - Pistes pharmacologiques actuelles	p 64
6 - Indications	p 65
III - CARBAMATES ET BARBITURIQUES	p 65
1 - Présentation	p 65
2 - Les carbamates	p 66
3 - Les barbituriques	p 67
IV - AUTRES MOLECULES A VISEE ANXIOLYTIQUE	p 68
1 - Les antihistaminiques anti-H1	p 68

2 - Divers	p 69
V - LES NOUVEAUX ANXIOLYTIQUES	p 70
1 - Présentation	p 70
2 - Anxiolytiques agissant sur le système sérotoninergique	p 72
a - Les azapirones	p 72
b - Mécanisme d'action	p 74
c - Propriétés	p 77
3 - Anxiolytiques agissant sur les récepteurs des BZD	p 78
a - Les cyclopyrrolones	p 78
b - Les imidazopyridines	p 79
* Relation structure-activité	p 79
* Activité intrinsèque	p 84
c - Autres ligands agonistes partiels des récepteurs benzodiazépiniques	p 85

CHAPITRE IV : L'ALPIDEM, UNE IMIDAZOPYRIDINE  
ANXIOLYTIQUE

	p 87
I - DONNEES PHARMACEUTIQUES	p 88
1 - Principe actif	p 88
2 - Présentation	p 88
3 - Formulation	p 88
II - PHARMACOCINETIQUE	p 89
1 - Absorption - Biodisponibilité	p 89
2 - Distribution et liaison aux protéines	p 89
3 - Métabolisme et élimination	p 90
4 - Paramètres cinétiques	p 90
III - PHARMACOLOGIE	p 92
1 - Notion de sélectivité	p 92
2 - Action au niveau des récepteurs oméga 1	p 93
3 - Action au niveau des récepteurs oméga 2	p 95

4 - Action au niveau des récepteurs oméga 3	p 96
<b>IV - PHARMACODYNAMIE</b>	<b>p 97</b>
1 - Effets sur l'électrogenèse corticale	p 98
2 - Effets sur les performances psychomotrices	p 98
3 - Effets sur la mémoire	p 98
4 - Effets sur le tonus musculaire	p 99
5 - Effets sur l'organisation du sommeil	p 99
6 - Cas particulier du sujet âgé	p 99
<b>V - EFFICACITE THERAPEUTIQUE ET TOLERANCE</b>	<b>p 100</b>
1 - Etude chez l'adulte jeune	p 101
a - Etude versus placebo	p 101
b - Etude versus BZD	p 101
c - Etude versus buspirone	p 103
d - Etude à long terme	p 106
2 - Etude chez le patient âgé	p 108
3 - Etude chez le patient psychotique	p 111
4 - Effet de l'interruption du traitement	p 111
<b>VI - MODALITES D'UTILISATION</b>	<b>p 113</b>
1 - Indications	p 113
2 - Contre-indications	p 113
3 - Précautions d'emploi	p 114
4 - Interactions médicamenteuses	p 114
5 - Mises en garde	p 115
6 - Effets indésirables	p 116
7 - Posologie et mode d'administration	p 117
<b>VII - NUANCES SUR UN TABLEAU IDYLLIQUE</b>	<b>p 119</b>
<b>CONCLUSION</b>	<b>p 121</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>p 124</b>
<b>TABLE DES MATIERES</b>	<b>p 138</b>

DON A IMPRIMER N° 10

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

L'étude chimique de l'anxiété a permis la compréhension du fonctionnement très précis des structures et des neurotransmetteurs impliqués : systèmes catécholaminergique, sérotoninergique et gabaergique.

De nombreux produits forment l'arsenal thérapeutique anxiolytique (carbamates, barbituriques, antihistaminiques, benzodiazépines...), efficaces, mais non dénués d'effets indésirables ou dangereux.

L'alpidem, une imidazopyridine, agoniste partiel des récepteurs oméga 1 (et oméga 3), semble, sur ce point, se dégager ; dépourvu d'effet sédatif marqué, de phénomène de tolérance ou de dépendance, n'altérant pas les fonctions psychomotrices et cognitives, il inaugure une nouvelle classe d'anxiolytiques chargée de nombreux espoirs.

---

## MOTS CLES

Anxiété  
Anxiolytique  
Gabaergique (système)  
Alpidem  
Récepteurs oméga  
Agoniste partiel