1. **Généralités**

5 propriétés fondamentales :

* 1. Amnésiantes
  2. Anxiolytiques
  3. Sédatives et hypnotiques
  4. Myorelaxantes
  5. Anticonvulsivantes

1. **Acide gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur**

* Présent dans les neurones où il est synthétisé à partir de l'acide glutamique, sous l'influence de l'acide glutamique décarboxylase (GAD) utilisant le phosphate de pyridoxal comme cofacteur.
* Stocké dans les granules des terminaisons présynaptiques et libéré dans la fente synaptique,
* **Agit sur des récepteurs spécifiques de type GABAA et GABAB situés sur la fibre postsynaptique**.
* Acide gamma amino butyrique ou GABA, inhibiteur

1. **Récepteurs et effets**

* Le GABA exerce ses effets par l'intermédiaire de deux types de récepteurs :
  + le récepteur GABAA, le plus connu,
  + et le récepteur GABAB.
* (Des récepteurs GABAC ont été décrits récemment).
* Sous la dénomination de récepteur GABAA, on désigne un complexe macromoléculaire qui, en plus des sites de fixation du GABA, comporte des sites de fixation
  + des benzodiazépines,
  + des barbituriques,
  + de certains stéroïdes**.**
* Il s'agit d'un récepteur-canal, perméable préférentiellement aux ions Cl- et accessoirement aux ions Br-.
* L'ouverture de ce récepteur-canal perméable aux ions Cl- est commandée directement par le GABA qui est le médiateur essentiel.
* La fixation de deux molécules de GABA entraîne son ouverture, la pénétration des ions Cl- et une **hyperpolarisation** cellulaire.
* Cependant, un excès de GABA désensibilise le récepteur.
* Une particularité du récepteur GABAA est d'être modulé allostériquement \*par d'autres récepteurs qui favorisent ou inhibent l'effet du GABA.

NB : L'**allostérie** est un mode de régulation de l'activité d'une enzyme par lequel la fixation d'une molécule effectrice en un site modifie les conditions de fixation d'une autre molécule, en un autre site distant de la protéine.

* Les benzodiazépines se lient uniquement au récepteur GABAA, et augmentent la fréquence d'ouverture des canaux chlorés, alors que les barbituriques augmentent la durée d'ouverture de ces canaux.
* L'action des benzodiazépines est indirecte, comme le montre leur absence d'effets GABAergiques en l'absence de GABA.
* Il convient de noter que l'inhibition neuronale ne se traduit pas toujours par une action dépressive au niveau d'un système neuronal : l'inhibition de neurones eux-mêmes inhibiteurs peut avoir pour conséquence une excitation.
* Ces récepteurs sont situés auprès des sites de fixation du GABA. Il s'agit des récepteurs aux benzodiazépines, aux barbituriques et à certains stéroïdes comme l'alloprégnanolone, métabolite de la progestérone.
* Ces substances favorisent l'effet du GABA, mais sont sans effet en absence de GABA.
* Il existe des agonistes agissant sur des récepteurs à effet opposé à ceux des benzodiazépines et que l'on désigne par agonistes inverses.
* Au niveau du système nerveux, l'augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlorure, laissant entrer des ions Cl- est à l'origine d'effets inhibiteurs, et sa diminution, à l'origine d'effets opposés.

|  |  |
| --- | --- |
| **Ouverture : entrée de Cl-** | **Fermeture : inhibition d'entrée de Cl-** |
| Anxiolytique | Anxiogène |
| Sédatif hypnotique | Stimulant |
| Anticonvulsivant | Proconvulsivant |
| Amnésiant | promnésiant |
| Myorelaxant |  |

1. **Classification des BZD en fonction des indications**

* **BZD anxiolytiques**
  + diazépam, oxazépam, bromazépam, clobazam, alprazolam, chlorazépate…
* **BZD hypnotiques**
  + nitrazépam, flunitrazépam, témazepam, loprazolam, triazolam… et aussi zopiclone et zolpidem
* **BZD antiépileptiques**
  + Clonazépam
* **BZD anesthésiques**
  + Midazolam

1. **Mode d'action et pharmacocinétique des benzodiazépines**
   1. **Mode d'action**

* L'affinité relative des principales BZD utilisées en anesthésie pour le récepteur GABAA est la suivante : flunitrazépam > lorazépam > midazolam > diazépam.
* On ne sait pas comment les différents effets des BZD sont relayés.
* Il est possible que la nature de la réponse dépende tout simplement du degré d'occupation des récepteurs :
* une occupation inférieure à 20 % ⇒ l'anxiolyse,
* 30 à 50 % d'occupation ⇒ sédation,
* 60 % d'occupation ⇒ une perte de connaissance.
  1. **Pharmacocinétique des benzodiazépines**

***Distribution initiale***

* Toutes les BZD destinées à l'anesthésie-réanimation ont un volume initial de distribution identique, de l'ordre de 0,3 l/kg, et une demi-vie initiale de distribution rapide (3 à 10 min).
* Ceci explique que la durée d'action d'une dose unique de midazolam ou de diazépam par exemple soit identique quelle que soit par ailleurs la clairance d'élimination du composé.

***Distribution périphérique***

* La liposolubilité des BZD explique l'importance de leur Vdss.
* Ce volume sera donc très sensible aux modifications de la composition de l'organisme, et l'élimination des BZD sera retardée chez les obèses et les personnes âgées.

***Elimination***

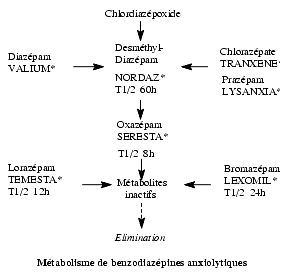
* Les BZD sont toutes des agents liposolubles ⇒ ne peuvent être éliminées à l'état natif par le rein
  + Elles subissent donc toutes une biotransformation hépatique.

***Métabolites***

* De nombreux métabolites de BZD sont pharmacologiquement actifs.
* Ceux dont l'élimination est au moins aussi rapide que celle du composé natif ne contribuent pas à prolonger l'effet pharmacologique.

Par contre, le desméthyldiazépam dont l'élimination est deux fois plus lente que celle du diazépam a été rendu responsable de retards de réveil très prolongés après des administrations importantes et répétées de diazépam pour la sédation en réanimation.

Ainsi, la lenteur d'élimination du diazépam, jointe à l'existence de ce métabolite actif de demi-vie plus longue encore, ont fait pratiquement abandonner son usage en doses itératives ou en perfusions continues.



1. **Pharmacocinétique**
   1. **Effets pharmacologiques des benzodiazépines**

Ils sont proportionnels au degré d'occupation des récepteurs, l'anxiolyse précédant la sédation, elle-même suivie de l'hypnose.

Les différentes propriétés peuvent être présentes à des degrés divers selon les molécules.

**Effets sur le système nerveux central**

***Anxiolyse***

* Cette propriété majeure explique leur intérêt non seulement dans le traitement au long cours des états anxieux, mais aussi pour la prémédication anesthésique et la sédation en réanimation.

***Hypnose***

* A forte dose, les BZD induisent un effet narcohypnotique, ce qui a permis de les proposer comme agents de l'anesthésie générale ou comme inducteurs du sommeil.

**Effets sur le système nerveux central**

* Effets pharmacologiques des benzodiazépines

***Amnésie***

* Les BZD sont amnésiantes.
* L'amnésie induite porte surtout sur l'acquisition des faits récents (amnésie antérograde).
* Elle persiste après que l'hypnose et la sédation aient disparu. L'impression de récupération totale est donc trompeuse.
* En cas d'anesthésie ambulatoire, il est impératif que les patients reçoivent par écrit des instructions postopératoires détaillées.
* Cet effet amnésiant apparaît même pour de faibles doses, et peut avoir son utilité chez les patients soumis à des actes désagréables appelés à se répéter.

***Stabilisation des membranes***

* Les BZD sont anticonvulsivants.
* Elles permettent de contrôler plus de 90 % des convulsions généralisées.
* Cette propriété est mise à profit en thérapeutique humaine, en particulier avec le clonazépam (Rivotril®). Le midazolam est un traitement efficace et sûr de l'état de mal épileptique chez l’enfant.
* Dans certains cas très particuliers (syndrome de Lennox-Gastaut), le diazépam peut paradoxalement déclencher des crises convulsives cliniques et électroencéphalographiques

***Métabolisme cérébral***

* Les BZD exercent un effet protecteur en cas d'ischémie cérébrale en diminuant la consommation d‘O2 du cerveau.
* Les BZD peuvent être utilisées chez les patients atteints d’HIC dès lors que la ventilation est contrôlée et l'hypercapnie prévenue.
* La protection apportée par le midazolam est supérieure à celle apportée par le diazépam, mais reste inférieure à celle obtenue avec les barbituriques.

***Synergie d'action avec les anesthésiques généraux***

* L'administration de midazolam avant le thiopental démontre une synergie d'action entre les deux agents.
* Le midazolam à la dose de 0,1 mg/kg permet de réduire de moitié les doses de thiopental nécessaires à la perte de connaissance (idem midazolam/propofol).
* Il existe également une synergie d'action entre le midazolam et les analgésiques centraux en ce qui concerne l'effet hypnotique.
* En revanche, l'interaction devient additive dès lors qu'elle concerne la sédation.
* La synergie d'action entre midazolam et anesthésiques intraveineux a été à l'origine des techniques de co-induction.

Le midazolam, comme les autres benzodiazépines, n'a pas d'effet sur le système nerveux végétatif.

* 1. **Effets cardiovasculaires**
* Les effets hémodynamiques des BZD **utilisées** **seules** sont modérés.
* Elles induisent une réduction peu importante (- 5 à - 25 %) de la PA principalement due à une action vasodilatatrice.
* Un effet vasodilatateur direct a pu être mis en évidence expérimentalement avec le diazépam, le flunitrazépam, et le midazolam.
* La conséquence de cette vasodilatation est une diminution du retour veineux et donc de la précharge ventriculaire, source des variations de débit cardiaque observées après administration de ces produits.
* L'ensemble de ces effets tend à produire une diminution de la demande en O2 du myocarde.
* Si le flunitrazépam et le diazépam induisent une vasodilatation coronaire, le midazolam, quant à lui, préserve l'autorégulation de la circulation coronaire, dans la mesure où il n'entraîne pas de vasodilatation coronaire
* le diazépam et le midazolam dépriment le baroréflexe et diminuent le tonus sympathique.
* L'ensemble de ces effets hémodynamiques explique la mauvaise tolérance des patients hypovolémiques à l'administration de BZD, en tout cas en IVD.
* Si l'administration d'un agent sédatif est nécessaire dans ces situations, il faudra préférer la perfusion continue, à doses d'autant moindres que l'hypovolémie ralentit l'élimination du midazolam , et sous couvert d'une surveillance continue des pressions de remplissage.
* Il faut noter cependant que cette bonne tolérance hémodynamique des benzodiazépines ne vaut que lorsqu'elles sont utilisées seules. Leur association à des agents analgésiques ou hypnotiques ayant eux-mêmes des effets inotropes négatifs ou vasodilatateurs marqués peut induire des situations périlleuses.
  1. **Effets respiratoires**
* Les effets respiratoires des BZD sont moins marqués que ceux d'autres agents anesthésiques ou des analgésiques centraux.
* Ils ne sont néanmoins pas négligeables : apnées centrales et obstructives lors de l'administration en injection intraveineuse rapide, hypoventilation alvéolaire, dépression de la réponse ventilatoire au CO2 et à l’hypoxie.
  1. **Effets neuromusculaires**
* Les BZD ont un effet myorelaxant certain, mis à profit depuis longtemps par exemple dans le traitement du tétanos, et qui peut contribuer à faciliter l'adaptation des patients de réanimation au respirateur, mais aussi à potentialiser l'action des curares en anesthésie.
* Cette action myorelaxante des benzodiazépines est une action centrale (inhibition des réflexes polysynaptiques à un niveau supraspinal et inhibition médullaire), observée avec d'autres agents anesthésiques.
* Il n'y a pas d'effet direct sur la plaque motrice.
  1. **Effets indésirables**
* Comme la plupart des anesthésiques généraux et des dépresseurs du système nerveux central, les BZD réduisent la pression intraoculaire. Néanmoins, comme elles n'atténuent que modérément l‘HTA et la tachycardie induites par l'intubation endotrachéale, elles ne sauraient être utilisées seules pour induire l’AG lorsqu'une augmentation de la pression intraoculaire est dangereuse.

***Diazépam (VALIUM®)***

1. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Diazépam .......................................................................................... 0,500 g

Propylèneglycol.................................................................................41,400 g

Ethanol à 96 pour cent .......................................................................8,525 g

Benzoate de sodium ........................................................................4,750 g

Acide benzoïque..................................................................................0,250 g

Hydroxyde de sodium …................................................................ qsp pH 6,5

Alcool benzylique ................................................................................1,570 g

Eau pour préparations injectables ............................................ q.s.p 100 ml

1. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES**
   1. *Urgences neuropsychiatriques*

Traitement d’urgence de l’état de mal épileptique de l’adulte et de l’enfant,

Crise d'angoisse paroxystique,

Crise d'agitation,

Delirium tremens.

* 1. *Pédiatrie*

Traitement d’urgence par voie rectale des crises convulsives du nourrisson et de l'enfant.

* 1. *Anesthésie*

Prémédication à l'endoscopie,

Induction et potentialisation de l'anesthésie.

* 1. *Autre indication*

Tétanos.

1. **POSOLOGIE ET MODE D’ADMINISTRATION**

***Dose***

La posologie sera essentiellement dépendante de la situation clinique.

Chez l’adulte elle varie de **0,1 à 0,2 mg/kg par injection**.

On peut d'emblée administrer 1 à 2 ampoules par voie IM ou IV lente.

Cette dose pourra être renouvelée jusqu'à 4 fois par 24 heures, voire davantage en milieu hospitalier.

Injection intra rectale dans le traitement de la crise convulsive du nourrisson et de l'enfant :

* La solution injectable est utilisée à la dose de 0,5 mg/kg de poids corporel (soit 0,1 ml de solution/kg), sans dépasser 10 mg.
* La quantité voulue est prélevée à l'aide d'une seringue et injectée dans le rectum à l'aide d'une canule adaptable à la seringue.

Traitement d’urgence de l’état de mal épileptique du nourrisson et de l’enfant :

* Nourrisson : 0,5 mg/kg
* Enfant : 0,2 à 0,3 mg/kg

***Administration par voie IV lente.***

L’injection pourra être répétée 10 à 20 minutes après.

Chez le sujet âgé, **l’insuffisant rénal ou hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié**.

Etat de mal convulsif chez l’adulte : 2 mg/mn en perfusion intraveineuse rapide jusqu'à 20 mg puis perfusion lente avec 100 mg dans 500 ml de solution glucosée, à raison de 40 ml/heure

1. **CONTRE-INDICATIONS**

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

* hypersensibilité au principe actif ou à l’un des autres constituants,
* insuffisance respiratoire sévère,
* syndrome d'apnée du sommeil,
* insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
* myasthénie.

1. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES**

Distribution

* distribution rapide (30 à 60 minutes)
* volume de distribution varie de 1 à 2 l/kg.
* clairance totale plasmatique après administration intraveineuse, est de 30 ml/min.
* La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 95 à 98 %.
* La demi-vie d'élimination plasmatique du diazépam est comprise entre 32 et 47 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine au minimum.

Métabolisme et Elimination

* pourcentage négligeable (< 0,1 %) au niveau urinaire.
* Le métabolite principal du diazépam est le desméthyldiazépam, également actif, dont la demi-vie est plus longue que celle de la molécule-mère (entre 30 et 150 heures).

1. **INCOMPATIBILITÉS**

* Le mélange avec d'autres produits dans la même seringue est à proscrire.

***Flunitrazépam (NARCOZEP®)***

1. **FORMES et PRÉSENTATIONS**

* Flunitrazépam: 1 mg
* Excipient :
  + Ethanol anhydre (excipient à effet notoire)
  + Benzylique alcool (excipient à effet notoire)
  + Acétique acide (E260)
  + Propylèneglycol (E1520)
* Ampoules de 1ml 1 mg (1 mg/ml)
* Et : comprimés à 1 mg (rohypnol\*)

1. **Pharmacocinétique et métabolisme :**

* Dégradation hépatique à 98% et élimination urinaire à 90% et 10% dans les selles
* Deux métabolites principaux dépourvus d'activité, les dérivés N-déméthylé (1/2t = 31 h) et 7-aminé (1/2t = 23 h).
* Passe la barrière fœto-placentaire, hémato-encéphalique ainsi que le lait maternel.
* Demi-vie d'élimination = 19 à 30 heures chez l'adulte.
* 8 à 15 heures chez l'enfant.
* Délai d'action par voie I.V. = 2 à 3 mn.
* Durée d'action par voie I.V. : narcose : 30 mn
* sédation : 1 à 3 heures.
* Après administration IV de 2 mg de flunitrazépam (2 ampoules de Narcozep), on obtient des concentrations plasmatiques dont la courbe contient 3 parties :
* durant la première heure qui suit l'injection, la concentration plasmatique chute rapidement ; jusqu'à la 8e heure, c'est le flunitrazépam inchangé qui domine dans le plasma, ensuite ce sont ses métabolites.
* La liaison aux protéines est importante, ≈ 78 %.

1. **Pharmacodynamie**
   1. ***S.N.C.***

* Effet hypnotique puissant fonction de la dose et d'installation lente.
* Anxiolytique avec diminution du tonus émotionnel.
* Pas d'effet analgésique.
* Action anticonvulsivante puissante.
* Amnésie complète couvrant les phases pré, per, et post-administration.
* Diminution du débit sanguin cérébral, de la pression de perfusion cérébrale, de la consommation d'oxygène du cerveau et de la pression intra-crânienne
  1. ***Cardio-vasculaire :***
* Diminution modérée de la pression artérielle puis retour à la normale.
* Fréquence cardiaque peu modifiée.
* Diminution du débit cardiaque et du volume d'éjection systolique.
* Diminution de la consommation d'oxygène du myocarde.
  1. ***Poumons :***
* Dépression respiratoire d'origine centrale dose-dépendante avec diminution du volume courant et augmentation modérée puis diminution de la fréquence respiratoire.
* Diminution de la compliance pulmonaire.
* Apnée possible (en fonction de la dose et de la vitesse d'injection)
  1. ***Divers :***
* Action myorelaxante.
* Diminution de la pression intra-oculaire.
* Absence d'histamino-libération notable.
* Ralentissement du transit intestinal.
* Vasodilatation cutanée et hypothermie.

1. **indications**

* Prémédication.
* Agent d’induction, de potentialisation et d’entretien de l’anesthésie.
* Sédation en réanimation ; adaptation au respirateur (en l’absence d’un problème mécanique : défaut de réglage, encombrement bronchique...)

1. **posologie**

* Sédation :
* 0,5 à 1 mg/h. en administration continue.
* Anesthésie :
  + Prémédication : 0,015 - 0,030 mg/kg en I.M. avant l'induction ou 1 mg per os 60 minutes avant l'induction
  + Induction : 0,015 - 0,03 mg/kg en I.V.D. lente (le 1er mg en 30 secs.) ; (1 à 2 ampoules/75 kg).
  + Dose d'entretien : 1/2 puis 1/3 de la dose initiale toutes les 45 à 60 mn.
  + Enfant : 0,03 - 0,05 mg/kg.
* Diminuer les doses chez l'insuffisant hépatique, insuffisant cardiaque et sujet âgé

1. **surdosage**

* Somnolence, coma avec dépression respiratoire ventilation assistée), hypotension.
* Antidote : flumazénil (Anexate\*).

1. **Interférences médicamenteuses**

* Majoration des effets des drogues dépressives du S.N.C.
* Morphinomimétiques : potentialisation et majoration de la dépression respiratoire.
* Diminue les myoclonies de l'hypnomidate.
* Diminue les hallucinations liées à la kétamine.

1. **Effets indésirables**

* Hypotension artérielle et dépression respiratoire à l'induction surtout si injection rapide.
* Frissons au réveil.
* Intolérance veineuse, douleurs au point d'injection, thrombophlébites localisées.
* Obstruction si injection intra-artérielle accidentelle.
* Fatigue, somnolence, faiblesse musculaire, diminution des facultés intellectuelles.
* Toxicomanie : dépendance et accoutumance possible.

1. **Contre-indications**

* Antécédents connus d'hypersensibilité aux BZD ou à l'un des composants..
* Absence de matériel de ventilation et d'aspiration.
* Myasthénie, myopathie, insuffisance hépatique sévère, insuffisance respiratoire sévère : risque de dépression respiratoire prolongée.
* Collapsus cardiovasculaire non corrigé.
* Enfant de moins de 3 ans en raison de la présence d'alcool benzylique

***Midazolam (HYPNOVEL®)***

1. **Présentation**

Midazolam.................................................. 1 mg sous forme de chlorhydrate de midazolam Pour 1 ml de solution injectable.

Une ampoule de 5 ml contient 5 mg de midazolam.

1. **Propriétés pharmacocinétiques**
   1. ***Absorption après administration par voie I.M.***

* Après administration par voie intramusculaire, le midazolam est absorbé rapidement et complètement.
* Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes en 30 minutes.
* La biodisponibilité absolue est de plus de 90%.
  1. ***Absorption après administration par voie rectale***
* Après administration par voie rectale, le midazolam est absorbé rapidement.
* La concentration plasmatique maximale est atteinte dans les 30 minutes.
* La biodisponibilité absolue est d'environ 50%.
  1. ***Métabolisme***
* Le midazolam est presque entièrement éliminé par biotransfomation.
* La fraction de la dose extraite par le foie a été estimée à 30-60%.
* Le midazolam est hydroxylé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 et le métabolite principal, urinaire et plasmatique est l'alpha-hydroxymidazolam.
* Les concentrations plasmatiques de l'alphahydroxymidazolam représentent 12% de celles de la molécule mère.
* L'alphahydroxymidazolam est pharmacologiquement actif, mais il ne contribue que faiblement (environ 10%) à l'effet du midazolam administré par voie intraveineuse.
  1. ***Elimination***
* Chez le volontaire sain, la demi-vie d'élimination du midazolam est comprise entre 1,5 et 2,5 heures.
* La clairance plasmatique se situe entre 300 et 500 ml/min.
* Le midazolam est éliminé principalement par voie rénale (60 à 80%de la dose administrée)
* Moins de 1% de la dose administrée est retrouvée sous forme inchangée dans les urines.
* La demi-vie d'élimination de l'alpha-hydroxymidazolam est de moins d'une heure.
* Lorsque le midazolam est administré en perfusion intraveineuse, sa cinétique d'élimination n'est pas différente de celle qui suit une administration en bolus.

1. **Propriétés pharmacodynamiques**

* Classe pharmacothérapeutique : HYPNOTIQUES ET SEDATIFS : dérivés des benzodiazépines.
* Solution pour injection stable et bien tolérée.
* L'action pharmacologique du midazolam est caractérisée par sa courte durée d'action due à une dégradation rapide.
* Le midazolam présente une action sédative et hypnotique intense.
* Il exerce également des activités anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante.
* Après une administration par voie I.V. ou I.M. il apparaît une amnésie antérograde de courte durée (le patient ne se souvient plus des événements qui se sont produits lors de l'activité maximale du produit).
* Le profil pharmacodynamique est semblable à celui du Diazépam
  1. ***Mode d’action***

Mode d’action bien connu

Mécanismes des différents effets mal définis

* Hypnose
* Sédation
* Anxiolyse
* Relaxation musculaire
* Effets anticonvulsivants
  1. ***Effets cardiovasculaire***
* Discrète baisse RVS
* Veinodilatation et baisse du retour veineux
* Dépression transitoire du baroreflexe et du tonus sympathique
* Effet de l’hypovolémie
  1. ***Effets respiratoires***
* Dépression respiratoire dose et vitesse dépendantes (pas d’altération Co2 à 0,075 mg/kg).
* Aggravé si BPCO,âge (+longue et importante)
* Délai de la dépression respiratoire (0,15 à 0,2 mg/kg) est de 3 min
* Persistance jusqu’à 120 min (*Gross Anesthesiology 1983*)
* Effets synergiques avec morphiniques
* Apnées= thiopental : rôle prémédication et vitesse bolus
  1. ***Effets sur le SNC***
* Anxiolytique, hypnotique, anticonvulsivant, myorelaxant, amnésie antérograde
* Réduction du DSC de 35% par diminution CMRO2, dose dépendante
* E.E.G :
* Disparition rythme alpha, activité béta
* Réapparition en 30 min
* Protection cérébrale C/ < hypoxie, thiopental

1. **INDICATIONS**

* Hypnotique et sédatif à action rapide dont les indications sont :
* Chez l'adulte & Enfant
* Sédation vigile, avant et pendant les procédures à visée diagnostique ou thérapeutique, avec ou sans anesthésie locale.
* Anesthésie  
  - Prémédication avant l'induction de l'anesthésie,  
  - Induction de l'anesthésie, (adulte seulement)  
  - Agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques. (adulte seulement)
* Sédation en unités de soins intensifs.

1. **CONTRE-INDICATIONS**

* Hypersensibilité aux benzodiazépines
* Hypersensibilité à l'un des composants
* Insuffisance respiratoire sévère

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Indications** | **Adultes <60 ans** | **Adultes > ou = 60 ans ou adulte en mauvais état général ou adulte avec maladie chronique** | **Enfants** |
| Sédation vigile | IV - Dose initiale : 2-2,5 mg, Dose de titration : 1 mg,  Dose totale : 3,5-7,5 mg | IV - Dose initiale : 0,5-1 mg, Dose de titration : 0,5-1 mg, Dose totale : <3,5 mg | IV de 6 mois à 5 ans :  Dose initiale : 0,05-0,1 mg/kg, Dose totale : <6 mg –  IV de 6 à 12 ans :  Dose initiale : 0,025-0,05 mg/kg, Dose totale : <10 mg –  Voie rectale >6 mois :  0,3-0,5 mg/kg –  IM de 1 à 15 ans : 0,05-0,15 mg/kg |
| Anesthésie prémédication | IM - 0,07-0,1 mg/kg | IM - 0,025-0,05 mg/kg | Voie rectale >6 mois : 0,3-0,5 mg/kg - IM de 1 à 15 ans : 0,08-0,2 mg/kg |
| Anesthésie induction | IV - 0,15-0,2 mg/kg (0,3-0,35 sans prémédication) | IV - 0,1-0,2 mg/kg (0,15-0,3 sans prémédication) |  |
| Anesthésie agent sédatif en association avec d'autres agents anesthésiques/analgésiques | IV - Doses intermittentes de 0,03-0,1 mg/kg ou perfusion continue de 0,03-0,1 mg/kg/h | IV - Doses inférieures à celles recommandées pour l'adulte <60 ans |  |
| Sédation en unités de soins intensifs | IV - Dose de charge : 0,03-0,3 mg/kg par fractions de 1-2,5 mg, Dose d'entretien : 0,03-0,2 mg/kg/h |  | IV nouveau-nés <32 semaines d'âge de gestation : 0,03 mg/kg/h - IV nouveau-nés >32 semaines et enfants jusqu'à 6 mois : 0,06 mg/kg/h - IV >6 mois : Dose de charge : 0,05-0,2 mg/kg, Dose d'entretien : 0,06-0,12 mg/kg/h |

***Flumazénil (ANEXATE®)***

**BUT DE L’ANTAGONISATION**

* Le flumazénil (Anexate) permet, au réveil d’une anesthésie générale, d’antagoniser les effets des benzodiazépines.
* Il est ici très efficace, mais en pratique peu utilisé dans cette indication.
* En effet, au cours des anesthésies générales ayant comporté une association benzodiazépines, morphiniques et anesthésiques volatils, le rôle des benzodiazépines dans la somnolence postopératoire n’est pas au premier plan.
* Cet antagoniste peut en revanche être utilisé à visée diagnostique dans le cadre d’un coma de cause incertaine, que ce soit en postopératoire ou dans le cadre des urgences.

1. **PHARMACOCINÉTIQUE**

* Le flumazénil est une imidazo-benzodiazépine le pKa proche de 1,7.
* Il est présenté sous forme d’une solution intraveineuse en ampoule de 5 ml (0,5 mg) et de
* 10 ml (1,0 mg).
* Après administration intraveineuse, son volume de distribution est de 1 L/kg et sa demi-vie d’élimination est proche d’une heure.
* Cette demi-vie est plus courte que celle des benzodiazépines. Sa clairance plasmatique est proche du débit sanguin hépatique (1 L/min).
* Liposoluble, le flumazénil est fixé pour 50 % à l’Albumine plasmatique. Il traverse facilement la barrière hémato-encéphalique.
* l est métabolisé à 99 % par le foie, en métabolites inactifs.
* Par voie orale, sa biodisponibilité est faible (16 %), en raison d’un important effet de premier passage hépatique.
* Le flumazénil ne modifie pas la pharmacocinétique des benzodiazépines, et vice versa.

1. **PHARMACODYNAMIE**

* Le flumazénil antagoniste les effets des benzodiazépines en se liant de manière spécifique et réversible aux récepteurs des benzodiazépines, sans induire d’effet pharmacologique. Il s’agit donc d’un antagonisme spécifique.
* Son affinité pour ce récepteur est comparable à celle des principales benzodiazépines utilisées en anesthésie-réanimation.
* Le flumazénil antagoniste l’ensemble des effets des benzodiazépines et semble dépourvu de toute action propre.
* Des phénomènes de tolérance aiguë peuvent survenir et expliquer certaines discordances entre l’antagonisme des effets hypnotiques et des effets ventilatoires.
* Quoi qu’il en soit, le flumazénil antagonise les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines, même en réponse à une hypoxie ou une hypercapnie.
* Le flumazénil antagonise les effets des benzodiazépines en se liant de manière spécifique et réversible aux récepteurs des benzodiazépines, sans induire d’effet pharmacologique. Il s’agit donc d’un antagonisme spécifique.
* Son affinité pour ce récepteur est comparable à celle des principales benzodiazépines utilisées en anesthésie-réanimation.
* Le flumazénil antagonise l’ensemble des effets des benzodiazépines et semble dépourvu de toute action propre.
* Des phénomènes de tolérance aiguë peuvent survenir et expliquer certaines discordances entre l’antagonisme des effets hypnotiques et des effets ventilatoires.
* Quoi qu’il en soit, le flumazénil antagonise les effets dépresseurs respiratoires des benzodiazépines, même en réponse à une hypoxie ou une hypercapnie.

1. **UTILISATION CLINIQUE**
   1. **Au cours de l’anesthésie générale**

* Après une anesthésie générale ayant utilisé des benzodiazépines, l’administration de flumazénil permet un retour rapide de la conscience (1 à 2 minutes), et la récupération d’une orientation temporospatiale satisfaisante en moins de 5 minutes.
* L’absence de réaction adrénergique et d’augmentation brutale de la consommation d’oxygène permet son administration chez des patients à risques, aux réserves cardiaques limitées Le flumazénil procure donc un réveil rapide, mais il ne permet pas de raccourcir le séjour en SSPI.
* En effet, sa courte durée d’action rend possible un ré-endormissement qui peut s’avérer dangereux en l’absence de moyen de surveillance.
* Par ailleurs, on a pu établir que la dépression respiratoire des benzodiazépines n’était que transitoirement antagonisée par le flumazénil, surtout quand la benzodiazépine administrée a une demi-vie longue (flunitrazépam, diazépam).
* Pendant le réveil anesthésique, le flumazénil est contre-indiqué si l’anesthésie générale a comporté de la kétamine ou chez le sujet traité au long cours par des benzodiazépines (risque de sevrage aigu).
* En ambulatoire, le flumazénil est contre-indiqué, du fait du risque de ré-endormissement secondaire.

1. **Utilisation diagnostique**

* Le flumazénil peut être administré pour obtenir un réveil transitoire à visée diagnostique, au cours de la chirurgie du rachis, après chirurgie de la carotide ou neurochirurgie.
* Il permet également d’éliminer une sédation aux benzodiazépines dans le diagnostic d’un coma (postopératoire ou dans le cadre des urgences).

1. **UTILISATION PRATIQUE**

* Le flumazénil doit initialement être administré par titration : injection initiale de 0,1 à 0,2 mg suivie de doses complémentaires de 0,1 à 0,2 mg toutes les 1 à 3 minutes, jusqu’à obtention de l’effet recherché.
* La durée de cet effet antagoniste dépend entre autres de la demi-vie du flumazénil, ainsi que de la dose et de la demi-vie de la benzodiazépine à antagoniser. Il faut le plus souvent administrer le flumazénil de façon prolongée, car sa demi-vie d’élimination est bien inférieure à celles des principales benzodiazépines.
* On recommande une perfusion continue à un débit compris entre 0,1 et 0,8 mg/h, pour une durée qui sera adaptée aux résultats cliniques.