

# Clométhiazole (Distraneurin®)

## Mécanisme d'action et propriétés

Le **mécanisme d'action** du clométhiazole **n'est pas connu avec certitude**. Il agirait par **inhibition postsynaptique** en potentialisant l'effet inhibiteur de la glycine et du GABA : 1) par liaison sur le récepteur GABA<sub>A</sub>, de façon similaire aux benzodiazépines (BDZ), mais sur un site différent du récepteur, et 2) par activation directe du canal au Cl<sup>-</sup> de façon similaire aux barbituriques, mais sur un site différent du récepteur <sup>(1-3)</sup>.

Le clométhiazole a des **propriétés sédatives, hypnotiques et anticonvulsivantes** <sup>(1,2)</sup>.

## Avantages du clométhiazole

- Moins de 1% de la dose est éliminé sous forme inchangée dans les urines, ce qui **dispense d'une adaptation de posologie en cas d'insuffisance rénale** <sup>(2)</sup>.
- Le clométhiazole a une **demi-vie courte** (4h, augmentée à 8h chez les patients âgés ou avec insuffisance hépatique) <sup>(1,2,4,5)</sup>.
- La Distraneurin® a une **indication officielle dans la confusion sénile** liée à de l'excitation et de l'agitation.
- En plus des gélules en liste hospitalière, Distraneurin® existe sous **forme liquide** (importée de l'étranger) qui peut faire l'objet d'une prescription hors liste (motivée!) lors de troubles de la déglutition ou de dose partielle. A noter toutefois que cette suspension a un goût très désagréable.

## Inconvénients du clométhiazole

- **La littérature concernant le clométhiazole est pauvre** : il n'y a que peu d'études disponibles, elles sont anciennes et concernent des petits collectifs.
- La **biodisponibilité du clométhiazole, faible et très variable** (entre 5 et 60%) découle d'un fort effet de 1<sup>er</sup> passage hépatique (CYP2A6, CYP3A4/5) <sup>(1,2,4,5)</sup>.
- Les effets indésirables décrits sont une **augmentation des sécrétions bronchiques**, des picotements et une congestion du nez, et conjonctivite. Il existe un risque de **dépendance**, particulièrement chez les patients alcooliques <sup>(2,4)</sup>. A notre connaissance, aucune étude n'a évalué l'impact d'un traitement de clométhiazole sur les chutes et la cognition.
- Le clométhiazole est **contre-indiqué en cas d'insuffisance respiratoire aiguë** et doit être utilisé avec **prudence en cas d'insuffisance respiratoire chronique** (BPCO, asthme) compte tenu du **risque de dépression respiratoire** <sup>(2)</sup>.
- **Il n'y a pas d'antidote** au clométhiazole. Sa liaison sur un site différent des BDZ explique pourquoi **le flumazénil, antidote des benzodiazépines, ne permet pas de reverser l'effet du clométhiazole**. Les symptômes d'une intoxication sont semblables à ceux des barbituriques : coma profond, dépression respiratoire, hypotension et hypothermie <sup>(2,4)</sup>.
- Les **outils d'analyse d'interactions sont peu performants** car la plupart proviennent des USA où le clométhiazole n'est pas commercialisé. Ces outils **ne présentent notamment pas les nombreuses interactions liées au métabolisme par les cytochromes** :
  - Le clométhiazole subit une métabolisation extensive par les CYP2A6 et CYP3A4/5. On peut donc s'attendre à des interactions potentiellement risquées avec les inhibiteurs puissants des CYP3A4/5 comme l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil, la clarithromycine, le fluconazole, etc. ou avec les inducteurs de ces cytochromes <sup>(2,9)</sup>.
  - Des travaux chez les rongeurs suggèrent que le **métabolite principal contribue à l'effet sédatif** (métabolite actif) <sup>(1)</sup>. L'efficacité du produit peut donc être altérée par des interactions sur le métabolisme hépatique.

## Indications, posologies officielles et alternatives

Le clométhiazole est utilisé en clinique depuis les années 1960 **uniquement en Europe** (actuellement GB, D, S, N, PL, CH). Ses indications et posologies officielles sont listées ci-dessous avec des propositions d'alternatives, compte tenu des inconvénients cités au paragraphe précédent.

- **Dyssomnies séniles**: 2 caps au coucher (pour une courte durée)

Il n'existe que quelques études soutenant cette indication et la plupart ont été réalisées sur de petits collectifs et sont indisponibles (études anciennes, aucune publiée depuis 1987). Nous avons pu consulter deux études comparatives chez la personne âgée. La première a comparé le clométhiazole (2 caps = 384mg) au lormetazepam (1mg) chez 62 patients d'âge moyen de

80 ans<sup>(6)</sup>. La deuxième a comparé le clométhiazole (2 caps = 384mg) au temazepam (20mg) chez 10 patientes d'âge moyen de 73 ans<sup>(7)</sup>. Les résultats des deux études montrent une équivalence d'efficacité (réduction du temps d'endormissement, augmentation de la durée de sommeil). La 1<sup>ère</sup> étude a conclu à un profil sécuritaire similaire alors que la 2<sup>ème</sup> a soulevé une irritation nasale chez 7 patientes sous clométhiazole.

**Les alternatives dans cette indication sont à évaluer au cas par cas et peuvent être la thérapie cognitivo-comportementale, la phytothérapie à base de valériane (Relaxane®), la mélatonine (Circadin®), les antidépresseurs sédatifs (mirtazapine: effet sédatif dès 7.5-15 mg/j ; trazodone: débiter à 12.5-25 mg/j, jusqu'à 100 mg/j), les benzodiazépines et analogues à relativement courte demi-vie, à ½ dose <sup>(8)</sup>.**

- Confusion sénile liée à de l'excitation et de l'agitation : 1 caps 3x/j

La définition de cette indication est confuse : s'il s'agit de l'état confusionnel aigu, le clométhiazole serait à notre connaissance la seule molécule disposant de cette indication. Il n'y a cependant aucune littérature disponible soutenant cette indication.

**Selon des avis d'experts, les médicaments favorisés dans l'état confusionnel aigu sont<sup>(9)</sup>:**

- **Les neuroleptiques: haloperidol, quétiapine ou d'autres neuroleptiques atypiques**
- **Les benzodiazépines si l'état confusionnel aigu est dû à un sevrage alcoolique ou de sédatifs.**

- Traitement des symptômes aigus de sevrage alcoolique dans des conditions d'hospitalisation contrôlées, premières 24 h : 9–12 capsules réparties sur 3–4 prises

Les précautions d'utilisation du clométhiazole dans cette indication sont très nombreuses et restrictives.

Dans notre environnement, **les benzodiazépines sont préférées (car elles exposent à un risque moindre d'une hypersécrétion bronchique et de dépression respiratoire)<sup>(10)</sup>.**

## En Résumé

Le clométhiazole présente des avantages d'une demi-vie courte, d'une présentation sous forme liquide, d'une indication officielle dans la confusion sénile et une élimination indépendante de la fonction rénale. Cependant, **le niveau de preuve d'efficacité/sécurité du clométhiazole est faible** : il n'y a que peu d'études disponibles, elles sont anciennes et concernent des petits collectifs. Il n'y a **pas d'antidote efficace pour contrer un surdosage**. L'utilisation du clométhiazole est contre-indiquée en cas d'insuffisance respiratoire aiguë ce qui implique des précautions en cas d'insuffisance respiratoire chronique (BPCO, asthme). Le clométhiazole est fortement métabolisé par le **CYP3A4/5**, on peut donc s'attendre à des **interactions médicamenteuses** qui peuvent impacter son métabolisme donc son efficacité ou sa toxicité. Ces interactions ne sont toutefois pas présentées par les outils d'analyse d'interactions usuels car le clométhiazole n'est pas commercialisé aux USA. **Ces éléments incitent à la prudence** et des alternatives au clométhiazole existent, elles sont mieux documentées et devraient être prises en considération lors du choix du traitement.

## Références :

1. Wilby MJ, Hutchinson PJ. The pharmacology of chlormethiazole: a potential neuroprotective agent? CNS Drug Rev. 2004;10(4):281-94.
2. swissmedicinfo.ch.
3. Nelson RM, Green AR, Hainsworth AH. Electrophysiological actions of gamma-aminobutyric acid and clomethiazole on recombinant GABA(A) receptors. Eur J Pharmacol. 11 oct 2002;452(3):255-62.
4. Martindale, The Complete Drug Reference. 33<sup>e</sup> éd. London: The Pharmaceutical Press; 2002.
5. The Renal Drug Handbook. 3<sup>e</sup> éd. 2009.
6. Overstall PW, Oldman PN. A comparative study of lorazepam and chlormethiazole in elderly in-patients. Age Ageing. janv 1987;16(1):45-51.
7. Briggs RS, Castleden GM, Kraft CA. Improved hypnotic treatment using chlormethiazole and temazepam. Br Med J. 1 mars 1980;280(6214):601-4.
8. Grandjean C. Traitement de l'insomnie, par quoi commencer ? Rev MÉDICALE SUISSE. 2021;17:890-7.
9. Delirium and acute confusional states: Prevention, treatment, and prognosis - UpToDate [Internet]. [cité 3 sept 2019].
10. Petignat PA. [The management of the alcohol withdrawal syndrome in the intensive care unit]. Rev Med Suisse. 14 déc 2005;1(45):2905-11.