

Mise au point

Le midazolam. 1^{re} partie : pharmacologie

Vianney Descroix^{1,*}, Jean-Frédéric André², Stéphany Pong³

¹ UFR d'Odontologie, Université Paris Diderot, Service d'Odontologie, Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

² 30 rue de la Libération, Gaillard, France

³ 22 rue Blanche, Aulnay-sous-Bois, France

(Reçu le 11 juillet 2012, accepté le 24 juillet 2012)

Mots clés :
midazolam /
pharmacologie /
anesthésiologie /
sédation

Résumé – Les benzodiazépines constituent une classe de médicaments qui regroupent un nombre important de molécules ayant des propriétés pharmacologiques communes (anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, amnésiques, myorelaxantes et anticonvulsivantes). Il s'agit pour la plupart de molécules hautement lipophiles dont les indications thérapeutiques sont larges, allant de l'anxiolyse à l'anesthésiologie. Le midazolam, de part ses propriétés physicochimiques singulières, se démarque des autres benzodiazépines et représente à ce titre la molécule la plus étudiée et la plus utilisée en anesthésiologie, notamment pour la sédation quelle qu'en soit la profondeur. Avant d'envisager ses indications et son utilisation pour la sédation consciente en chirurgie orale, il convient de préciser ses différentes caractéristiques pharmacologiques.

Key words:
midazolam /
pharmacology /
anesthesiology /
sedation

Abstract – Midazolam. Part I: Pharmacology. Benzodiazepines are a class of drugs that include a large number of molecules with common pharmacological properties (anxiolytic, sedative, hypnotic, amnesic, anticonvulsant and muscle-relaxing). They are mostly highly lipophilic molecules which therapeutic indications are broad, ranging from anxiolysis to anesthesia. Midazolam, because of its unique physicochemical properties, is different from other benzodiazepines and thus represents the molecule most studied and most widely used in anaesthesia, including sedation regardless of depth. Before considering its indications and its use for conscious sedation in oral surgery, it should clarify its different pharmacological characteristics.

La première molécule de benzodiazépine, le chlordiazépoxide, a été synthétisée en 1955. Ses effets sédatifs et hypnotiques ont été découverts par hasard deux ans plus tard. Dix ans plus tard, le diazépam a été utilisé pour l'induction en anesthésiologie. Par la suite, de nombreuses benzodiazépines différentes ont été synthétisées : actuellement, environ une trentaine est utilisée en clinique. Seules quelques molécules – le midazolam, le diazépam, le témazépam, et le lorazépam, ainsi que leur antagoniste, le flumazénil – sont couramment utilisés en anesthésiologie. Le midazolam, en raison de ses propriétés physicochimiques, présente des caractéristiques pharmacologiques particulièrement intéressantes pour la sédation : il a un temps d'induction relativement court notamment en administration IV et une demi-vie d'élimination plasmatique très courte permettant une régression relativement

rapide de l'effet pharmacologique. À travers cet article, on abordera les éléments essentiels de la pharmacologie du midazolam, en allant de ses propriétés chimiques à son comportement chez des populations particulières, et pour terminer on présentera les points essentiels de la pharmacologie clinique.

Propriétés physicochimiques du midazolam

Le midazolam (8-chloro-6-(2-fluorophényl)-1-méthyl-4H-imidazo [1,5-a] [1-4] benzodiazépine) a été synthétisé pour la première fois par Fryer et Walser en 1976 [1]. La structure chimique particulière du midazolam (Fig. 1) lui confère trois grandes propriétés qui le différencie des autres benzodiazépines classiques : sa basicité, sa stabilité en milieu aqueux et sa biotransformation rapide associée à une courte durée

* Correspondance : vianney.descroix@psl.aphp.fr

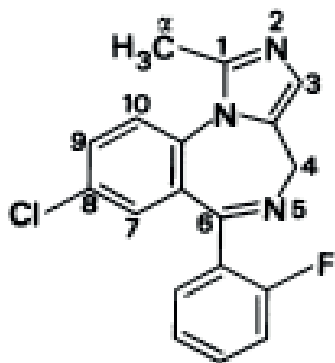


Fig. 1. Structure chimique du midazolam [1].
Fig. 1. Chemical structure of midazolam [1].

d'action. En effet, le cycle imidazole, à la différence du cycle diazépine classique, est relativement basique : le nitrogène en position 2 du midazolam a un pKa de $6,15 \pm 0,1$. Cette basicité permet la préparation de sels qui peuvent être formés avec l'acide chlorhydrique, maléique ou lactique. Ils sont solubles et très stables dans l'eau à un $\text{pH} \leq 4$. Ces solutions aqueuses ont une bonne tolérance quand elles sont injectées par voie IV ou IM [1-3].

Une solution aqueuse de chlorhydrate de midazolam (5 mg de midazolam dans 1 mL d'eau, à $\text{pH} 3,3$) contient 80-85 % de la forme à cycle fermé et 15-20 % de la forme à cycle ouvert ; dissous dans un milieu aqueux à 37°C et $\text{pH} 7,4$, le cycle se referme complètement jusqu'à prendre la configuration la plus lipophile [4]. Ainsi, au pH physiologique, le midazolam devient une des benzodiazépines les plus lipophiles. Cette propriété a pour conséquences cliniques une rapidité d'absorption à partir du tractus gastro-intestinal pour la voie orale ou l'entrée dans les tissus cérébraux après une administration IV [2-4].

De plus, le groupement méthyle en position 1 sur le cycle imidazole est responsable de la courte durée d'action du midazolam [1]. En effet, ce groupement est rapidement oxydé par les enzymes hépatiques, bien plus rapidement que le groupement méthylène du cycle diazépine qui représente le point d'attaque des benzodiazépines classiques [2]. En conséquence, l' α -hydroxymidazolam est le principal métabolite actif du midazolam.

Enfin, le cycle imidazole et l'atome de chlore en position 8 sur le phényle augmentent l'activité du midazolam en lui conférant une affinité plus importante pour les récepteurs des benzodiazépines [5].

Pharmacodynamie

Le midazolam a un mécanisme d'action comparable à celui des autres molécules de sa classe. Il agit en potentialisant les

effets de l'acide γ -aminobutyrique (GABA) dans les canaux chlore des récepteurs GABA_A , créant ainsi une hyperpolarisation de la cellule et inhibant la transmission de l'influx nerveux. En effet, toutes les benzodiazépines se fixent sur le complexe accepteur du GABA du récepteur GABA_A et potentialisent la transmission GABAergique : le ligand (la benzodiazépine) induit une modification de la conformation du récepteur, le rendant plus sensible à l'action du médiateur (le GABA) ; il s'agit donc d'un mécanisme d'action de type modulation allostérique. Comme les benzodiazépines ne déclenchent pas l'ouverture des canaux, l'inhibition induite dans la transmission GABAergique ne peut donc être supérieure au maximum de l'inhibition physiologique. Cette action indirecte permet d'expliquer que ces médicaments peuvent être utilisés avec une grande sûreté [6].

Les récepteurs GABA_A constituent une famille de récepteurs dont les sous-unités forment une rosette autour d'un pore central transmembranaire, perméable aux ions chlorure. In vivo, la plupart des récepteurs GABA_A sont composés des sous-unités α , β et γ ; les combinaisons les plus courantes étant celles impliquant deux sous-unités α , une β et deux γ , ou bien deux α , deux β et une γ . En général, les récepteurs aux benzodiazépines nécessitent une sous-unité de type α et une sous-unité de type γ .

En utilisant les techniques de génétique « knock-out » (inactivation d'un gène) et « knock-in » (introduction d'un gène d'intérêt) [6], des études chez la souris ont permis d'identifier le rôle des sous-unités : l'anxiolyse induite par les benzodiazépines est sélectivement obtenue par la potentialisation de récepteurs $\text{GABA}_A-\alpha_2$, localisés surtout dans le système limbique (particulièrement dans le noyau central de l'amygdale), tandis que la sédation et l'amnésie antérograde sont générées par la potentialisation de récepteurs $\text{GABA}_A-\alpha_1$, localisés dans l'ensemble du cerveau [7]. Cependant, ces données doivent être vérifiées chez l'Homme.

Ainsi, les benzodiazépines ont un effet anxiolytique par potentialisation de la transmission GABAergique dans le système limbique. Le GABA étant un neuromédiateur inhibiteur, cela se traduit par une réduction de l'activité dans les aires du cerveau impliquées dans l'anxiété, en particulier dans l'amygdale.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du midazolam répond à un modèle bi-compartmental [8]. Après administration IV, la distribution plasmatique du midazolam comporte deux phases distinctes : la phase initiale rapide correspond surtout à la distribution du médicament, alors que la deuxième phase, plus lente, dépend principalement de sa biotransformation [2].

Distribution

Chez les sujets sains, le volume de distribution est en moyenne compris entre 1 à 2,5 L/kg [2]. Dans l'étude de

Allonen *et al.* [9], le volume de distribution à l'état d'équilibre était de 0,4–0,9 L/kg ; dans celle de Heizmann *et al.* [8], il variait de 39 à 69 L chez six sujets dont le poids était compris entre 55 et 77 kg. Comme les autres benzodiazépines, le midazolam se lie fortement aux protéines plasmatiques (en moyenne de l'ordre de 96–97 %), ce taux est indépendant de la dose et de la concentration [2]. Le midazolam est donc lié de façon très importante aux protéines plasmatiques et son volume de distribution estimé sur la base de la dose totale dans le plasma (lié et libre) ce qui sous-estime la distribution réelle de la forme non liée qui est pharmacologiquement active [2]. La demi-vie de distribution varie de 4 à 18 min [10].

La plupart des benzodiazépines ont une longue durée d'action due à une élimination lente et/ou à la présence de métabolites actifs [9]. La brève durée d'action du midazolam représente une des principales caractéristiques qui le différencie des autres benzodiazépines.

Biotransformations

Le métabolisme du midazolam chez l'Homme implique une oxydation dans les microsomes hépatiques. Il est métabolisé par au moins trois cytochromes P450 différents : 3A4 principalement, 3A3 et 3A5 [11]. Ainsi, les produits inhibant ou induisant le CYP450-3A4 (antifongiques azolés, antibiotiques de la famille des macrolides, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, jus de pamplemousse) peuvent modifier l'élimination du midazolam, donc élever ou diminuer sa concentration plasmatique ; il peut être alors nécessaire d'adapter la dose de midazolam. L'inhibition du CYP3A4 modifie peu l'effet clinique maximal mais elle peut prolonger la durée de l'effet.

Le principal métabolite du midazolam est l' α -hydroxymidazolam, métabolite actif qui est très rapidement glucurononconjugué (demi-vie < 1 h) [12]. Soixante à 70 % d'une dose de midazolam sont éliminés dans les urines de 24 h sous cette forme [13]. Les deux autres produits de la métabolisation oxydative, le 4-hydroxymidazolam et le α , 4-dihydroxymidazolam sont formés en très petites quantités (respectivement 3 % et 1 %) [1, 8]. Tous sont excrétés dans les urines sous forme de glucuronides conjugués inactifs.

Excrétion

Le midazolam est rapidement éliminé dans les urines, avec une clairance élevée et une demi-vie d'élimination courte. La clairance plasmatique varie de 5,8 à 9,0 mL/min/kg chez les sujets sains [14] et la demi-vie d'élimination du midazolam et de ses métabolites de 1,5 à 3,5 h. La demi-vie d'élimination est courte comparée à celles d'autres benzodiazépines comme le diazépam (30 à 50 h) [9, 15]. Moins de 0,5 % de la dose est retrouvée inchangée dans les urines de 24 h [9, 13]. En général, 5–6 h après une dose unique de midazolam, le midazolam n'est

plus décelable dans la circulation sanguine. Ce phénomène permet d'éviter des effets indésirables résiduels [16].

Conclusion

D'un point de vue pharmacocinétique, le midazolam est une benzodiazépine largement distribuée et très rapidement éliminée. Après une dose IV unique, la disparition de ses effets cliniques survient rapidement en raison de la combinaison d'une distribution étendue et d'une clairance élevée [2].

Populations particulières

Qualitativement, la biotransformation du midazolam est comparable à celle des autres benzodiazépines : biotransformation par oxydation microsomale hépatique, suivie par une conjugaison glucuronide. C'est pourquoi l'âge, le genre, l'obésité, les interactions médicamenteuses, et les pathologies ont le même effet sur le métabolisme et l'excrétion du midazolam que sur ceux du diazépam [16]. Cependant, lors d'une administration unique ou d'un traitement intermittent, ces phénomènes ont apparemment moins de conséquences cliniques significatives avec le midazolam qu'avec le diazépam en raison de sa courte durée d'action [16].

Âge, insuffisance cardiaque, insuffisance hépatique

La demi-vie d'élimination est supérieure chez les patients âgés (diminution du métabolisme du midazolam par les enzymes hépatiques, augmentation de la sensibilité du système nerveux) [15], chez les patients ayant une insuffisance cardiaque (diminution du débit de la perfusion hépatique) [17] ou une insuffisance hépatique (cirrhose, atteinte de la fonction hépatique) [18]. Chez ces patients, il est recommandé de diminuer les doses de midazolam.

Obésité

Le profil pharmacocinétique du midazolam est altéré de façon significative quand il est administré chez des individus obèses. Le rôle de la graisse corporelle sur la distribution et l'élimination a été démontré pour le diazépam [16]. Le volume de distribution augmente de façon importante chez ces patients à cause de la distribution du midazolam (qui est lipophile) dans le tissu adipeux périphérique. Ceci entraîne une prolongation très significative de la demi-vie d'élimination (multipliée par 2,7) mais il n'y a pas de changement dans la clairance totale métabolique. En effet, la présence de tissu adipeux supplémentaire n'affecte pas la fonction hépatique [15]. Il est donc recommandé de procéder à un ajustement de la posologie chez la population obèse.

Insuffisants rénaux

Comme la fonction hépatique est le facteur le plus important de sa disposition (distribution, métabolisme et élimination), l'insuffisance rénale ne devrait pas avoir d'impact sur la clairance du midazolam. Cependant la forte liaison aux protéines plasmatiques du midazolam étant due à l'albumine, la fraction libre devient plus élevée et le volume de distribution multiplié par 1,5 ou 2 chez les patients insuffisants rénaux chroniques [19]. Ceci pourrait entraîner des effets plus profonds et plus prolongés. De plus, une prolongation de la sédation a été décrite chez des insuffisants rénaux sévères [20] ; elle semble liée à une accumulation d' α -hydroxymidazolam conjugué. La titration et la réduction de doses sont particulièrement recommandées chez ces patients, puisqu'ils peuvent être plus sensibles à l'effet sédatif du midazolam [19].

Pharmacologie clinique

Le midazolam possède les propriétés pharmacologiques classiques des benzodiazépines : anxiolytique, sédatif, amnésiant, anticonvulsivant à faible dose, hypnotique à forte dose et myorelaxant. Cependant, sa structure chimique particulière lui confère des attributs singuliers.

Sédation et anxiolyse

Relation concentration-effet

Une relation linéaire a été établie entre la concentration plasmatique de midazolam et ses effets [9, 21]. Une corrélation étroite entre la concentration plasmatique et l'effet a été mise en évidence par les travaux de Crevoisier et al. (Fig. 2) chez des volontaires sains [21, 22].

Cependant, il est difficile d'affirmer un seuil de dose précis pour lequel on peut prédire l'effet : pour Persson et al. [23], une concentration de midazolam supérieure à 250–300 ng/mL est nécessaire pour maintenir un effet hypnotique, le patient est réveillable à 150–200 ng/mL et il répond verbalement quand la concentration diminue à 75–100 ng/mL, même si la sédation reste prononcée. Crevoisier et al. fixent la concentration minimale efficace entre 30 à 100 ng/mL [22] ; pour Allonen et al., l'effet maximum était associé avec les niveaux dits « élevés » dans le plasma (100 à 200 ng/mL) [9]. Ces études ont un seul point commun : les effets réversibles étaient plus intenses lors des pics de concentration.

Excès de sédation

Il n'y a pas de définition claire de l'excès de sédation ou sur-sédation. Généralement, les auteurs considèrent que la sédation est trop marquée si le sujet est incapable d'effectuer

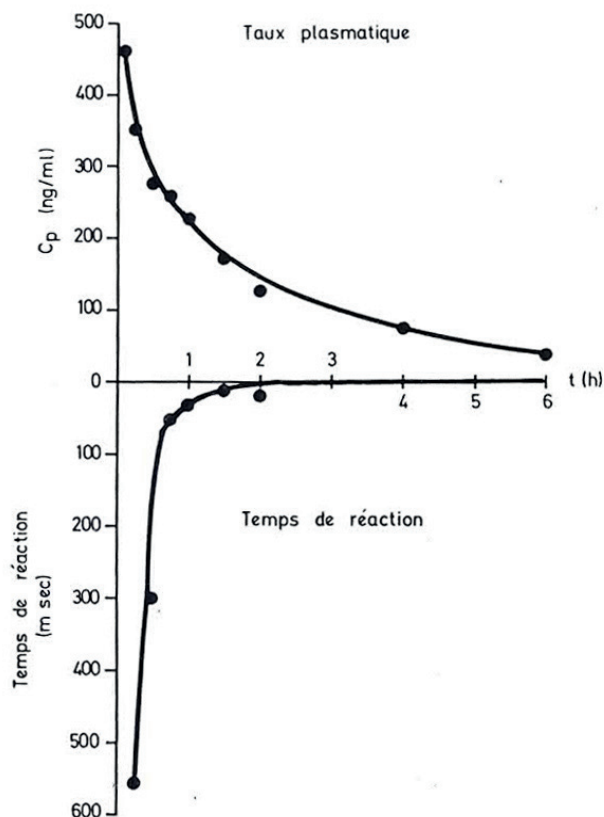


Fig. 2. Relation entre le taux plasmatique et le temps de réaction, d'après Crevoisier et al. [22]. Les courbes de concentration plasmatique et le temps de réaction (méthode d'évaluation de la sédation choisie dans cette étude) exprimé en millisecondes, sont symétriques par rapport à l'abscisse. L'effet maximum est corrélé avec le pic de concentration.

Fig. 2. Relationship between plasma and the reaction time, according to Crevoisier et al. [22]. The curves of plasma concentration and reaction time (method of assessment of sedation chosen in this study) expressed in milliseconds, are symmetrical about the abscissa. The maximum effect is correlated with the peak concentration.

les tests psychométriques [22], ou s'il est endormi et doit être réveillé [9] ou s'il doit être stimulé de façon importante pour pouvoir répondre aux commandes verbales [24]. Chez ces sujets, les concentrations plasmatiques de midazolam étaient respectivement supérieures à 1400 ng/mL [22], 400 ng/mL [25] et 100 ng/mL [9].

Variabilité interindividuelle

La notion de variabilité interindividuelle a été rapidement notée dans les études : Dundee et al. [26], dans une étude réalisée en 1980 chez 9 volontaires sains, signalent cette particularité (qui est commune aux benzodiazépines) qui a été

observée dans d'autres études cliniques [27], puis en chirurgie orale [28], mais il n'y a pas eu d'analyses complémentaires. Ainsi l'administration de midazolam doit être guidée par l'effet pharmacologique, et non pas par un schéma posologique strictement basé sur le poids. Il faut procéder par titration clinique.

Amnésie antérograde

L'amnésie antérograde est un trouble de l'apprentissage et de la mémoire à court terme intéressant l'enregistrement de faits nouveaux ou de faits survenus depuis le début de la maladie ou du traumatisme. Elle est considérée comme un effet indésirable en réanimation mais, en chirurgie orale, cet effet est particulièrement recherché pour certaines interventions (avulsion des dents de sagesse...) qui peuvent constituer un traumatisme pour le patient. Le fait de ne pas pouvoir se rappeler de l'intervention donne au patient le « sentiment » d'avoir été inconscient, sans avoir pris le risque d'une anesthésie générale [29]. Quelques auteurs considèrent même l'amnésie comme un critère de satisfaction des patients [30, 31].

L'amnésie antérograde transitoire induite par le midazolam a été confirmée par Dundee et Wilson [32] et Langlois *et al.* [27]. L'amnésie est indépendante de l'effet sédatif [33]. Il a été montré que même si la sédation a été titrée correctement jusqu'à l'objectif souhaité, l'amnésie n'a pas forcément lieu. L'absence de corrélation entre la dose de midazolam utilisée et l'intensité de l'amnésie a été démontrée dans les travaux de Hupp et Becker [34]. Ainsi, elle est imprévisible : bien qu'attendue, elle ne peut être promise aux patients. L'effet amnésiant observé après midazolam est donc un atout bien qu'imprévisible. Il impose la délivrance d'instructions post-opératoires verbales à la personne qui accompagne et assiste le patient à son domicile, et de façon écrite pour le patient.

Effets sur les fonctions autonomes

Dans les études pré-cliniques, le midazolam s'est révélé sans effet direct sur le système nerveux autonome (inhibition de la sécrétion gastrique spontanée ou stimulée, prévention d'ulcères induits expérimentalement, motilité gastro-intestinale, activité anticholinergique, α -adrénergique, antihistaminique-H₂ et antisérotine), même à fortes doses [4]. Les rares effets observés sur les fonctions végétatives altérées par le stress peuvent être expliqués par un mécanisme indirect : action du midazolam sur le système nerveux central qui contrôle le système neuro-végétatif [4].

Effets sur le système cardiovasculaire

Dans l'étude de Forster *et al.* [35] (20 volontaires sains), le midazolam (0,15 mg/kg en IV sur 15 s) a produit une diminution significative de la pression systolique (5 %) et diastolique (10 %), et une augmentation de la fréquence cardiaque (18 %).

Une étude, randomisée et en simple aveugle, a recherché les changements hémodynamiques sur 60 volontaires sains : il n'y avait aucune différence significative de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle entre le groupe placebo et le groupe midazolam [36]. Enfin, une étude réalisée sur des patients chinois hongkongais a analysé le type de dysrythmies que pouvait engendrer l'administration de midazolam (avec titration et dose moyenne de 0,086 mg/kg) pour l'avulsion de dents de sagesse [37]. Il s'agissait d'un essai croisé, le comparateur étant l'anesthésie locale seule. Sept des 28 patients (25 %) ont présenté une dysrythmie ; elle était toujours liée à une tachycardie idioventriculaire. Dans les autres études en chirurgie orale, les constantes étaient suivies de façon secondaire. Si une baisse de la pression artérielle était observée [38, 39], elle était non significative, transitoire et sans conséquences cliniques.

Chez les sujets à haut risque cardiovasculaire (patients présentant une cardiopathie ischémique, une cardiomyopathie ou recevant un traitement anti-arythmique), la surveillance par monitoring de la pression artérielle et de l'électrocardiogramme est impérative. Cette surveillance est indispensable lors de l'administration d'une sédation consciente.

Effets sur le système respiratoire

Une étude montre que la dépression respiratoire due au midazolam (0,15 mg/kg, par voie IV) est similaire à celle observée avec le diazépam (0,3 mg/kg, par voie IV) [40] ; le risque de dépression respiratoire est donc bien réel lors de l'administration du midazolam. Ces deux produits dépriment directement le centre respiratoire [40] ; ils diminuent significativement la sensibilité des réflexes de protection des voies respiratoires (toux, expiration forcée) [41] et la réponse ventilatoire au CO₂. Ces effets sont transitoires mais ils peuvent être majorés par l'administration concomitante d'analgésiques opioïdes [42]. Cependant, avec des doses plus faibles (0,075 mg/kg, par voie IV), le midazolam n'a pas affecté la réponse ventilatoire au CO₂, ce qui suggère un effet dose-dépendant. Avec ces doses sédatives, une dépression respiratoire cliniquement significative ne se produit pas [43].

Une étude en permutation croisée a évalué la variation de la saturation en oxygène comme objectif principal, dans le cadre de la sédation consciente par midazolam (par voie IV, avec titration et dose moyenne de 0,085 mg/kg), pendant une intervention de chirurgie orale (extraction de dents de sagesse) [44]. Elle a utilisé comme comparateur l'anesthésie locale seule. Lorsqu'une désaturation (< 90 %) avait lieu, sa durée maximale était de 100 s et elle n'a pas eu de conséquences graves chez ces 20 patients (sur 32) sains. La désaturation observée dans cette étude pourrait également avoir été entraînée par une diminution de la ventilation par les patients lors de l'injection de l'anesthésique ou par l'obstruction des voies aériennes par les mouvements mandibulaires. D'ailleurs,

les nombres d'épisodes de désaturation avec ou sans injection de midazolam n'étaient pas significativement différents.

Cependant, tous les patients doivent être surveillés par un oxymètre : cela permet à l'opérateur d'avoir un signal d'alarme quand il interfère trop avec les voies respiratoires, ou de demander au patient de reprendre sa respiration quand il la retient volontairement.

D'autres études [28, 36, 45-47] ont évalué la variation de la saturation en oxygène dans le cadre du suivi des constantes vitales. Elles confirment le fait que si l'on observe une diminution de la saturation en oxygène après l'administration, elle est cependant de courte durée et sans conséquence clinique. Il suffit de demander au patient de ne pas bloquer sa respiration ou de modifier l'inclinaison de la tête pour faire revenir la saturation en oxygène à sa valeur normale.

Une étude [48] axée sur les changements des paramètres respiratoires (fréquence respiratoire, volume courant, asynchronie respiratoire) a été effectuée chez des patients dont on a procédé à l'extraction des dents de sagesse avec sédation consciente par midazolam (avec titration et dose moyenne de 0,093 mg/kg). Elle souligne des changements significatifs entre la pré-injection et la post-injection au niveau de ces paramètres pendant la période des cinq minutes suivant l'injection. Même si ces variations n'ont pas de conséquences cliniques, cette période peut être considérée comme critique pour la survenue d'éventuels problèmes respiratoires. Une stimulation verbale, pendant ces cinq minutes où l'opérateur se prépare, est donc conseillée.

Enfin, s'il est administré de façon rapide, le midazolam peut provoquer une apnée. Même si les doses utilisées dans les études sont plus faibles que celles prescrites pour l'induction de l'anesthésie, la vitesse d'injection doit être plus lente pour éviter la survenue d'apnée ou de dépression respiratoire [44] (et pour améliorer la tolérance veineuse). Cette recommandation a été rappelée par un courrier du laboratoire produisant le midazolam en 1987.

L'administration IV de midazolam à des doses sédatives n'entraîne pas ou peu de changements hémodynamiques et respiratoires.

Conclusion

L'intérêt essentiel du midazolam dans une indication en sédation consciente réside dans sa faible toxicité locale pour les tissus lorsqu'il est administré par voie IV, son faible coût, sa rapidité d'action et sa demi-vie d'élimination courte. Ses propriétés anxiolytiques et amnésiantes en font une molécule de choix. Il présente cependant un inconvénient majeur : sa grande variabilité pharmacocinétique et pharmacodynamique interindividuelle qui nécessite d'adapter la posologie pour chaque patient. Il convient par ailleurs d'être particulièrement vigilant sur les interactions médicamenteuses : de nombreux médicaments inducteurs ou inhibiteurs du cytochrome P450

ont une influence sur la pharmacocinétique et sur les effets pharmacodynamiques du midazolam.

Conflits d'intérêt : aucun

Références

1. Gerecke M. Chemical structure and properties of midazolam compared with other benzodiazepines. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16(Suppl 1):11S-16S.
2. Reves JG, Fragen RJ, Vinik HR, Greenblatt DJ. Midazolam: pharmacology and uses. *Anesthesiology* 1985;62:310-24.
3. Pieri L. Preclinical pharmacology of midazolam. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16(Suppl 1):17S-27S.
4. Gerecke M, Pieri L. Midazolam. Données chimiques et neuropharmacologie expérimentale. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984;3:155-61.
5. Garzone PD, Kroboth PD. Pharmacokinetics of the newer benzodiazepines. *Clin Pharmacokinet* 1989;16:337-64.
6. Nutt DJ, Malizia AL. New insights into the role of the GABA(A)-benzodiazepine receptor in psychiatric disorder. *Br J Psychiatry* 2001;179:390-6.
7. Möhler H, Fritschy JM, Rudolph U. A new benzodiazepine pharmacology. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;300:2-8.
8. Heizmann P, Eckert M, Ziegler WH. Pharmacokinetics and bioavailability of midazolam in man. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16(Suppl 1):43S-49S.
9. Allonen H, Ziegler G, Klotz U. Midazolam kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:653-61.
10. Malamed SF. Sedation: a guide to patient management. 5th revised ed. Mosby, St Louis, 2009.
11. Wandel C, Böcker R, Böhler H, Browne A, Rügheimer E, Martin E. Midazolam is metabolized by at least three different cytochrome P450 enzymes. *Br J Anaesth* 1994;73:658-61.
12. Ziegler WH, Schalch E, Leishman B, Eckert M. Comparison of the effects of intravenously administered midazolam, triazolam and their hydroxy metabolites. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16(Suppl 1):63S-69S.
13. Heizmann P, Ziegler WH. Excretion and metabolism of ¹⁴C-midazolam in humans following oral dosing. *Arzneimittelforschung* 1981;31:2220-3.
14. Dundee JW, Halliday NJ, Harper KW, Brogden RN. Midazolam. A review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs* 1984;28:519-43.
15. Greenblatt DJ, Abernethy DR, Locniskar A, Harmatz JS, Limjuco RA, Shader RI. Effect of age, gender, and obesity on midazolam kinetics. *Anesthesiology* 1984;61:27-35.
16. Kanto JH. Midazolam: the first water-soluble benzodiazepine. Pharmacology, pharmacokinetics and efficacy in insomnia and anesthesia. *Pharmacotherapy* 1985;5:138-55.
17. Samuelson PN, Reves JG, Kouchoukos NT, Smith LR, Dole KM. Hemodynamic responses to anesthetic induction with midazolam or diazepam in patients with ischemic heart disease. *Anesth Analg* 1981;60:802-9.

18. Pentikäinen PJ, Välisalmi L, Himberg JJ, Crevoisier C. Pharmacokinetics of midazolam following intravenous and oral administration in patients with chronic liver disease and in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 1989;29:272-7.
19. Vinik HR, Reves JG, Greenblatt DJ, Abernethy DR, Smith LR. The pharmacokinetics of midazolam in chronic renal failure patients. *Anesthesiology* 1983;59:390-4.
20. Bauer TM, Ritz R, Haberthür C, Ha HR, Hunkeler W, Sleight AJ, Scollo-Lavizzari G, Haefeli WE. Prolonged sedation due to accumulation of conjugated metabolites of midazolam. *Lancet* 1995;346:145-7.
21. Crevoisier C, Ziegler WH, Eckert M, Heizmann P. Relationship between plasma concentration and effect of midazolam after oral and intravenous administration. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16 (Suppl 1):51S-61S.
22. Crevoisier C, Eckert M, Heizmann P, Thurneysen DJ, Ziegler WH. Relation between the clinical effect and the pharmacokinetics of midazolam following i.m. and i.v. administration/2nd comm.: Pharmacokinetic aspects. *Arzneimittelforschung* 1981;31: 2211-5.
23. Persson MP, Nilsson A, Hartvig P. Relation of sedation and amnesia to plasma concentrations of midazolam in surgical patients. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:324-31.
24. Rodrigo MR, Clark RN. A study of intravenous sedation with diazepam and midazolam for dentistry in Hong Kong Chinese. *Anaesth Intensive Care* 1986;14:404-11.
25. Crevoisier C, Ziegler WH, Heizmann P, Dubuis R. Relation entre l'effet clinique et la concentration plasmatique du midazolam chez des sujets volontaires. *Ann Fr Anesth Reanim* 1984;3:162-7.
26. Dundee JW, Samuel IO, Toner W, Howard PJ. Midazolam: a water-soluble benzodiazepine. Studies in volunteers. *Anaesthesia* 1980;35:454-8.
27. Langlois S, Kreeft JH, Chouinard G, Ross-Chouinard A, East S, Ogilvie RI. Midazolam: kinetics and effects on memory, sensorium, and haemodynamics. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:273-8.
28. Platten HP, Schweizer E, Dilger K, Mikus G, Klotz U. Pharmacokinetics and the pharmacodynamic action of midazolam in young and elderly patients undergoing tooth extraction. *Clin Pharmacol Ther* 1998;63:552-60.
29. Malamed SF, Nikchevich D Jr, Block J. Anterograde amnesia as a possible postoperative complication of midazolam as an agent for intravenous conscious sedation. *Anesth Prog* 1988;35:160-2.
30. Rosenbaum NL. The use of midazolam for intravenous sedation in general dental practice. An open assessment. *Br Dent J* 1985;158:139-40.
31. Ellis S. Response to intravenous midazolam sedation in general dental practice. *Br Dent J* 1996;180:417-20.
32. Dundee JW, Wilson DB. Amnesic action of midazolam. *Anaesthesia* 1980;35:459-61.
33. File SE, Easton P, Skelly AM. Amnesia for dental procedures and mood change following treatment with nitrous oxide or midazolam. *Int Clin Psychopharmacol* 1991;6:169-78.
34. Hupp JR, Becker LE. Intensity and duration of amnesia from intravenous midazolam given for sedation. *J Conn State Dent Assoc* 1988;62:80-5.
35. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. I.V. midazolam as an induction agent for anaesthesia: a study in volunteers. *Br J Anaesth* 1980;52:907-11.
36. Frölich MA, Arabshahi A, Katholi C, Prasain J, Barnes S. Hemodynamic characteristics of midazolam, propofol, and dexmedetomidine in healthy volunteers. *J Clin Anesth* 2011;23:218-23.
37. Rodrigo CR, Rosenquist JB, Cheng CH. Cardiac dysrhythmias with midazolam sedation. *Anesth Prog* 1990;37:20-3.
38. Aun C, Flynn PJ, Richards J, Major E. A comparison of midazolam and diazepam for intravenous sedation in dentistry. *Anaesthesia* 1984;39:589-93.
39. McGimpsey JG, Kawar P, Gamble JA, Browne ES, Dundee JW. Midazolam in dentistry. *Br Dent J* 1983;155:47-50.
40. Forster A, Gardaz JP, Suter PM, Gemperle M. Respiratory depression by midazolam and diazepam. *Anesthesiology* 1980;53:494-7.
41. Murphy PJ, Erskine R, Langton JA. The effect of intravenously administered diazepam, midazolam and flumazenil on the sensitivity of upper airway reflexes. *Anaesthesia* 1994;49:105-10.
42. Alexander CM, Gross JB. Sedative doses of midazolam depress hypoxic ventilatory responses in humans. *Anesth Analg* 1988;67:377-82.
43. Power SJ, Morgan M, Chakrabarti MK. Carbon dioxide response curves following midazolam and diazepam. *Br J Anaesth* 1983;55:837-41.
44. Rodrigo MR, Rosenquist JB. Effect of conscious sedation with midazolam on oxygen saturation. *J Oral Maxillofac Surg* 1988;46:746-50.
45. Richards A, Griffiths M, Scully C. Wide variation in patient response to midazolam sedation for outpatient oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993;76:408-11.
46. Van der Bijl P, Roelofse JA, Joubert JJ, Breytenbach HS. Intravenous midazolam in oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16:325-32.
47. Win NN, Fukayama H, Kohase H, Umino M. The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability. *Anesth Analg* 2005;101:97-102.
48. Zacharias M, Hunter KM, Parkinson R. Respiratory effects of intravenous midazolam. *N Z Dent J* 1996;92:76-9.