

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE SAAD DAHLEB – BLIDA 1 –



FACULTE DE MEDCINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE.

LA PRESCRIPTION DES ANXIOLYTIQUES

Mémoire de fin d'études

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de docteur en pharmacie

Session : juillet 2020

Présenté et soutenu par :

-MEROUANE NESRINE -NOUAS TAKWA -LARACHI RANIA

Le nombre du jury :

- **Président : Pr L.NAMANE maitre de conférences classe A, service C, EHS Frantz Fanon Blida**
- **Examinatrice :Dr N .DJILI maitre assistance ,service D ,EHS Frantz Fanon Blida**
- **Encadreur : Pr BOUGUERMOUH .Y Professeur en psychiatrie médecin chef de service C**

Remerciements :

Tout d'abord louange à «ALLAH » qui nous a guidées sur le droit chemin tout au long de ce travail et nous a inspirées les bons pas et les justes réflexes, sans sa miséricorde, ce travail n'aura pas abouti.

En second lieu nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à notre encadreur Pr. BOUGUERMOUH Yacine, nous le remercions de nous avoir encadrés et accepté de diriger ce travail

Nos vifs remerciements s'adressent également :

Au Docteur qui nous a fait l'honneur de présider ce Jury,

Nous exprimons également nos sincères remerciements à tous nos professeurs du département de pharmacie et au personnel administratifs qui nous a supportées pendant ces six années.

PLANDU TRAVAIL :

-introduction :.....	1
- Objectif.....	1
Chaitre1 : Anxiété	
1- Rappel sur l'anxiété pathologique.....	1
2- Historique.....	2
3- La clinique.....	2
3.A- Les différents troubles anxieux.....	2
3.A.1- Le trouble anxieux généralisé.....	3
3.A.2- Le Trouble de panique :.....	3
3.A.3- La Phobie sociale :.....	3
3.A.4- Les Troubles obsessionnels compulsifs	4
3.A.5- L'État de stress post-traumatique.....	5
3.B- Symptomatologie des troubles anxieux	5
3.b.1- Quand l'anxiété est-elle un trouble anxieux ?.....	5
3.b.2- Symptômes communs de la dépression majeure et des troubles anxieux.....	6
3.b.3- Symptômes communs aux différents troubles anxieux.....	8
4- Diagnostic des troubles anxieux.....	10
4. a- Diagnostic Le trouble anxieux généralisé (TAG).....	10
4. b- Diagnostic de trouble panique (TP)	10
4. c- Diagnostic de Phobie sociale (PS).....	10
4. d- Diagnostic de trouble obsessionnel compulsif (TOC).....	11
4. e- Diagnostic d'état de stress poste traumatique(ESPT).....	12
5- La Physiopathologie.....	12
5. a- Amygdale et neurobiologie de la peur.....	12
5. b- Boucle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC) et neurobiologie de l'inquiétude....	15
5.b.1- Dopamine et inquiétude congénitale ?.....	15
5.b.2- Quiets versus inquiets.....	17
5.c- GABA et Benzodiazépines.....	18
5.c.1- Sous-types de récepteurs GABA-A.....	20
5. c.1.1- Récepteurs GABA-A insensibles aux benzodiazépines.....	22

5. c.1.2- Récepteurs GABA-A sensibles aux benzodiazépines.....	22
5.d- Sérotonine et anxiété.....	24
5.e- Hyperactivité noradrénergique dans l'anxiété.....	25
6- Les Facteurs de risque d'anxiété.....	26
6. a- Troubles anxieux et caractéristiques sociodémographiques.....	26
6. b- Troubles anxieux et facteurs de vulnérabilité.....	29
6. b.1- Facteurs biologiques.....	29
6.b.2-Inhibition comportementale.....	29
6.b.3- Traitement de l'information.....	29
6.c- Facteurs environnementaux.....	30
6.c.1- Événements de vie.....	30
6.c.2- Problèmes familiaux.....	30
6.c.3-Modes de relations intrafamiliales.....	30
7- Génétique et épidémiologie des troubles anxieux.....	31
7.a- Trouble panique.....	31
7.a.1- Prévalence, données épidémiologiques.....	31
7.a.2- Les études génétiques dans le trouble panique.....	32
7.b- Troubles obsessionnels-compulsifs.....	32
7.b.1- Prévalence et épidémiologie.....	31
7.b.2- Apports des études familiales.....	32
7.b.3- Gènes impliqués.....	32
7.c- État de stress post-traumatique.....	33
7.c.1- Données épidémiologiques	34
7.c.2- Gènes impliqués.....	34
7.d- Trouble anxieux généralisé.....	34
7.e- Phobies sociales.....	35
8- Le traitement des troubles anxieux	35

8.a- Traitement non médicamenteux.....	35
8.a.1- Le trouble anxieux généralisé (TAG).....	35
8.a.2- Le trouble panique (TP).....	36
8.a.3- Phobie sociale (PS).....	36
8.a.4- Le trouble obsessionnel compulsif (TOC).....	37
8.a.5- L'état de stress post-traumatique.....	37
8.b- Traitement médicamenteux.....	38
8.b.1- Trouble anxieux généralisé (TAG).....	38
8.b.1.1- Thérapeutiques médicamenteuses disponibles.....	38
8.b.1.2- Choix thérapeutiques privilégiés et leur suivi	39
8. b.1.3- Associations thérapeutiques (médicamenteuse ou autres)	39
8.b.2- Trouble panique (TP).....	39
8.b.2.1- Thérapeutiques disponibles.....	39
8.b.2.2- Choix thérapeutiques.....	40
8.b.2.3- Associations thérapeutiques	41
8.b.3- Phobies sociales.....	42
8.b.3.1- Thérapeutiques disponibles.....	43
8.b.3.2- Choix thérapeutiques.....	43
8.b.2.3- Durée du traitement.....	43
8. b.3.4- Associations thérapeutiques.....	43
8.b.4- Troubles obsessionnels compulsifs (TOC).....	43
8.b.4.1- Thérapeutiques médicamenteuses.....	43
8.b.4.2- Durée du traitement.....	45
8.b.4.3- Choix thérapeutiques.....	46
8.b.4.4- Autres traitements médicamenteux et associations.....	46
8.b.5- Etat de stress post-traumatique.....	47
8.b.5.1- Thérapeutiques médicamenteuses disponibles.....	47

8.b.5.2- Choix thérapeutiques.....	48
8.b.5.3- Associations thérapeutiques.....	48

Chapitre2 : Les anxiolytiques

Partie 1 : Les médicaments psychotropes

1. Qu'est-ce qu'un médicament psychotrope ?.....	49
2. Comment agissent les médicaments psychotropes ?.....	49
3. Les différentes familles de médicaments à effet psychotrope.....	50
3.a- Les neuroleptiques et/ou antipsychotiques.....	50
3.b- Les antidépresseurs.....	53
3.c- Les normothymiques (régulateurs de l'humeur).....	55
3.d- Les anxiolytiques (tranquillisants).....	56
3.e- Les hypnotiques (somnifères).....	57

Partie 2 : les anxiolytiques

1- Historique sur les anxiolytiques.....	58
2- Définition et classification.....	58
2-1-Définition	58
2-2-Classification	59
A-Benzodiazépine.....	59-68
B-Carbamate.....	69
-structure.....	69
-formule brute.....	69
-pharmacodynamique.....	70
-pharmacocinétique.....	70
C-Buspirone.....	70
-structure.....	70
-formule brute.....	70
-pharmacodynamique.....	72

-pharmacocinétique.....	72
D-hydroxyzine.....	72
-structure.....	72
-formule brute.....	72
-pharmacodynamique.....	72
-pharmacocinétique.....	72
E-Les antidépresseurs	73
-pharmacodynamique.....	73
-pharmacocinétique.....	73
F-Les bêta bloquant.....	73
-pharmacodynamique.....	73
3- Les formes galéniques	74
4- Les indications des anxiolytiques.....	75
5-Pharmacovigilance.....	77
5-1-contre-indication.....	77
5-2-précaution d'emploi.....	81
5-3-Surdosages des anxiolytiques.....	82
5-4-interaction médicamenteuse.....	83
5-5-Effet indésirable.....	85
✓ Le délai d'action des anxiolytiques	99
✓ Surveillance d'un traitement anxiolytique	99
5-6-Dépendance et syndrome de sevrage	100
6-Modalité pratique d'emploi d'anxiolytique	101
6-1- Indications.....	101
6-2- Choix d'un médicament.....	101
6-3- Avant emploi, éliminer les contre-indications.....	101

La partie pratique

Etude statistique

1. Introduction.....	102
2. Objectifs de l' étude.....	105
2 :1 : objectifs principal.....	105
2 :2 : objectifs secondaire.....	105
3. Méthodologie de l'étude.....	105
4. Déroulement de l'étude.....	105
5. Résultats.....	106
6. Caractéristiques des patients.....	106
6 :1 : Répartition des patients selon le sexe.....	102
6 :2 : Répartition des patients selon l' âge.....	105
6 :3 : Répartition des patients selon les antécédents.....	105
6 :4 : Répartition des patients selon Le niveau intellectuel.....	105
6 :5 : repartition des patients selon le comportement.....	105
6 :6 : nombre de patients qui prennent les anxiolytiques au niveau des différents services	106
7. Quelques questions aux pharmaciens d'officine sur la distribution des anxiolytiques.....	106
8. La distribution des anxiolytiques au niveau des pharmacies d'officine	107
9. la répartition des anxiolytiques au niveau des différents services du psychiatrie.....	108
Conclusion	115

Les abréviations

DSM-5 : (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, cinquième édition ; édité par l'American Psychiatric Association.

CIM-10 : (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems: Tenth Revision,) : La classification internationale des maladies, 10e révision.

PTSD : (Post-traumatic Stress Disorder) : État de stress post-traumatique.

TAG : Trouble anxieux généralisé.

TP : Trouble panique.

PS : Phobie sociale.

TOC : Trouble obsessionnel compulsif.

ESPT : Etat de stress poste traumatique.

CSTC : cortico- striato-thalanmo-corticales

TAS : le trouble anxiété sociale

CCA : le cortex cingulaire antérieur

COF : le cortex orbitofrontal

SGPA : la substance grise péri-aqueducule

HHS : l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

NPB : noyau parabrachial

AVC : Les accidents vasculaires cérébraux

GABA : Gamma aminobutyric acid

FC : la fréquence cardiaque

TA : la tension artérielle

LC : le locus coeruleus

IDM :Infarctus du myocarde

COMT :l'enzyme catéchol-O-méthyl-transférase

CRF : (corticotropin-releasing factor) la corticolibérine

NA : la noradrénaline

CPFDL :le cortex préfrontal dorsolatéral

Val :valine

Met : méthionine

GAD : glutamic acid decarboxylase

VIATT : vesicular inhibitory amino acid tranporters

GAT : GABA transporter

GABA-T : l'enzyme GABA transaminase

GABA-A, GABA-B et **GABA-C** : les récepteurs de GABA

VIAAT: (vesicular inhibitory amino acid transporters)

BZD : les benzodiazépines

CPF : cortex préfrontal

TB : télencéphale basale

S : striatum

NA : noyau accumbens

T : thalamus

HY : hypothalamus

A : amygdale

H :hippocompe

NT : centres neurotransmetteurs du tronc cérébral ;

ME : moelle épinière

C : cervelet

5-HT : 5-hydroxytryptamine = la sérotonine

ISRS : inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine

IRSNA : inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

5-HT1a : les agonistes partiels de la sérotonine

NAT : transporteur de la noradrénaline

CSIC : circuits cortico-striato-thalamo-corticaux

ESEMeD : The european study of epidemiology of mental disorders

PBI : le parental binding instrument

SNP :single nucleotide polymorphism

TPH :tryptophane hydroxylase ; enzyme limite le taux de biosynthèse de 5-HT

MAO: mono amino oxydase

SLCL1A1 : gène du transporteur du glutamate

TPH :tryptophane hydroxylase

HTR2A : récepteur à la sérotonine 2A

HTR2C : récepteur à la sérotonine 2C

5HTT : transporteur de la sérotonine

DRD4 : récepteur à la dopamine D4

DAT 1 : transporteur de la dopamine

FKBP5 :gène qui intervient sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en régulant l'activité glucocorticoïde

ARNm : L'acide ribonucléique messenger

DBH :gène de la dopamine β -hydroxylase

RGS2 :régulateur de G-protein signaling 2

GAD1 : le gène de la glutamate décarboxylase 1

BDNF : le facteur neurotrophique issu du cerveau

GWAS :étude d'association pangénomique

MBCT :méditation basée sur la pleine conscience,

TCC :Les thérapies cognitivo-comportementales

DMOR ou **EMDR** : Eye Movement Desensitization Reprocessing

AMM : autorisation de mise sur le marché

FDA : Food and drug administration

IMAO : Inhibiteurs de la mono amino oxydase

Sol :solution

Inj : injectable

Nbr : nombre

Recp : réception

Amp : ampoule

Gle : gélule

Cmp : comprimé

T : Tipaza

f.f : pharmacie fridi a Tipaza

BZD : benzodiazépine

AMM : autorisation de mise sur le marché

Ad : adulte

Enf : enfant

Bb : bébé

Nom ccil : nom commerciale

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1-1 : Chevauchement du trouble dépressif et des troubles anxieux.....	6
Figure 1-2 : Les Symptômes de Trouble anxieux généralisé.....	7
Figure 1-3 : les Symptômes de Trouble panique.....	7
Figure 1-4 : Les Symptômes de Phobie sociale.....	8
Figure 1-5 : Les Symptômes de l'Etat de stress post-traumatique.....	8
Figure 1-6 : Anxiété : le phénotype.....	9
Figure 1-7 : Associer les Symptômes de l'anxiété aux régions cérébrales et aux circuits qui les régulent.....	9
Figure 1-8 : Affect de peur.....	13
Figure 1-9 : Évitement.....	13
Figure 1-10 : Manifestations endocriniennes de la peur.....	14
Figure 1-11 : Manifestations respiratoires.....	14
Figure 1-12 : Manifestations végétatives de la peur.....	15
Figure 1-13 : L'hippocampe et la reviviscence.....	15
Figure 1-14 : Relier les symptômes de l'anxiété aux circuits et aux neurotransmetteurs...16	
Figure 1-15 : Relier les symptômes de l'inquiétude aux neurotransmetteurs.....	16
Figure 1-16 : Circuit de l'inquiétude/ obsessions.....	16
Figure 1-17 : Gène COMT et événements de vie stressants.....	18
Figure 1-18 : Production γ -aminobutyrique (GABA).....	20
Figure 1-19 : Arrêt de l'action de l'acide γ -aminobutyrique (GABA).....	20
Figure 1-20 : Récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique (GABA).....	20

Figure 1-21 : Récepteurs de l'acide γ-aminobutyrique A (GABA-A.....	21
Figure 1-22 : Régulation par le GABA- A des inhibitions tonique et phasique.....	22
Figure 1-23 : Principales projections sérotoninergiques.....	24
Figure 1-24 : Actions des agonistes partiels 5-HT1a dans l'anxiété.....	25
Figure 1-25 : Hyperactivité noradrénergique dans l'anxiété/peur.....	26
Figure 1-26 : Hyperactivité noradrénergique dans l'inquiétude.....	26
Tableau2.1 : les formes galénique.....	75
Figure 2.1 : la structure du benzodiazépine.....	59
Figure 2.2 : structure diazépam.....	60
Figure 2.3 : mécanisme d'action des BZD. Wikipédia.....	61
Figure 2.4 : métabolisme du diazépam. Wikipédia.....	62
Figure 2.5 : structure du bromazépam.....	63
Figure2.6 : structure du prazépam .wikipédia.....	65
Figure 2.7 : la structure du lorazepam.Wikipédia.....	66
Figure2.8 : structure clorazépate dipotassique. Wikipédia.....	68
Figure2.9 : structure du carbamate. Wikipédia.....	69
Figure 2.10 : structure du méprobamate.....	70
Figure2.11 : structure du buspirone.....	71
Figure 2.12 : la structure de hydroxyzine. Wikipédia.....	72
Photo2.1 : diazépam photo prise par moi.....	60
Photo 2.2 : bromazépam photo prise par moi.....	63
PPhoto2.3 : prazépam photo prise par moi	64
Photo2.4 : lorazépam photo prise par moi	66
Photo 2.5 : clorazépate dipotassique prise par moi.....	67
Photo2.6 : hydroxyzine prise par moi .wikipédia	71
Figure 3.1 : répartition des patients selon le sexe.....	102
Figure 3.2 : répartition des enfants selon le sexe.....	102
Figure 3.3 : la consommation de l hydroxyzine au niveau des différents services psychiatriques..	110

Figure 3.4 : la répartition de diazépam injectable au niveau des différents services
psychiatriques.....111

Figure 3.5 : la répartition de l'Atarax comprimé 25 mg au niveau des services psychiatriques..112

Figure 3.6 : la répartition de tranxene 10 mg au niveau des services psychiatriques...113

Figure 3.7 : la répartition de tranxene 5 mg au niveau des services psychiatriques.....115

Tableau 3.1 : la répartition des patients au niveau des services psychiatriques.....103

Tableau 3.2 : la répartition des patients selon l'Age.....105

Tableau 3.3 : la répartition des patients selon le niveau intellectuel.....105

Tableau 3.4 : la répartition des patients selon le comportement107

Tableau 3.5 : nombre des patients qui prennent les anxiolytiques au niveau des différents services
psychiatriques.....107

Tableau 3.6 : la distribution des anxiolytiques au niveau des pharmacies.....109

Tableau I : Prévalence (sur 12 mois) des troubles anxieux en population générale européenne (étude
ESEMeD).....27

Tableau II :Caractéristiques générales des troubles anxieux.....28

Photo 3.1:diazepam inj.....116

Photo3.2: tranxene.....116

Photo3.3 : croxizine.....116

Photo3.4 : orzepame.....116

Photo3.5 :la prise des medecaments au niveau de frantz fanon.....116

Photo3.6 : la prise de medecaments selon la nouvelle méthode.....116

BIBLIOGRAPHIE :

- *LES TROUBLES ANXIEUX : Jean-Philippe Boulenger et Jean-Pierre Lépine.*
- PRESCRIRE LES PSYCHOTROPES : Bruno Millet. Jean-Marie Vnelle. Joseph Benyaya 2ème édition.*
- PSYCHOPHARMACOLOGIE ESSENTIELLE : Stephen M.Stahl 4ème édition.*
- Annexe thérapeutique de Le manuel du résident psychiatre édition 2017 : VIDAL RECOS 2016.*
- MANUEL DE PSYCHIATRIE ; sous-direction : Julien-Daniel Guelfi. Frébéric Rouilon.*
- GUIDE D'INFORMATION : Les médicaments psychotropes (Psychiatrie et Santé mentale) Edition 2018** (Ce guide rédigé par des professionnels du **Réseau PIC** (Psychiatrie, Information Communication), **Le Psycom** est un organisme public d'information, de communication et de formation et de lutte contre la stigmatisation en santé mentale.
- Thèse : ETUDE DE LA PRESCRIPTION ET DE LA CONSOMMATION DES ANXIOLYTIQUES DANS LE DISTRICT DE BAMAKO
- Wikimedia Commons.Masse molaire calculée d'après « [Atomic weights of the elements 2007](#) » [[archive](#)], sur www.chem.qmul.ac.uk. C. N. Okoromah ET F. E. Lésion, « Diazepam for treating tetanus », *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, n° 1, 003954DC ,2004

-Wikipedia.Masse molaire calculée d'après « [Atomic weights of the elements 2007](#) » [archive], sur www.chem.qmul.ac.uk.

-Wikipédia. [Caractéristiques chimiques](#) [archive] du PrazépamMasse molaire calculée d'après « [Atomic weights of the elements 2007](#) » [archive], sur www.chem.qmul.ac.uk.

- Wikipédia.Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (atih), *CIM-10FR*, version 2014, 884 p. ([lire en ligne](#) [archive]), p711 code T43

- **PubMed** **defini par:** Lauren G. Powlovich, MD

- Wikipédia. Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique 2012, page52

-Guide psychiatrique des infirmiers

-Guide des médicaments – Doctissimo

-Site de collège pharmaco-médicale.org

-[Fréquentation certifiée par l'ACPM/OJD](#) | Copyright 2020 Vidal

-Doctissimo médicament Mis à jour le 29/06/2020

-Ecrit par: Louis Asana Mis à jour le 03 octobre 2018 1. BMJ, septembre 2001 ; vol. 323 : p. 1-6 /2. Neurology 2002 ; vol. 58 : p. 130-133/Communiqué de presse de l'Afssaps du 18 janvier 2002/info-depression.fr/Livret "Dépression : en savoir plus pour s'en sortir", INPES, Ministère de la Santé, consulté en octobre 2017.

-La version HTML du fichier <https://www.infirmiers.com/pdf/anxiolytiques.pdf>

-[Psychomédia](#) Publié le 16 janvier 2012

-Site : Psychisme.org / **Patrick Juignet, Psychisme, 2012**

Introduction :

On entend par médicament : <toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ,ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer , corriger ou modifier leur fonctions organiques >. Dans ce grand groupe, le législateur met particulièrement l'accent sur les médicaments contenant des substances dites vénéneuses. Aussi les a-t-il classés en différents tableaux ou listes en y associant des dispositions relatives à leur prescription, leur délivrance et leur consommation. Du prescripteur au malade, la législation pharmaceutique veut que ces médicaments spécifiques soient délivrés à partir d'une ordonnance médicale correctement rédigée et dont la conformité sera préalablement attestée par le pharmacien ou ses collaborateurs.

L'application stricte de la législation et de la Déontologie pharmaceutique a toujours posé problème en Algérie.

. Objectifs de l'étude :

L'objectif principal de l'étude est de réalisée dans le cadre de ce mémoire est mettre en évidence l'intérêt des anxiolytiques et leur utilisation chez les sujets anxieux.

CHAPITRE1 : Anxiété

1-Rappel sur l'anxiété pathologique

L'anxiété a été définie comme un sentiment pénible d'insécurité causé par l'attente d'un danger imminent ou indéterminé

L'anxiété est un phénomène psychologique normal qui chez certains individus, peut revêtir un caractère pathologique du fait de son intensité, du caractère anodin des circonstances qui la déclenchent ou du fait des comportements qu'elle peut induire, comme l'entêtement systématique de certaines situations ou de certains objets.

L'anxiété est une situation émotionnelle caractérisée par des sensations d'appréhension et de peur accompagnées de symptômes physiques tels que tachycardie, accélération de la respiration, sudation et tremblements. Il peut s'agir d'une émotion physiologique, en réaction à une épreuve, mais elle devient parfois disproportionnée, sévère et handicapante. Plusieurs classifications de l'anxiété ont été proposées. En général : ANXIÉTÉ AIGUË (quelques minutes à quelques heures. elle est associée à un événement récent et pénible : Crise d'angoisse réactionnelle ; Attaque de panique...). ANXIÉTÉ SUBAIGUË (quelques heures à quelques semaines: Réaction anxieuse simple ; Trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse ou mixte; Anxiété Co symptôme d'un syndrome dépressif). ANXIÉTÉ CHRONIQUE (>6 mois :troubles anxieux généralisé ; trouble panique ; état de stress post-traumatique ; trouble obsessionnel compulsif..)

La symptomatologie anxieuse revêt deux composantes dont l'importance relative varie en fonction des patients : l'une somatique, d'expression clinique très variée, l'autre psychique ou subjective, seule spécifique, dans la mesure où des symptômes somatiques, similaires peuvent être retrouvés dans diverses affections médicales.

La nature de l'anxiété demeure mal connue de même que les mécanismes cérébraux qui jouent un rôle dans l'expression de ces symptômes. Le système noradrénergique central dont l'activité est étroitement liée à la régulation de la vigilance et à la réponse de l'organisme à des stress divers, est certainement stimulé chez les patients anxieux comme le démontre l'augmentation de certains marqueurs périphériques de l'activité

Du point de vue psychopathologique, l'anxiété ne saurait cependant être considérée comme un phénomène univoque. En dehors des cas où l'anxiété est manifestement secondaire à une autre affection psychiatrique ou médicale, plusieurs formes d'anxiétés pathologiques peuvent être décrites en fonction des circonstances d'apparition, de l'évolution et des caractéristiques cliniques des symptômes. (1)

(1) Thèse : *ETUDE DE LA PRESCRIPTION ET DE LA CONSOMMATION DES ANXIOLYTIQUES DANS LE DISTRICT DE BAMAKO*

2- Historique :

Le dictionnaire historique de la langue française rapporte que le mot « anxiété » est un emprunt au dérivé latin *anxietas*, lui-même dérivé de *anxius*, forme du verbe *angere* (oppresser, serrer la gorge), dont l'usage en français remonte au XIIe siècle, mais dont l'utilisation n'est devenue fréquente qu'au XVIIIe siècle, tout d'abord dans le langage médical, puis au XIXe siècle dans le langage courant. On peut en effet remarquer que l'intérêt médical pour l'anxiété, les symptômes anxieux et les troubles anxieux est relativement récent puisque, comme nous le verrons, les premières descriptions cliniques ne datent que de la fin du XIXe siècle alors que l'on retrouve des descriptions des états dépressifs et des états mélancoliques remontant à l'Antiquité. L'anxiété a toujours été différenciée de la peur comme, par exemple, dans les descriptions de Kierkegaard en 1844. De plus, si la plupart des langues utilisent deux mots différents pour anxiété et peur, c'est en français que l'on retrouve trois mots – angoisse, anxiété et peur – alors qu'en allemand sont opposés *Angst* et *Furcht* et que, de manière similaire l'anglais oppose *anxiety* et *fear*, le terme "anguish" étant un terme non usité en médecine et réservé à un domaine plus littéraire. Dans un remarquable chapitre sur « Le vocabulaire de l'angoisse », Yves Pelicier relève dans l'édition de 1752 du dictionnaire de Trevoux cette définition de l'anxiété : « peine, tourment, embarras, grande inquiétude d'esprit [...], passion de l'âme qui vient du trouble où elle se trouve quand elle est menacée par des maux violents et accablée ». C'est à la même époque qu'apparaît dans le vocabulaire médical le terme de « névrose » introduit en 1769 par l'écossois William Cullen dans une classification générale des maladies incluant les « maladies nerveuses », ouvrage qui sera traduit en français dès 1785 par Philippe Pinel sous le titre d'Institutions de médecine pratique.

Le concept de « névrose » recouvrait à cette époque un ensemble de maladies touchant le système nerveux et dites « générales » (par opposition aux maladies « locales ») caractérisées par l'absence de cause lésionnelle ou de fièvre. C'est de ce vaste ensemble rassemblant des maladies aussi diverses que l'épilepsie, le Parkinson, la chorée, l'hystérie ou l'hypocondrie, les cliniciens de la fin du XIXe siècle firent progressivement émerger le domaine des troubles neurologiques, amorçant ainsi le processus d'autonomisation de cette spécialité qui en 1894 devait se matérialiser par la transformation du « Congrès de médecine mentale » en « Congrès des médecins aliénistes et neurologistes de France et des pays de langue française ».

Au cours de cette seconde moitié du XIXe siècle, d'autres cliniciens tels que B.A. Morel, C. Westphal, H. Legrand du Saulle, A. Pitres et E. Régis, E. Brissaud, G.M. Beard et bien d'autres avaient déjà isolé de façon très pertinente les grands syndromes psychiatriques figurant actuellement dans nos classifications des troubles anxieux. (2)

(2): *LES TROUBLES ANXIEUX : Jean-Philippe Boulenger et Jean-Pierre Lépine*

3- La clinique :

3.a- Les différents troubles anxieux :

3. a.1- Le trouble anxieux généralisé (TAG) :

Le trouble anxieux généralisé (TAG) se caractérise par un état d'appréhension, de crainte ou d'irritation vis-à-vis des aspects de la vie quotidienne qui persiste 6 mois ou plus avec des conséquences sociales et/ou professionnelles. À l'anxiété s'associent de façon variable une agitation ou une sensation d'être survolté ou à bout, une hypervigilance, une fatigabilité, des difficultés de concentration ou des trous de mémoire, une irritabilité, une tension musculaire, des perturbations du sommeil. Les patients se plaignent souvent de manifestations physiques de l'anxiété : céphalées, , fatigue, insomnie, tachycardie, tachypnée, striction laryngée, oppression thoracique, nausées, diarrhées, pollakiurie, tremblements, sueurs. Il peut être à l'origine d'une gêne sociale importante.

La prise en charge de l'anxiété généralisée vise d'abord à éliminer une cause précise pouvant être à l'origine de l'anxiété ou causer des symptômes qui peuvent être confondus avec une anxiété tels qu'une hyperthyroïdie, un trouble du rythme cardiaque, un syndrome sérotoninergique dont ceux consécutifs à une tumeur carcinoïde.

3. a.2- Le Trouble de panique :

Le trouble panique avec ou sans agoraphobie est une pathologie psychiatrique fréquente dont la prévalence vie entière serait comprise entre 1,6 et 2,2% de la population. Il s'agit d'une pathologie le plus souvent à évolution chronique, fréquemment invalidante et à l'origine d'une détresse majeure. Elle se caractérise par l'apparition brutale d'une peur intense associée à des manifestations cognitives, neurovégétatives et comportementales qui surviennent simultanément à l'occasion d'une confrontation à certaines situations ou bien de façon spontanée. Ces manifestations correspondent à une attaque de panique. Une attaque de panique dure de façon générale entre 20 et 30 minutes et ne dépasse que rarement 1 heure. La succession d'attaques de panique constitue le trouble panique. Les symptômes neurovégétatifs comportent des manifestations cardiovasculaires (palpitations, oppression thoracique, douleur thoracique, sueurs, frissons, tachycardie), respiratoires (sensations d'étouffement, striction laryngée, polypnée), neurologiques (vertiges, malaises, perte d'équilibre, paresthésies, tremblements, céphalées, flous visuels, acouphènes), digestives (douleurs abdominales, diarrhées, nausées) et urinaires (polyurie, pollakiurie). Les manifestations cognitives correspondent à des pensées survenant brutalement à l'esprit du sujet à type de catastrophe ou de mort imminente, à une sensation d'étrangeté de l'environnement ou à une perte de conscience de la réalité. Cet état peut même conduire à un sentiment de déréalisation et de dépersonnalisation. Les manifestations comportementales se traduisent par des comportements d'agitation, de fuite souvent peu appropriés à la situation donnée.

Selon le DSM-5, le diagnostic de trouble panique nécessite la présence d'au moins une attaque de panique, suivie au moins de la crainte pendant un mois de la survenue d'une autre crise. Selon la CIM-10, quatre attaques de panique en quatre semaines permettent de poser le diagnostic de trouble sévère.

3. a.3- La Phobie sociale :

Les troubles phobiques concernent environ 3 % de la population. Pour parler de phobie pathologique, la personne doit être perturbée dans son fonctionnement au quotidien et dans la qualité de sa vie.

Les phobies sociales se définissent comme des craintes persistantes survenant dans des situations où le sujet est le centre de l'attention d'autrui ; le plus souvent le sujet ressent la crainte de commettre quelque chose d'humiliant ou bien d'embarrassant. Ces situations qui provoquent l'apparition de la crainte peuvent être circonscrites (par exemple la peur unique de parler en public) ou bien survenir dans la plupart des confrontations sociales du patient atteint le trouble : le patient a du mal à débiter ou à maintenir une conversation, par à participer à des groupes de travail, à prendre des rendez-vous, à parler à un supérieur hiérarchique... L'exposition à ce type de situation provoque l'augmentation de l'anxiété du sujet sur un mode pathologique. Les signes fonctionnels sont les mêmes que ceux ressentis lors d'une attaque de panique. Les phobies sociales concernent par ordre de fréquence décroissante la peur de parler en public, la peur de parler devant un groupe d'amis proches, la peur de discuter avec une personne sur un mode hiérarchique, la peur de discuter avec des inconnus, la peur d'assister à des rassemblements sociaux, peur d'écrire devant d'autres personnes, la peur de manger devant d'autres personnes mais beaucoup d'autres situations sont à l'origine de phobies sociales. En principe, les personnes souffrant de phobies sociales ne doivent pas présenter d'attaques de panique spontanées et ne doivent pas ressentir de gêne anxieuse lorsqu'elles sont seules ou bien durant leur sommeil. Dans le DSM-5, les critères sont les mêmes, mais il est spécifié que le sujet reconnaît le caractère irrationnel de ses craintes; la phobie sociale doit retentir sur la vie familiale, sociale ou professionnelle; le trouble doit durer au moins six mois pour l'établissement du diagnostic; enfin, une distinction est établie entre la forme généralisée du trouble et les formes focalisées. Le DSM-5 précise si l'anxiété survient en situation de performance uniquement

3.a.4- Les Troubles obsessionnels compulsifs :

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) se caractérisent par l'association d'obsessions et de compulsions. Les obsessions se définissent par l'intrusion dans l'esprit du sujet de pensées, d'idées incoercibles persistantes, dont le sujet ne peut se départir malgré sa volonté. Les compulsions se définissent comme des gestes que le sujet se sent obligé d'accomplir, même s'il en reconnaît le caractère excessif ou absurde. Dans le DSM-5, le degré d'insight » (capacité du sujet à reconnaître le caractère excessif absurde des manifestations obsédantes et compulsives) est précisé. Selon les mêmes critères internationaux, l'intensité du trouble doit être suffisamment importante pour entraîner une gêne de la personne dans ses activités quotidiennes. Il est enfin spécifié que les manifestations obsessionnelles ne doivent pas être confondues avec des préoccupations anxieuses, ou bien être en relation avec d'autres pathologies mentales dont sont atteints les sujets (comme par exemple l'obsession de l'alimentation pour une anorexie mentale).

3.a.5- L'État de stress post-traumatique :

Le trouble de stress post-traumatique (ou Post-traumatic Stress Disorder – PTSD) se développe au décours de l'exposition directe ou indirecte à la mort réelle ou à une menace de mort, à une blessure grave, ou à des violences, une agression, comportant un risque vital. Ce trouble se caractérise par la présence de symptômes anxieux de répétition, un évitement persistant des stimuli traumatiques, des symptômes affectifs et d'hyperactivation neurovégétative dont les perturbations du sommeil. Des

difficultés cognitives, comme la présence de troubles de la concentration, peuvent aussi survenir secondairement.

Selon le DSM-5, la durée minimum des symptômes du trouble stress post-traumatique est d'un mois, à expression retardée si l'ensemble des critères diagnostiques n'est présent que six mois après l'événement. Le trouble de stress aigu est décrit pour les patients qui rencontrent ce type de symptômes pendant au moins trois jours dans les quatre premières semaines suivant l'événement traumatique. La prévalence du PTSD varie de 5 à 12 % en population générale. Cependant, plus de personnes pourraient présenter des formes subsyndromales du trouble avec le risque de ne pas être diagnostiquées. Cette pathologie est particulièrement rencontrée chez les militaires. près de 25 % des militaires ayant participé à une guerre présentent un PTSD ou une forme subsyndromale. Un pronostic favorable semble lié à un début rapide des symptômes, un bon fonctionnement prémorbide, un environnement social et affectif satisfaisant et l'absence de pathologie psychiatrique, médicale ou de consommation de toxiques. Une sensibilité particulière est rapportée pour les âges extrêmes de la vie. Les enfants et les personnes âgées présenteraient, en particulier, plus de risque d'une chronicisation des symptômes.(3)

(3) *PRESCRIRE LES PSYCHOTROPES : Bruno Millet. Jean-Marie Vnelle. Joseph Benyaya 2ème édition.*

3.B- Symptomatologie des troubles anxieux :

3.b.1- Quand l'anxiété est-elle un trouble anxieux ?

L'anxiété est une émotion normale en cas de menace est considérée comme une partie de la réaction de survie « combattre ou fuir » dans le cadre de l'évolution. Mais il peut être normal ou même adapté d'être anxieux quand un tigre à dents de sabre (ou son équivalent moderne) attaque, il existe de nombreuses situations où l'anxiété peut être inadaptée et constituer un trouble psychiatrique. Ce concept d'entité psychiatrique évolue beaucoup et est caractérisé la présence de symptômes clefs de peur excessive et d'in quiétude (symptômes au centre des troubles anxieux sur la figure 1-1), à la différence de la dépression qui est centrée sur les symptômes clefs d'humeur dépressive ou de perte d'intérêt (symptômes au centre du trouble dépressif majeur sur la figure 1-1).

Les troubles anxieux comptent un nombre considérable de manifestations communes avec la dépression majeure (voir les symptômes gravitant autour des symptômes clefs sur la figure 1-1), en particulier les troubles du sommeil, les difficultés de concentration, la fatigue, et les troubles psychomoteurs et d'éveil. Chaque trouble anxieux a également de nombreux symptômes en commun avec les autres troubles anxieux (Figures 1-2 à 1-5). De plus, les troubles anxieux présentent une importante comorbidité, pas uniquement avec la dépression majeure, mais aussi entre eux, de nombreux patients développant avec le temps un second voire même un troisième trouble anxieux concomitant. Enfin, les troubles anxieux sont fréquemment associés à de nombreuses autres pathologies comme l'abus de substances, le trouble déficit de l'attention/hyperactivité, le trouble bipolaire, les douleurs chroniques, les troubles du sommeil et bien d'autres.

Par conséquent, qu'est-ce qu'un trouble anxieux ? Ces troubles semblent tous basés sur une certaine forme d'anxiété ou de peur couplée à une certaine forme d'inquiétude, mais leur évolution naturelle au cours du temps montre qu'ils peuvent passer d'un type à l'autre, jusqu'à évoluer vers une expression syndromique complète de tous leurs symptômes (Figure 1-1) , puis s'estomper à des niveaux sub-syndromiques pour réapparaître par la suite sous la forme du trouble anxieux d'origine, d'un autre trouble anxieux (Figures 1-2 à 1-5) ou d'une dépression majeure (Figure 1-1). Si tous les troubles anxieux partagent des symptômes clefs de peur et d'inquiétude (Figures 1-1 à 1-6) et, comme nous le verrons plus tard , sont tous fondamentalement traités par les mêmes produits (notamment beaucoup de produits qui traitent aussi la dépression majeure), la question qui se pose alors est : quelle est la différence entre un trouble anxieux et un autre ? On pourrait également se demander : quelle est la différence entre la dépression majeure et les troubles anxieux ? Toutes ces entités sont-elles réellement des troubles différents, ou sont-elles en fait différents aspects d'une même maladie ?

Chevauchement du trouble dépressif majeur et des troubles anxieux

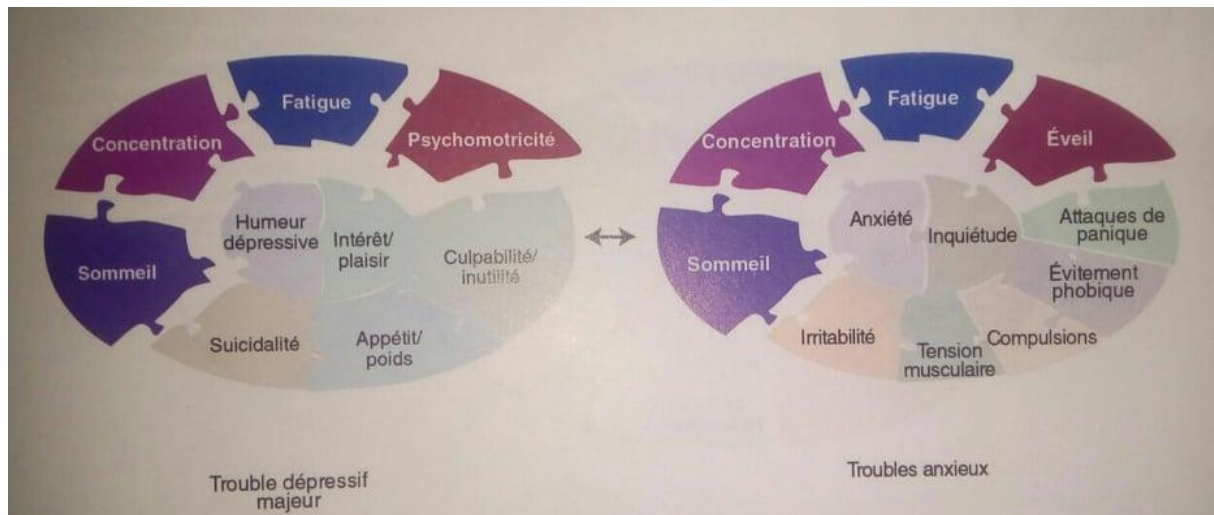


Figure 1-1.chevauchement du trouble dépressif et des troubles anxieux . Bien que les symptômes clefs des troubles anxieux (anxiété et inquiétude) diffèrent de ceux de la dépression majeure (perte d'intérêt et humeur dépressive), il existe un nombre considérable de symptômes communs associés à ces troubles (comparer le puzzle des troubles anxieux à droite à celui du trouble dépressif majeur à gauche). Par exemple, la fatigue, les troubles du sommeil et les difficultés de concentration sont communs aux deux types de troubles.

3. b.2- Symptômes communs de la dépression majeure et des troubles anxieux :

Bien que les symptômes clefs de la dépression majeure (humeur dépressive ou perte d'intérêt) diffèrent des symptômes clefs des troubles anxieux (peur et inquiétude), il existe un important chevauchement des autres symptômes considérés comme essentiels au diagnostic tant pour un épisode dépressif majeur que pour plusieurs troubles anxieux (Figure 1-1). Ces symptômes communs incluent les problèmes de sommeil, de concentration, la fatigue, ainsi que les symptômes psychomoteurs/d'éveil (Figure 1-1). Il est alors facile de comprendre comment le gain ou la perte de

seulement quelques symptômes peut transformer un épisode dépressif majeur en un trouble anxieux (Figure 1-1), ou un trouble anxieux en un autre (Figures 1-2 à 1-5).

D'un point de vue thérapeutique, le diagnostic précis au sein de ce spectre de troubles peut n'avoir que peu d'importance (Figures 1-1 à 1-5). En effet, les traitements psychopharmacologiques de première intention diffèrent peu pour un patient souffrant d'un épisode dépressif majeur accompagné de symptômes anxieux (mais sans troubles anxieux) par rapport à un patient souffrant d'un épisode dépressif majeur associé à tous les critères diagnostiques d'un trouble anxieux co-morbide. Bien qu'il soit utile d'établir des diagnostics précis pour le suivi des patients à long terme et pour documenter l'évolution des symptômes, l'approche psychopharmacologique vise de plus en plus à établir une stratégie thérapeutique basée sur les symptômes pour les patients souffrant de ces troubles, étant donné que le cerveau n'est pas organisé selon le DSM mais selon des circuits cérébraux avec localisation topographique des fonctions. Ainsi, des traitements spécifiques peuvent être adaptés individuellement : on décompose le trouble en une liste des symptômes précis dont souffre le patient (voir Figures 1-2 à 1-5), puis on les relie à un dysfonctionnement hypothétique des circuits cérébraux impliquant des neurotransmetteurs spécifiques, dans le but de choisir et de combiner efficacement les traitements psychopharmacologiques. On vise ainsi à éliminer tous les symptômes et amener le patient à la rémission.

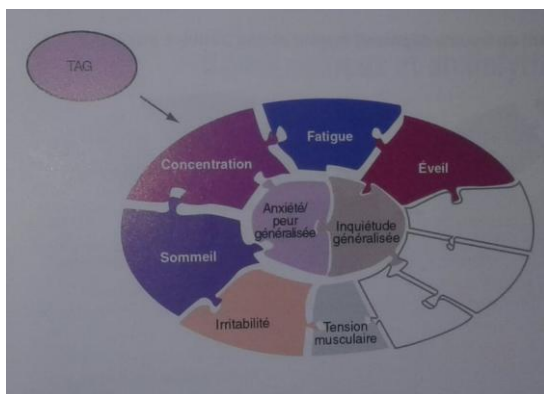


Figure 1-2. Trouble anxieux généralisé (TAG) les Symptômes typiquement associés au TAG présentés ici incluent les Symptômes clefs que sont l'anxiété et l'inquiétude généralisées, mais aussi l'hypervigilance, la fatigue, les difficultés de concentration, les troubles de sommeil, l'irritabilité et la tension musculaire. Beaucoup de ces Symptômes, notamment les Symptômes clefs, sont également présents dans d'autres troubles anxieux.

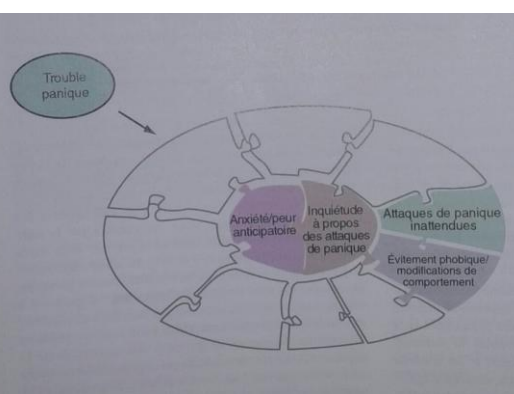


Figure 1-3. Trouble panique les Symptômes caractéristiques du trouble panique sont illustrés ici, avec l'inquiétude à propos des attaques de panique. Les associés sont les attaques de paniques inattendues et l'évitement phobique ou d'autres modifications de comportement liées à la crainte des attaques de panique.

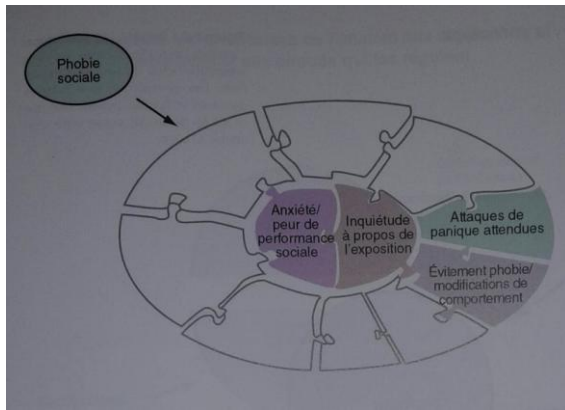


Figure 1-4. Phobie sociale. Les Symptômes de la phobie sociale présentés ici comprennent les Symptômes clefs d'anxiété ou de peur à propos des performances sociales, ainsi que l'inquiétude à propos de l'exposition sociale. Les Symptômes associés sont les attaques de panique prévisibles et attendues dans certaines situations sociales tout comme l'évitement phobique de ces situations

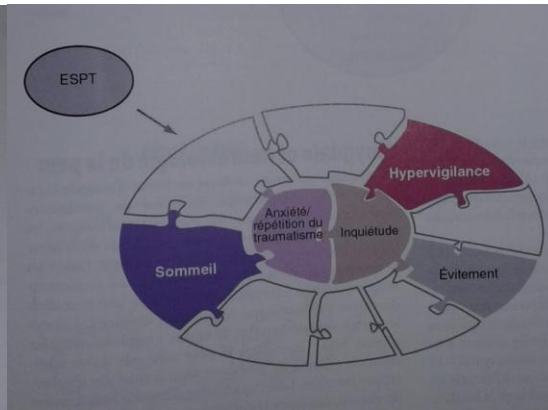


Figure 1-5. Etat de stress post-traumatique (ESPT). Les Symptômes caractéristiques de l'ESPT illustrés ici comprennent les Symptômes clefs d'anxiété lors de la reviviscence de l'événement traumatique ainsi que l'inquiétude à propos des autres Symptômes de l'ESPT tels que l'hyper-vigilance et les réactions de sursaut, les troubles du sommeil dont les cauchemars et les comportements d'évitement.

3.b.3- Symptômes communs aux différents troubles anxieux :

Bien qu'il existe des critères diagnostiques différents pour les différents troubles anxieux (Figure 1-2 à 1-5), ils sont modifiés en permanent. Tous les troubles anxieux ont des symptômes communs d'anxiété/peur couplés à l'inquiétude (Figure 1-6). Des progrès remarquables ont été réalisés dans la compréhension du circuit sous-tendant le symptôme clef d'anxiété/peur depuis l'explosion des recherches neurobiologiques sur l'amygdale (Figures 1-7 à 1-14). Les liens entre l'amygdale, les circuits de la peur et les traitements du symptôme anxieté/peur au travers du spectre des troubles anxieux sont évoqués tout au long de ce chapitre. L'inquiétude est le second symptôme clef présent dans l'ensemble du spectre des troubles anxieux (Figure 1-7). Ce symptôme serait lié au fonctionnement des boucles cortico- striato-thalamo-corticales (CSTC). Les liens entre les circuits CSTC, les « boucles de l'inquiétude » et les traitements de ce symptôme au t e du spectre des troubles anxieux sont développés plus loin dans ce chapitre ,il faut savoir que ce qui différencie un trouble anxieux d'un autre n'est pas forcément la localisation anatomique, ou les neurotransmetteurs régulant la peur ou l'inquiétude dans chaque trouble (Figures 1-6 et 1-7), mais plutôt le dysfonctionnement précis au sein des mêmes circuits. Ainsi, dans le trouble anxieux généralisé (TAG), un dysfonctionnement de l'amygdale et des boucles CSTC de l'inquiétude pourrait se répéter de façon incessante mais peu sévère (Figure 1-2), tandis qu'il serait en théorie intermittent mais catastrophique, et survenant de façon inattendue dans le trouble panique (Figure 1-3) ou de manière attendue dans la phobie sociale (Figure 1-4). Ce dysfonctionnement peut également être traumatique à l'origine et conditionné dans l'état de stress post-traumatique (ESPT) (Figure 1-5). (4)

Anxiété : le phénotype

Associer lesSymptômes de l'anxiété aux circuits

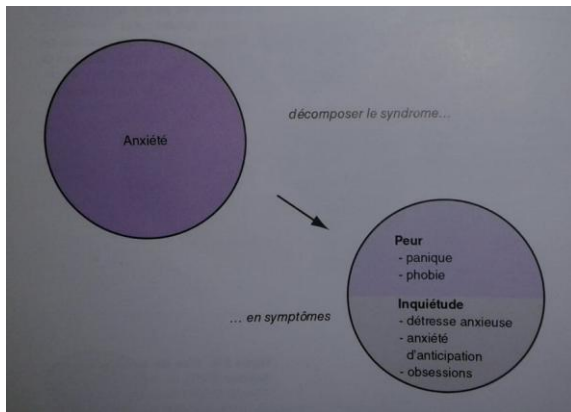


Figure 1-6. Anxiété : le phénotype l'anxiété peut être scindé en deux symptômes clés de peur et d'inquiétude. Ces symptômes sont présents dans tous les troubles anxieux, bien que ce qui les déclenche puisse varier d'un trouble à l'autre.

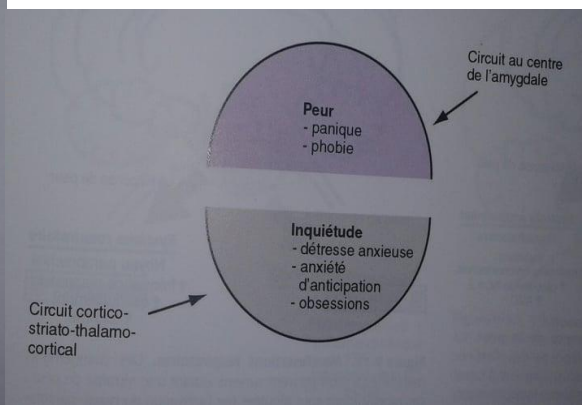


Figure 1-7. Associer les Symptômes de l'anxiété aux régions cérébrales et aux circuits qui les régulent. Les Symptômes d'anxiété et de peur (par exemple, la panique et les phobies) sont régulés par un circuit situé au centre de l'amygdale. L'inquiétude, quant à elle, est régulée par une boucle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC). Ces circuits pourraient être impliqués dans l'ensemble des troubles anxieux, les différents phénotypes reflétant non pas un circuit unique, mais plutôt divers dysfonctionnements de ces circuits.

(4) PSYCHOPHARMACOLOGIE ESSENTIELLE : Stephen M. Stahl 4^{ème} édition.

4- Diagnostic des troubles anxieux :

4.a- Diagnostic Le trouble anxieux généralisé (TAG) :

Le trouble anxieux généralisé ou anxiété généralisée, est défini par la présence quotidienne, pendant plusieurs mois consécutifs (> 6 mois d'après le DSM-5), des symptômes suivants : anxiété excessive, persistante et irrationnelle touchant la plupart des situations de la vie quotidienne, difficultés majeures à « se raisonner » et à contrôler ses préoccupations excessives, auxquelles s'ajoutent 3 au moins des 6 éléments suivants : agitation, fatigabilité, difficultés de concentration et trous de mémoire, irritabilité, myalgies, troubles du sommeil. Il ne doit être confondu ni avec l'anxiété normale, émotion adaptée en relation avec les stress de la vie quotidienne, ni avec l'anxiété en lien avec une affection médicale générale (hyperthyroïdie, phéochromocytome, hypoglycémie), un événement stressant (séparation, décès d'un proche, annonce d'une maladie grave, etc.) ou des erreurs hygiéno-diététiques (abus de café, d'alcool ou usage de stupéfiants).

4.b- Diagnostic de trouble panique (TP) :

Le trouble de panique est défini par la survenue imprévisible et répétée (au minimum 1 fois par mois) d'attaques de panique associées à une anxiété anticipatoire (peur d'une nouvelle attaque) persistante et envahissante.

Une attaque de panique se caractérise par l'apparition brutale de symptômes psychiques (peur intense avec sentiment de mort imminente ou de perte de contrôle) et de symptômes physiques (palpitations, sensations d'étouffement, sueurs, tremblements, malaise général). L'attaque de panique, ou crise d'angoisse aiguë, est souvent qualifiée à tort de « crise de tétanie » ou de « spasmophilie ». Une attaque de panique isolée ne constitue pas nécessairement un trouble et ne nécessite pas de traitement, sauf s'il apparaît une anxiété anticipatoire (crainte d'une nouvelle attaque) et/ou des évitements agoraphobiques. Le trouble panique (TP) s'accompagne parfois d'agoraphobie (évitements de la foule, des grands magasins, des transports en commun, des grandes avenues, etc.). Le patient atteint d'un TP est conscient du caractère irrationnel de ses peurs. Les symptômes somatiques le conduisent toutefois à consulter fréquemment aux urgences et à faire l'objet d'exams complémentaires inutiles. Le TP est souvent sous-diagnostiqué ou assimilé à tort à des manifestations de nature hystérique. Il est trop souvent traité au long cours par des benzodiazépines, qui sont peu efficaces et peuvent entraîner une dépendance. Il ne doit pas être confondu avec le trouble anxieux généralisé.

4.c- Diagnostic de Phobie sociale :

Selon le DSM-5, le trouble anxiété sociale (TAS), ou phobie sociale, est une crainte persistante et intense d'être jugé par les autres et d'être embarrassé, ridicule ou de se sentir humilié. Cette crainte est si envahissante qu'elle entraîne des évitements sociaux (examens, réunions professionnelles, réceptions ou soirées, restaurant, etc.). Les symptômes physiques accompagnant souvent la phobie sociale en situation d'exposition sociale comprennent le fait de rougir de façon excessive, l'hyperhidrose, les tremblements, des palpitations et des nausées. Le bégaiement, avec une élocution rapide, et des attaques de panique peuvent aussi se produire. Alors même que la peur de l'interaction sociale peut être reconnue par la personne comme

excessive ou déraisonnable, elle ne parvient pas à la surmonter. Contrairement à la timidité ou au trac, le TAS crée une souffrance psychique et une altération du fonctionnement dans différents domaines de la vie quotidienne. Il a été montré que le TAS est largement sous-évalué en pratique clinique, les patients étant peu demandeurs et leurs difficultés étant souvent banalisées.

Critères diagnostiques du DSM-5 pour le TAS :

A- Peur ou anxiété persistante d'une ou plusieurs situations sociales ou de performance durant laquelle ou lesquelles le sujet sera potentiellement exposé à l'observation attentive d'autrui (par exemple participer à une conversation, rencontrer des inconnus, faire un discours, manger en public, etc.).

B- L'individu craint d'agir d'une façon gênante ou humiliante ou de montrer des symptômes d'anxiété qui conduiront les autres à le juger négativement.

C- L'exposition à la situation redoutée provoque presque systématiquement de la peur ou de l'anxiété.

D- Les situations sociales sont évitées ou bien sont vécues avec une anxiété et une détresse intenses.

E- La peur ou l'anxiété est disproportionnée par rapport à la réalité du danger lié à la situation sociale et au contexte socioculturel.

F- La peur, l'anxiété ou l'évitement sont persistants, et durent 6 mois ou plus.

G- La peur, l'anxiété ou l'évitement entraînent une souffrance significative et interfèrent avec les activités sociales, professionnelles, de loisirs ou dans d'autres sphères importantes du fonctionnement.

H- La peur, l'anxiété ou l'évitement ne sont pas mieux expliqués par les effets physiologiques directs d'une substance (par exemple l'abus de drogues ou la prise de certains médicaments) ou par une autre affection médicale.

I- La peur, l'anxiété ou les évitements ne sont pas mieux expliqués par les symptômes d'un autre trouble mental, tels que le trouble panique, le trouble dysmorphie corporelle, ou les troubles du spectre autistique.

J- Si un autre trouble médical est présent (par exemple maladie de Parkinson, obésité, défiguration liée à des traces de brûlures), la peur, l'anxiété ou les évitements sont clairement excessifs et disproportionnés

4.d- Diagnostic de trouble obsessionnel compulsif (TOC) :

Le trouble obsessionnel compulsif est défini, selon le DSM-5, par la coexistence d'obsessions et de compulsions (dans plus de 90 % des cas). Les formes pures, obsessionnelles ou compulsives, sont très rares.

Les obsessions peuvent prendre la forme de pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes, ressenties comme intrusives et entraînant une anxiété importante. Le sujet fait des efforts pour ignorer ou neutraliser ces pensées par d'autres pensées ou actions, mais il reconnaît qu'elles proviennent de sa propre activité. Les compulsions sont définies comme des comportements répétitifs (lavage des mains, rangement, vérification) ou des actes mentaux (prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible. Ces compulsions sont destinées à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse ou à empêcher un événement redouté de survenir.

4.e- Diagnostic d'état de stress post-traumatique :

L'état de stress post-traumatique (ESPT) est un trouble mental qui peut se développer après avoir vécu un événement stressant ou mettant sa vie en danger. Il est normal que le corps et le cerveau réagissent face à un traumatisme. Lorsque cette réaction dure entre 3 et 30 jours, on l'appelle le trouble de stress aigu (TSA). Chez la plupart des gens, ces symptômes disparaissent dans les quatre semaines suivant l'événement traumatique. Cependant, chez certaines personnes, les symptômes d'ESPT s'aggravent et nuisent au fonctionnement quotidien. Si de multiples symptômes de stress post-traumatique persistent après un mois, le diagnostic d'ESPT doit être posé.

Comparé à l'ancien diagnostic, le nouveau diagnostic d'ESPT est plus spécifique et précis. Par exemple, la peur intense, l'impuissance ou l'horreur n'améliorent pas de façon significative le diagnostic d'ESPT, et ne sont donc pas des critères indispensables.

Le nouveau diagnostic précise davantage les circonstances dans lesquelles se développe de l'ESPT: exposition directe à l'événement, être témoin du traumatisme, apprendre qu'un proche a été exposé à un traumatisme ou l'exposition directe à des détails horribles de l'événement traumatique.(5)

(5)Annexe thérapeutique de *Le manuel du résident psychiatre édition 2017 : VIDAL RECOS 2016.*

5- La Physiopathologie :

5.a- Amygdale et neurobiologie de la peur :

L'amygdale, un centre cérébral en forme d'amande localisé près de l'hippocampe, comporte de nombreuses connexions anatomiques lui permettant d'intégrer les informations cognitives et sensorielles afin de déterminer s'il faut une réponse de peur. Plus précisément, l'affect le sentiment de peur peut être régulé via des connexions réciproques que l'amygdale partage avec des aires clés du cortex préfrontal qui régulent les émotions, à savoir le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur (Figure 1-8). Cependant, la peur n'est pas qu'un sentiment : la réponse de peur peut aussi inclure des manifestations motrices. Selon les circonstances et le tempérament de chacun, ces réponses motrices peuvent être le combat, la fuite ou la paralysie. Les réponses motrices associées à la peur sont en partie régulées par les connexions entre l'amygdale et la substance grise périaqueducule du tronc cérébral (Figure 9-9).

Affect de peur

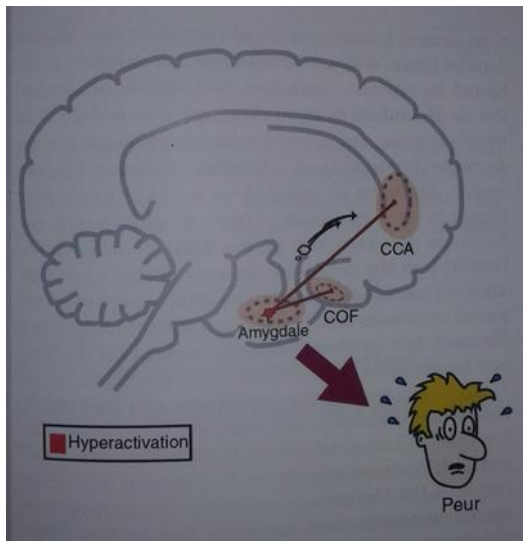


Figure 1-8. Affect de peur. Les sentiments de peur sont régulés par des connexions réciproques entre l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur (CCA) et entre l'amygdale et le cortex orbitofrontal (COF). C'est l'hyperactivation de ces circuits qui pourrait produire le sentiment de peur.

Évitement

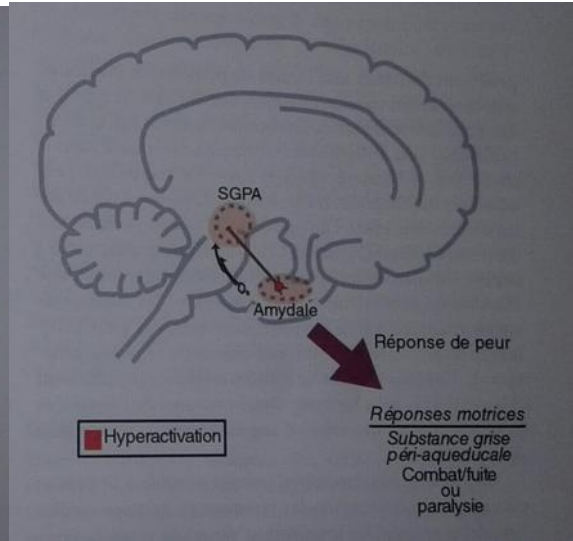


Figure 1-9. Évitement. Les symptômes de peur peuvent s'exprimer à travers des comportements tels que l'évitement, qui est en partie régulé par des connexions réciproques entre l'amygdale et la substance grise péri-aqueducule (SGPA). L'évitement dans ce contexte est une réponse motrice et peut être analogue à la paralysie face à une menace. Les autres réponses motrices sont le combat ou la fuite afin de survivre face aux menaces de l'environnement.

Il existe également des réactions endocriniennes accompagnant la peur, en partie dues aux connexions entre l'amygdale et l'hypothalamus, à l'origine de modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), et ainsi des taux de cortisol. Une brève décharge de cortisol peut augmenter les chances de survie face à une menace réelle mais brève. En revanche, une activation chronique et répétée de cet aspect de la réponse de peur peut entraîner une hausse de pathologies médicales, notamment des coronaropathies, des diabètes de type 2 et des accidents vasculaires cérébraux (Figure 1-10), et éventuellement une atrophie hippocampique (une diminution de la taille des hippocampes). La respiration peut aussi être modifiée durant la réponse de peur, en partie par les connexions entre l'amygdale et le noyau parabrachial du tronc cérébral (Figure 1-11). Une réponse adaptative à peur est d'accélérer la fréquence respiratoire lors d'une réaction de combat/fuite pour augmenter les chances de survie, mais un excès de cette manifestation peut involontairement amener à un essoufflement, une exacerbation de l'asthme ou une sensation erronée d'étouffement (Figure 1-11) : tous les symptômes courants de l'anxiété et particulièrement des crises d'angoisse comme les attaques de panique.

Manifestations endocriniennes de la peur

Manifestations respiratoires

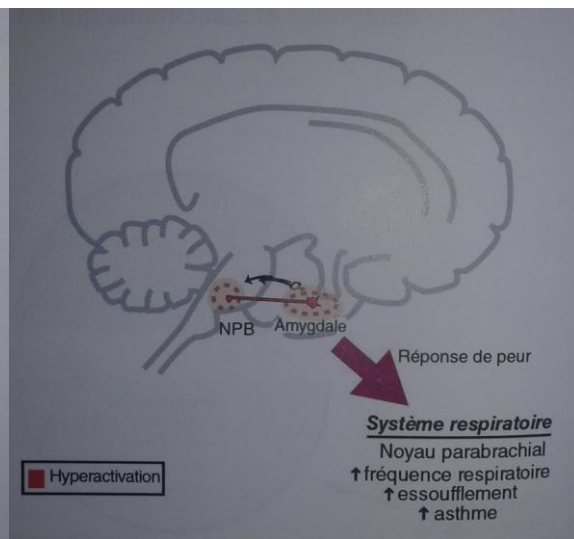
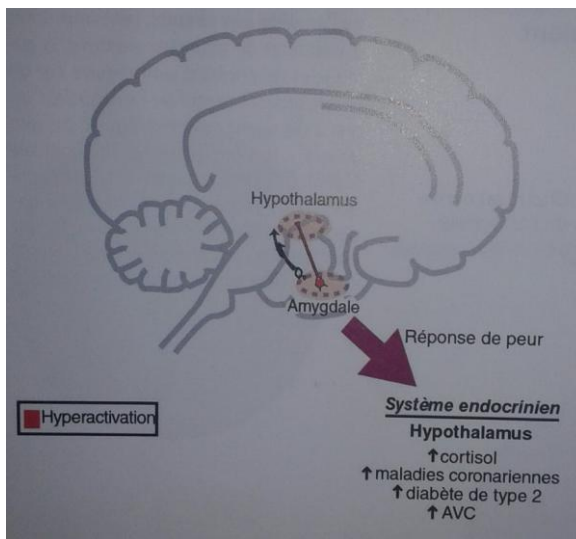


Figure 1-10. Manifestations endocriniennes de la peur. La réponse de peur peut être en partie caractérisée par des effets endocriniens comme l'augmentation du cortisol, qui survient à cause de l'activation par l'amygdale de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (HHS). L'activation prolongée de l'axe HHS et de la libération de cortisol peut avoir des implications importantes sur la santé, comme l'augmentation du risque de maladies coronariennes, de diabète de type 2 et d'AVC.

Figure 1-11. Manifestations respiratoires. Des changements dans la respiration peuvent survenir durant une réponse de peur ces modifications sont régulées par l'activation du noyau parabrachial (NPB) via l'amygdale. Une activation inappropriée de ou excessive du NPB peut amener non seulement à une augmentation de la fréquence respiratoire, mais aussi à des symptômes comme l'essoufflement, une exacerbation d'un asthme ou une sensation d'étouffement.

Le système nerveux autonome est sensible à la peur et est capable de déclencher des réponses du système cardio-vasculaire comme l'augmentation du pouls et de la pression artérielle lors des réactions de combat/fuite et pour la survie lors de menaces réelles. Ces réponses végétatives et cardiovasculaires sont contrôlées par les connexions entre l'amygdale et le locus coeruleus, siège des corps cellulaires des neurones noradrénergiques (Figure 1-12)

Quand les réponses végétatives sont répétées et inadaptées ou déclenchées de façon chronique dans le cadre d'un trouble anxieux, elles peuvent entraîner une augmentation du risque d'athérosclérose, d'ischémie cardiaque, d'hypertension, d'infarctus du myocarde et même de mort subite (Figure 1-12). L'expression « mort de peur » n'est pas forcément une exagération ou une figure de style ! Enfin l'anxiété peut être déclenchée de façon interne à partir de souvenirs traumatiques stockés dans l'hippocampe et activés par les connexions avec l'amygdale (Figure 1-13), particulièrement dans certaines conditions comme l'état de stress post-traumatique.

Le traitement de la réponse de peur est régulé nombreuses connexions neuronales entrant et sortant de l'amygdale. Chaque connexion utilise des neurotransmetteurs spécifiques qui agissent sur des récepteurs déterminés (Figure 1-14). On sait non seulement que de nombreux neurotransmetteurs sont impliqués dans la production des symptômes d'anxiété au niveau de

l'amygdale, mais aussi que les produits anxiolytiques ont une action sur ces systèmes spécifiques de neurotransmetteurs afin de soulager des symptômes d'anxiété et de peur (Figure 1-14).

Les régulateurs neurobiologiques de l'amygdale (dont les neurotransmetteurs GABA, la sérotonine et la noradrénaline les canaux calcium voltage-dépendants, et les anxiolytiques qui agissent sur ces neurotransmetteurs dans un but thérapeutique sont spécifiquement détaillés plus loin dans ce chapitre.

Manifestations autonomiques de la peur

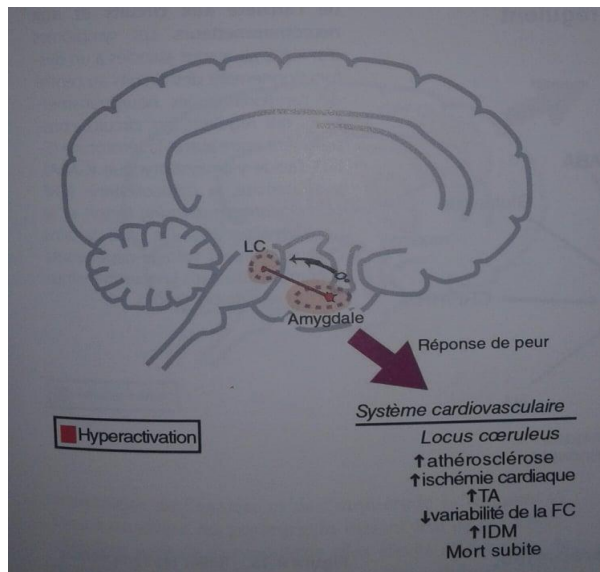


Figure 1-12. Manifestations végétatives de la peur. Les réponses végétatives sont classiquement associées au sentiment de peur. Elles comprennent une augmentation de la fréquence cardiaque (FC) et de la tension artérielle (TA), qui sont régulées par des connexions réciproques entre l'amygdale et le locus coeruleus (LC). L'activation à long terme de ce circuit peut amener à une augmentation du risque d'athérosclérose, d'ischémie cardiaque, de variations de la TA, de diminution de la variabilité de la FC, d'infarctus du myocarde (IDM) ou même de mort subite.

L'hippocampe : un marchand de peur interne

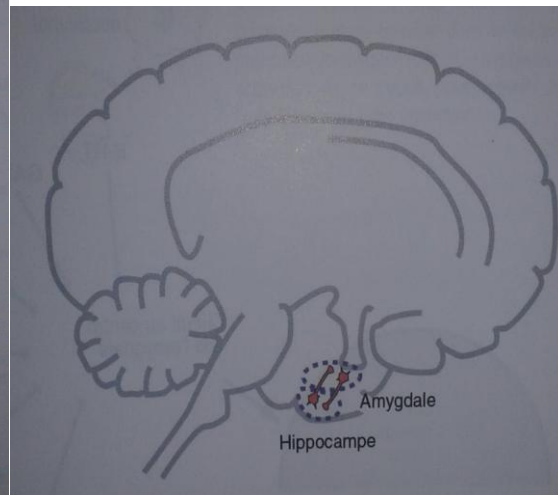


Figure 1-13. L'hippocampe et la reviviscence. L'anxiété peut être déclenchée non seulement par un stimulus externe, mais aussi par des souvenirs individuels. Les souvenirs traumatiques stockés dans l'hippocampe peuvent activer l'amygdale, qui va à son tour activer d'autres régions cérébrales et générer une réponse de peur. On appelle cela la reviviscence, et c'est un élément caractéristique de l'état de stress post-traumatique.

5.b- Boucle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC) et neurobiologie de l'inquiétude :

5.b.1- Dopamine et inquiétude congénitale ?

Le deuxième symptôme clef des troubles anxieux, l'inquiétude, implique un autre circuit particulier (Figure 1-15). Cette inquiétude, qui peut inclure la souffrance anxieuse, l'appréhension de l'avenir, le catastrophisme et les obsessions, est liée aux boucles de rétrocontrôle cortico- striato-thalamo-corticales (CSTC) du cortex préfrontal (Figures 1-15 et 1-16). Certains experts émettent l'hypothèse que des boucles de rétrocontrôle CSTC similaires régulent les symptômes de ruminations, obsessions et délires, tous ces symptômes correspondant à des pensées récurrentes. Plusieurs neurotransmetteurs et régulateurs modulent ces circuits, notamment la sérotonine, le GABA, la dopamine, la noradrénaline, le glutamate, et les canaux ioniques voltage-dépendants (Figure 1-15). On retrouve beaucoup de similarités avec les neurotransmetteurs et régulateurs qui modulent l'amygdale (Figure 1-14). Comme différents génotypes de l'enzyme COMT (catéchol-O-méthyl-transférase) régulent la disponibilité de l'un de ces neurotransmetteurs, la dopamine, dans le cortex préfrontal, les différences de disponibilité en dopamine peuvent jouer un rôle sur le risque de souffrir d'inquiétude et d'un trouble anxieux, et peuvent donc aider à déterminer si vous êtes inquiet de naissance et susceptible de développer un trouble anxieux, particulièrement en situation de stress (Figure 1-17).

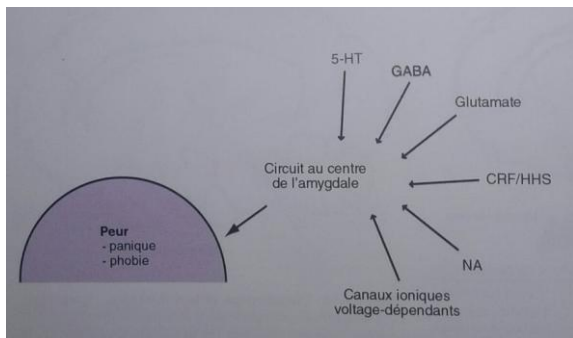


Figure 1-14. Relier les symptômes de l'anxiété aux circuits et aux neurotransmetteurs. Les symptômes d'anxiété/peur sont associés à un dysfonctionnement des circuits au centre de l'amygdale ; les neurotransmetteurs qui régulent ces circuits comprennent entre autres la sérotonine (5- HT), l'acide γ-aminobutyrique (GABA), le glutamate, la corticolibérine (CRF ou corticotropin-releasing factor) et la noradrénaline (NA). De plus, certains canaux ioniques voltage-dépendants sont impliqués dans la neurotransmission au sein de ces circuits.

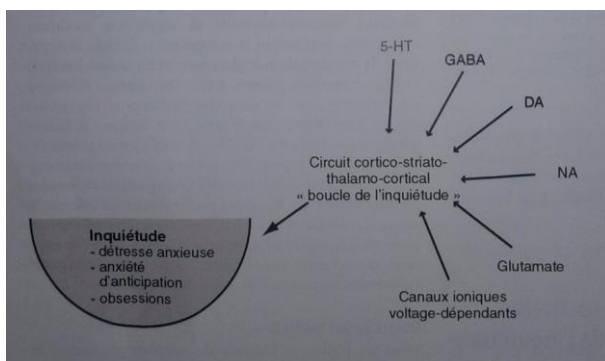


Figure 1-15. Relier les symptômes de l'inquiétude aux neurotransmetteurs. Les symptômes de l'inquiétude sont associés à un dysfonctionnement des boucles cortico-striato-thalamo-corticales qui sont régulées par la sérotonine (5-HT), l'acide γ-aminobutyrique (GABA), la dopamine (DA), la noradrénaline (NA), le glutamate et les canaux ioniques voltage-dépendants

Inquiétude / obsessions

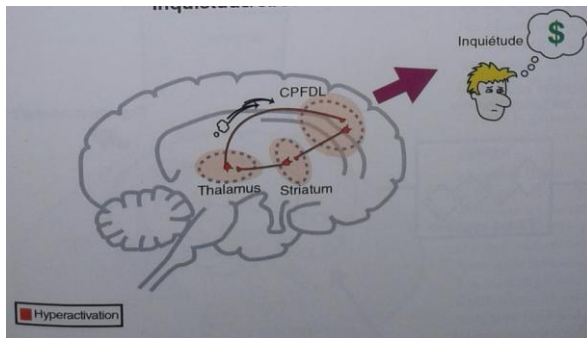


Figure 1-16. Circuit de l'inquiétude/ obsessions. La boucle cortico-striato- thalamo-corticale (CSTC) illustrée ici commence et se termine dans le cortex préfrontal dorsolatéral (CPF DL). Une hyper- activation de ce circuit peut amener à l'inquiétude ou à des obsessions.

5.b.2- Quiets versus inquiets

L'impact des variantes génétiques de la COMT sur les fonctions cognitives se traduit Plus spécifiquement par ; les sujets normaux qui présentent le variant Met de la COMT ont un système de traitement de l'information dans le cortex dorsolatéral préfrontal (CPF DL) plus efficace durant une tâche cognitive. Ces sujets ont une activité COMT plus faible, des taux de dopamine plus élevés, et probablement un meilleur système de traitement de l'information durant les tâches impliquant les fonctions exécutives qui nécessitent l'utilisation de circuits du CPF DL. Du fait de ce traitement cognitif plus efficace de l'information, de tels sujets ont également un risque plus faible de schizophrénie que les sujets porteurs du variant Val de la COMT (appelé val, car le valine, un acide aminé, est substitué sur un site d'importance crucial, présentent-ils des taux de dopamine plus bas au niveau du CPF DL ; et donc une moindre efficacité dans le traitement de l'information))

À première vue, il semblerait que tous les avantages biologiques aillent aux sujets porteurs du variant Met de la COMT. Pourtant, cela n'est plus forcément vrai lorsqu'il s'agit de traiter des stress entraînant une libération de dopamine. Avec le génotype Met, son activité COMT plus faible et son taux de dopamine plus élevé, les stress peuvent théoriquement induire un excès d'activité dopaminergique, ce qui va au final diminuer l'efficacité de traitement de l'information en condition de stress et créer les symptômes de l'anxiété et de l'inquiétude « inquiets ». face à un stress, les porteurs du variant Val de la COMT, avec leur activité enzymatique plus élevée et des taux de dopamine plus faibles, vont donc être théoriquement capables de gérer la hausse de libération de dopamine liée au stress en optimisant leur traitement de l'information ; ils sont donc des individus « quiets » qui ne sont ni apeurés ni inquiets face au stress. La dopamine est seulement un des régulateurs potentiels des circuits de l'inquiétude et des boucles CSTC.

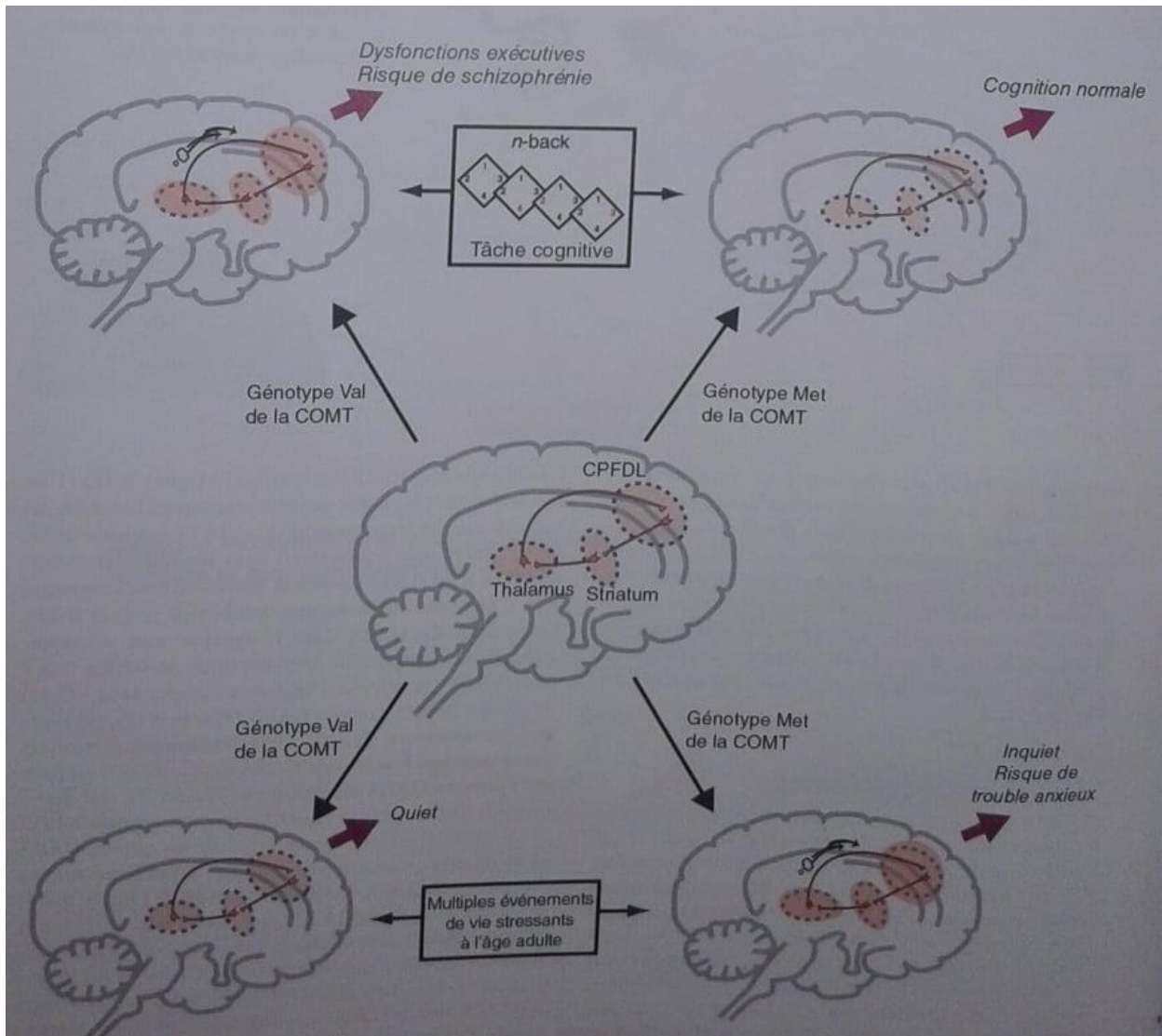


Figure 1-17. Gène COMT et événements de vie stressants. L'activité dans la boucle cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) peut varier durant les tâches cognitives en fonction du variant de la catéchol-O-méthyl-transférase (COMT) que possède un individu (partie supérieure de la figure). Ainsi, ceux possédant le génotype Met de la COMT (C'est-à-dire ceux qui ont une activité COMT plus faible et donc des taux de dopamine plus élevés) pourraient-ils avoir une activation (normale) et une absence de problèmes de performance durant une tâche cognitive, alors que ceux possédant le génotype Val pourraient manifester une inefficacité de traitement de l'information cognitive, nécessitant une hyper-activation de ce circuit, et entrainer potentiellement plus d'erreurs lors de la même tâche. Ces derniers pourraient également avoir un risque plus élevé de schizophrénie. De même, le variant de la COMT qu'un individu possède pourrait affecter la réponse au stress, puisque la boucle cortico-striato-thalamo-cortical régule aussi l'inquiétude. Dans ce cas le génotype bénéficiaire pourrait être inversé. En effet, puisque les individus avec le génotype Met ont une activité COMT plus faible et donc des taux de dopamine plus élevés, la libération de dopamine en réponse au stress pourrait être excessive et contribuer à l'inquiétude et au risque de troubles anxieux. Ceux possédant le génotype Val, en revanche, pourraient être moins réactifs au stress puisque la COMT peut détruire l'excès de dopamine.

5.c- GABA et Benzodiazépines :

GABA (acide γ -aminobutyrique) est un des neurotransmetteurs clefs impliqués dans l'anxiété et dans l'action anxiolytique de nombreux produits utilisés pour traiter le spectre des troubles anxieux. Le

GABA est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau et joue normalement un important rôle de régulateur en diminuant l'activité de nombreux neurones, notamment ceux de l'amygdale et des boucles CSTC. Les benzodiazépines, probablement les anxiolytiques les plus connus et les plus largement utilisés, agissent en augmentant l'action du GABA au niveau de l'amygdale et du cortex préfrontal par l'intermédiaire des boucles CSTC afin de diminuer l'anxiété. Pour comprendre comment le GABA régule les circuits cérébraux dans l'anxiété et comment les benzodiazépines exercent leur action anxiolytique, il est important de comprendre le système GABAergique, notamment comment le GABA est synthétisé, comment son action cesse au niveau de la synapse et les propriétés de ses récepteurs (Figures 1-18 à 1-24). Le GABA est synthétisé à partir d'un acide aminé, le glutamate (acide glutamique) via les actions de l'enzyme GAD (glutamic acid decarboxylase) (Figure 1-18). Une fois formé dans les neurones présynaptiques, le GABA est véhiculé par des transporteurs dits VIAAT (vesicular inhibitory amino acid transporters) dans les vésicules synaptiques où il est stocké jusqu'à sa libération dans la synapse lors d'une neurotransmission inhibitrice (Figure 1-18). Les actions du GABA dans la synapse sont interrompues par le transporteur présynaptique du GABA (GAT pour GABA transporter), également connu sous le nom de pompe de recapture du GABA (Figure 1-19), similaire aux transporteurs des autres neurotransmetteurs. L'action du GABA peut aussi être stoppée par l'enzyme GABA transaminase (GABA-T), qui transforme le GABA en une substance inactive (Figure 1-19). Il existe trois principaux types de récepteurs GABA et de nombreux sous-types. Les types principaux sont les récepteurs GABA-A, GABA-B et GABA-C (Figure 1-20). Les GABA-A et GABA-C sont tous deux des canaux ioniques ligand-dépendants et font partie d'un complexe macromoléculaire qui forme un canal chlore inhibiteur (Figure 1-21). Les différents sous-types de récepteurs GABA-A sont les cibles des benzodiazépines, des hypnotiques, des barbituriques et/ou de l'alcool (Figure 1-21), et sont impliqués dans la neurotransmission inhibitrice tant tonique que phasique des synapses GABAergiques (Figure 1-22). Le rôle physiologique des récepteurs GABA-C n'est pas encore clairement établi, mais ils ne semblent pas être des cibles pour les benzodiazépines. Les récepteurs GABA-B, à l'opposé, sont les membres d'une autre classe de récepteurs, les récepteurs liés à une protéine G. Les récepteurs GABA-B pourraient être couplés à des canaux calciques et/ou potassiques et être impliqués dans la douleur, la mémoire, l'humeur et d'autres fonctions du système nerveux central.

Production du GABA

Arrêt de l'action du GABA

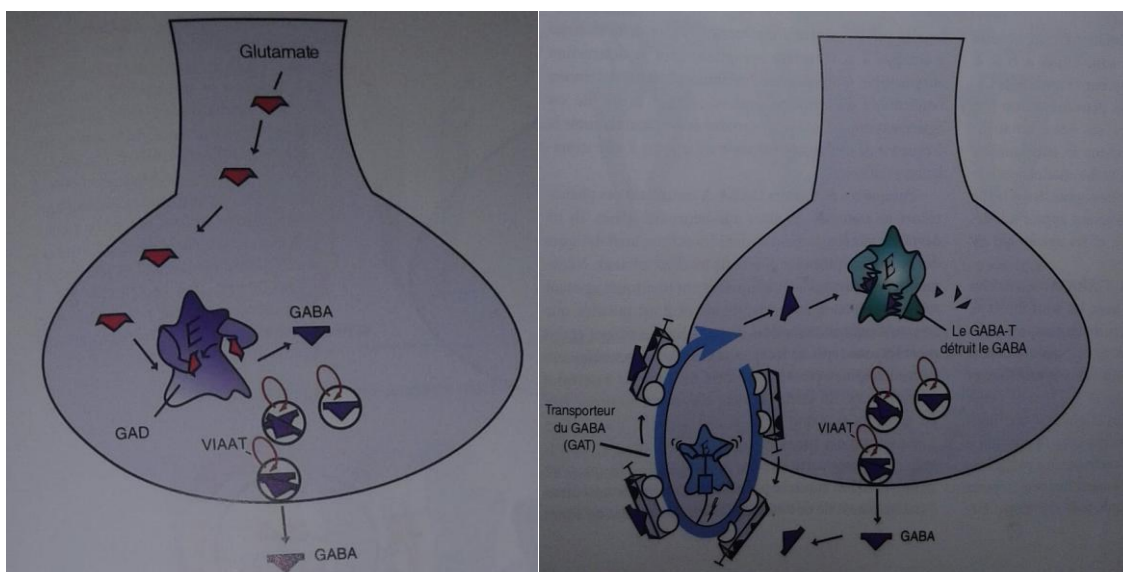


Figure 1-18. Production γ -aminobutyrique (GABA). L'acide aminé glutamate, précurseur du GABA, est converti en GABA par l'enzyme GAD (glutamic acid decarboxylase). Après synthèse, GABA est transporté dans des vésicules synaptiques par des transporteurs dits VIAAT (vesicular inhibitory amino acid transporters) jusqu'à sa libération dans la synapse durant la neurotransmission.

Figure 1-19. Arrêt de l'action de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). L'arrêt de l'action du GABA peut se faire selon de multiples mécanismes. Le GABA peut être ramené de la fente synaptique jusqu'à l'intérieur du neurone pré-synaptique via le transporteur du GABA pour être restocké pour une utilisation future. Après sa recapture, il peut aussi être transformé en une substance inactive grâce à l'enzyme GABA transaminase (GABA-T).

5.c.1- Sous-types de récepteurs GABA-A :

Les récepteurs GABA-A jouent un rôle déterminant dans la modulation de la neurotransmission inhibitrice ainsi que comme cibles des benzodiazépines anxiolytiques. La structure moléculaire des récepteurs GABA-A est illustrée dans la figure 1-21. Chaque sous-unité d'un récepteur GABA-A possède quatre domaines transmembranaires (Figure 9-21A). Quand cinq sous-unités se regroupent, elles forment un récepteur GABA-A complet avec un canal chlore au centre (Figure 1-21B). Il existe de nombreux sous-types différents de récepteurs GABA-A, en fonction des sous-unités qui les composent (Figure 1-21C). Les sous-unités des récepteurs GABA-A sont parfois aussi appelées isoformes, et comprennent les types α (avec six isoformes, $\alpha 1$, à $\alpha 6$), β (avec trois isoformes $\beta 1$, à $\beta 3$), γ (avec trois isoformes $\gamma 1$, à $\gamma 3$), δ , ϵ , π , θ et ρ (avec trois isoformes $\rho 1$, à $\rho 3$) (Figure 1-21C). L'important ici est de comprendre que les fonctions d'un récepteur GABA-A peuvent varier significativement selon les sous-unités qui la constituent

Récepteurs GABA

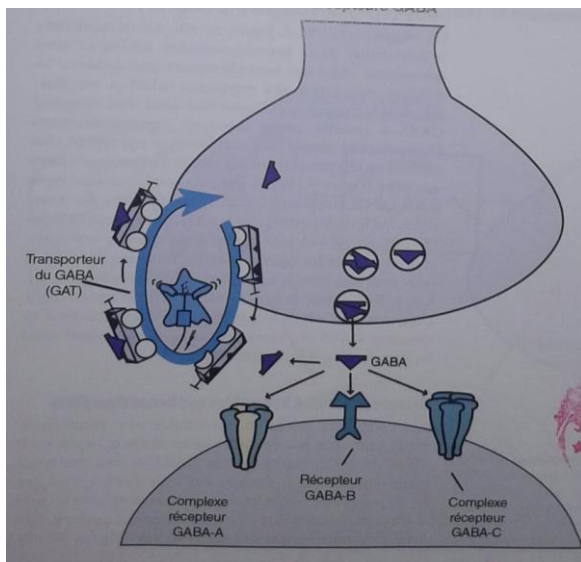


Figure 1-20. Récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Cette figure montre les récepteurs du GABA qui régulent sa neurotransmission. On y retrouve le transporteur du GABA (GAT) ainsi que les trois principaux types de récepteurs GABA post-synaptiques : GABA-A, GABA-B et GABA-C. Les récepteurs GABA-A et GABA-C sont des canaux ioniques voltage-dépendants ; ils font partie d'un complexe macromoléculaire qui forme un canal chlore inhibiteur. Les récepteurs GABA-B sont des récepteurs liés à une protéine G, qui pourraient être couplés à des canaux calciques ou potassiques

5.c.1.1- Récepteurs GABA-A insensibles aux benzodiazépines

Les récepteurs GABA-A insensibles aux benzodiazépines sont ceux possédant les sous-unités $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\gamma 1$, ou δ (Figure 9-21C). Les récepteurs GABA-A avec une sous-unité δ plutôt que γ , associée à la sous-unité, $\alpha 4$ ou $\alpha 6$, ne se lient pas aux benzodiazépines. Ces récepteurs se lient à d'autres modulateurs : les neurostéroïdes naturels, l'alcool et certains anesthésiants généraux (Figure 9-21C).

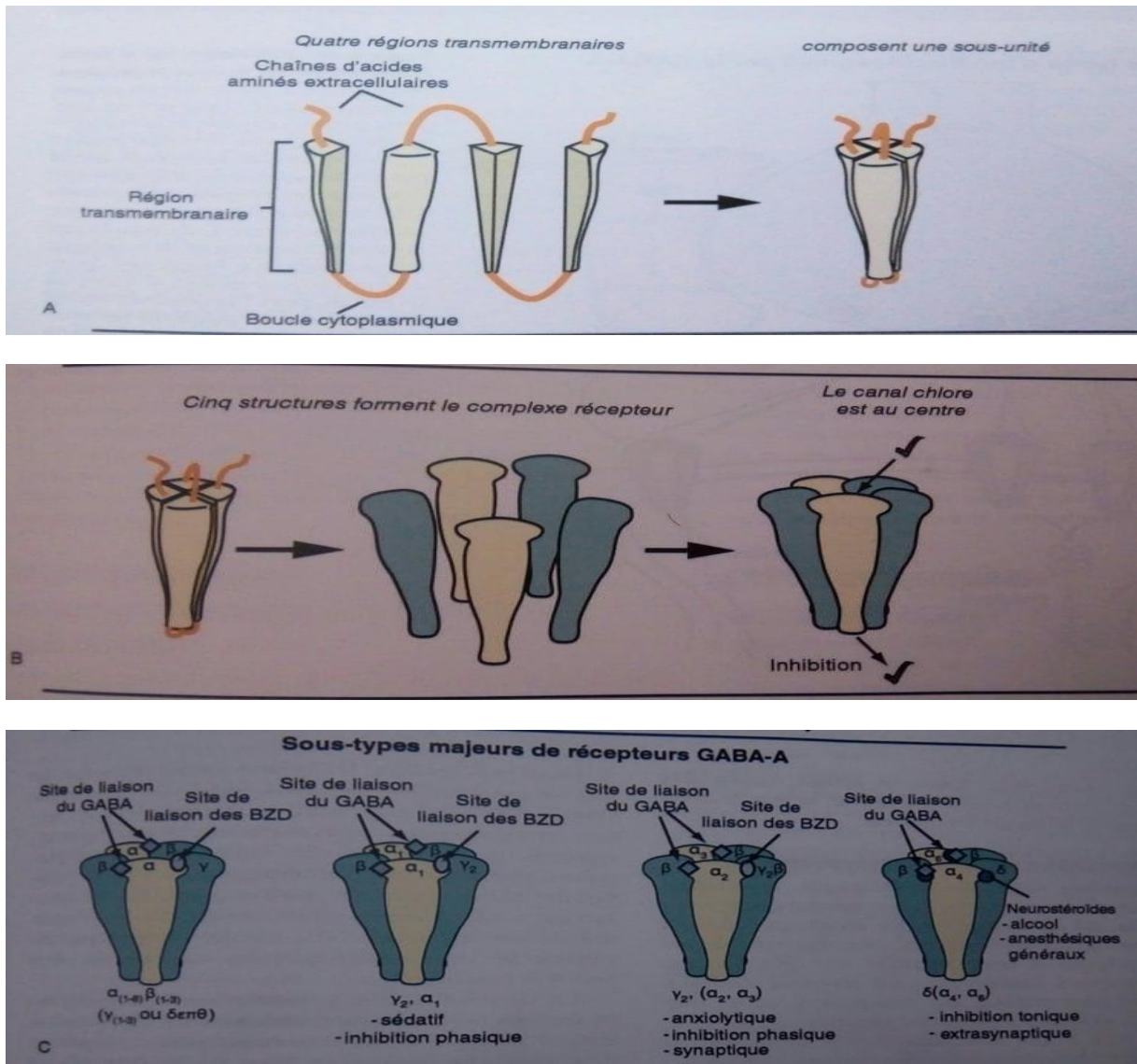


Figure 1-21. Récepteurs de l'acide γ -aminobutyrique A (GABA-A). (A) Cette figure montre les quatre régions transmembranaires qui composent une sous-unité d'un récepteur GABA-A. (B) Il existe cinq copies de ces sous-unités dans un récepteur GABA-A complet, au centre duquel se trouve un canal chlore. (C) Différents types de sous-unités (également appelés isoformes ou sous-types) peuvent se combiner pour former un récepteur GABA-A. On retrouve six isoformes alpha différentes, trois isoformes bêta, trois isoformes gamma, delta, epsilon, pi, thêta et trois isoformes rho différentes. Le type et la fonction de chaque récepteur GABA-A dépendront des sous-unités qu'il contient. Les récepteurs GABA-A sensibles aux benzodiazépines (BZD) (les deux du milieu) comportent des sous-unités γ et α , et régulent l'inhibition phasique déclenchée par des pics de concentration de GABA libéré dans la synapse. Les récepteurs GABA-A sensibles aux benzodiazépines et contenant des sous-unités α sont impliqués dans le sommeil (second sous-type en partant de la gauche), tandis que ceux contenant les sous-unités α , et/ou α , sont impliqués dans l'anxiété (second en partant de la droite). Les récepteurs GABA-A contenant les sous-unités α , α , ν , ou δ (extrême droite), insensibles aux benzodiazépines, sont situés à l'extérieur des synapses et régulent l'inhibition tonique.

Le site de fixation pour ces modulateurs non benzodiazépiniques est localisé entre les sous-unités α et δ , à raison d'un site par complexe récepteur (Figure 9-21C). En revanche, deux molécules GABA peuvent se fixer complexe récepteur, aux sites localisés entre les sous-unités α et β , parfois désignés comme le site agoniste GABA (Figure 9-21C). Puisque le site des modulateurs se trouve à un endroit

différent des sites agonistes pour le GABA, le site de modulation est souvent appelé allostérique (littéralement « autre site »,), et les agents qui s'y fixent modulateurs allostériques.

Les sous-types de récepteurs GABA-A insensibles aux benzodiazépines (c'est-à-dire avec les sous-unités δ $\alpha 4$ ou $\alpha 6$,) sont localisés en dehors de la synapse, où ils capturent non seulement le GABA qui est diffusé depuis la synapse, mais aussi les neurostéroïdes synthétisés et libérés par les cellules gliales (Figure 9-22). On pense que ces récepteurs extrasynaptiques contrôlent une inhibition post-synaptique de type tonique, par opposition à l'inhibition de type phasique contrôlée par les récepteurs GABA-A post-synaptiques sensibles aux benzodiazépines (Figure 9-22). L'inhibition tonique pourrait donc être régulée par la concentration extracellulaire de GABA qui a échappé à la recapture synaptique et à la destruction enzymatique. On pense que l'inhibition tonique détermine l'excitabilité du neurone post-synaptique et qu'elle est également importante pour certains événements comme la fréquence de décharge neuronale en réponse à une stimulation excitatrice.

Puisque ces récepteurs GABA-A contrôlant ces phénomènes ne sont pas sensibles aux benzodiazépines, ils ne devraient pas être impliqués dans les actions anxiolytiques des benzodiazépines sur différents troubles anxieux. Néanmoins, de nouveaux hypnotiques et anesthésiques agissent sur ces récepteurs extrasynaptiques et il est possible que les nouveaux neurostéroïdes de synthèse qui ciblent également les sous-types de récepteurs GABA-A insensibles aux benzodiazépines puissent devenir un jour de nouveaux anxiolytiques. En effet, l'anxiété elle-même pourrait être en partie dépendante de la bonne quantité d'inhibition tonique dans des zones anatomiques clés comme l'amygdale et les aires corticales des boucles CSTC. De plus, les neurostéroïdes naturels pourraient être importants dans l'établissement de ce tonus inhibiteur dans certaines zones clés du cerveau. Si ce tonus est dérégulé, l'excitabilité neuronale anormale pourrais devenir un facteur de développement de divers troubles anxieux.

Deux types d'inhibition régulés par le GABA-A

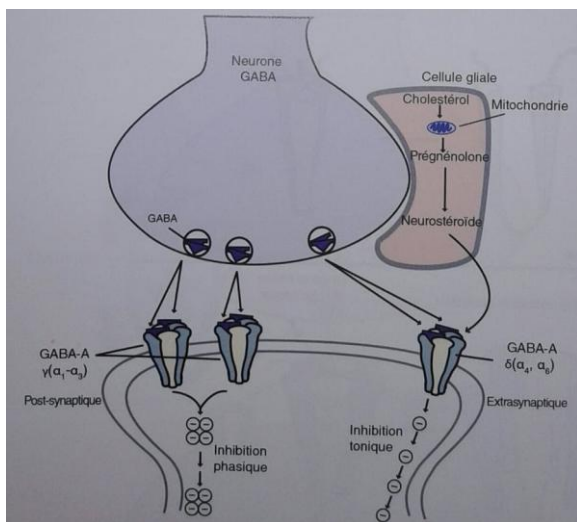


Figure 1-22 : Régulation par le GABA- A des inhibitions tonique et phasique. Les récepteurs GABA-A sensibles aux benzodiazépines (ceux contenant les sous-unités γ et $\alpha 1-3$,) sont des récepteurs post-synaptiques régulant l'inhibition phasique qui survient en salves déclenchées par des pics de concentration de GABA libéré dans la synapse. Les récepteurs GABA-A insensibles aux benzodiazépines (ceux contenant les sous-unités $\alpha 4$, $\alpha 6$, $\gamma 1$ ou δ sont extra-synaptiques capturent le GABA qui diffuse au-delà de la synapse que les neurostéroïdes synthétisés et libérés les cellules gliales. Ces récepteurs régulent l'inhibition tonique (c'est-à-dire par les niveaux ambiants de GABA extracellulaire qui s'échappe de la synapse).

5.c.1.2- Récepteurs GABA-A sensibles aux benzodiazépines

Les récepteurs GABA-A sensibles aux benzodiazépines ont plusieurs caractéristiques structurales et fonctionnelles qui les distinguent des récepteurs GABA-A insensibles aux benzodiazépines. Pour être

sensible aux benzodiazépines et donc constituer une cible pour les benzodiazépines anxiolytiques, un récepteur GABA-A doit avoir deux unités β , une sous-unité $\gamma 2$ ou $\gamma 3$, ainsi que deux sous-unités parmi les sous-types $\alpha 1$, $\alpha 2$, ou $\alpha 3$, (Figure 1-21C). Les benzodiazépines se fixent dans la région du récepteur située entre les sous-unités $\gamma 2-3$ et $\alpha 1-3$, à raison d'une molécule benzodiazépinique par complexe récepteur (Figure 1-21C). Le GABA se fixe, lui, à raison de deux molécules par complexe récepteur, aux sites agonistes GABA dans les régions du récepteur situées entre les unités α et β (Figure 1-21C).

On pense que les sous-types de récepteurs GABA-A sensibles aux benzodiazépines (avec les sous-unités γ et $\alpha 1-3$) ont une localisation post-synaptique et régulent une inhibition de type phasique au niveau du neurone post-synaptique, survenant en bouffées inhibitrices déclenchées par les pics de concentration du GABA libéré dans la synapse (Figure 1-22). Théoriquement, les benzodiazépines agissant sur ces récepteurs, particulièrement les sous-types $\alpha 2-3$, regroupés au niveau des sites GABA post-synaptiques, doivent exercer un effet anxiolytique grâce à l'augmentation de l'inhibition phasique post-synaptique. Si cette action survient sur des neurones efférents trop actifs dans l'amygdale ou dans les boucles CSTC, elle devrait théoriquement entraîner des effets anxiolytiques avec une réduction de la peur et de l'inquiétude.

Les récepteurs GABA-A sensibles aux benzodiazépines ne sont pas tous identiques. Ceux avec les sous-unités $\alpha 1$ seraient notamment très importants pour la régulation du sommeil et sont suspectés d'être la cible de nombreux agents sédatifs/hypnotiques, notamment les modulateurs allostériques positifs du récepteur GABA-A, qu'ils soient benzodiazépiniques ou non (Figure 1-21C). Certains de ces agents sont spécifiques de ce sous-type de récepteur GABA-A.

En parallèle, les récepteurs GABA-A sensibles aux benzodiazépines possédant les sous-unités $\alpha 2$ et/ou $\alpha 3$ seraient particulièrement importants pour la régulation l'anxiété et sont les cibles présumées des benzodiazépines anxiolytiques (Figure 1-21C). Néanmoins, les benzodiazépines actuellement disponibles ne sont pas spécifiques certains récepteurs GABA-A en fonction de leurs sous-unités α . C'est pourquoi on recherche activement des agents spécifiques aux $\alpha 2-3$ qui pourraient traiter les troubles anxieux chez l'homme. De tels agents seraient théoriquement anxiolytiques sans être sédatifs. Des agonistes partiels spécifiques aux sous-unités sensibles aux benzodiazépines devraient entraîner moins d'euphorie, moins de renforcement et donc d'abus, moins de dépendance et moins de problèmes de sevrage. Ces agents appartiennent au domaine de recherche n'ont pas encore été transposés en pratique clinique. Une expression anormale de sous-unités $\gamma 2$, $\alpha 2$, ou δ a été systématiquement associée à différents types d'épilepsie. L'expression d'un sous-type de récepteur peut être modifiée en réponse à une administration chronique de benzodiazépines et à leur sevrage, et peut théoriquement être altérée chez les patients présentant différents sous-types de troubles anxieux.

5.d- Sérotonine et anxiété :

Puisque les symptômes, les circuits et les neurotransmetteurs liés aux troubles anxieux sont largement confondus avec ceux du trouble dépressif majeur (Figure 1-1), il n'est pas surprenant que les produits développés comme anti- déprimeurs aient aussi une efficacité dans le traitement des troubles anxieux. En effet, les principaux traitements actuels dans les troubles anxieux sont de plus en plus souvent des produits développés au départ comme antidépresseurs. La sérotonine est un neurotransmetteur clef qui occupe l'amygdale tout comme les éléments des circuits CSTC, c'est-à-dire le cortex préfrontal, le striatum, et le thalamus et est donc à même de réguler tant l'anxiété que l'inquiétude (figure 1-23). Les antidépresseurs qui peuvent augmenter l'activité de la sérotonine sont également efficaces à réduire les symptômes d'anxiété et de peur dans tous les troubles anxieux illustrés dans les figures 1-2 à 1-5, c'est-à-dire le TAG, le trouble panique, la phobie sociale, et l'ESPT. Parmi ces agents, on retrouve les bien connus ISRS (inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ainsi que les IRSNA (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline)

Principales projections sérotoninergiques

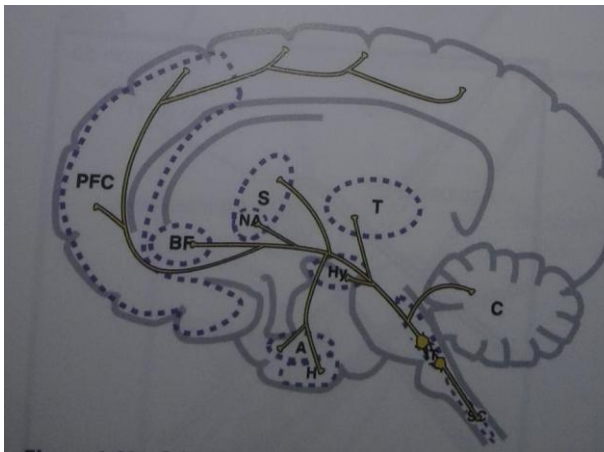


Figure 1-23 : Principales projections

sérotoninergiques. Comme la noradrénaline, la sérotonine présente des projections ascendantes et descendantes. Les projections sérotoninergiques ascendantes prennent leur origine dans le tronc cérébral et s'étendent vers la plupart des régions où l'on trouve déjà les connexions noradrénergiques, en y ajoutant le striatum et le noyau accumbens. Ces voies ascendantes pourraient réguler l'humeur, l'anxiété, le sommeil parmi de nombreuses fonctions. Les projections descendantes sérotoninergiques s'étendent du tronc cérébral et à travers la moelle épinière et jouent un rôle dans le contrôle de la douleur. CPF : cortex préfrontal ; TB : télencéphale basale ; S : striatum ; NA : noyau accumbens ; T : thalamus ; HY : hypothalamus ; A : amygdale ; H : hippocampe ; NT : centres neurotransmetteurs du tronc cérébral ; ME : moelle épinière ; C : cervelet

Un agoniste partiel 1A de la sérotonine (5-HT), la Buspirone, est reconnu comme un anxiolytique global, mais pas comme un traitement des sous-types de troubles anxieux. L'effet anxiolytique potentiel de la buspirone serait en théorie lié à l'action agoniste partiel 5-HT au niveau des récepteurs 5-HTA pré- et post-synaptiques (Figure 1-24), cette double action entraînant une augmentation de l'activité sérotoninergique au niveau de l'amygdale, du cortex préfrontal, du striatum, et du thalamus. Les ISRS et les IRSNA font en théorie la même chose. Puisque que de la même façon que pour les anti- déprimeurs, le début de l'action anxiolytique de la buspirone est retardé, on pense que les agonistes 5-HT, exercent leurs effets thérapeutiques par des phénomènes adaptatifs des neurones et des récepteurs, plutôt que par une simple occupation des récepteurs 5-HT. ainsi, le mécanisme d'action présumé des agonistes partiels 5-HT similaire à celui des antidépresseurs qui sont aussi censés agir par adaptation de récepteurs de neurotransmetteurs- et

différent de celui des anxiolytiques benzodiazépiniques - qui agissent de façon relativement fugace par occupation des récepteurs BZD.

Actions des agonistes partiels 5-HT_{1a} dans l'anxiété

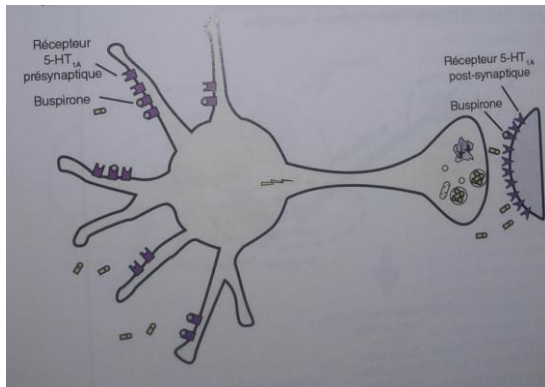


Figure 1-24 : Actions des agonistes partiels 5-HT_{1a} dans l'anxiété. les agonistes partiels 5-HT_{1a} comme la buspirone pourraient réduire l'anxiété en agissant à la fois sur les autorécepteurs somatodendritiques pré-synaptiques (à gauche) et sur les récepteurs post-synaptiques (à droite). Le début de l'action de la buspirone est comme pour les antidépresseurs retardés, suggérant que les effets thérapeutiques sont en fait liés à des changements adaptatifs en aval plutôt qu'à des actions immédiates sur ces récepteurs

5.e- Hyperactivité noradrénergique dans l'anxiété

La noradrénaline est un autre neurotransmetteur jouant un rôle régulateur important dans l'amygdale (Figure 1-25) ainsi que le cortex préfrontal et le thalamus des circuits CSTC (Figure 1-26). Un excès d'activité noradrénergique depuis le locus ceruleus peut non seulement entraîner de nombreuses manifestations périphériques liées à une suractivité végétative, comme déjà évoqué et illustré par les figures 1-8 à 1-12, mais aussi déclencher de nombreux symptômes centraux d'anxiété et de peur, comme des cauchemars, des états d'hypervigilance, des flashbacks, et des attaques de panique (Figure 1-25A). Un excès d'activité noradrénergique peut aussi réduire l'efficacité du traitement de l'information dans le cortex préfrontal et donc dans les circuits CSTC et éventuellement entraîner de l'inquiétude (Figure 1-26). Théoriquement, ces symptômes pourraient être en partie liés à un excès d'afférence noradrénergique sur les récepteurs post-synaptiques α_1 et α_2 , adrénergiques de l'amygdale (Figure 1-25) ou du cortex préfrontal (Figure 1-26). Les symptômes d'hypervigilance comme les cauchemars peuvent être diminués chez certains patients avec des bloqueurs α_1 adrénergiques tels que la prazosine ; les symptômes de peur l'inquiétude peuvent être améliorés par les inhibiteurs de la recapture de la noradrénaline (aussi appelés inhibiteurs NAT pour transporteur de la noradrénaline). Les effets cliniques des inhibiteurs NAT peuvent être paradoxaux car les symptômes d'anxiété peuvent être transitoirement aggravés après l'initiation d'un IRSNa ou d'un inhibiteur sélectif des NAT, alors que l'activité noradrénergique est augmentée et que les récepteurs post-synaptiques ne sont pas encore adaptés. Néanmoins, si on la maintient dans le temps, cette action inhibitrice des NAT va diminuer et désensibiliser les récepteurs noradrénergiques post-synaptiques comme les récepteurs β_1 , et va finalement réduire les symptômes de peur et d'inquiétude à long terme.(6)

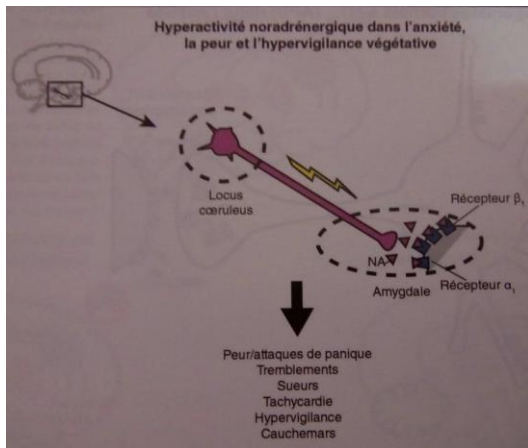


Figure 1-25. Hyperactivité noradrénergique dans l'anxiété/peur. La noradrénaline (NA) envoie des afférences non seulement en direction de l'amygdale, mais aussi à de nombreuses régions où se projette l'amygdale ; celle-ci joue donc un rôle important dans la réponse de peur. L'hyperactivation noradrénergique peut conduire à de l'anxiété, des attaques de panique, des tremblements, des sueurs, une tachycardie, une hypervigilance et des cauchemars. Les récepteurs adrénergiques α , et β , pourraient être particulièrement impliqués dans ces réactions.

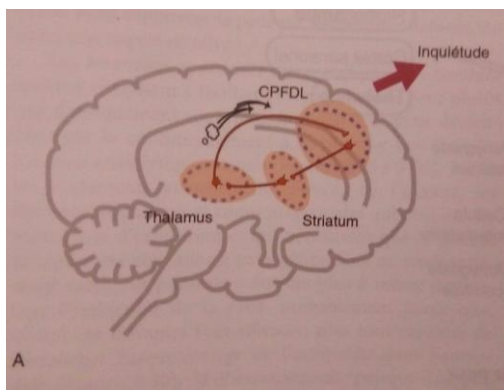


Figure 1-26. Hyperactivité noradrénergique dans l'inquiétude. L'inquiétude pathologique pourrait être due à une sur activation des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux (CSIC Plus spécifiquement, une activité noradrénergique excessive dans ces circuits peut diminuer l'efficacité du traitement de l'information et entrainer en théorie de l'inquiétude.

(6): *PSYCHOPHARMACOLOGIE ESSENTIELLE : Stephen M.Stahl 4ème édition.*

6- Les Facteurs de risque d'anxiété :

On s'attachera, dans cette partie, à décrire les principales caractéristiques sociodémographiques associées au trouble anxieux ainsi que les facteurs de risque de type biologiques, environnementaux, familiaux et sociaux liés au développement des troubles anxieux.

6.a- Troubles anxieux et caractéristiques sociodémographiques :

Les prévalences des troubles anxieux sont généralement 2 fois plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Dans l'étude ESEMeD, 3,8 p. 100 des hommes ont présenté un trouble anxieux dans les douze derniers mois pour 8,7 p. 100 des femmes (odds-ratio : 2,4) (voir Tableau 13-II). Cette différence de prévalence se retrouve pour tous les types d'anxiété examinés dans cette étude. Pour l'ESPT, la différence de prévalence de plus de 3 fois, y compris en France, n'a pas été retrouvée dans une autre étude française récente. Pour les TOC non examinés dans l'étude ESEMeD, des taux de prévalence similaires pour les deux sexes ou sensiblement plus élevés chez les femmes ont été rapportés. Concernant la comorbidité, les femmes présentent un risque 3 fois plus élevé que les hommes d'avoir à la fois un trouble anxieux et dépressif

Tableau I. Prévalence (sur 12 mois) des troubles anxieux en population générale européenne (étude ESEMeD).

	<i>Six pays européens (dont la France)</i> <i>p. 100 (IC 95 p. 100)</i>			<i>France</i> <i>p. 100 (IC 95 p. 100)</i>		
	<i>Total</i>	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>	<i>Total</i>	<i>Hommes</i>	<i>Femmes</i>
Tout trouble anxieux	6,4 (6,0-6,8)	3,8 (3,3-4,3)	8,7 (8,0-9,4)	9,8 (8,7-10,9)	5,0 (3,8-6,1)	14,2 (12,4-15,9)
TAG	1,0 (0,8-1,2)	0,5 (0,3-0,7)	1,3 (1,0-1,6)	2,1 (1,5-2,6)	1,6 (0,9-2,2)	2,5 (1,7-3,3)
Phobie sociale	1,2 (1,0-1,4)	0,9 (0,7-1,1)	1,4 (1,1-1,7)	1,7 (1,3-2,2)	0,9 (0,4-1,4)	2,5 (1,7-3,3)
Phobie spécifique	3,5 (3,2-3,8)	1,9 (1,5-2,3)	5,0 (4,5-5,5)	4,7 (3,9-5,5)	1,7 (1,1-2,4)	7,4 (6,1-8,7)
ESPT	0,9 (0,7-1,1)	0,4 (0,2-0,6)	1,3 (1,0-1,6)	2,2 (1,6-2,7)	0,7 (0,2-1,1)	3,5 (2,6-4,5)
Agoraphobie	0,4 (0,3-0,5)	0,2 (0,1-0,3)	0,6 (0,4-0,8)	0,6 (0,3-0,8)	0,3 (0-0,6)	0,8 (0,3-1,2)
Trouble panique	0,8 (0,6-1,0)	0,6 (0,4-0,8)	1,0 (0,8-1,2)	1,2 (0,8-1,6)	0,8 (0,3-1,3)	1,6 (0,9-2,2)

ESPT : état de stress post-traumatique ; TAG : trouble anxieux généralisé.

La plupart des études épidémiologiques s'accordent sur une diminution chez l'adulte de la prévalence des troubles anxieux avec l'âge, allant pour l'étude ESEMeD de 9,2 p. 100 tout trouble anxieux confondu pour les 18-24 ans, à 7 p. 100 pour les 25-34 ans, à 6,5 p. 100 pour les 35-49 ans, à 6,8 p. 100 pour les 50-64 ans et enfin 3,6 p. 100 pour les 65 ans et plus. La prévalence par âge reflète à la fois l'âge d'apparition du trouble, le taux de rémission, un possible excès de mortalité lié à l'anxiété, des effets de génération, mais aussi parfois des changements dans les critères diagnostiques, et des différences de déclaration des symptômes selon les âges. Les troubles anxieux sont des maladies caractérisées par de faibles taux de rémission : ainsi 60 à 70 p. 100 des personnes avec un trouble anxieux sur la vie entière présentent un trouble anxieux dans les 6 à 12 mois précédant l'entretien. Pour le trouble panique et l'agoraphobie, moins de 10 p. 100 des cas atteindraient une rémission totale dans un suivi sur 3 ans. L'aspect chronique des symptômes anxieux, avec des rémissions parfois partielles et des récurrences, n'implique pas pour autant que tous les critères nécessaires au diagnostic d'un trouble anxieux donné tel que défini par le DSM-5 soient rencontrés, ce qui peut expliquer en partie la diminution de la prévalence des troubles anxieux en tant qu'entités diagnostiques avec l'âge. L'âge d'apparition des troubles anxieux varie selon le type de trouble mais se situe généralement entre 15 et 25 ans. La phobie spécifique apparaît tôt pendant l'enfance, avec un pic entre 5 et 9 ans. La phobie sociale débute surtout pendant l'adolescence, mais est souvent précédée de timidité pendant l'enfance. L'âge moyen d'apparition du trouble panique et de l'agoraphobie est de 21 à 23 ans, avec une distribution bimodale, un premier pic ayant lieu entre 15 et 19 ans et un deuxième entre 35 et 50 ans. Le risque instantané maximal est de 25 à 35 ans chez les femmes et de 30 à 45 ans chez les hommes. Le TAG, rare chez les adolescents, apparaît aussi à un âge plus avancé avec une prévalence instantanée maximale chez les 25-35 ans, les 15-24 ans

présentant des symptômes d'anxiété généralisée plutôt de courte durée et ne remplissant donc pas le critère de durée de 6 mois pour un diagnostic de TAG

Tableau II. – Caractéristiques générales des troubles anxieux.

<i>Prévalence</i>	6 à 12 p. 100 sur les 12 derniers mois 15 à 25 p. 100 sur la vie entière Troubles anxieux par ordre d'importance : phobies, TAG, agoraphobie et trouble panique, ESPT, TOC
<i>Facteurs de risque</i>	Sexe féminin (prédominance : 2/1) Âge : 15 à 25 ans (exceptée la phobie spécifique : 5 à 9 ans) Statut marital : divorcé/séparé, veuf ; vivant seul ou sans enfant Statut socio-économique : inactifs, chômage, revenus faibles, milieu urbain Facteurs de vulnérabilité : – facteurs génétiques – inhibition comportementale et traitement de l'information pendant l'enfance Facteurs environnementaux : – événements de vie – problèmes familiaux et modes de relations intrafamiliales
<i>Comorbidité</i>	Très élevée : – entre les troubles anxieux (30 à 70 p. 100), en particulier pour l'agoraphobie, le trouble panique et le TAG – avec la dépression (30 à 40 p. 100) (en particulier pour le TAG) Comorbidités somatiques : – trouble panique : pathologies cardiaques, troubles respiratoires ; TAG : symptômes somatiques non expliqués (colites, douleurs de poitrine), syndrome de fatigue chronique, fibromyalgie
<i>Pronostic</i>	Les troubles anxieux sont de nature chronique Rémission totale : rare Trouble panique : périodes sans crise entrecoupées de récurrences
<i>Conséquences</i>	Incapacités, baisse de la qualité de vie Coûts économiques (directs et indirects) : consommation de soins, baisse de la productivité, absentéisme au travail...

L'âge d'apparition de l'ESPT est directement lié à l'âge de survenue du traumatisme, qui, s'il est précoce (sujet jeune), constitue un facteur de risque pour le développement ultérieur d'un ESPT. Le TOC est une maladie du sujet jeune puisque 65 p. 100 des patients adultes décrivent un début avant 25 ans et environ un tiers avant 15 ans. Alors que les TOC à âge de début précoce (< 25 ans) sont caractérisés par une apparition progressive des manifestations obsessionnelles et compulsives, les TOC à début plus tardif (25-40 ans) apparaissent de manière rapide, le plus souvent suite à un événement de vie traumatisant ou à un épisode dépressif caractérisé

Plusieurs études s'accordent à montrer que les troubles anxieux, en particulier les phobies, le trouble panique et le TAG, sont plus fréquents chez les personnes ayant des statuts qui peuvent être qualifiés de « désavantagés » : chez les divorcés, séparés et veufs, chez les personnes vivant seules avec ou sans enfants, avec un faible revenu, sans emploi ou au foyer et chez les personnes de groupes ethniques minoritaires (Tableau II). Dans l'étude ESEMeD, 9,3 p. 100 des personnes en recherche d'emploi et 7,7 p. 100 des personnes au foyer présentaient un trouble anxieux, comparé à 6,2 p. 100 des personnes ayant un emploi. Le taux le plus faible était pour les retraités (4,1 p. 100), ce qui est

cohérent avec la baisse de la prévalence des troubles anxieux avec l'âge, et le plus élevé pour les personnes en arrêt maladie (16,5 p. 100) ou en incapacité (15,4 p. 100). La prévalence des troubles anxieux était aussi sensiblement plus élevée chez les personnes précédemment mariées ou jamais mariées (7,2 p. 100), par rapport à celles mariées ou vivant en cohabitation (6 p. 100) . Certaines études ont montré une diminution des troubles anxieux avec le niveau d'éducation, résultats non confirmés par d'autres. Pour le TAG, des études prospectives ont montré que les caractéristiques sociodémographiques des personnes présentant ces troubles n'ont pas d'influence sur le déroulement de la maladie et sa rémission. Bien que de façon non systématique, les troubles anxieux, tout comme les autres troubles psychiatriques, se retrouvent davantage chez les personnes vivant en milieu urbain qu'en milieu rural. Une augmentation de la prévalence des troubles anxieux en fonction de la densité de population du milieu habité, allant du milieu rural aux centres urbains de petites et grandes tailles, a été montrée. Les caractéristiques générales des troubles anxieux sont présentées dans le tableau II.

6.b- Troubles anxieux et facteurs de vulnérabilité :

6.b.1- Facteurs biologiques :

Les études familiales suggèrent que les patients souffrant de troubles anxieux présentent de manière assez homogène des facteurs favorisant de nature génétique. Dans une méta-analyse sur l'épidémiologie génétique du trouble panique, du TAG, des phobies et des TOC, un risque de trouble anxieux de 4 à 6 fois supérieur, selon le trouble, était trouvé lors de la présence du trouble chez un parent de premier degré . Cette même agrégation familiale a été trouvée entre générations, avec les enfants de parents anxieux présentant des niveaux d'anxiété supérieurs à la moyenne et vice versa . Les facteurs génétiques agissent en interaction avec l'environnement. Les phobies, par exemple, résulteraient de l'influence de prédispositions biologiques essentiellement innées (héritage familial individuel ou collectif au niveau de l'espèce) et d'influences environnementales acquises (histoire personnelle). Les facteurs génétiques semblent particulièrement présents dans certaines phobies telles que celles de l'eau, des animaux et du vide. Pour les phobies, ainsi que le TAG et le trouble panique, les études de jumeaux suggèrent que l'agrégation familiale des cas s'explique plus par la génétique que par l'environnement familial.

6.b.2-Inhibition comportementale :

Cette terminologie d'« inhibition comportementale » a été utilisée pour décrire le tempérament d'enfants qui répondaient aux visages inconnus ou aux situations nouvelles par la peur, la réticence ou le retrait. Une association importante a été retrouvée entre l'inhibition comportementale chez l'enfant et la présence d'un trouble anxieux chez les parents et vice versa. Des études longitudinales ont montré que la présence de ce tempérament durant l'enfance pouvait prédire le développement de troubles anxieux à l'âge adulte et plus particulièrement de la phobie sociale.

6.b.3- Traitement de l'information :

Des biais dans le traitement de l'information – biais attentionnels en lien avec la peur mais surtout biais dans l'interprétation de situations ambiguës – pourraient être des facteurs de vulnérabilité pour le développement des troubles anxieux. Les biais attentionnels ont surtout été mis en évidence chez le grand enfant. Concernant le biais d'interprétation, les enfants en âge préscolaire qui donnent des

fins « négatives » aux histoires présenteraient plus de symptômes anxieux un an après que le groupe contrôle. Néanmoins, la plupart des études sont de type transversal et réalisées auprès de sujets déjà anxieux, ne permettant pas d'affirmer que ces facteurs constituent réellement des facteurs de vulnérabilité.

6.c- Facteurs environnementaux :

6.c.1- Événements de vie :

Un nombre considérable d'études souligne l'impact des événements de vie négatifs dans l'étiologie des troubles anxieux. La survenue inattendue d'un ou de plusieurs événements de vie négatifs jugés importants augmenterait notamment le risque de développer un TAG. Une grande proportion des personnes ayant un TAG associe le début de leur trouble à un événement de vie précis. Il existe, chez les hommes, une association positive entre le nombre d'événements de vie négatifs vécus durant la dernière année et la fréquence du TAG. Parmi les personnes ayant vécu un événement de vie négatif de type traumatisant, 6 p. 100 à 10 p. 100 développent un ESPT, le risque étant maximal pour les enfants. La majorité des personnes ayant vécu une expérience traumatique grave ne développent cependant pas de troubles anxieux, qui dépendent aussi de facteurs individuels de vulnérabilité et de résilience. Le type de traumatisme vécu pourrait aussi expliquer certaines différences interindividuelles.

6.c.2- Problèmes familiaux :

Les problèmes familiaux, considérés comme des « facteurs de stress chroniques », sont parmi les facteurs environnementaux principaux susceptibles de contribuer au développement et au maintien des troubles anxieux. Plusieurs études se sont intéressées à l'environnement familial et en particulier aux conflits avec et entre les parents. La présence d'abus verbaux, physiques ou sexuels pendant l'enfance, l'alcoolisme du père, la toxicomanie des parents, la perte ou la séparation des parents pendant l'enfance seraient tous des facteurs de risque, notamment de TAG, chez l'adulte [4]. Les processus par lesquels ces expositions à des événements de vie (familiaux et non) entraînent des troubles anxieux à l'âge adulte sont sans doute multiples. Ainsi une exposition précoce au stress pourrait-elle altérer le développement de l'axe hypothalamo-hypophysaire et des processus impliqués dans la cognition et le traitement de l'information.

6.c.3-Modes de relations intrafamiliales :

Plusieurs études se sont attachées à étudier les liens entre les troubles anxieux et les types de relations établis entre les enfants et leurs parents, en termes de sous- ou surprotection, mesurés par le parental binding instrument (PBI). Une surprotection maternelle ou paternelle serait liée à une incidence plus élevée du trouble panique. Certaines études suggèrent que la phobie sociale et le TAG seraient associés à la fois à un manque d'attention et à une surprotection des parents pendant l'enfance. Mais d'autres études ne confirment pas ces associations, du fait notamment de la dimension culturelle de ces relations. Ainsi un même niveau de surprotection parentale pendant l'enfance va-t-il été trouvé associé à l'apparition de troubles anxieux dans un groupe d'étudiants anglo-américains mais pas chez des étudiants d'origine afro-américaine. Dans l'étude ESEMeD, un profil de parenting (éducation parentale), caractérisé par un manque d'attention et de soins de la part des deux parents et une surprotection maternelle, apparaît lié à la survenue d'anxiété, quel que

soit le trouble. Les quatre troubles anxieux examinés – phobie sociale, phobie spécifique, TAG et trouble panique avec et sans agoraphobie – constituaient un groupe relativement homogène quant à leur association avec l'éducation parentale. Plusieurs études se sont intéressées à l'influence des modalités d'apprentissage acquises pendant l'enfance sur le développement d'un trouble anxieux à l'âge adulte. Ce processus se réfère, en premier lieu, à l'observation par l'enfant de l'anxiété chez les autres, et notamment chez les adultes, appelé modeling. Cela est particulièrement vrai pour les phobies spécifiques, la phobie sociale et le trouble panique, les enfants « adoptant » le comportement phobique ou de peur de leurs parents. Ce processus d'apprentissage de comportements anxieux se réfère aussi à la communication aux enfants d'informations concernant les dangers extérieurs. Ainsi les parents anxieux feraient plus de commentaires négatifs et à visée catastrophique à leurs enfants que les parents non anxieux et évoqueraient moins souvent des émotions positives. Le modeling et le transfert d'informations négatives joueraient donc un rôle majeur dans la transmission des troubles anxieux d'une génération à l'autre.(7)

(7) *LES TROUBLES ANXIEUX : Jean-Philippe Boulenger et Jean-Pierre Lépine.*

7- Génétique et épidémiologie des troubles anxieux :

Jusqu'à aujourd'hui, les études existantes ont montré une agrégation familiale de la plupart des troubles anxieux et plusieurs recherches sont en faveur d'une étiologie génétique. Il semble que le support le plus constant pour le rôle de facteurs génétiques soit retrouvé dans le trouble panique. L'application de l'épidémiologie génétique pour comprendre les autres troubles anxieux est limitée par le manque d'études contrôlées et aussi par le défaut de certitude de la description phénotypique.

7.a- Trouble panique :

7.a.1- Prévalence, données épidémiologiques

La prévalence du trouble panique est estimée à 4,7 p. 100 avec un âge moyen de début à 24 ans. Il s'agit du trouble anxieux le plus étudié.

Plusieurs études familiales contrôlées ont montré une augmentation du risque de trouble panique (5,7 à 17,3 p. 100) parmi les apparentés de sujets atteints. R. Goldstein et al. retrouvent un risque multiplié par 17 chez les apparentés de premier degré lorsque l'âge de début des probands est inférieur à 20 ans alors que d'autres données retrouvent un risque multiplié par 6 lorsque l'âge de début excède 20 ans. Une méta-analyse a estimé le risque de trouble panique à 10 p. 100 pour les apparentés et 2,1 p. 100 pour les sujets témoins. Bien que les études familiales aient clairement documenté l'agrégation familiale du trouble panique, elles ne permettent pas la distinction entre contribution génétique et facteurs environnementaux. Les études de jumeaux complètent les études familiales et apportent des informations supplémentaires sur le rôle des facteurs génétiques, leurs interactions avec l'environnement et le rôle de l'environnement seul. Deux études de jumeaux

confirment un taux de concordance considérablement plus élevé chez les monozygotes par rapport aux dizygotes . Elles montrent que ce phénotype est modérément héritable. Ainsi les facteurs génétiques contribuent-ils à la variance du trouble pour 30 à 40 p. 100. Une méta-analyse d'études de jumeaux de forte puissance, chiffre l'héritabilité à 0,43 . De plus, des estimations, provenant du registre américain des jumeaux, ont montré que le trouble panique avait la plus grande héritabilité par rapport aux autres troubles anxieux, estimée à 44 p. 100 . L'environnement a aussi une influence non négligeable. Une modélisation multivariée des données d'études de jumeaux suggère une contribution faible de l'environnement partagé, avec une variance supérieure attribuée à des facteurs environnementaux spécifiques.

7.a.2- Les études génétiques dans le trouble panique

Les études de liaison suggèrent que plusieurs régions chromosomiques sont associées au trouble panique. Cependant, elles n'ont pas encore permis d'identifier un gène majeur impliqué. L'une des limites fortes de ce type d'études reste le problème du diagnostic précis de trouble panique.

Le trouble panique est environ deux fois plus fréquent chez la femme. Trois études indépendantes rapportent une association entre le trouble panique et l'allèle long de COMT 158val chez la femme [10] , Le gène COMT : gène de La catéchoL-o-méthylLtransférase (comt) code la protéine catéchol-Ométhyltransférase, une enzyme impliquée dans le catabolisme des catécholamines. Les états d'anxiété sont associés avec une élévation significative de l'activité érythrocytaire de la COMT. Le gène COMT est localisé sur le chromosome 22q11.2. Le polymorphisme Val158Met ou rs4680 de COMT a été examiné dans de nombreuses études, de liaison et d'association. Seul le polymorphisme Val158Met de COMT a été impliqué dans la susceptibilité au trouble panique par plusieurs études effectuées sur des échantillons indépendants. Une méta-analyse récente confirme cette implication. Plusieurs de ces associations positives paraissent plus prononcées pour les femmes. K. Domschke et al. dans une autre méta-analyse de 2007, suggèrent les mêmes conclusions générales avec un rôle de l'ethnie et du genre dans l'association entre le polymorphisme Val158Met et le trouble panique .

. De plus, les études ont montré, uniquement dans les sous-groupes féminins, une association entre le SNP (single nucleotide polymorphism) rs1386494 de TPH2 et le trouble panique,(la TPH : tryptophane hydroxylase enzyme limite le taux de biosynthèse de 5-HT. Elle a deux isoformes : TPH1 qui est principalement responsable de la synthèse de 5-HT dans les organes périphériques et TPH2 dans le système nerveux central.)

ainsi qu'avec les variations génétiques du gène de la MAOA .(la MAO: une enzyme mitochondriale qui participe à la dégradation d'amines intracellulaires.)

Une méta-analyse retrouve aussi une hétérogénéité ethnique.Les résultats sont en faveur d'associations différentes entre COMT et trouble panique chez les caucasiens et les asiatiques.

7.b- Troubles obsessionnels-compulsifs :

7.b.1- Prévalence et épidémiologie

La prévalence vie entière de la maladie est estimée entre 1 et 3 p. 100 dans le monde. De plus, 60 à 70 p. 100 des personnes souffrant de troubles obsessionnels-compulsifs (TOC) seraient atteintes avant 30 ans et 50 p. 100 avant 18 ans. Les données épidémiologiques sont les mêmes chez l'enfant

avec une prévalence de 1 à 3 p. 100. Les arguments principaux en faveur de l'existence d'un substrat génétique pour le TOC sont l'existence d'antécédent de TOC chez l'adolescent, l'existence de formes familiales et une maladie plus fréquente chez les apparentés de premier degré par rapport à la population générale .

7.b.2- Apports des études familiales

Les études familiales et de ségrégation ont montré l'influence de facteurs génétiques et/ou environnementaux dans la genèse de la maladie. Les causes de celle-ci ne semblent pas univoques. Le déterminisme pourrait en être polygénique et multifactoriel. Plusieurs études familiales du TOC ont été publiées depuis 1930. Le TOC, en particulier si sa survenue est précoce, a montré un caractère familial. Les études réalisées avant 2006, de Van Grootheest et al. notamment, ont conclu que, dans l'enfance, les symptômes de TOC sont héréditaires et que l'influence génétique est de 45 à 65 p. 100. L'héritabilité est estimée à 55 p. 100 . D. Pauls et al. en 1995 ont montré une augmentation significative du taux de prévalence de la maladie chez les 466 apparentés de premier degré de 100 probants. U. Albert et al. en 2002 suggèrent le caractère familial de la maladie et montrent l'absence de différence d'expression clinique entre les formes familiales et non familiales. Ses travaux sont réalisés sur 54 probants dont 11 p. 100 ont une histoire familiale de TOC. Le diagnostic de TOC concerne 3,5 p. 100 des parents de premier degré. Nestadt et al. en 2000 confirment que le TOC se manifeste comme une pathologie héréditaire, avec un risque 1,5 fois plus élevé chez les sujets ayant un parent affecté. Ils ont proposé, après analyse de ségrégation chez 86 familles avec une fille comme cas index, et 67 familles avec un garçon comme cas index, un modèle mendélien dominant avec effet de sexe.

7.b.3- Gènes impliqués

Environ 80 études de gènes candidats ont été publiées cette dernière décennie. Les études d'association ont examiné le rôle des gènes candidats impliqués dans les systèmes sérotoninergique, dopaminergique et plus récemment glutamatergique (se fondant sur les connaissances de la physiopathologie de la pharmacologie des TOC). Il en résulte que, à l'exception du gène du transporteur du glutamate SLCL1A1 sur 9p24, aucun n'a été répliqué de façon constante. Étant donné la complexité du génotype du TOC, il y a peu de chance pour qu'un des gènes candidats examinés à ce jour ne soit le seul et significatif facteur de risque pour le TOC . Il paraît nécessaire, pour les futures études à venir, de tenir compte des sous-types de TOC selon l'âge de début, les symptômes et/ou les comorbidités. Des études de ségrégation ont mis en évidence des liaisons entre les polymorphismes des gènes des systèmes sérotoninergique et dopaminergique et l'expression clinique de la maladie. Les gènes impliqués dans les TOC retrouvés dans la littérature sont 5HT1D- β , 5HT2A, MAOA . Une liaison entre la maladie et le gène 5HT2A chez l'enfant a aussi été retrouvée. Ces liens n'étaient pas systématiquement confirmés dans les autres analyses de ségrégation. La distribution statistique des polymorphismes des gènes TPH (tryptophane hydroxylase), HTR2A (récepteur à la sérotonine 2A), HTR2C (récepteur à la sérotonine 2C), 5HTT (transporteur de la sérotonine), DRD4 (récepteur à la dopamine D4) et DAT 1 (transporteur de la dopamine), ne semble pas différer entre les patients et les sujets contrôles. Enfin, des analyses ont été réalisées en dehors du système dopaminergique et sérotoninergique, et des associations ont été trouvées pour BDNF.

7.c- État de stress post-traumatique :

7.c.1- Données épidémiologiques

Le risque d'état de stress post-traumatique (ESPT) après une exposition traumatique est de 5 à 31 p. 100 . Les études familiales d'héritabilité retrouvent une vulnérabilité préexistante. En effet, l'ESPT est plus fréquent chez les enfants dont les parents souffrent d'ESPT. Les études de jumeaux montrent que les facteurs génétiques influencent le risque d'exposition à des événements traumatiques et 32 à 35 p. 100 de variance des symptômes d'ESPT pourraient être attribués à une influence génétique.

7.c.2- Gènes impliqués

Deux études ont montré une interaction entre les polymorphismes de FKBP5 (gène qui intervient sur la fonction de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en régulant l'activité glucocorticoïde) et l'environnement dans l'enfance pour prédire la sévérité de l'ESPT. Une activité réduite de la protéine FKBP5 induit une augmentation de la sensibilité aux glucocorticoïdes. Le polymorphisme de FKBP5 a été associé à des états de dissociation péri traumatiques, prédictifs d'ESPT, chez l'enfant. Dans une étude sur 700 patients souffrant d'ESPT sévère, quatre polymorphismes du gène FKBP5 ont montré une interaction avec la sévérité des abus dans l'enfance pour prédire la sévérité des symptômes d'ESPT adulte. Ces polymorphismes sont associés à des anomalies au test à la dexaméthasone. Ces résultats ont été répliqués récemment sur une population afro-américaine. Ils n'étaient pas significatif chez les caucasiens. Une expression de l'ARNm de FKBP5 réduite après un trauma est associée à la survenue d'ESPT. Il n'y a pas d'association significative retrouvée avec les polymorphismes du gène de la dopamine β -hydroxylase (DBH), qui catalyse la dopamine en noradrénaline. Les homozygotes Met/Met du génotype COMT montrent un haut risque d'ESPT. Concernant le système dopaminergique, Amstadter et al. en 2009 ont retrouvé une association significative entre gène de RGS2 et ESPT chez l'adulte exposé à un haut stress environnemental.

7.d- Trouble anxieux généralisé :

Un nombre plus limité d'études concerne la génétique du trouble anxieux généralisé. Elles soutiennent une agrégation familiale et une association significative entre trouble anxieux généralisé (TAG) chez les probands et leurs proches de premier degré. Les études de jumeaux suggèrent un rôle modeste de la génétique dans l'agrégation familiale et un rôle incertain de l'environnement commun . Le rôle d'un environnement non partagé est par contre significatif . Un rôle faible de l'environnement familial commun a été retrouvé chez les femmes seulement. Le polymorphisme 5-HTTLPR serait impliqué. Il n'y a pas, en revanche, de différence retrouvée par rapport aux sujets contrôles pour le 5HTT et TPH. Le polymorphisme du gène RGS2 (régulateur de G-protein signaling 2) a aussi montré une association. Le SNP rs4606 est significativement associé avec le TAG dans un échantillon de 607 patients américains . Le SNP T941T du gène MAOA a aussi été associé au TAG. Il en est de même pour le gène de la glutamate décarboxylase 1(GAD1) . Selon des données récentes, il semblerait que le gène du récepteur 1A à la sérotonine soit impliqué dans l'émergence à la fois de l'état dépressif majeur et du TAG. En faveur de l'existence d'une interaction gèneenvironnement, une étude met en évidence une variance génétique augmentant de 19 p. 100 pour les adolescentes qui n'ont pas expérimenté d'événements de vie négatifs à 44 p. 100 pour celles qui en ont vécu deux. De plus, la survenue d'événements dangereux serait associée à des TAG purs (non comorbides aux troubles dépressifs), au contraire des événements d'humiliation. Les pertes sont associées à des TAG purs, survenant dans le même mois mais pas au-delà .

7.e- Phobies sociales :

La majorité des études montre une agrégation familiale. Une association est significative entre les phobies chez un probant et ses parents de premier degré. Les recherches sont actuellement en faveur d'un risque familial essentiellement génétique et les études retrouvent un risque de 2 à 6 pour les apparentés de premier degré, suggérant une héritabilité modérée . Ces résultats sont confirmés dans deux larges études de jumeaux concernant trouble panique, trouble anxieux généralisé et phobies . Le risque est plus élevé chez les monozygotes par rapport aux dizygotes. L'héritabilité des phobies serait de 50 à 60 p. 100, tandis que des données plus récentes d'une large étude de jumeaux l'ont estimé à 35 p. 100 . Une association entre phobies et BDNF est rapportée pour la première fois. En effet sur 120 personnes souffrant de troubles phobiques et 267 témoins, il est noté une différence significative dans la distribution du SNP rs10835210 entre les deux groupes et une association significative entre phobies et l'haplotype CAC du BDNF. Il se pourrait donc que le gène BDNF joue un rôle dans l'étiologie des troubles phobiques. Il existe aussi une association entre phobies et le génotype val/ val de COMT ainsi qu'avec les gènes impliqués dans la fonction des récepteurs aux hormones thyroïdiennes. Le polymorphisme du gène du transporteur de la sérotonine 5HTT a été lié au niveau d'excitabilité de l'amygdale et à la sévérité des symptômes dans la phobie sociale. En effet, lors de situation d'anxiété sociale provoquée, les individus avec une ou deux copies de l'allèle court montrent des niveaux augmentés d'anxiété trait et état par rapport aux sujets porteurs homozygotes des allèles longs . Une étude d'association GWAS publiée dans l'American Journal of Psychiatry en 2004, fait le lien entre des loci sur le chromosome 16 et la phobie sociale . Des résultats ont aussi montré que le comportement d'inhibition précède fréquemment le développement d'une phobie sociale. Une étude mesurant phobies et traits de personnalité, effectuée sur 7 800 jumeaux, retrouve des corrélations génétiques modérées et négatives entre extraversion, phobie sociale et agoraphobie. Elles sont élevées et positives avec le neuroticisme. Les expériences environnementales partagées ne permettent pas d'expliquer la corrélation entre traits de personnalité et phobies. Cependant, les études suggèrent le rôle d'une interaction gène-environnement dans leur développement.(8)

(8) *LES TROUBLES ANXIEUX : Jean-Philippe Boulenger et Jean-Pierre Lépine.*

8- Le traitement des troubles anxieux :

8.a- Traitement non médicamenteux :

8.a.1- Le trouble anxieux généralisé (TAG)

Thérapies cognitivo-comportementales Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) sont des thérapies brèves, validées scientifiquement, centrées sur l'amélioration des symptômes dans « l'ici et le maintenant ». Les TCC s'appuient sur une relation thérapeutique de collaboration et sur une motivation fondée sur les résultats obtenus à court terme. À des techniques de restructuration de la pensée peuvent s'associer des techniques d'exposition aux situations anxiogènes, en situation réelle ou en pensée. Les techniques de MBCT (méditation basée sur la pleine conscience, ou Mindfulness Based Cognitive Therapy)

s'intègrent dans les TCC (thérapies dites de la 3e vague) et sont actuellement très utilisées. Parmi les psychothérapies structurées, les thérapies cognitivocomportementales ont été les plus étudiées dans le TAG. Ces thérapies semblent aussi efficaces que les traitements médicamenteux. Grade A Elles permettent une réduction significative de la consommation de psychotropes. Grade B Elles produisent un effet plus durable en thérapie individuelle qu'en thérapie de groupe. Grade A Un maintien de l'effet thérapeutique est généralement obtenu 6 mois après la fin de la thérapie. Grade A Les TCC pourraient faciliter le sevrage aux benzodiazépines. Grade B Thérapies d'inspiration analytique En dépit de la quasi-absence d'étude randomisée concernant des thérapies d'inspiration analytique, l'expérience suggère que l'état de certains patients présentant des troubles de personnalité est significativement amélioré par ces techniques. Les effets obtenus portent moins sur la disparition de l'anxiété que sur l'établissement d'une relation différente à ses manifestations. L'indication doit tenir compte des désirs du sujet. Elle intervient souvent dans un second temps, en cas d'échec ou de résultats insuffisants des traitements médicamenteux et des TCC.

8.a.2- Le trouble panique (TP)

Thérapies comportementales et cognitives (TCC) Elles ont montré une efficacité équivalente à celle des ISRS dans le trouble panique. Grade A Une TCC seule peut être indiquée en 1re intention. L'association de la TCC et d'un ISRS est plus efficace que chacune de ces 2 modalités thérapeutiques prises isolément Grade A . Les patients atteints de trouble panique présentent des distorsions des schémas de pensée (cognitions). Ils interprètent certains signaux extérieurs (la foule, le brouhaha) ou intérieurs (signaux intéroceptifs comme les palpitations, la boule dans la gorge, les sueurs) comme synonymes de danger intense et immédiat. L'objectif de la TCC est de leur apprendre à progressivement remodeler ces schémas cognitifs de façon à les désamorcer. Le patient prend progressivement conscience du caractère conditionné et irrationnel de ses peurs. En présence d'une agoraphobie, un programme d'exposition progressive (confrontation aux endroits anxiogènes) est indispensable. Chaque situation générant des évitements est cotée de 0 (pas dangereux) à 10 (extrêmement dangereux). Le programme de désensibilisation commence par les situations cotées entre 3-5 puis s'étend ensuite aux situations les plus anxiogènes. Des méthodes comportementales aident à contrôler le niveau de stress. Ainsi, la respiration abdominale profonde accompagnée d'une manœuvre de Valsalva douce peut suffire à désamorcer une attaque de panique débutante. Ces thérapies demeurent insuffisamment diffusées dans notre pays, et leur accès, en particulier dans les régions sous-médicalisées, est très difficile. Elles doivent être réalisées par un soignant formé aux TCC, médecin (remboursement possible par la Sécurité sociale) ou psychologue (absence de remboursement). Aucune étude randomisée contrôlée n'a montré l'efficacité des psychothérapies d'inspiration analytique dans le trouble panique. Activité sportive Plusieurs études scientifiques randomisées contrôlées ont montré un effet thérapeutique réel mais temporaire de l'activité sportive sur la prévention de l'attaque de panique. Grade B L'activité physique doit être intense (de type stretching) et durer au moins 45 minutes, sur une fréquence minimale de 3 fois par semaine durant plusieurs mois.

8.a.3- Phobie sociale :

références Thérapies cognitivo-comportementales Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) sont des thérapies brèves, validées scientifiquement, visant à dépasser les symptômes invalidants sans reprendre l'histoire de la personne ni en rechercher les causes. Les TCC s'appuient sur une relation thérapeutique de collaboration et sur une motivation fondée sur les résultats. À des techniques de restructuration de la pensée peuvent s'associer des techniques d'exposition aux situations anxiogènes, de désinhibition, etc. Parmi les psychothérapies structurées, les thérapies cognitivocomportementales ont été les plus étudiées dans le trouble anxieux généralisé. Ces thérapies sont aussi efficaces que les traitements médicamenteux. Grade A Elles permettent une réduction significative de la consommation de psychotropes. Grade B Elles produisent un effet plus durable en thérapie individuelle qu'en thérapie de groupe. Grade A Un maintien de l'effet thérapeutique est généralement obtenu 6 mois après la fin de la thérapie. Grade A Les TCC pourraient faciliter le sevrage aux benzodiazépines. Grade B

8.a.4- Le trouble obsessionnel compulsif (TOC)

Thérapies cognitivo-comportementales Elles sont indiquées dans le traitement des TOC en complément du traitement médicamenteux. La psychothérapie comportementale consiste à effectuer un relevé des obsessions, des compulsions et des évitements, avant de confronter le patient aux situations obsédantes selon des techniques d'exposition progressive : confrontation aux situations qui déclenchent les obsessions et les rituels, diminution progressive des rituels dans leur fréquence et leur complexité, travail sur les évitements. La psychothérapie cognitive part du principe que l'obsession et le rituel sont des phénomènes normaux, le problème étant la croyance en l'obsession et en l'efficacité du rituel. Cette croyance est la cible de la thérapie cognitive. Elle consiste donc à repérer des croyances erronées dans les situations déclenchant des obsessions, à discuter (à froid) ces croyances par des techniques particulières permettant d'énoncer un sens probable, appelé « pensées réalistes », et à intérioriser ce sens probable dans la situation déclenchant des obsessions (à chaud), dans le respect des règles d'exposition graduée. Thérapies psychodynamiques et psychanalyse Elles gardent tout leur intérêt lorsqu'existent des troubles importants de la personnalité associés au TOC.

Neurochirurgie Certains patients n'ayant pas répondu après au moins 5 ans d'un traitement médicamenteux et d'une prise en charge psychothérapeutique bien conduits peuvent être traités par des techniques de neurochirurgie fonctionnelle : capsulotomie antérieure, cingulotomie et lobotomie limbique, dont le but est d'interrompre la connexion entre le cortex et les ganglions de la base, ainsi que les structures en relation. Les taux de succès de cette méthode sont variables : 25 à 84 % (bien que les échantillons soient limités et que les procédures neurochirurgicales diffèrent souvent d'un patient à l'autre).(9)

(9) : *annexe thérapeutique de Le manuel du résident psychiatre édition 2017 : VIDAL RECOS 2016.*

8.a.5- L'état de stress post-traumatique

Thérapies cognitivocomportementales :Les techniques les plus utilisées peuvent être simultanées ou successives et associées ou non à un traitement médicamenteux. Lors de l'exposition en imagination, le patient se représente des éléments de plus en plus anxiogènes liés au traumatisme. Elle comprend la relaxation dans la désensibilisation systématique. Lors de l'exposition in vivo, le patient, qui a acquis une certaine maîtrise de son anxiété, affronte graduellement les lieux et les objets anxiogènes, selon un programme préétabli. Lors de la restructuration cognitive, sont envisagées des pensées alternatives pour remettre en question les pensées erronées concernant le vécu du traumatisme, en particulier les pensées négatives sur soi, telles la honte, la culpabilité, l'incompétence, ou la vision d'un monde dangereux. La gestion de l'anxiété comprend des techniques de relaxation et des techniques cognitives pour lutter contre les phénomènes répétitifs d'intrusion qui induisent une charge anxieuse massive.

Désensibilisation par mouvement oculaire et programmation (DMOR ou EMDR : Eye Movement Desensitization Reprocessing) La technique associe la désensibilisation, la restructuration cognitive et l'évaluation de la tension résiduelle en utilisant l'induction des mouvements oculaires alternés lorsque le sujet suit l'index du thérapeute. L'efficacité dans le traitement de l'ESPT est égale à la méthode d'exposition.

Hypnose : La technique tente de retrouver l'état de conscience initial associé à sa charge émotionnelle dans une perspective d'abréaction pour lever les symptômes.

Abord psychanalytique Chez des patients, le traumatisme fait écho à des traumatismes et conflits anciens remaniés dans « l'après-coup », source de culpabilité et de frustration. De leur réactivation par le traumatisme actuel peut émerger un effet de sens pour le patient, prélude possible à l'extinction de la répétition, des symptômes associés, et ouverture à une réflexion sur son monde intérieur. En tenant compte de la singularité de chaque patient, d'autres méthodes peuvent être proposées, telles l'hypnose, la thérapie familiale lorsque les relations familiales sont un facteur de pérennisation des troubles.(10)

(10) : MANUEL DE PSYCHIATRIE ; sous-direction : Julien-Daniel Guelfi. Fréberic Rouillon

8.b- Traitement médicamenteux :

8.b.1- Trouble anxieux généralisé (TAG) :

8.b.1.1- Thérapeutiques médicamenteuses disponibles :

Benzodiazépines

D'utilisation aisée en aigu, elles procurent un soulagement immédiat à la personne. Les BZD risquent d'entraîner à terme des phénomènes de dépendance, d'augmentation de dose ou d'accoutumance sans obtention de l'effet initialement recherché, ainsi que des altérations des fonctions cognitives qui peuvent être préjudiciables à la santé du sujet (voir chapitre 8 Tranquillisants ou anxiolytiques »).

Ligands alpha-2-delta

La prégabaline est indiquée dans le trouble anxieux généralisé depuis janvier 2007.

Azapirones ou agonistes 5-HTA

La buspirone a montré son efficacité dans le traitement du TAG, notamment comparé aux BZD. La buspirone apparaît efficace avec une action différée par rapport aux BZD. Elle semble plus efficace chez les patients n'ayant pas reçu de BZD.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Ils ont montré leur intérêt dans certaines études, mais tous n'ont pas reçu l'AMM. Seuls la paroxétine et l'escitalopram ont reçu l'AMM dans l'indication du TAG.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA)

Le représentent des médicaments de choix dans le traitement du TAG. La venlafaxine a montré son efficacité dans cette indication et a reçu l'AMM en 2001.

Imipraminiques ou antidépresseurs tricycliques

L'imipramine fait partie des médicaments ayant montré une efficacité dans le TAG. Des posologies comprises entre 90 et 135 mg/jour ont pu être proposées. L'amitriptyline a pu également être proposée. La clomipramine peut être proposée hors AMM (cf. recommandations HAS 2007).

8.b.1.2- Choix thérapeutiques privilégiés et leur suivi :

Les IRSNA ou les ISRS doivent être les produits de choix à utiliser en première intention. Dans la classe des antidépresseurs, on privilégiera l'un des deux produits présentant l'indication dans le TAG : la paroxétine ou la venlafaxine. La gabapentine représente aujourd'hui une alternative de choix. Les BZD au long cours (> 12 semaines) doivent être évitées dans cette indication, même si elles procurent une amélioration dans le traitement à court terme de ce trouble.

8. b.1.3- Associations thérapeutiques (médicamenteuse ou autres) :

Les associations médicamenteuses doivent être évitées dans la mesure du possible. On privilégiera en première intention l'usage de la thérapie comportementale et cognitive (TCC), qui permet dans les cas les plus fréquents de mieux affronter les situations difficiles de la vie quotidienne. Les techniques de choix sont fondées sur la relaxation : techniques de Schltz ou de Jacobson.

L'utilisation de la TCC en complément des ISRS et des IRSNA doit forte ment être recommandée.

8.b.2- Trouble panique :

8.b.2.1- Thérapeutiques disponibles :

Cinq types de médicaments ont montré leur efficacité dans le traitement trouble panique: les ISRS, les IRSNA, les IMAO, les antidépresseurs tricycliques, et les BZD. Les essais cliniques évaluant l'efficacité d'une molécule dans l'indication du trouble panique justifient l'utilisation d'un groupe contrôle traité par placebo et d'évaluer le taux de répondeurs dans ce groupe. En effet, tous les troubles anxieux, à l'exception des troubles obsessionnels compulsifs, se caractérisent par des taux

importants de répondeurs au placebo. Dans le trouble panique, certaines études font état de taux de réponse au placebo allant jusqu'à 75 %.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Leur utilisation dans le trouble panique se justifie pour leurs effets au terme sur l'intensité et la fréquence des attaques de panique, sur la réduction de l'anxiété anticipatoire, éventuellement par leur action sur la symptomatologie dépressive associée. Plusieurs molécules sont aujourd'hui disponibles en France: la fluvoxamine (100-150 mg/jour), la fluoxétine (10-40 mg/jour) ou la paroxétine (10-40 mg/jour), la sertraline (50-200 mg/jour), le citalopram (10-30 mg/jour) et l'escitalopram (5-20 mg/jour). La paroxétine, l'escitalopram la sertraline et le citalopram possèdent l'AMM dans l'indication des troubles paniques. La majorité des études montre une efficacité de tous ces produits contre placebo, même si l'amélioration obtenue reste incomplète.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)

La venlafaxine a été validée dans cette indication par la FDA avec une posologie initiale de 37,5 mg/jour pour une posologie efficace s'étendant de 75 à 225 mg/jour. Une augmentation progressive est recommandée, notamment en raison du risque d'élévation tensionnelle à partir de 150 mg/jour.

Antidépresseurs tricycliques

La première étude ayant démontré l'efficacité de l'imipramine dans le trouble panique a été conduite par Klein en 1964. Dans cette étude, l'imipramine s'est avérée supérieure au placebo. Depuis cet essai, 15 études cliniques menées contre placebo ont montré l'efficacité de l'imipramine dans la réduction des attaques de panique. Après un traitement par imipramine, 45 à 70 % des patients n'ont plus d'attaques de panique, contre 15 à 50 % pour ceux recevant un traitement par placebo. De plus, les patients présentent moins de conduites d'évitement et d'anticipation anxieuse de la crise. L'effet de l'imipramine apparaît généralement au bout de 4 semaines et continuerait à apporter des bénéfices supplémentaires au bout de 8 à 12 semaines de traitement.

Les attaques de panique seraient les premiers symptômes à s'atténuer suivis par l'anticipation anxieuse de la crise, l'évitement phobique serait le dernier symptôme à s'amender.

En France, seule la clomipramine a l'AMM dans cette indication.

BZD

Ces molécules ont leur place sur une durée limitée au moment de l'attaque de panique. Les BZD à demi-vie courte comme l'alprazolam doivent être privilégiés. À plus long terme, on cherchera à diminuer voire à supprimer les BZD au profit des antidépresseurs.

IMAO

la phénelzine, IMAO non réversible, a montré son efficacité dans une étude menée contre placebo. Compte tenu de leurs effets secondaires, l'utilisation des IMAO non réversibles reste très peu fréquente.

8.b.2.2- Choix thérapeutiques :

Dans l'approche pharmacologique des troubles paniques, le choix de la molécule à utiliser en première intention doit tenir compte des effets secondaires des médicaments proposés dans cette indication, mais également des préférences du patient et des autres aspects de la situation clinique (utilisation au préalable d'un médicament donné, maladie somatique associée, âge du patient, etc.).

Pour beaucoup de cliniciens, le choix des ISRS apparaît le plus judicieux en termes d'équilibre entre l'efficacité du médicament et ses effets latéraux. En effet, même si ces médicaments entraînent des effets indésirables notamment au niveau sexuel, ils sont dépourvus d'effets cardiovasculaires, d'effets anticholinergiques, et de toxicité en cas d'intoxication médicamenteuse volontaire à la différence des tricycliques ou des IMAO. De plus, les ISRS n'induisent pas, au contraire des benzodiazépines, de dépendance physique. Les IRSNa devront ensuite être essayés.

En troisième intention, les tricycliques doivent être alors envisagés, en particulier chez les sujets jeunes. Ils doivent être utilisés avec prudence chez les sujets âgés et chez les sujets en mauvais état général, en raison de l'importance de leurs effets anticholinergiques et de possibles risques cardiovasculaires.

Les BZD constituent un traitement de choix dans l'urgence provoquée par le trouble panique, ou bien lorsqu'il s'agit de répondre de façon rapide à une situation de crise provoquée par la maladie. Par exemple, leur usage se justifiera devant la sensation de catastrophe imminente ressentie par le patient, devant une expression somatique majeure du trouble, devant l'incapacité à quitter son domicile, etc. À plus long terme, le choix des BZD comme médicament du trouble panique se discute; le risque de dépendance et celui de la tolérance au produit doivent être pris en compte, de même que leurs effets secondaires sur les fonctions mnésiques et sur la vigilance.

Les IMAO doivent être envisagés chez les patients n'ayant pas répondu aux traitements précédents. La nécessité du régime alimentaire (régime pauvre en tyramine) ainsi que le risque de crises hypertensives en limitent les indications.

8.b.2.3- Durée du traitement

La phase aigüe du traitement contre le trouble panique dure environ 12 semaines. Pendant cette période, il est fréquent d'utiliser un traitement antidépresseur associé à des BZD qui permettent de diminuer la fréquence et l'intensité des crises d'angoisse. Après cette période, lorsque le patient est considéré comme suffisamment stable, une diminution progressive du traitement peut être proposée. Au bout d'un an à un an et demi, si le patient ne présente plus aucune manifestation de son trouble depuis plus de six mois, un arrêt du traitement pharmacologique peut être envisagé, a fortiori si le patient bénéficie d'une prise en charge en thérapie comportementale. Certaines études épidémiologiques font état d'un taux de rechute entre 30 et 45 % après l'arrêt d'un traitement médicamenteux.

8.b.2.4- Associations thérapeutiques

Les traitements du trouble panique mettent souvent plusieurs semaines avant de produire des effets stables. Pour soulager les patients soit de nouvelles crises, soit de l'anticipation anxieuse de la crise, il est très fréquent d'utiliser des BZD, qui permettent de diminuer l'intensité de ces manifestations anxieuses. Les thérapies cognitivo-comportementales constituent actuellement les psychothérapies de choix à utiliser en association avec les traitements pharmacologiques. Elles permettent de

soulager plus rapidement les symptômes. Par ailleurs, elles joueraient un rôle préventif sur les rechutes anxieuses. Les techniques classiquement utilisées comprennent :

- des techniques psychoéducatives : il s'agit de séances d'information, qui contribuent à une meilleure identification de leurs symptômes par les patients;
- des techniques de respiration abdominale, qui permettent aux patients de mieux contrôler la composante somatique de leurs crises;
- des techniques de restructuration cognitive ; elles permettent de travailler sur les cognitions du sujet souffrant de trouble panique. Il s'agit d'accompagner le patient dans la perception des processus idéiques associés aux crises de panique. La stratégie thérapeutique consiste à favoriser la prise de conscience par le patient des relations entre la crise d'anxiété et les processus de pensée qui s'y associent.

Dans le cas d'agoraphobie associée à la crise de panique, des techniques d'exposition aux situations redoutées sont utilisées.

8.b.3- Phobies sociales :

8.b.3.1- Thérapeutiques disponibles :

Antidépresseurs

Les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) non spécifiques et spécifiques (IMAO-A) ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication une supériorité des IMAO non spécifiques : au cours d'une étude contrôlée, Liebowitz et al. ont étudié sur 74 patients l'efficacité de la phénelzine et de l'aténolol contre placebo, sur une période s'étendant de 8 à 12 semaines, Les résultats ont montré une efficacité supérieure de la phénelzine (60 mg/jour sur l'aténolol (100 mg/jour) et le placebo, sans différence significative d'efficacité entre l'aténolol et le placebo. L'efficacité de la phénelzine a été confirmée dans une étude menée par Versiani et al. comparant phénelzine (jusqu'à 90 mg/jour) et moclobémide (jusqu'à 600 mg/jour) contre placebo. Les résultats concluent à une efficacité de la phénelzine et du moclobémide par rapport au placebo, avec une amélioration significativement plus importante chez les patients traités par phénelzine (73 %) que chez les patients traités par moclobémide (54 %). Une meilleure tolérance pour le moclobémide était cependant notée. Une étude menée par Gelernter et al. comparant l'efficacité de la phénelzine (jusqu'à 90 mg/jour) et de l'alprazolam (jusqu'à 7,3 mg/jour) versus thérapie de groupe cognitivo-comportementale a montré une efficacité comparable des trois approches thérapeutiques. Les antidépresseurs spécifiques de type IMAO-A montrent également selon l'étude de Versiani tout leur intérêt dans cette indication. Cette efficacité a été confirmée par deux études multicentriques, l'une internationale et l'autre propre aux Etats-Unis, menées respectivement sur 578 et 506 patients à des doses comprises entre 300 et 600 mg/jour pour l'une et 75 et 900 mg/jour pour l'autre. Dans les deux études, une différence significative contre placebo est observée. De plus, dans l'étude américaine, l'effet thérapeutique augmente significativement avec la dose. Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) sont également efficaces dans cette indication. La sertraline (doses comprises entre 50 et 200 mg/jour) et la fluvoxamine (doses de 150 mg/jour) ont montré leur efficacité au

cours d'études contrôlées, En France, la sertraline, paroxétine, l'escitalopram et la venlafaxine ont l'AMM dans le traitement médicamenteux de la phobie sociale.

Anxiolytiques

Les benzodiazépines de haute affinité, en particulier l'alprazolam et le clonazépam, ont montré leur capacité à améliorer les symptômes de la phobie sociale. Une étude non contrôlée menée par Davidson sur 26 patients mon. t notamment une amélioration modérée à significative à des doses de clonazépam variant entre 0,5 et 5 mg/jour. A noter que dans une étude contrôlée menée contre phénelzine et contre placebo, sur un moyen terme (23 semaines), l'alprazolam ne différait pas en termes d'efficacité du placebo.

B-bloquants

Ils permettent de réduire l'appréhension dans certaines formes d'anxiété sociale où la performance est nécessaire. Ils ont pu être utilisés avec succès dans les troubles apparaissant au moment de prendre la parole en public, de même que dans certaines activités de précision (tirs au pistolet en compétition, interprétation de musique au cours d'un concert, etc.). Des doses de propranolol comprises entre 20 et 40 mg/jour ont pu s'avérer efficaces. Liebowitz signale cependant l'amélioration d'un tiers des patients sous aténolol, avec cependant l'absence d'efficacité significative contre placebo.

Ligands alpha-2-delta

Dans les recommandations de l'HAS de 2007, la gabapentine fait partie des traitements de seconde intention hors AMM.

8.b.3.2- Choix thérapeutiques :

En première intention, il est licite de privilégier les médicaments ayant fait preuve de leur efficacité et produisant le moins d'effets indésirables. En conséquence, l'attitude la plus appropriée consiste à prescrire un IMAO-A comme le moclobémide ou bien un ISRS. En l'absence d'amélioration au bout de 12 semaines (cf. recommandations HAS 2007), on choisira d'utiliser une IMAO du type iproniazide, à défaut de phénelzine en France. Les BZD ne peuvent être utilisées que de façon ponctuelle, pour enrayer les manifestations anxieuses lorsque celle-ci sont trop importantes.

8. b.3.3- Associations thérapeutiques :

Les thérapies cognitivo-comportementales constituent un traitement de choix à associer aux traitements pharmacologiques. Parmi les techniques ayant montré une efficacité démontrée, on peut citer préférentiellement les thérapies d'exposition, les entraînements aux Compétences sociales et les techniques de restructuration cognitive. Les rares études menées sur le sujet ne permettent pas de comparer l'efficacité des traitements pharmacologiques par rapport aux approches psychothérapeutiques.

8.b.4- Troubles obsessionnels compulsifs :

8.b.4.1- Thérapeutiques médicamenteuses :

Même si de nombreux médicaments ont été utilisés dans le traitement des TOC, la plupart des travaux ont conclu à l'efficacité particulière des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), sélectifs ou non, dans cette indication. D'autres médicaments ont pu être utilisés avec succès dans les TOC, sans que leur efficacité ait jusque-là été démontrée par des études contrôlées.

Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS)

La clomipramine est un puissant agent IRS mais n'est pas sélective de ce neurotransmetteur. Son principal métabolite, la desméthylclomipramine, est un agent inhibiteur de la noradrénaline. La plupart des études ont montré sa supériorité par rapport au placebo. L'une des études multicentriques les plus complètes a porté sur plus de 500 patients obsessionnels. Les patients étaient significativement améliorés sous clomipramine contre placebo, l'amélioration portant sur l'atténuation des symptômes d'environ 40 %. Parmi les patients traités par clomipramine, 50 à 60 % étaient considérés comme répondeurs aux traitements, la réponse au traitement se définissant par une réduction de 35 % à l'échelle de la Y-BOCS (Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale). Dans cette étude, la réduction des symptômes dans le groupe placebo était de 5. Cependant, il faut remarquer que dans le groupe traité par clomipramine, seul un groupe restreint de patient sentait une totale rémission des symptômes. La clomipramine, antidépresseur tricyclique, a également montré son efficacité par rapport à d'autres antidépresseurs non sérotoninergiques comme la nortriptyline triptyline, la clorgyline, l'imipramine, la désipramine, et la trazodone méta-analyse réalisée par Greist et al. (1995) retrouve une efficacité supérieure de la clomipramine par rapport aux ISRS de nouvelle génération.

Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Les différents ISRS (citalopram, fluoxétine, fluvoxamine, escitalopram, paroxétine, sertraline) ont tous montré leur efficacité dans le TOC dans des essais menés en double aveugle versus placebo. Les posologies nécessaires à utiliser sont classiquement supérieures à celles utilisées dans la dépression. En début du traitement, il est classique d'utiliser de faibles posologies, afin d'évaluer l'effet du médicament sur le patient. Pour certains produits, comme la fluoxétine qui peuvent entraîner des effets indésirables à type d'augmentation de l'anxiété des posologies de 5 mg/j à 10 mg/j, à l'aide de solutions buvables, sont souvent utiles. De même des produits comme le citalopram ou la paroxétine pouvant être à l'origine de nausées, nécessitent de débiter à des posologies peu importantes (10 mg). Durant la poursuite du traitement, l'augmentation des posologies doit suivre l'évolution clinique du patient. Si l'amélioration est insuffisante, il est licite d'augmenter les posologies, à chaque fois en respectant des paliers d'au moins 3 semaines. Des posologies de 60 mg/j de fluoxétine, de paroxétine, ou de citalopram peuvent être nécessaires et atteintes sans difficultés. En raison de leur métabolisme hépatique, les posologies seront réduites chez les patients présentant des pathologies hépatiques associées. En cas d'absence d'effet thérapeutique d'un médicament donné, sa substitution par un autre médicament doit être envisagée, uniquement lorsqu'une période de traitement suffisante d'au moins 8 à 12 semaines de traitement à posologie appropriée a été respectée. Antipsychotiques L'association d'antipsychotiques conventionnels, bloquant les récepteurs dopaminergiques, à un traitement ISRS a montré une réduction de la sévérité des symptômes obsessionnels-compulsifs, en particulier chez les patients souffrant d'un syndrome de Gilles de la Tourette concomitant. Ces observations ont été obtenues avec l'halopéridol et avec le pimozide. L'étude de McDougle et al. (1994) en simple aveugle retrouvait ainsi une efficacité de

l'halopéridol à des doses de 2 à 10 mg/jour chez des patients souffrant de TOC associé à un tic chronique. Les auteurs soulignent cependant le risque de dyskinésie tardive à ne pas négliger.

De nombreuses études ont aussi rapporté l'efficacité des antipsychotiques conventionnels en association avec un IRS.

Rispéridone

Son action D2 bloquante prédomine sur les récepteurs 5-HT, son action alpha 1 bloquante réduirait l'hypervigilance anxieuse. La revue systématique de Choi (2009) montre une efficacité de la rispéridone associée à un antidépresseur dans les TOC résistants. La rispéridone montre une efficacité supérieure sur le placebo à des doses moyennes de 2.2 mg/ jour. Une efficacité sur la Y-BOCS avec une baisse moyenne de 8,7 points est observée. La rispéridone est bien tolérée avec une sédation transitoire et modérée comme principal effet secondaire. Selvi et al. (2011) retrouvent dans leur étude randomisée, contrôlée, comparant la rispéridone et l'aripiprazole comme potentialisateur d'un IRS dans les TOC, une efficacité supérieure de la rispéridone.

Olanzapine

L'efficacité et la sûreté de l'utilisation de l'olanzapine en association à un IRS dans le TOC ont été évaluées dans deux études randomisées, contrôlées, contre placebo et dans plusieurs études ouvertes. Bystritsky et al. (2004) retrouvent un bénéfice de l'utilisation de l'olanzapine alors que Shapira et al. (2003) n'en retrouvent pas. Une méta-analyse de 2013 ne retrouve pas de différence significative entre olanzapine/IRS et placebo/ IRS dans le TOC

Quétiapine

La revue systématique effectuée par Choi en 2009 s'est intéressée à six études portant sur la potentialisation d'un antidépresseur par la quétiapine dans les TOC résistants. Toutes retrouvent une efficacité supérieure de la quétiapine sur le placebo avec des scores à la Y-BOCS diminués de 3,4 à 10,7 points. Les doses de quétiapine étaient variables, entre 150 mg et 450 mg, et testées sur des périodes entre 6 et 18 semaines. La méta-analyse de Dold (2013) ne retrouve pas de différence entre quétiapine/IRS et placebo/IRS.

Aripiprazole

L'aripiprazole agit en même temps comme un agoniste partiel à la fois sur les récepteurs D2 et sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HTA et comme antagoniste sur les récepteurs 5-HT. Différents rapports ont souligné le rôle potentiel de cette molécule dans la stratégie thérapeutique des TOC résistants. L'étude de Muscatello et al. (2011), en double aveugle, randomisée et contre placebo, retrouve une efficacité de l'association de l'aripiprazole à un IRS ou à la clomipramine, à la dose de 15 mg/jour pendant 16 semaines. Peu d'effets secondaires étaient rapportés. D'autres études, de niveau supérieur en termes de preuves, doivent être réalisées.

8.b.4.2- Durée du traitement

Le plus souvent, les patients, dès les deux à trois premières semaines ressentent un soulagement de leur souffrance. Cette amélioration exprime souvent la résolution de la symptomatologie dépressive qui accompagne la symptomatologie obsessionnelle. L'effet du

traitement la symptomatologie obsessionnelle apparaît plus tard, en moyenne de 8 à 12 semaines. Pour de nombreux auteurs, les bénéfices obtenus à l'aide des IRS continuent à apparaître jusqu'à six mois. Dans la majorité l'amélioration obtenue avec les ISRS et même avec les IRS chez les sujets souffrant de TOC est incomplète et n'entraîne pas de disparition complète des troubles. Dans certains cas, cependant, l'amélioration est spectaculaire et durable. L'arrêt du traitement doit alors être discuté. L'attitude appropriée consiste à prescrire un traitement pendant un an puis à réduire la posologie d'IRS de façon progressive par paliers.

Dans tous les cas, un traitement par IRS apparaît nécessaire dans la prévention des rechutes de TOC. Pour la clomipramine, certaines études ont montré une récurrence des symptômes au bout de quelques semaines quelques mois après sa suppression, et une amélioration après réintroduction du traitement interrompu. Jenike suggère une diminution progressive de 50 mg de clomipramine tous les deux mois. Cette recrudescence des troubles après arrêt de l'IRS est également fréquente avec les autres produits. L'arrêt d'un traitement doit être une décision à prendre en accord avec le patient en l'informant sur le risque de réapparition de ses symptômes quelques semaines, voire un à deux mois après.

8.b.4.3- Choix thérapeutiques

La clomipramine, la fluoxétine, la sertraline, la fluvoxamine, l'escitalopram et la paroxétine sont actuellement les médicaments approuvés par l'agence du médicament dans l'indication des TOC. Il apparaît que ces molécules exercent une efficacité anti-TOC comparable, avec une meilleure tolérance en faveur des ISRS par rapport à la clomipramine. En première intention et compte tenu de la meilleure tolérance de ces produits, l'utilisation des ISRS se justifie. En cas d'échec, le changement de traitement par la clomipramine apporte quelquefois un gain thérapeutique important. La clomipramine et des ISRS plus spécifiques sont quelquefois associés et peuvent apporter dans certains cas des bénéfices thérapeutiques. Les IMAO non réversibles ont pu être proposés dans les cas de TOC résistant aux IRS, dans les cas de TOC associés à des troubles paniques et présentant on conduites d'évitement phobiques sévères, ou bien dans des cas de TOC Survenant sur des traits de psychasthénie. Il faut cependant noter qu'aucune étude contrôlée n'a permis d'étayer l'hypothèse de l'efficacité de ce traitement.

En cas de résistance, l'utilisation d'antipsychotiques non conventionnels au premier rang desquels la rispéridone est recommandée par les comités d'experts. Cette association est particulièrement recommandée chez les sujets présentant un syndrome de Gilles de la Tourette associé, ou bien en cas de mauvaise prise de conscience du trouble.

8.b.4.4- Autres traitements médicamenteux et associations

L'évaluation d'autres antidépresseurs au cours d'essais menés en ouvert suggère l'efficacité des IMAO non réversibles et non sélectifs dans le traitement du TOC. Une étude contrôlée a cependant montré la supériorité de la clomipramine par rapport à la clorgyline (IMAO sélectif de type IMAO-A).

La venlafaxine est un antidépresseur de nouvelle génération présentant des propriétés pharmacologiques voisines de celles de la clomipramine. Il s'agit en effet d'un puissant bloqueur de la recapture de la sérotonine présentant également une activité de recapture de la noradrénaline. Plusieurs cas cliniques rapportés suggèrent une efficacité de ce produit dans la pathologie

obsessionnelle. Des essais cliniques supplémentaires apparaissent nécessaires pour confirmer cette hypothèse. Les BZD montrent souvent une efficacité indéniable dans le TOC, parfois variable suivant la molécule utilisée, l'amélioration semblant davantage porter sur la symptomatologie anxieuse aspécifique que sur les symptômes obsessionnels proprement dits.

Parmi les nouveaux anxiolytiques, la fenfluramine (agoniste 5-HT) a un intérêt potentiel du fait de son mode d'action, mais ne semble pas jusqu'ici avoir montré d'efficacité thérapeutique dans cette indication. Comme pour les autres troubles anxieux, les thérapies cognitives et comportementales (TCC) ont montré leur intérêt dans le TOC. La technique la plus efficace est celle dite de « l'exposition avec prévention de la réponse » (EPR). Elle consiste à permettre au patient de se confronter à la situation redoutée, à l'aide d'exercices d'exposition progressive, répétée et prolongée. Ces techniques associées à des techniques d'information sur le trouble et à des techniques de restructuration cognitive ont fait la preuve de leur efficacité dans cette indication. Elles représentent le plus souvent un complément indispensable au traitement médicamenteux des TOC. Aucune étude contrôlée n'a permis jusqu'à aujourd'hui d'évaluer à long terme l'efficacité de la TCC et des IRS utilisés seuls comparés à leur association.

Dans les recommandations de l'HAS 2007, le lithium et les antipsychotiques atypiques en association avec les antidépresseurs sont mentionnés pour les TOC résistants.(9)

(9) *PRESCRIRE LES PSYCHOTROPES : Bruno Millet. Jean-Marie Vnelle. Joseph Benyaya 2ème édition*

8.b.5- Etat de stress post-traumatique :

8.b.5.1- Thérapeutiques médicamenteuses disponibles :

L'utilisation de sédatifs voire d'hypnotiques peut être nécessaire afin de réduire les effets délétères du syndrome de reviviscence et de tenter de restaurer la fonction hypnique. D'autres traitements médicamenteux ont été proposés dans les troubles de stress post-traumatique aigus. Les antidépresseurs sont recommandés habituellement en seconde intention, ou en première intention en cas de comorbidité dépressive. L'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) a été démontrée. L'administration des ISRS est à poursuivre pendant 12 mois. Toutefois nous pouvons noter quelques inconvénients comme l'absence de maintien de l'effet au long cours, les effets secondaires habituels des antidépresseurs, le coût plus élevé du traitement, une moindre acceptabilité, et un risque de rechute à l'arrêt. Ainsi, la paroxétine et la sertraline ont obtenu l'autorisation de mise sur le marché dans cette indication (mêmes doses que celles prescrites dans la dépression) ; d'autres ISRS ont reçu cette indication la fluoxétine, le citalopram et la sertraline. De même, la venlafaxine IRSNA a montré son efficacité dans le traitement de ce trouble. Les antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine, l'amitriptyline, ont montré leur efficacité dans le traitement du trouble de stress post-traumatique dans des études cliniques contrôlées. La durée minimale d'un traitement doit être d'environ 8 semaines. Les patients qui répondent de façon satisfaisante à ce traitement doivent continuer le médicament pour au moins un an avant toute tentative de réduction, puis arrêt définitif éventuel. Certains antihistaminiques comme l'hydroxyzine ont un rôle dans la gestion de l'anxiété ou du sommeil mais sans effet thérapeutique sur l'extinction de la peur. Les BZD ne sont pas recommandées dans le traitement du trouble de stress post-

traumatique. De plus, la dépendance et le risque d'addiction à ce type de substance ont été particulièrement soulignés chez ce type de patients. Des traitements de potentialisation des thérapies d'exposition sont à l'étude. Ces nouvelles stratégies thérapeutiques consistent à potentialiser l'effet des psychothérapies par des médicaments (ex: propranolol, D-cyclosérine, MDMA, hydrocortisone, yohimbine, ocytocine, méthylène bleu). Un certain nombre d'essais cliniques évalue l'efficacité des traitements pharmacologiques de potentialisation de la thérapie d'exposition versus placebo. Par contre, il existe très peu de comparaisons directes des stratégies médicamenteuses de potentialisation entre elles. D'autres études contrôlées randomisées disponibles suggèrent l'intérêt des bêta-bloqueurs comme le propranolol dans l'extinction de la peur associée au souvenir traumatique. Le rôle et l'efficacité de ces nouvelles stratégies thérapeutiques restent à définir dans les prochaines années.

Le recours aux antipsychotiques actuels est très peu documenté dans le PTSD. Il n'est actuellement pas recommandé de prescrire des antipsychotiques, qu'ils soient conventionnels ou non, sauf en cas d'agitation ou d'agressivité sévère faisant suite à une réaction à court terme après l'évènement traumatique.

8.b.5.2- Choix thérapeutiques :

Certaines études indiquent que les antidépresseurs seraient plus efficaces pour traiter les symptômes dépressifs et anxieux accompagnant le trouble de stress post traumatique, que pour améliorer l'hypervigilance, l'évitement et le déni par rapport au traumatisme. Les ISRS ou les IRSNA doivent être utilisés en première intention en cas de comorbidité anxieuse ou dépressive.

8.b.5.3- Associations thérapeutiques :

L'intervention thérapeutique doit être bénéfique pour le patient et ne pas aggraver le trouble en cours. En plus d'atténuer les symptômes majeurs, il est indispensable de veiller à réduire au minimum l'incapacité et la comorbidité, améliorer la qualité de la vie, et prévenir les épisodes récurrents. L'approche psychothérapique de première intention peut être associée à un agent pharmacologique pour favoriser les gains thérapeutiques et leur maintien au long cours. Les thérapies d'exposition, ainsi que l'hypnose, ont montré une efficacité dans le traitement de ces troubles. Ces approches psychothérapeutiques reposent sur la thérapie par exposition en imagination et in vivo, la gestion de l'anxiété (ex : techniques de relaxation), et le traitement cognitif. Il est possible d'envisager des thérapies de groupe pour des groupes homogènes. Ainsi, les approches de groupe d'expression de l'expérience traumatisante, comme le partage avec les membres d'autres groupes, sont proposées chez les militaires. Certaines études tendent à montrer que l'association pharmacothérapie et psychothérapie produit de meilleurs résultats que chaque thérapeutique utilisée de façon séparée.(10)

(10) *PRESCRIRE LES PSYCHOTROPES : Bruno Millet. Jean-Marie Vnelle. Joseph Benyaya 2ème édition.*

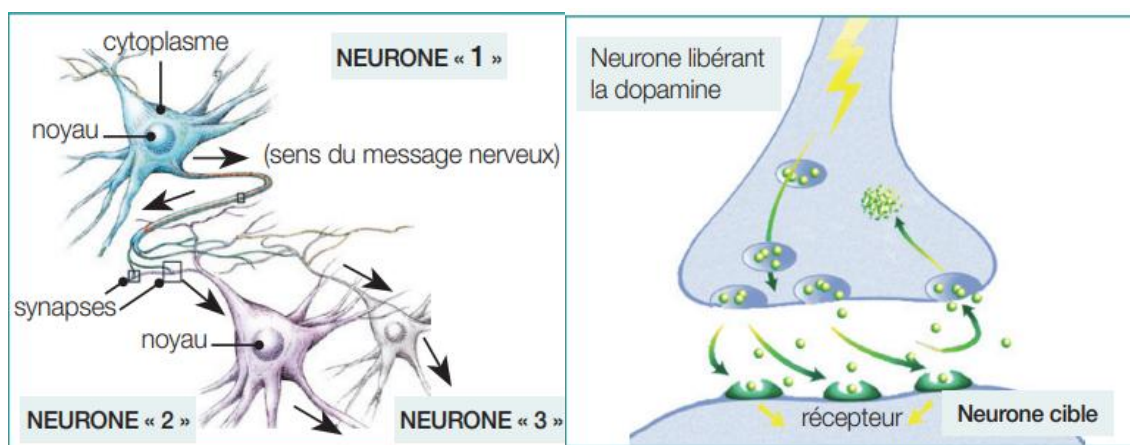
Traitements non médicamenteux de ESPT : MANUEL DE PSYCHIATRIE ; sous-direction : Julien-Daniel Guelfi. Fréberic Rouilon

CHAPITRE 2 : Les anxiolytiques

PARTIE 1 : Les médicaments psychotropes

1. Qu'est-ce qu'un médicament psychotrope ?

C'est un médicament qui agit sur les mécanismes neurobiologiques du cerveau afin d'améliorer les troubles ou les dysfonctionnements de l'activité psychique. Au niveau du système nerveux, l'activité psychique se traduit par des réactions biochimiques au sein des cellules nerveuses (appelées « neurones »). Les neurones synthétisent des substances appelées neurotransmetteurs* (ou neuromédiateurs), dont les plus connus sont : la dopamine, la sérotonine et la noradrénaline. Ces neuromédiateurs interviennent dans le fonctionnement normal des neurones mais peuvent aussi, lorsqu'ils sont en quantité anormalement importante ou au contraire insuffisante, entraîner des troubles, qui se manifestent par certaines pathologies comme la schizophrénie, les troubles de l'humeur ou les troubles anxieux. Ce fonctionnement est d'une grande complexité, car il fait intervenir de nombreux systèmes biochimiques.



La recherche scientifique a pu démontrer que des anomalies de biologie cérébrale étaient associées aux troubles psychiques. On sait par exemple que des anomalies du système sérotoninergique (c'est-à-dire l'ensemble des neurones qui utilisent la sérotonine comme neurotransmetteur) sont observées à la fois dans les troubles de l'humeur, dans les troubles psychotiques et schizophréniques et dans les troubles anxieux.

Les médicaments psychotropes modulent les effets des neurotransmetteurs : ils améliorent ou stabilisent les anomalies de fonctionnement des cellules nerveuses. Toutefois, il faut être très prudent sur les liens de causalité.

En effet, si certains antidépresseurs ont un effet sur les neurotransmetteurs comme la sérotonine, cela ne signifie pas que la cause de la dépression est un manque de sérotonine. « Un niveau bas de sérotonine ne cause pas la dépression, pas plus qu'un niveau bas d'aspirine ne cause un mal de tête »

2. Comment agissent les médicaments psychotropes ?

Les médicaments psychotropes, suivant leurs propriétés spécifiques, se fixent au niveau des récepteurs* neuronaux et entraînent des modifications biochimiques dans le but d'améliorer la neurotransmission.

Bien qu'on ne connaisse pas parfaitement le mécanisme d'action de ces médicaments, on sait identifier leurs effets et les utiliser pour soulager les troubles psychiques. On sait quel type de médicament sera efficace pour un trouble donné et quelles précautions sont à prendre avec chaque médicament. Tous les médicaments, en particulier les neuroleptiques/antipsychotiques, n'agissent pas sur les mêmes récepteurs*, ce qui explique la variabilité des réponses à ces médicaments.

La mise au point d'une nouvelle molécule nécessite au moins dix années de recherches cliniques, pendant lesquelles toutes les informations sont recensées et font l'objet de nombreuses expertises et essais cliniques, avant la mise sur le marché. Après sa commercialisation, un nouveau médicament fait l'objet d'une surveillance continue par les centres régionaux de Pharmacovigilance*. Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens déclarent tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont ils ont connaissance.

3. Les différentes familles de médicaments à effet psychotrope

On distingue cinq grandes classes de médicaments psychotropes :

- 1) Les neuroleptiques et/ou antipsychotiques,
- 2) Les antidépresseurs,
- 3) Les normothymiques (régulateurs de l'humeur),
- 4) Les anxiolytiques (tranquillisants),
- 5) Les hypnotiques (somnifères).

On peut aussi utiliser d'autres classes médicamenteuses comme :

- a) Les antiépileptiques (utilisés pour traiter l'épilepsie, les troubles de l'humeur et parfois certaines douleurs),
- b) Les correcteurs, médicaments parfois associés aux neuroleptiques/ antipsychotiques dans le but de corriger certains effets indésirables.

3.a- les neuroleptiques/antipsychotiques

En 1952 a été découverte en France Chlorpromazine (Largactil®), première molécule à effet neuroleptique identifiée. Les neuroleptiques sont des médicaments qui participent à la prise en charge des patients atteints de psychose.

Les neuroleptiques sont classés selon différents critères : leur structure chimique, leurs propriétés antipsychotiques (action sur le délire et les hallucinations), leur durée d'action, leur présentation. Les effets thérapeutiques et les effets indésirables peuvent varier, d'une molécule à l'autre, et ils sont également variables suivant les sensibilités de réponse des patients.

Le terme « antipsychotique », d'origine anglo-saxonne, est utilisé pour désigner la nouvelle génération de médicaments neuroleptiques, qu'on appelle aussi parfois neuroleptiques de seconde génération, ou antipsychotiques atypiques de deuxième génération. Dans quelques cas toutefois, certains symptômes «résistent» à l'action de ces médicaments.

Les neuroleptiques de première et deuxième génération n'entraînent pas de dépendance psychique.

> Action pharmacologique des neuroleptiques/antipsychotiques

Première génération: Les neuroleptiques connus depuis Chlorpromazine (Largactil®) sont Haloperidol (Haldol®), Cyamémazine (Tercian®), Lévomépromazine (Nozinan®) Flupentixol (Fluanxol®), Sulpiride (Dogmatil® et génériques), Loxapine (Loxapac®) et Zuclophenthixol (Clopixol®).

Ces produits ont les actions suivantes :

*) Anti hallucinatoire : ils diminuent les hallucinations auditives, visuelles, sensitives ou autres.

*) Anti délirante : ils atténuent ou font disparaître les idées délirantes.

*) Sédatrice : ils apaisent et diminuent l'angoisse, l'agitation ou l'agressivité, qui accompagnent les précédents symptômes.

*) Désinhibitrice : ils améliorent le contact du patient avec la réalité.

Deuxième génération : Les neuroleptiques que l'on appelle aussi «antipsychotiques» ou «neuroleptiques atypiques» sont Clozapine (Leponex® et génériques), Amisulpride (Solian® et génériques), Rispéridone (Risperdal® et génériques, Risperdalconsta®), Olanzapine (Zyprexa® et génériques, Zypadhera®), Aripiprazole (Abilify® et génériques, Abilify maintena®), Quétiapine (Xeroquel® et génériques), Palmitate de Paliperidone (Xeplion® et Trevicta®).

Il faut souligner que ces médicaments sont aussi efficaces que les neuroleptiques de première génération sur les signes positifs (délire, hallucinations, excitation), semblent plus efficaces sur les signes négatifs (ralentissement, retrait affectif, qui ressemblent à la dépression), et améliorent la cognition (processus de la pensée, de la mémoire, de la concentration, de l'apprentissage). Ils sont moins pourvoyeurs d'effets indésirables neurologiques que les neuroleptiques de première génération. Cela ne veut pas dire qu'ils sont dénués d'effets secondaires. Cependant, ils apportent un plus en terme fonctionnel et ainsi, améliorent la qualité de vie des patients souffrant de psychoses. À long terme et associés à d'autres traitements psychosociaux, ils permettent une meilleure insertion dans la communauté.

Par ailleurs la possibilité d'une prise unique journalière peut être plus simple qu'avec les neuroleptiques classiques.

L'un d'entre eux, Clozapine (Leponex® et génériques), souvent réparti en 2 à 3 prises par jour, agit sur certaines formes de psychoses « résistantes » à tous les autres traitements ; il est réservé à des patients qui n'ont pas eu de réponse satisfaisante avec d'autres neuroleptiques. On parle de schizophrénie résistante.

Aripiprazole (Abilify® et génériques) présente un mécanisme d'action un peu différent sur le système dopamine-sérotonine du cerveau et agit également sur les symptômes positifs ou les symptômes négatifs de la maladie, à court ou à long terme.

> **Le délai d'action des neuroleptiques/antipsychotiques**

La réponse au traitement neuroleptique/antipsychotique apparaît en 2 ou 6 semaines. Une réponse insuffisante après 6 semaines impose une modification de posologie ou un changement de molécule.

Un neuroleptique/antipsychotique d'action prolongée prend le relais d'une forme orale, suivant l'équivalence de la dose orale, mais il est parfois utile de réévaluer la posologie du neuroleptique/antipsychotique d'action prolongée après la troisième ou quatrième injection, en fonction des effets ressentis par le patient.

> **Les principaux effets indésirables des neuroleptiques/ antipsychotiques :**

La sédation : diminution de l'état d'agitation pouvant entraîner un « ralentissement » physique et psychique, voire une sensation de fatigue.

Les troubles neurologiques : raideur de la marche, difficulté à effectuer certains mouvements, mouvements involontaires du visage. Ces effets sont toutefois beaucoup moins fréquents avec la neuroleptique atypique (deuxième génération). Ces effets dits « extrapyramidaux » peuvent être corrigés

Les troubles neuro-végétatifs : sécheresse de la bouche ou salivation excessive, sécheresse des yeux et vision floue, constipation, hypotension en se levant, difficulté à uriner.

L'augmentation d'appétit et l'attirance pour les aliments sucrés : Certains neuroleptiques/antipsychotiques peuvent entraîner une prise de poids. Certains patients grossissent, d'autres pas. Pour éviter une surcharge pondérale, il convient dès le début du traitement, de surveiller régulièrement son poids (une fois par semaine le premier mois, puis mensuellement), d'éviter les sucreries, les boissons sucrées, les grignotages entre les repas, de pratiquer une ou des activités physiques. Une prise de poids supérieure à 5 kg après trois mois de traitement nécessite une consultation diététique.

Les troubles hormonaux (troubles des règles) et les troubles sexuels (impuissance ou frigidité, troubles de la libido).

Une propension aux coups de soleil, pouvant être prévenus par l'application de produit de protection solaire de niveau très haut.

Suivant la famille chimique du neuroleptique/antipsychotique et la posologie utilisée, les effets indésirables sont très variables, et peuvent s'exprimer de façon différente suivant les patients. Il

convient donc d'envisager au cas par cas, la meilleure adéquation du traitement, de sorte que les effets indésirables n'interfèrent pas avec une bonne observance du traitement. Les effets indésirables doivent être consignés régulièrement par le patient et/ou l'équipe soignante, et évoqués lors de la consultation médicale où ils devront être évalués, et éventuellement corrigés pour ne pas entraver la qualité de vie du patient

Dans tous les cas, les posologies devront tendre vers la dose minimale efficace afin de limiter au maximum les effets indésirables de ces traitements. Ces traitements nécessitent une surveillance de certains paramètres cliniques et biologiques (poids, pression artérielle, glycémie, bilan lipidique, ionogramme sanguin, électrocardiogramme).

3.b- Les antidépresseurs :

Cette classe de psychotropes a également beaucoup évolué ces dernières années. Ils sont indiqués pour traiter les troubles dépressifs caractérisés, c'est-à-dire qui ont atteint un certain degré de sévérité et de durée. Ces troubles dépressifs peuvent être associés à d'autres troubles psychiques (par exemple : troubles anxieux, schizophrénie, dépendance à l'alcool ou aux drogues). Les antidépresseurs agissent aussi sur des neurotransmetteurs (dopamine, sérotonine, noradrénaline principalement). Certains ont vu leur indication thérapeutique étendue aux troubles anxieux.

Leur bénéfice et leurs effets indésirables doivent être évalués périodiquement. Les premiers médicaments découverts dans les années 60 ont été les tricycliques (ou imipraminiques) ex : Clomipramine (Anafranil®). Ils sont efficaces dans les dépressions sévères, mais ils ont également d'autres indications : attaques de panique, troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou d'autres troubles.

Ils peuvent présenter des effets indésirables plus ou moins fréquents : hypotension, constipation, sécheresse de la bouche et troubles visuels.

Une diminution de posologie ou un changement de médicament peut améliorer la tolérance. Parfois, des médicaments correcteurs peuvent être proposés.

D'autres molécules anciennes comme les IMAO (Inhibiteurs des Mono Amine Oxydase) sont parfois utilisées dans certains cas de dépression : Moclobémide (Moclamine®) ou Iproniazide (Marsilid®)

Les antidépresseurs (ISRS*et IRSNA*) sont plus spécifiques par leur mécanisme d'action, car ils agissent sur un des neurotransmetteurs, la sérotonine : Fluvoxamine (Floxyfral®), Fluoxétine (Prozac®), Paroxétine (Deroxat®), Citalopram (Seropram®), Escitalopram (Seroplex®), Sertraline (Zoloft®), et tous leurs génériques.

Ces médicaments ont également d'autres indications, en particulier les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), le trouble panique, l'anxiété généralisée ou les états de stress post-traumatique.

D'autres médicaments agissent au niveau de deux neurotransmetteurs (sérotonine et noradrénaline) : Venlafaxine (Effexor®), Milnacipran (Ixel®),

Mirtazapine (Norset®) et Duloxétine (Cymbalta®) et tous leurs génériques.

D'autres encore, en agissant par augmentation du taux de renouvellement de la Noradrénaline peuvent avoir une action régulatrice sur le sommeil souvent perturbé lors d'épisodes dépressifs : Miansérine (Mianserine®).

Agomélatine (Valdoxan®), resynchronise l'horloge biologique liée au jour et la nuit en se fixant sur les récepteurs à la mélatonine. Ce dernier a une action régulatrice sur le sommeil.

Un des derniers antidépresseurs commercialisés, Vortioxétine (Brintellix®) aurait une action de modulation de la neurotransmission de divers neurotransmetteurs (sérotonine, noradrénaline, dopamine, histamine, acétylcholine, GABA et glutamate).

Les antidépresseurs (ISRS*et IRSNA*) sont en général bien tolérés mais peuvent, dans certains cas, présenter des effets indésirables sur le plan digestif (nausées, vomissements, sensations vertigineuses) ou des troubles sexuels.

> Le délai d'action

La réponse au traitement antidépresseur est en général de 2 à 3 semaines et le traitement d'un épisode est de plusieurs mois (habituellement de l'ordre de 6 à 8 mois, voire 1 an), afin de prévenir les risques de rechute de l'épisode dépressif

> Les principaux effets indésirables des antidépresseurs

Les effets indésirables sont, pour leur majorité, de survenue précoce en début de traitement ou après augmentation de la posologie dose-dépendants, transitoires.

Effets somatiques

- Avec les imipraminiques : troubles de la vision, bouche sèche, constipation, tachycardie, rétention urinaire (effets périphériques), 30 confusion (effets centraux)

On rappelle que les effets anticholinergiques sont à l'origine de certaines contre-indications des imipraminiques (risque de glaucome par fermeture de l'angle, hypertrophie bénigne de la prostate)

- Effets antihistaminiques des imipraminiques : somnolence
- Effets sérotoninergiques des ISRS et IRSNA : nausées, vomissements, diarrhée, hypersudation, céphalées, agitation, insomnie, somnolence, vertiges, tremblements et asthénie.
- Des effets cardiovasculaires peuvent également survenir :

> Les antidépresseurs imipraminiques peuvent induire une hypotension orthostatique, des troubles du rythme ou des troubles de la conduction auriculo-ventriculaire ;

> Les IMAO non sélectifs engendrent une hypotension permanente et posturale ;

> Venlafaxine, pour des posologies élevées, peut augmenter la pression artérielle.

- Autres effets

Prise de poids, troubles sexuels, syndrome sérotoninergique, hyponatrémie* (sous ISRS), risque de saignements (sous ISRS et Venlafaxine).

Il est recommandé d'instaurer une surveillance clinique, notamment en début de traitement. Les effets indésirables attendus doivent être recherchés et évalués de façon systématique à chaque consultation.

Effets psychiques

Il est parfois difficile de distinguer les effets indésirables du traitement des symptômes de la dépression (idées suicidaires, anxiété, insomnie ou constipation par exemple).

Tous les antidépresseurs, surtout les imipraminiques, peuvent induire des virages maniaques de l'humeur, particulièrement chez les patients présentant une vulnérabilité bipolaire. Chez les patients bipolaires, les antidépresseurs sont susceptibles d'induire la survenue de cycles rapides (au moins 4 épisodes thymiques par an), l'utilisation d'antidépresseurs en monothérapie (sans normothymique) est alors à éviter.

La survenue de symptômes, tels que l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété, l'hyperactivité et a fortiori les idées suicidaires, nécessite une surveillance particulière et des consultations plus fréquentes.

Dans certaines situations, la co-prescription antidépresseur-antipsychotique est justifiée :

- . Lors des épisodes dépressifs majeurs avec caractéristiques psychotiques
- . Lors des formes sévères de dépression, même en l'absence de caractéristiques psychotiques, lorsque l'anxiété est invalidante et le risque suicidaire élevé. Il est alors recommandé de prescrire des doses modérées d'antipsychotiques sédatifs.

Cette co-prescription doit être interrompue dès que les symptômes dépressifs se sont suffisamment améliorés.

3.c- Les régulateurs de l'humeur ou normothymiques :

Appelés aussi thymorégulateurs ou normothymiques, ces médicaments sont apparus dans les années. Ils sont utilisés pour soigner un épisode dépressif survenant dans le cadre de troubles bipolaires (appelés anciennement psychose maniaco-dépressive ou PMD). Ils sont utiles aussi à prévenir la survenue, qu'elle soit dépressive ou maniaque, des épisodes aigus de cette pathologie.

Ces traitements permettent de réduire la fréquence, la durée, l'intensité des épisodes et améliorent la qualité des intervalles inter critiques. Il en résulte une amélioration du fonctionnement global du patient.

La durée du traitement est le fruit d'une négociation médecin-malade, avec une échéance à 2 ou 3 ans avant d'évaluer pleinement l'efficacité du traitement, dont l'objectif reste au long cours. Les recommandations HAS ont été modifiées en 2016 ; elles précisent que le traitement ne doit pas être inférieur à 2 ans.

Le principal et le plus ancien de ces médicaments est à base de sels de lithium : Carbonate de lithium (Téralithe® ou Téralithe LP®).

L'utilisation de ce médicament nécessite une surveillance médicale stricte et des contrôles réguliers du taux de lithium, la lithiémie, (tous les 2 mois au minimum, une fois la lithiémie efficace atteinte), afin d'éviter toute toxicité par surdosage.

Les autres médicaments indiqués dans les troubles bipolaires sont des molécules utilisées également dans les troubles épileptiques : Carbamazépine (Tegretol® et Tegretol LP®), les sels de l'acide valproïque (Depamide®, Depakote®) – avec réserves récentes (2015) chez la femme en âge de procréer, et Lamotrigine (Lamictal®) ainsi que leurs génériques.

En cas de résistances à ces traitements, le médecin prescripteur peut être amené à associer les normothymiques ou régulateurs de l'humeur entre eux. Ils nécessitent également une surveillance médicale au début du traitement, ainsi qu'une surveillance biologique sur le plan hépatique, il est parfois utile de vérifier le taux sanguin pour ajuster le traitement.

Les effets indésirables à surveiller sont : la somnolence ou céphalées en début de traitement, la prise de poids, les tremblements, les troubles de la vue ou les troubles cutanés.

Certains neuroleptiques/antipsychotiques ont reçu des indications dans les troubles bipolaires, pour le traitement de l'état maniaque et/ou la prévention des récurrences : Olanzapine (Zyprexa®), Risperidone (Risperdal®), Aripiprazole (Abilify®), Quétiapine (Xeroquel®). Quétiapine (Xeroquel®) a reçu également l'indication pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs dans les troubles bipolaires et la prévention des récurrences. Ces médicaments peuvent être associés à des normothymiques.

3.d- Les anxiolytiques ou tranquillisants

Ce sont des médicaments destinés à soulager l'anxiété, fréquente dans les pathologies psychiatriques. Ce sont des médicaments purement symptomatiques, rapidement efficaces pour atténuer l'anxiété, sans en guérir la cause.

Ils sont principalement représentés par la famille des benzodiazépines : Bromazepam (Lexomil®), Diazepam (Valium®), Lorazepam (Temesta®), et leurs génériques, etc...

Ces médicaments sont bien tolérés, toutefois leurs effets indésirables doivent être observés et évalués : somnolence en début de traitement, hypotonie musculaire et perte de réflexes nécessitant la prudence en cas d'utilisation de machines, perte de mémoire, risque d'accoutumance nécessitant une augmentation des doses pour obtenir la même efficacité, risque de dépendance au long cours, et parfois réactions paradoxales (en particulier : nervosité, excitation).

Leur prescription doit être limitée à 12 semaines et réévaluée pour éviter une dépendance psychologique et/ou pharmacologique.

L'arrêt du traitement doit toujours se faire par diminution progressive de la dose afin d'éviter la réapparition d'angoisse.

D'autres médicaments anxiolytiques peuvent être utilisés, tels que :

- Buspirone (Buspirone®)

- Hydroxyzine (Atarax®) une molécule plus ancienne, utilisée auparavant pour les manifestations allergiques diverses.

Utilisés à bon escient, ces médicaments sont utiles en psychiatrie dans le cadre d'une prise en charge globale du patient. Leur prescription doit être réévaluée périodiquement pour limiter une consommation parfois excessive.

3.e- Les hypnotiques ou somnifères :

Ils induisent le sommeil et permettent de le réguler pour éviter l'installation d'une insomnie, qui est en général liée à la pathologie psychique.

Certains de ces hypnotiques appartiennent à la famille des benzodiazépines : Lormétazépan (Noctamide®) et Loprazolam (Havlane®). D'autres sont apparentés à cette famille, comme Zopiclone (Imovane®) ou Zolpidem (Stilnox®). Ce dernier est désormais apparenté à la famille des stupéfiants

Dans les deux cas, le traitement doit être le plus bref possible. Leur prescription doit être limitée (4 semaines au maximum) et réévaluée pour éviter une dépendance psychologique et/ou pharmacologique.

L'arrêt du traitement doit se faire par diminution progressive de la dose.

Il est recommandé de NE PAS associer deux molécules de la même famille (benzodiazépine hypnotique et benzodiazépine anxiolytique, par exemple).

On utilise encore parfois Alimémazine (Théralène®). Ce produit, qui présente des propriétés antiallergiques et sédatives, est indiqué dans les insomnies occasionnelles. Les effets indésirables peuvent être la sédation, l'hypotension, la constipation ou la sécheresse de bouche. Comme la durée d'action de ce produit est relativement longue, il est conseillé de le prendre relativement tôt dans la soirée, avant 22 heures. (11)

(11): *GUIDE D'INFORMATION : Les médicaments psychotropes (Psychiatrie et Santé mentale) Edition 2018 (Ce guide rédigé par des professionnels du Réseau PIC (Psychiatrie, Information Communication), Le Psycom est un organisme public d'information, de communication et de formation et de lutte contre la stigmatisation en santé mentale.*

Partie 2 : les anxiolytiques

1- Historique sur les anxiolytiques :

L'historique des anxiolytiques est lié aux besoins des hommes de lutter contre les effets de stress, de l'anxiété, de la dysphorie et de toutes les sensations d'inconfort qu'ils ressentent. Pour cela, de nombreuses substances ont pu être utilisées allant de l'éthanol aux sels de bromures en médecine. Au début des années 1900, l'apparition **des barbituriques** a révolutionné la prise en charge des états d'anxiété, jusqu'à la moitié du siècle.

Au cours des années 1950, lorsque les inquiétudes liées à l'interaction des premiers anxiolytiques furent multipliées (intolérance, dépendance physique, mort au cours de sevrage), commença la recherche de nouvelles molécules chimiques comportant moins de risque.

Le **méprobamate** fit son apparition, avec lui d'autres molécules très proches ont été largement utilisées pour leurs effets de sédation et leurs effets hypnotiques.

Partageant avec les barbituriques de nombreux effets indésirables, leur faible écart entre les posologies entraînant des effets anxiolytiques et celles induisant des effets de sédation, leur capacité à introduire une dépendance physique et une intoxication aiguë sévère en cas de surdosage, ces molécules se verraient supplanter assez rapidement.

Vers la fin des années 1950, la découverte du **Chlordiazépoxyde** et la synthèse de quelques BZD révolutionna la pratique médicale dans la prise en charge de l'anxiété avec une nette domination des BZD dont une cinquantaine de molécules sont commercialisées.

Ces dernières années, l'alprazolam, le diazepam, le lorazepam, et d'autres molécules de la même génération ont été parmi les plus prescrites.

En 1954 les propriétés pharmacologiques du méprobamate sont décrites par BERGER

En 1957, le chimiste STERNBACH, synthétise le 1^{er} BZP qui est le chlordiazépoxyde (Librium)

En 1976, l'impact des BZP au niveau de la neurotransmission est confirmé

En 1977, découverte des sites récepteurs du diazepam par SQUIRES et BREASTRUS.

Thèse : ETUDE DE LA PRESCRIPTION ET DE LA CONSOMMATION DES ANXIOLYTIQUES DANS LE DISTRICT DE BAMAKO

2-Définition et classification :

2-1- Définition :

Les anxiolytiques ou tranquillisants ce sont des médicaments destinés à soulager l'anxiété et des troubles anxieux ; fréquente dans les pathologies psychiatriques. Ce sont des médicaments purement symptomatiques ; rapidement efficace pour atténuer l'anxiété, sans en guérir la cause.

2-2-Classification :

La principale classe des anxiolytiques est actuellement représentée par les **benzodiazépines**. Il s'agit de médicament agissant de façon remarquable sur l'anxiété aiguë, mais les effets s'estompent lors d'un traitement au long cours. A long terme, il semble que les meilleurs agents pharmacologiques anxiolytiques soient représentés par les **antidépresseurs de nouvelle génération**. Ces molécules, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) et les plus récents inhibiteurs mixtes de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (IRSNa) ont obtenu des AMM dans le traitement d'un ou de différents types de troubles anxieux.

A- LES BENZODIAZEPINES :

Les benzodiazépines sont une classe de composé organique formé d'un cycle benzénique fusionné à un cycle diazépine.

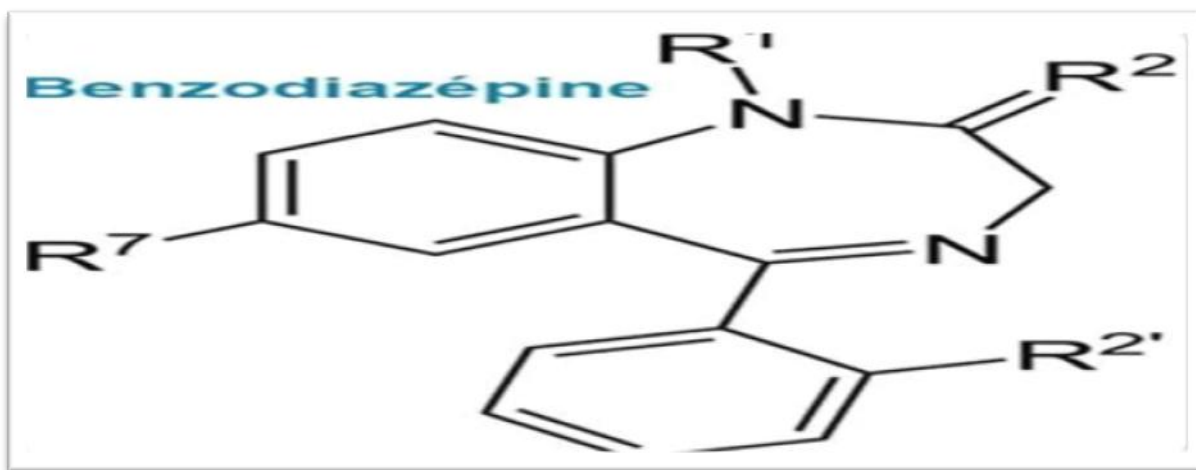


Figure 2.1 : la structure d'une benzodiazépine. wikipédia

Les labels « R » dénotent des chaînes latérales, donnant aux différentes benzodiazépines leurs propriétés. R⁷ étant dans la majorité des cas un atome de chlore. L'ajout d'un atome de **fluor** ou de **chlore** en R^{2'} augmente la puissance des effets de la benzodiazépine et font apparaître ou accentuer les effets secondaires comme l'amnésie antérograde.

I-Diazépam (valium) :



Photo2.1 : diazépam photo prise par moi

➤ La structure :

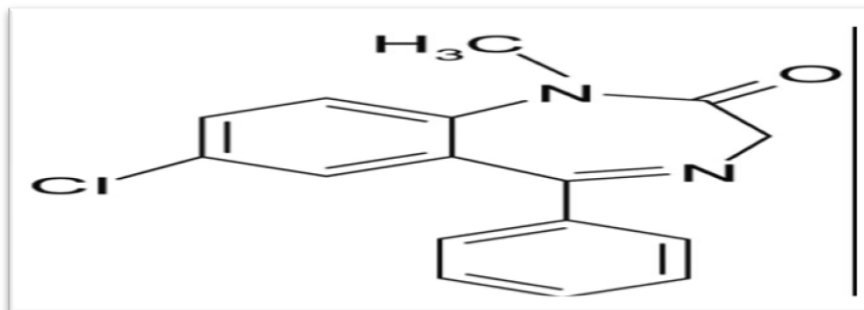


Figure 2.2 : structure diazépam. wikipédia
7-chloro-1-méthyl-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazépine-2-one

Pharmacodynamie :

Comme la plupart des benzodiazépines, le diazépam est un activateur allostérique des récepteurs au BZD, complexe protéique en relation avec les récepteurs du GABAA. Le GABAA (acide γ -aminobutyrique) est un neurotransmetteur inhibiteurs. Il réduit l'excitabilité du neurone post-synaptique et joue le rôle de **calmant et relaxant** du système nerveux central.

En se liant aux récepteurs BZD, le diazépam augmente l'affinité du GABAA pour ses propres récepteurs, augmente la fréquence d'ouverture du canal Cl^- et également augmente la probabilité pour que le diazépam s'y fixe. Ainsi, pour une même quantité de GABAA se fixant sur ses récepteurs, on observera un effet inhibiteur plus important. Le diazépam fonctionne donc simplement en accentuant l'effet d'un neurotransmetteur dépresseur déjà présent dans le système nerveux

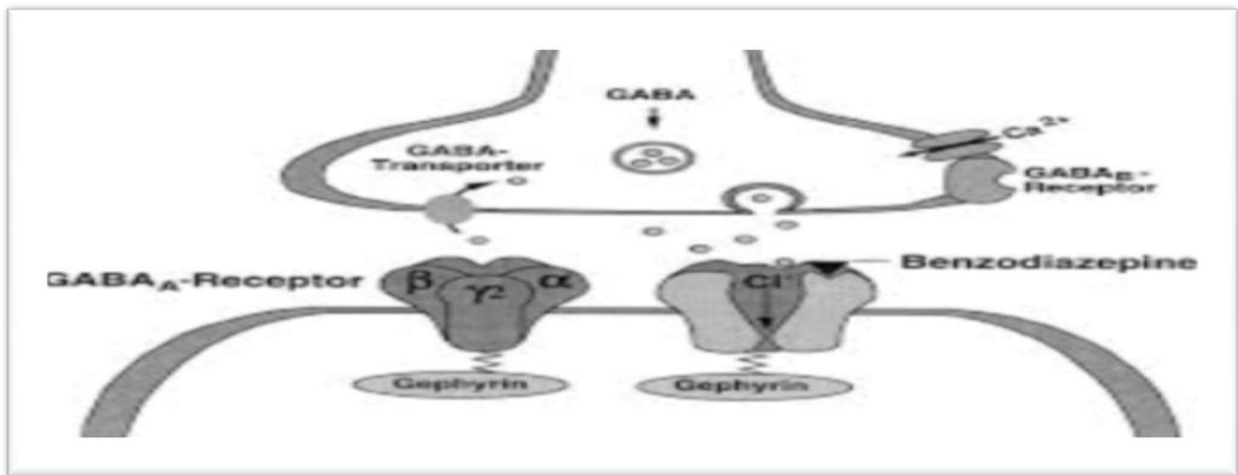


Figure 2.3 : mécanisme d'action des BZD. wikipédia

-Pharmacocinétique :

-Résorption :

La résorption du diazépam est rapide : le t_{max} est compris entre 0,5 et 1,5 heure. La biodisponibilité est élevée et comprise entre 80 et 100 %.

-Distribution :

Le volume de distribution varie de 1 à 2 l/kg. La clairance totale plasmatique du diazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 30 ml/min. Elle tend à diminuer lors d'administrations multiples.

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.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. Pour le diazépam, le rapport lait/plasma est égal à 2.

Métabolisme et élimination :

et 150 heures). L'hydroxylation de cette molécule est médiée par les isoenzymes CYP3A et CYP2C13 et donne naissance à deux autres métabolites actifs, l'oxazépam et le témazépam. L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Le métabolisme oxydatif du diazépam conduit à la formation d'**oxazépam** par l'intermédiaire soit de N-desméthyl-diazépam (**nordazépam** ou nordiazépam, principal **métabolite** actif), soit de 3-hydroxydiazépam (**témazépam**). Le diazépam et ses trois métabolites sont pharmacologiquement actifs, avec une **demi-vie** d'élimination plasmatique pour le nordazépam de 30 à 150 heures.

Ce métabolisme dépend de nombreuses **isoenzymes** du **cythochrome P450**, permettant la **déméthylation** et l'**hydroxylation**. Toute molécule ayant une action sur l'activité ou les niveaux d'une ou de plusieurs de ces **enzymes** est donc susceptible d'agir sur la métabolisation du diazépam, et donc sur ses concentrations **plasmatiques** et celle de ses métabolites, exposant le sujet à un potentiel surdosage, ou à une moindre efficacité du traitement. Ainsi, le jus de **pamplemousse blanc**, inhibiteur du **CYP3A4**, intensifie les **effets psychotropes** du diazépam et expose à un risque de surdosage.

Wikimedia Commons. Masse molaire calculée d'après « [Atomic weights of the elements 2007](#) » [archive], sur www.chem.qmul.ac.uk. C. N. Okoromah et F. E. Lésion, « Diazepam for treating tetanus », *Cochrane database of systematic reviews (Online)*, n° 1, 003954DC ,2004

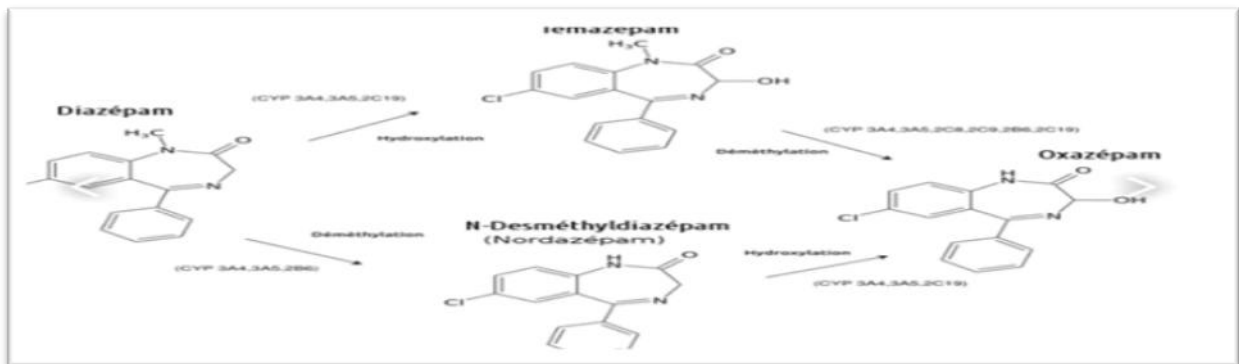


Figure 2.4: métabolisme du diazépam. wikipédia

II-Bromazépam : (Lexomil)

Le bromazépam est un médicament **anxiolytique** appartenant à la classe des **benzodiazépines** découvert par le laboratoire **Roche** en 1963. Son développement clinique date des années 1970. C'est un **anxiolytique** puissant, mais également un **hypnotique** efficace, avec également des effets **amnésiant**, **myorelaxant** (décontracte les muscles) et **anticonvulsivant**

Le bromazépam est commercialisé en **France** sous le nom de marque Lexomil par les laboratoires Roche mais il est dans le domaine public, avec plusieurs génériques. Il est dosé à 6 mg (sauf en Belgique où il est dosé jusqu'à 12 mg) de bromazépam, toujours en comprimé baguette (blanc, quadriséable).



Photo 2.2 : bromazépam photo prise par moi

-Lastructure :

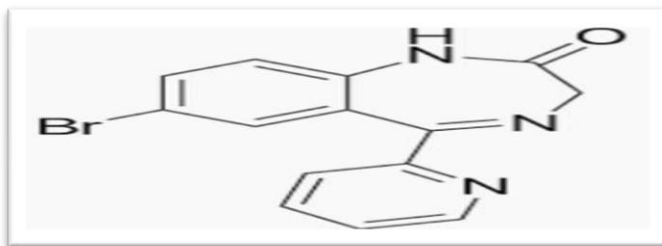


Figure 2.5 : structure du bromazépam.

7-bromo-2, 3-dihydro-5-(2-pyridinyl)-1H-1,4-benzodiazépine 2-one

-formule brute: $C_{14}H_{10}BrN_3O$

-Pharmacodynamie : le même

-Pharmacocinétique :

Absorption

La résorption du bromazépam est comprise entre 0,5 et 4 heures. La biodisponibilité est de l'ordre de 65 %.

Distribution

Le volume de distribution varie de 0,5 à 2 l/kg.

La liaison aux protéines est d'environ 75 %.

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 4 jours.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Biotransformation et élimination

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (1 à 3 %) de bromazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Le bromazépam est métabolisé quantitativement en deux métabolites principaux : le 3-hydroxy-bromazépam (qui est également actif ; sa participation à l'effet pharmacologique est faible) et les 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridines. Ces métabolites sont ensuite glucuroconjugés, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines. Dans les urines, la fraction de bromazépam inchangé est négligeable (2 %) par rapport aux dérivés glucuroconjugés du 3-hydroxy-bromazépam et des 2-(2-amino-5-bromo-3-hydroxybenzoyl) pyridines qui représentent respectivement 27 % et 40 % de la dose administrée.

La demi-vie d'élimination plasmatique du bromazépam est de 20 heures.

La clairance totale plasmatique du bromazépam, calculée après administration intraveineuse, est de 45 ml/min en moyenne

Wikipedia. Masse molaire calculée d'après « [Atomic weights of the elements 2007](#) » [archive], sur www.chem.qmul.ac.uk.

III- Prazépam(lysanxia) :

Le **prazépam** est une **molécule** appartenant à la famille des **benzodiazépines**. Elle est commercialisée notamment sous la dénomination commerciale **Lysanxia** en France, et est utilisée pour ses vertus **anxiolytiques**. Elle est absorbée très rapidement et le pic de **concentration plasmatique** est atteint en 30 minutes environ. Cependant la molécule en elle-même est peu active ; c'est son **métabolite** principal, le **N-desmethyldiazepam**, qui est responsable de la plupart de ses effets psychotropes et de sa **demi-vie** très longue.



Photo2.3 : prazépam photo prise par moi.

-la structure :

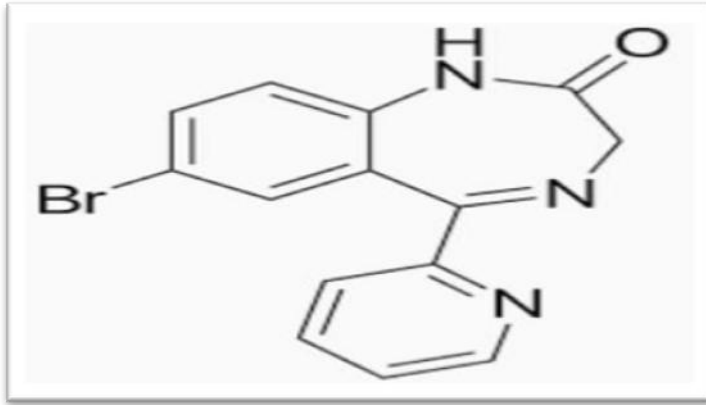


Figure 2.6 : structure du prazépam .wikipédia

7-chloro-1-(cyclopropylméthyl)-5-phényl-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- **Formule brute** : $C_{19}H_{17}ClN_2O$
- **pharmacodynamique** : le même
- **pharmacocinétique** :

Absorption / Biotransformation

Après absorption, la quantité de prazépam retrouvée dans le sang est négligeable. Le métabolite, obtenu par transformation enzymatique, est le N-désmethyldiazepam . Il est responsable de l'activité pharmacodynamique du produit.

Le N-desmethyldiazepam est fortement lié aux protéines plasmatiques, la fraction libre représentant environ 3,5 %.

La concentration plasmatique maximale de ce métabolite est atteinte en 4 à 6 heures et la demi-vie moyenne est de l'ordre de \pm 65 heures.

Élimination : Ce métabolite est excrété essentiellement par voie rénale sous forme d'un dérivé glucuroconjugué, le 3-hydroxyprazépam, et d'oxazépam.

Wikipédia. [Caractéristiques chimiques \[archive\]](#) du Prazépam Masse molaire calculée d'après « [Atomic weights of the elements 2007](#) » [\[archive\]](#), sur www.chem.qmul.ac.uk.

IV-Lorazépam : (témesta)

Le lorazépam est une **molécule** anxiolytique de la classe des **benzodiazépines** de durée d'action intermédiaire, sa demi-vie d'élimination étant de 10 à 20 heures. Il est souvent commercialisé sous le nom de *Témesta*. On l'utilise pour traiter l'anxiété, l'angoisse, les crises comitiales, la phobie sociale et l'insomnie.

Il s'agit d'une des benzodiazépines anxiolytiques les plus prescrites sur le marché, avec le lexomil et le xanax en France ou le clonazépam en Amérique. Développé à l'origine par Wyeth durant les années 1960, il est produit par de nombreux laboratoires dans le monde.



Photo2.4 : lorazépam photo prise par moi

➤ La structure :

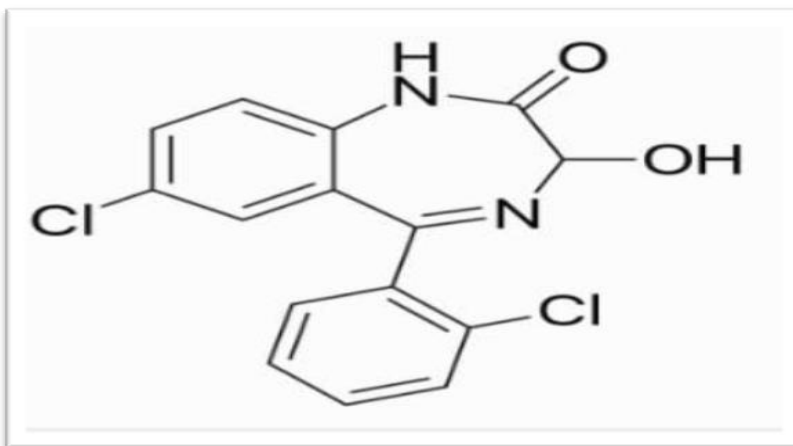


Figure 2 .7 : la structure du lorazepam.

7-chloro-5-(2-chlorophényl)-3-hydroxy-1,3-dihydro-2H-1,4-benzodiazépin-2-one

- La formule brute : $C_{15}H_{10}Cl_2N_2O_2$

- pharmacodynamique : le même

- pharmacocinétique

Absorption :

La résorption du lorazépam est rapide : le tmax est compris entre 0,5 et 4 heures. La biodisponibilité est élevée, de l'ordre de 90 %, et n'est pas altérée en cas d'administration intramusculaire.

Distribution :

Le volume de distribution est de 1 l/kg. La clairance totale plasmatique du lorazépam est de 55 ml/min.

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 93 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique du lorazépam est comprise entre 10 et 20 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en 3 jours environ.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable (< 10 %) de lorazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Le métabolisme du lorazépam est différent des autres BZD car il est métabolisé dans le foie par un processus de glucuronidation. Le fait important et intéressant concernant les BZD qui sont métabolisés par glucuronidation est qu'il n'y a pas de métabolite actifs et qu'elles sont rarement sensibles à l'interaction médicamenteuse.

PubMed define par: Lauren G. Powlovich, MD

V-Clorazépate dipotassique (tranxène) :

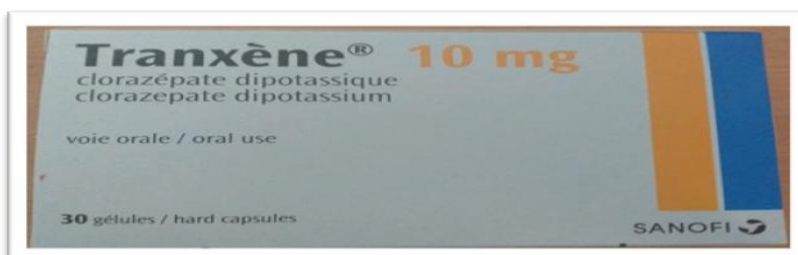


Photo 2.5: clorazépate dipotassique prise par moi.

-la structure :

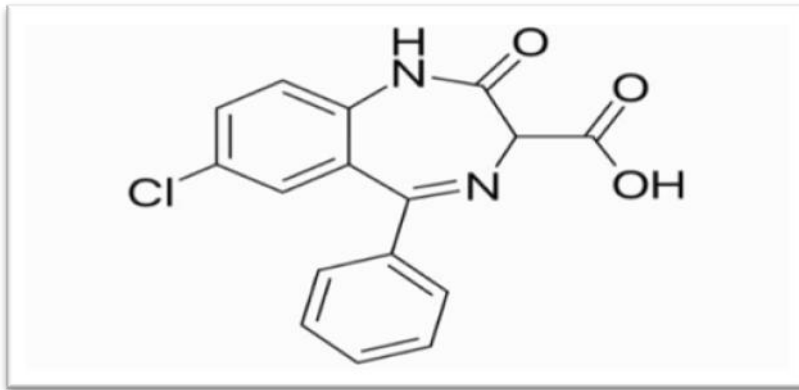


Figure2.8: structure clorazépate dipotassique. Wikipédia

7-chloro-2,3-dihydro-2-oxo-5-phényl-1H-1,4-benzodiazépine-3-carboxylate de potassium et d'hydroxyde de potassium.

-formule brute : $C_{16}H_{11}ClN_2O_3$

-pharmacodynamique : le même

- pharmacocinétique :

Absorption (gélule) :

La majeure partie (80 %) du clorazépate décarboxylée dans est rapidement l'estomac pour donner du desméthyl diazépam, dont la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure environ (T_{max} à peu près égal à 1 heure).

Distribution :

Après injection IM ou IV de 50 mg de clorazépate dipotassique, celui-ci et son principal métabolite, le desméthyl diazépam, atteignent des concentrations plasmatiques maximales entre une demi-heure et une heure pour la voie intramusculaire, beaucoup plus précocement pour la voie intraveineuse.

Le volume de distribution du desméthyl diazépam est de l'ordre de 1 l/kg.

La liaison aux protéines est importante, supérieure à 97 %.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

L'activité du clorzébate dipotassique repose sur la formation de son métabolite actif, le *N*-desméthyldiazépam.

Le métabolisme du *N*-desméthyldiazépam se fait principalement par les isoformes CYP 3A4 et CYP 2C19.

Un autre métabolite actif (l'oxazépam) se forme aussi.

Le métabolite principal du clorzébate est le desméthyldiazépam, dont la demi-vie est plus importante que celle de la molécule mère (entre 30 et 150 heures).

L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Wikipédia: [Caractéristiques chimiques \[archive\]](#) du Prazépam Masse molaire calculée d'après « [Atomic weights of the elements 2007](#) » [\[archive\]](#), sur www.chem.qmul.ac.uk.

B-Carbamate (méprobamate) :

Les **carbamates** ou **uréthanes** sont une famille de composés organiques porteur d'une fonction R-HN-(C=O) O-R'. Il s'agit en fait des esters substitués de l'acide carbamique ou d'un amide substitué.

la structure :

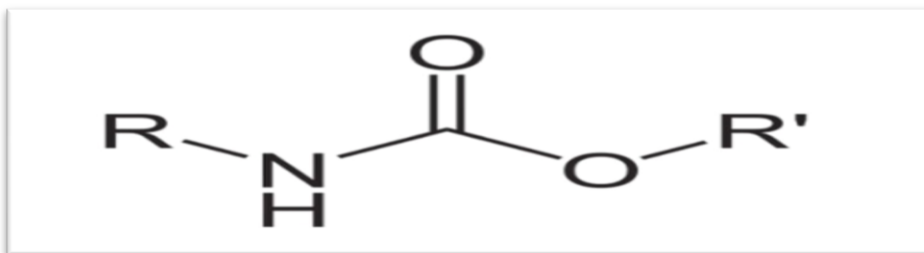


Figure2 .9 : structure du carbamate. wikipédia

Parmi les carbamates, on peut citer :

- des produits pharmaceutiques comme :

Méprobamate :

Le **méprobamate**, anciennement commercialisé sous le nom *Equanil* ou *Miltown*, est un médicament faisant partie de la famille des carbamate primaires, famille dont il a été le plus répandu. Il est toujours utilisé dans une dizaine de pays pour le traitement de l'anxiété ou de l'insomnie sévère, y compris parfois en médecine vétérinaire.

- La structure :

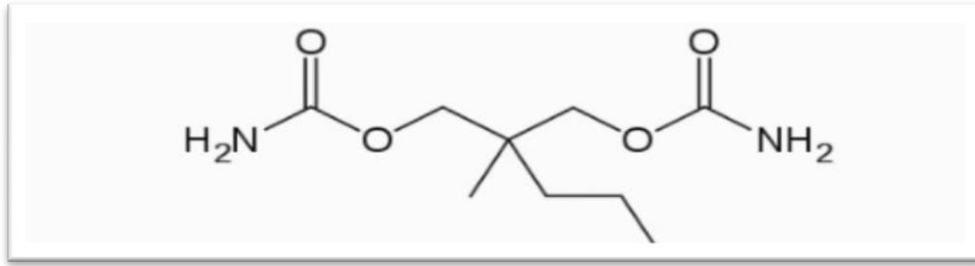


Figure 2.10 : structure du méprobamate

Carbamate de 2-carbamoyloxyméthyl-2-méthylpentyle

-La formule brute : $C_9H_{18}N_2O_4$

-Pharmacodynamique :

Il était le dernier représentant encore commercialisé de la famille des carbamates, son AMM a été suspendu en 2011.

Le meprobamate exerce son activité pharmacologique par agonisme des récepteurs GABA A. Il a une activité tranquillisante sédatrice par son action inhibitrice au niveau sous cortical (formation réticulée et thalamus), anxiolytique par diminution de l'excitabilité du système limbique (centre émotionnel), myorelaxante par antagonisme des réflexes polysynaptiques et diminue l'influence de la formation réticulée sur le tonus musculaire.

-pharmacocinétique :

Le méprobamate est un médicament rapidement absorbé par voie orale, dont le pic plasmatique est atteint en 1-2 heures et la demi-vie comprise entre 6 et 17 heures.

Il subit un métabolisme hépatique important puisque seulement 10% de la dose administrée est éliminée dans les urines. Il est responsable d'une induction enzymatique au niveau des microsomes hépatiques, accélérant le métabolisme de nombreux médicaments, et son propre métabolisme (auto-induction).

Wikipedia.. Hank Ellison, *Handbook of Chemical and Biological Warfare Agents ((Manuel des agents de guerre chimique et biologique)*; Hoenig, *Compendium of Chemical Warfare Agents*, pp. 79–80, voir p.105

C-Buspirone :

La **buspirone** est un médicament utilisé pour traiter l'**anxiété**. Elle appartient à la classe des **anxiolytiques** non benzodiazépine.

-la structure :

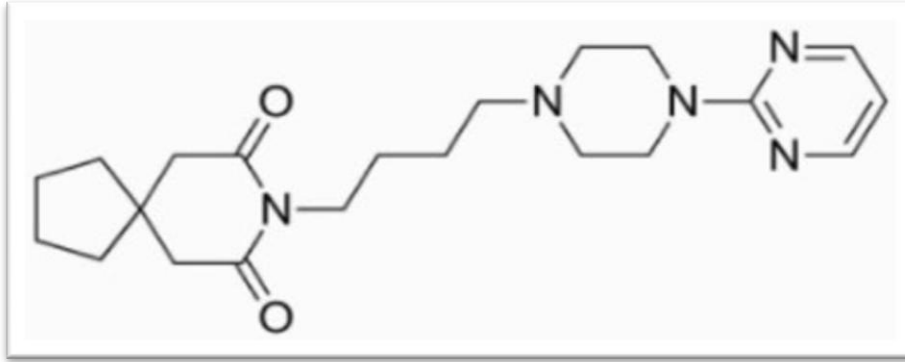


Figure 2.11 : structure du buspirone

8-[4-(4-pyrimidin-2-ylpiperazin-1-yl) butyl]-8-azaspiro [4.5] decane-7, 9-dione

- **La formule brute :** $C_{21}H_{31}N_5O_2$
- **Pharmacodynamique :**

Le mécanisme d'action de la buspirone n'est pas complètement élucidé. Dans l'état actuel des connaissances, il semble que son activité relève essentiellement de ses effets sur les récepteurs de la sérotonine. Elle agit principalement en tant qu'agoniste des récepteurs 5 HT1A présynaptiques et agoniste partiel des récepteurs 5 HT1A post-synaptiques.

Elle possède également une activité antagoniste des récepteurs D2 essentiellement présynaptiques, aux doses préconisées dans les troubles anxieux. Elle n'interfère pas avec les récepteurs aux benzodiazépines et GABAergiques.

-pharmacocinétique :

La buspirone présente une demi-vie de 2 à 11 heures. Son catabolisme est hépatique, l'élimination en est urinaire et biliaire.

Wikipedia. Masse molaire calculée d'après « [Atomic weights of the elements 2007](#) » [archive], sur www.chem.qmul.ac.uk.

C- Hydroxyzine : (Atarax)

L'hydroxyzine est une substance chimique dérivée de la pipérazine.



Photo 2.6 : hydroxyzine prise par moi .wikipédia .

-la structure :

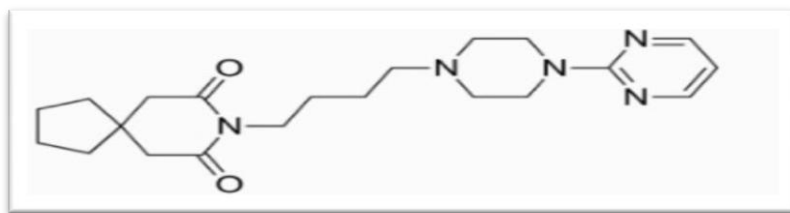


Figure 2.12 :la structure de hydroxyzine. Wikipédia

(RS)-2-[2-[4-[(4-chlorophényl)-phényl-méthyl] pipérazin-1-yl] éthoxy] éthanol

-la formule brute : $C_{21}H_{27}ClN_2O_2$

- pharmacodynamique :

L'hydroxyzine est un antihistaminique antagoniste des récepteurs H_1 centraux et périphériques présentant des propriétés anticholinergiques.

-pharmacocinétique :

Absorption :

L'hydroxyzine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal. Le pic plasmatique est obtenu environ 2 heures après la prise d'une forme orale (sirop, comprimé). Après administration orale de 25 et 50 mg, la concentration maximale plasmatique (C_{max}) est de 30 et 70 ng/ml respectivement. Les concentrations sont augmentées d'environ 30 % après administration répétée.

Distribution :

L'hydroxyzine présente une large diffusion avec un volume apparent de distribution d'environ 16 l/kg chez l'adulte. L'hydroxyzine diffuse au niveau cutané et traverse la barrière hémato-encéphalique.

Biotransformation :

L'hydroxyzine subit un important effet de premier passage hépatique.

L'hydroxyzine est fortement métabolisée, par oxydation, en différents métabolites dont la cétirizine, métabolite actif. Les autres métabolites qui ont été mis en évidence sont notamment des dérivés O- ou N-désalkylés.

Élimination :

La clairance totale est de 10 ml/min/kg chez le sujet sain et de 32 ml/min/kg chez l'enfant. Selon les études, la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est d'environ 13 à 20 heures chez l'adulte, et de 29 heures chez le sujet âgé, expliquant la nécessité d'une adaptation posologique chez ce dernier.

Wikipédia.Masse molaire calculée d'après « [Atomic weights of the elements 2007](#) » [archive], sur www.chem.qmul.ac.uk.

D-les antidépresseurs :

Les **antidépresseurs** sont des **médicaments psychotropes** utilisés notamment contre la **dépression**. On les appelle parfois psychoanaleptique (car ce sont des stimulants psychiques) ou **thymoanaleptiques** (car ils ont une action sur les fonctions thymiques). Tous les antidépresseurs ont une activité sur les neurotransmetteurs monoaminergiques, soit directement soit indirectement ; ceux qui agissent directement n'interfèrent pas sur les monoamines de la même manière.

-pharmacodynamique :

Le mécanisme d'action des antidépresseurs les plus fréquemment retrouvés est essentiellement l'inhibition de la recapture des monoamines, qu'il s'agisse de la noradrénaline, de la sérotonine, ou encore de la dopamine (imipraminiques, IRS, IRSNA).

On observe également pour la plupart d'entre eux une diminution de la dégradation de ces amines (IMAOs), un blocage du rétrocontrôle inhibiteur, une action au niveau du second messager (probablement l'action commune de beaucoup d'antidépresseurs), ainsi qu'une action post-synaptique.

Actuellement d'autres médicaments commercialisés, mettent en avant d'autres mécanismes d'action. Ces médicaments peuvent être non seulement des IRSs mais aussi agissent sur différents sous types de récepteurs (antagoniste 5-HT_{2C}) ou bien encore des antagonistes des récepteurs alpha 2 telle la mirtazapine.

-pharmacocinétique :

Administration orale

Métabolisme : du noyau polycyclique (hydroxylation) et de la chaîne latérale aliphatique (déméthylation avec métabolites actifs !). La fluoxétine est métabolisée en norfluoxétine (métabolite actif, demi vie de 7 jours!)

Demi-vies assez longues (15-30 heures) permettant une seule administration quotidienne (le soir). Parfois très longue (Problème en cas de changement d'antidépresseur, surtout de ISRS vers un IMAO : 5 semaines de délai après fluoxétine).

Wikipédia.Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (atih), *CIM-10FR*, version 2014, 884 p. ([lire en ligne](#) [archive]), p711 code T43

E-les beta bloquant :

Un bêta-bloquant est un médicament utilisé en cardiologie qui bloque l'action des médiateurs du système adrénérgique tels que l'adrénaline.

-pharmacodynamique :

Effets cardiaques :

Le blocage des récepteurs β 1-adrénergiques cardiaques induit :

- Une diminution de la contractilité : effet **inotrope négatif**.
- Une diminution de la fréquence cardiaque au repos, mais surtout à l'effort : effet **chronotrope négatif**.

Il en résulte une **diminution du débit cardiaque**, et par conséquent une **diminution de la pression artérielle**.

- Un allongement du temps de conduction auriculo-ventriculaire par blocage des récepteurs β -adrénergiques du nœud auriculo-ventriculaire : effet **dromotrope négatif**.
- Une diminution de l'excitabilité cardiaque : effet **bathmotrope négatif**

Wikipédia.Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique 2012, page52

3-Les formes galéniques :

-La forme galénique correspond à la forme donnée à un médicament, il peut s'agir d'un comprimé, d'une poudre, d'un sirop etc.

-elle est en générale choisie de manière à ce que les principes actifs atteigne le plus facilement et le plus rapidement les organes ou les zones du corps au quelles ils sont destiné, elle permet aussi d'adapter un médicament aux contrainte particulière d'un patient .

DCI	Nom ccial	Présentation	½ vie	posologie
Lorazépam	Temesta	Cp 1 et 2,5 mg	10H-20H	1 à 1,75mg /j
bromazepam	Lexomil	Cp 6mg	20H	3 à 12mg /j En 1 à 3 prises
Diazépam	Diazepam Valium	Cp 2,5et10mg Gtt Amp inj	30H-150H	Ad : 5à20mg Enf : 2 à 15mg Bb : 0,5 mg /kg/j
Clorzépatate	Tranxene	Gel 5 et 10mg Cp 50 mg Amp inj 20,50et100mg	30Hà150H	20 à 200mg/j
Prazépam	Lysanxia	Cp 10et40mg Gtt 15mg /ml	65H	10mg à 30mg /j en 3 prises
Buspirone	Buspar	Cp 10mg	2H à 11H	15 à 20mg /j En 3 prises
méprobamat e	Equanil	Cp 250mg Cp 400mg Amp inj	6H à 17H	Ad 400 à 1600mg /kg /j Enf 20mg/kg /j 400 à1200mg/j

		5ml=400mg Voie IM profondes		
Hydroxyzine	AtArax	Cp 25 et 100mg Sirop 10mg /càc Amp inj 2ml=100mg IV lente ou IM	15H à 20h : chez L'adulte 29h : chez sujet âgé	

Tableau2.1 : les formes galénique

4-les indications des anxiolytiques :

➤ **Les Benzodiazépines :**

Diazepam :

Urgences neuro-psychiatriques

- 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.

Pédiatrie :

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

Anesthésie

- Prémédication à l'endoscopie.
- .Induction et potentialisation de l'anesthésie.

Autre indication

- Tétanos.

➤ **Bromazepam / Prazépam / lorazepam :**

- .Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes.
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Clorazepate dipotassique :

- **Urgences neuro-psychiatriques :**
- Crise d'angoisse paroxystique.

- Crise d'agitation.
- Prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique
- Prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible.
- Traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation.

➤ **hydroxyzine** :

- Manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte.
- Prémédication à l'anesthésie générale.
- Traitement symptomatique de l'urticaire.
- Chez l'enfant de plus de 6 ans, traitement de deuxième intention des insomnies d'endormissement liées à un état d'hyperéveil (vigilance accrue liée à des manifestations anxieuses au coucher), après échec des mesures comportementales seules.

➤ **Meprobamate** : (retiré du marché)

Aide au sevrage chez le sujet alcoolo-dépendant lorsque le rapport bénéfice/risque des benzodiazépines ne paraît pas favorable.

➤ **buspirone** : (retiré du marché le 20/05/2010)

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

➤ **les antidépresseurs** :

Les manifestations anxieuses chroniques.

➤ **Les B-bloquants** :

Utilisés hors AMM pour la prévention des signes somatiques de l'anxiété.

5-pharmacovigilance des anxiolytiques :

5-1- contre-indication :

➤ **Diazepam :**

- Hypersensibilité diazépam
- Hypersensibilité alcool benzylique
- Hypersensibilité acide benzoïque
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère (risque de survenue d'une encéphalopathie)
- Myasthénie
- Prématuré (En raison de la présence d'alcool benzylique)
- Nouveau-né (En raison de la présence d'alcool benzylique)
- Consommation d'alcool
- Allaitement
- Grossesse

➤ **Bromazépam :**

- Hypersensibilité bromazépam
- Hypersensibilité benzodiazépines
- Insuffisance respiratoire sévère
- Insuffisance hépatique sévère (risque de survenue d'une encéphalopathie)
- Myasthénie
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Enfant de moins de 6 ans
- Intolérance au galactose
- Syndrome de malabsorption du glucose
- Syndrome de malabsorption du galactose
- Déficit en lactase
- Consommation d'alcool
- Grossesse
- Allaitement

➤ **Prazépam :**

- Hypersensibilité prazépam
- Hypersensibilité benzodiazépines
- Myasthénie
- Enfant de moins de 6 ans
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère

- Intolérance au galactose
- Déficit en lactase
- Syndrome de malabsorption du glucose
- Syndrome de malabsorption du galactose
- Accouchement
- Consommation d'alcool
- Grossesse : Lorsque le prazépam est prescrit à une femme en âge de procréer, il convient de recommander à la patiente d'informer son médecin si elle envisage une grossesse ou si elle est enceinte, de façon à ce que le médecin puisse prendre la décision d'interrompre le traitement.

Les études menées à ce jour avec le prazépam n'ont pas encore permis d'établir s'il existe un risque de malformation congénitale lorsque le médicament est utilisé pendant la grossesse. Cependant, certaines études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction. Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Les indications étant rarement d'une urgence vitale, il est préférable de ne pas administrer de prazépam pendant le premier trimestre de grossesse.

Si le produit est administré pour des raisons médicales en fin de grossesse ou pendant l'accouchement, il existe un risque d'hypothermie, d'hypotension et de dépression respiratoire chez le nouveau-né.

Les nourrissons nés de mères ayant pris des benzodiazépines pendant leur grossesse pouvant développer une dépendance physique, des symptômes de sevrage peuvent survenir au cours du développement postnatal.

- Allaitement : L'administration de prazépam est déconseillée pendant l'accouchement et l'allaitement en raison du risque d'hypotension et d'hypothermie, voire de symptômes de sevrage, chez le nouveau-né.

Les benzodiazépines traversent la barrière foeto-placentaire et sont excrétées dans le lait maternel.

➤ **Lorazepam** :

- Hypersensibilité lorazépam
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère
- Myasthénie

- Enfant de moins de 6 ans
- Intolérance au galactose
- Déficit en lactase
- Syndrome de malabsorption du glucose et du galactose
- Consommation d'alcool
- Grossesse : De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1 000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1 000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses au 2ème et/ou 3ème trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels que hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

- Allaitement : L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillé.

➤ **Clorazépate dipotassique** :

- Hypersensibilité clorazépate
- Insuffisance respiratoire sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Insuffisance hépatique sévère
- Myasthénie
- Allaitement
- Consommation d'alcool

➤ **Buspirone** :

- Insuffisance rénale sévère

- Insuffisance hépatique sévère
- Galactosémie congénitale
- Syndrome de malabsorption du glucose
- Syndrome de malabsorption du galactose :
- Déficit en lactase
- Antécédent de convulsion
- Enfant
- Adolescent de moins de 18 ans
- Grossesse :L'utilisation de ce médicament est généralement déconseillée pendant la grossesse quel qu'en soit le terme : les données cliniques et animales sont insuffisantes et ne permettent pas de conclure. Compte tenu des données disponibles, l'utilisation de la buspirone est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme et chez la femme en âge de procréer n'utilisant pas de mesure contraceptive.
- Absence de contraception féminine efficace
- Allaitement : en l'absence de données sur le passage dans le lait maternel, le risque n'est pas connu, par conséquent, l'allaitement est déconseillé pendant la durée du traitement.

➤ **Hydroxyzine** :

- Hypersensibilité hydroxyzine
- Hypersensibilité dérivés de la pipérazine
- Hypersensibilité aminophylline
- Hypersensibilité éthylène diamine
- Risque de glaucome à angle fermé
- Troubles urétrorostatiques à risque de rétention urinaire
- Enfant de moins de 6 ans
- Porphyrisme
- Allongement de l'intervalle QT
- Risque d'allongement de l'intervalle QT
- Intolérance au galactose
- Syndrome de malabsorption du glucose
- Syndrome de malabsorption du galactose
- Déficit en lactase

- Trouble cognitif
- Syndrome confusionnel
- Consommation d'alcool
- Grossesse premier trimestre : Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène.

En clinique, l'analyse d'un nombre élevé de grossesses exposées n'a apparemment révélé aucun effet malformatif particulier de l'hydroxyzine. Toutefois, seules des études épidémiologiques permettraient de vérifier l'absence de risque.

En conséquence, l'utilisation de l'hydroxyzine ne doit être envisagée au cours du premier trimestre de la grossesse que si nécessaire. En cas d'administration en fin de grossesse, tenir compte des répercussions possibles pour le nouveau-né des propriétés atropiniques et sédatives de cette molécule

- Allaitement : En l'absence de données sur le passage de l'hydroxyzine dans le lait maternel, et compte tenu des propriétés sédatives et atropiniques de cette substance, l'allaitement est déconseillé lors d'un traitement à base d'hydroxyzine.
- Sujet âgé

➤ **Les antidépresseurs :**

- maladie épileptique : différents **antidépresseurs** peuvent avoir un effet épileptogène ;
- maladie hépatique ou rénale pouvant modifier l'élimination des médicaments ;
- état de dénutrition avec hypoprotidémie.
- antécédents cardiovasculaires avec troubles du rythme cardiaque.

[Guide des médicaments - Doctissimo](#)

5-2-précaution d'emploi :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être utilisés seuls pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à la dépression dans la mesure où ils peuvent favoriser un passage vers l'acte suicidaire. La prescription d'un médicament anxiolytique ne représente qu'un outil thérapeutique qui ne trouve son intérêt que dans le cadre d'une prise en charge thérapeutique globale ne négligeant pas la dimension psychologique indispensable à l'abord thérapeutique de tout patient anxieux.

La durée globale du traitement ne doit pas excéder en général 8 à 12 semaines, y compris la période de réduction de la posologie, nécessaire afin d'éviter la survenue d'une dépendance physique ou psychique avec les benzodiazépines. Il est préconisée d'instaurer un contrat thérapeutique avec le patient notamment les plus à risque (antécédents d'alcoolisme ou autres dépendances).

Les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines doivent être informés et sensibilisés au risque possible de somnolence, aux conséquences potentiellement dramatiques.

L'absorption de boissons alcoolisées est formellement déconseillée au cours du traitement

Site de collège pharmaco-médicale.org

5-3-Surdosages des anxiolytiques :

➤ **Diazépam :**

Un surdosage par diazépam menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer une absence de réflexe, une apnée, une hypotension artérielle, une dépression cardio-respiratoire et un coma.

Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets déprimeurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.

➤ **Bromazépam :**

Un surdosage par bromazépam menace rarement le pronostic vital si le médicament est pris seul, mais il peut provoquer des signes de confusion mentale, une léthargie, des troubles de l'élocution, une absence de réflexe, une apnée, une hypotension, une hypotonie, une dépression cardio-respiratoire, un coma, et exceptionnellement un décès.

Le coma ne dure généralement que quelques heures mais il peut être plus prolongé et cyclique, notamment chez les patients âgés. Les effets déprimeurs respiratoires des benzodiazépines sont plus graves chez les patients atteints de maladie respiratoire.

➤ **Prazépam :**

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de poly-intoxication impliquant d'autres déprimeurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

[Fréquentation certifiée par l'ACPM/OJD](#) | Copyright 2020 Vidal

➤ **Lorazépam :**

Les symptômes de surdosage léger par le lorazépam, sont notamment la somnolence, la confusion mentale et la léthargie. Les cas de surdosage plus grave peuvent se manifester par les symptômes suivants : ataxie, hypotonie, hypotension, hypnose, coma de stade I à III et, très rarement, décès. La

gravité des symptômes peut varier et, à ceux mentionnés plus haut, s'ajoutent dysarthrie, dépression du SNC, dépression respiratoire et dépression cardiovasculaire.

➤ **Clorazepate dipotassique** :

Les signes de **surdosage** se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

La Banque Claude Bernard (BCB) www.resip.fr. La BCB est signataire de la charte de qualité des bases de données médicamenteuses de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).

➤ **Carbamate** :

Les symptômes cliniques de surdosage sont une somnolence avec ébriété et hypotonie musculaire, un coma, le plus souvent calme, une défaillance respiratoire et une insuffisance circulatoire. Au cours d'intoxications sévères, le méprobamate a une toxicité cardiaque directe par effet inotrope négatif.

2013biommis-précis biopathologie analyses médicales spécialisés

➤ **Buspirone** :

Chez des volontaires sains, la dose maximale tolérée de buspirone était de 375 mg/jour. Les symptômes les plus fréquemment observés ont été des nausées, des vomissements, des vertiges, une somnolence, un myosis et des troubles gastriques.

➤ **Hydroxyzine** :

Les symptômes observés en cas de surdosage important incluent : nausées, vomissements, tachycardie, somnolence, troubles de l'accommodation, tremblements, confusion, hallucinations et parfois, troubles de la conscience, voire coma, dépression respiratoire, convulsions, hypotension, troubles du rythme cardiaque comprenant bradycardie, voire arrêt cardio-respiratoire.

[Fréquentation certifiée par l'ACPM/OJD](#) | Copyright 2020 Vidal

➤ **Les antidépresseurs** :

Une **surdose** est parfois très grave (voire mortelle) : coma, convulsions, dépression cardiaque et respiratoire, troubles graves du rythme cardiaque.

Site : www.psycom.org/ou-adresse/soin/médicament-psychothérapeutique/prendre-un-médicament-antidépresseur.

5-4-**interaction médicamenteuse** :

Les médicaments inhibiteurs du CYP3A et du CYP2C19 peuvent conduire à une sédation augmentée et prolongée.

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Sodium

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

+ Opioïdes :

L'utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés comme DIAZEPAM avec des opioïdes augmente le risque de sédation, dépression respiratoire, coma et décès en raison de l'effet cumulatif de dépression du SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Cimétidine ≥ 800 mg/j

Risque accru de somnolence.

Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

+ Phénytoïne

Variations imprévisibles : les concentrations plasmatiques de phénytoïne peuvent être augmentées avec signes toxiques, mais peuvent aussi diminuer ou rester stables.

Surveillance clinique et contrôle des concentrations plasmatiques de phénytoïne.

+ Stiripentol

Augmentation des concentrations plasmatiques de diazépam, avec risque de surdosage, par inhibition de son métabolisme hépatique.

Surveillance clinique, dosage plasmatique de la benzodiazépine et adaptation éventuelle de sa posologie.

Associations à prendre en compte

+ Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine); neuroleptiques; barbituriques; autres

anxiolytiques; hypnotiques; antidépresseurs sédatifs; antihistaminiques H1 sédatifs; antihypertenseurs centraux; baclofène; thalidomide; pizotifène.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Buspirone

Risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicule et l'utilisation de machines.

+ Cisapride

Majoration transitoire de l'effet sédatif du diazépam par augmentation de sa vitesse d'absorption. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines

Site BCB : base class de bernard v2.34 du 29/11/2019 CGU BCBMOBILE

➤ **5-5-Effet indésirable :**

Diazepam :

- Confusion
- Rêves anormaux
- Somnolence
- Sensation vertigineuse
- Ataxie
- Céphalée
- Tremblement

- Trouble de l'élocution
- Syncope
- Trouble visuel
- Palpitation
- Sécheresse buccale
- Symptômes gastro-intestinaux
- Diaphorèse
- Eruption cutanée
- Prurit cutané
- Choc anaphylactique
- Arthralgie
- Œdème des pieds
- Symptômes génitaux et urinaires
- Trouble de la menstruation
- Anomalie de l'ovulation
- Troubles sexuels
- Gynécomastie
- Fatigue
- Asthénie
- Fatigue musculaire
- Modification de la libido
- Sensation ébrieuse
- Altération de l'état de conscience
- Trouble de la mémoire
- Insomnie
- Agressivité
- Agitation
- Aggravation de l'anxiété
- Crise épileptique

- Irritabilité
- Diminution de la vigilance
- Troubles psychiatriques
- Dépersonnalisation
- Psychose
- Apathie
- Ictère
- Dépression respiratoire
- Agranulocytose
- Diplopie
- Amnésie antérograde
- Dépression
- Délire
- Accès de colère
- Cauchemars
- Hallucination
- Symptômes psychotiques
- Comportement inapproprié
- Dépendance physique
- Dépendance psychique
- Symptômes de sevrage
- Saute d'humeur
- Anxiété
- Trouble du sommeil
- Convulsions
- Crampe musculaire
- Crampe abdominale
- Vomissement
- Hypersudation

- Douleur musculaire
- Tension nerveuse
- Déréalisation
- Hypersensibilité à la lumière
- Sensibilité exacerbée au bruit
- Hypersensibilité au contact physique

➤ **Bromazepam** :

- Hypersensibilité
- Choc anaphylactique
- Œdème de Quincke
- Etat confusionnel
- Désorientation
- Trouble de l'humeur
- Emotivité
- Modification de la libido
- Dépendance physique
- Dépendance psychique
- Syndrome de sevrage
- Syndrome de rebond à l'arrêt du traitement
- Dépression
- Nervosité
- Agitation
- Irritabilité
- Agressivité
- Délire
- Accès de colère
- Cauchemars
- Hallucination
- Symptômes psychotiques
- Modification de la conscience
- Trouble du comportement
- Somnolence
- Céphalée
- Sensation vertigineuse
- Baisse de vigilance
- Ataxie
- Insomnie
- Tension nerveuse
- Amnésie antérograde

- Trouble de la mémoire
- Diplopie
- Insuffisance cardiaque
- Arrêt cardiaque
- Dépression respiratoire
- Nausée
- Vomissement
- Constipation
- Eruption cutanée
- Prurit cutané
- Urticaire
- Faiblesse musculaire
- Rétention urinaire
- Fatigue
- Chute
- Aggravation de l'insomnie
- Euphorie
- Suggestibilité
- Comportement inapproprié
- Comportement agressif
- Conduite automatique avec amnésie post-événementielle

➤ **Prazépan** :

- Confusion
- Rêves anormaux
- Somnolence
- Sensation vertigineuse
- Ataxie
- Céphalée
- Tremblement
- Trouble de l'élocution
- Syncope
- Trouble visuel
- Palpitation
- Sécheresse buccale
- Symptômes gastro-intestinaux
- Diaphorèse

- Eruption cutanée
- Prurit cutané
- Choc anaphylactique
- Arthralgie
- Œdème des pieds
- Symptômes génitaux et urinaires
- Trouble de la menstruation
- Anomalie de l'ovulation
- Troubles sexuels
- Gynécomastie
- Fatigue
- Asthénie
- Fatigue musculaire
- Modification de la libido
- Sensation ébrieuse
- Altération de l'état de conscience
- Trouble de la mémoire
- Réaction paradoxale
- Insomnie
- Agressivité
- Agitation
- Aggravation de l'anxiété
- Crise épileptique
- Irritabilité
- Diminution de la vigilance
- Troubles psychiatriques
- Dépersonnalisation
- Psychose
- Apathie

- Cholestase
- Ictère
- Dépression respiratoire
- Diplopie
- Amnésie antérograde
- Dépression
- Délire
- Accès de colère
- Cauchemars
- Hallucination
- Symptômes psychotiques
- Comportement inapproprié
- Dépendance physique
- Dépendance psychique
- Symptômes de sevrage
- Saute d'humeur
- Anxiété
- Trouble du sommeil
- Convulsions
- Crampe musculaire
- Crampe abdominale
- Vomissement
- Hypersudation
- Douleur musculaire
- Tension nerveuse
- Déréalisation
- Hypersensibilité à la lumière
- Sensibilité exacerbée au bruit
- Hypersensibilité au contact physique

Lorazepam :

- Eruption cutanée
- Eruption prurigineuse
- Réaction d'hypersensibilité
- Réaction anaphylactique
- Réaction anaphylactoïde
- Baisse de vigilance
- Somnolence
- Ataxie
- Coma
- Tremblement
- Convulsions
- Sensation d'ébriété
- Céphalée
- Vertige
- Dysarthrie
- Trouble de l'élocution
- Anomalie de la sécrétion d'hormone antidiurétique
- Nausée
- Constipation
- Jaunisse
- Hypotonie musculaire
- Diplopie
- Confusion
- Modification de la libido
- Hallucination
- Dépression
- Idée suicidaire
- Tentative de suicide

- Insomnie
- Cauchemars
- Tension nerveuse
- Amnésie antérograde
- Trouble du comportement
- Modification de la conscience
- Irritabilité
- Agressivité
- Agitation
- Dépendance physique
- Dépendance psychique
- Syndrome de sevrage
- Syndrome de rebond à l'arrêt du traitement
- Apnée
- Dépression respiratoire
- Aggravation de l'apnée du sommeil
- Maladie pulmonaire obstructive chronique
- Hypotension
- Augmentation des transaminases
- Augmentation des phosphatases alcalines
- Augmentation de la bilirubine
- Hyponatrémie
- Asthénie
- Hypothermie
- Aggravation de l'insomnie
- Nervosité
- Idée délirante
- Symptômes psychotiques
- Euphorie

- Suggestibilité
- Comportement agressif
- Conduite automatique avec amnésie post-événementielle
- Myalgie
- Paresthésie des extrémités
- Hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique
- Dépersonnalisation
- Déréalisation

➤ **Clorazepate dipotassique** :

- Trouble cognitif
- Trouble de la mémoire
- Amnésie antérograde
- Trouble de l'attention
- Trouble de la parole
- Trouble du comportement
- Modification de la conscience
- Irritabilité
- Agressivité
- Agitation
- Hallucination
- Dépendance physique
- Dépendance psychique
- Syndrome de sevrage
- Syndrome de rebond à l'arrêt du traitement
- Sensation ébrieuse
- Céphalée
- Ataxie
- Confusion
- Baisse de vigilance

- Somnolence
- Insomnie
- Cauchemars
- Tension nerveuse
- Modification de la libido
- Eruption cutanée
- Eruption prurigineuse
- Hypotonie musculaire
- Asthénie
- Chute
- Apnée
- Diplopie
- Réaction d'hypersensibilité
- Anxiété
- Myalgie
- Tension musculaire
- Paresthésie des extrémités
- Hyperréactivité à la lumière, au bruit et au contact physique
- Dépersonnalisation
- Déréalisation
- Convulsions
- Aggravation de l'insomnie
- Nervosité
- Idée délirante
- Symptômes psychotiques
- Désinhibition
- Colère
- Euphorie
- Suggestibilité

- Comportement agressif
- Conduite automatique avec amnésie post-événementielle

➤ **Carbamate** :

- Somnolence diurne
- Etat confusionnel
- Syndrome de sevrage
- Insomnie
- Anxiété
- Anorexie
- Tremblement
- Convulsions
- Désorientation temporo-spatiale
- Nausée
- Vomissement
- Diarrhée
- Céphalée
- Vertige
- Ataxie
- Excitation
- Trouble de l'accommodation
- Urticaire allergique
- Purpura thrombopénique
- Purpura allergique
- Choc anaphylactique
- Bronchospasme
- Anurie
- Thrombopénie
- Douleur abdominal

➤ **Buspirone** :

- Sensation vertigineuse
- Sensation ébrieuse
- Céphalée
- Nausée
- Nervosité
- Moiteur
- Sueurs
- Gastralgie
- Urticaire
- Convulsions
- Syndrome sérotoninergique
- Priapisme

➤ **Hydroxyzine** :

- Somnolence
- Céphalée
- Fatigue
- Sécheresse buccale
- Erythème cutané
- Prurit cutané
- Eruption maculopapuleuse
- Eczéma
- Erythème pigmenté fixe
- Dermatose bulleuse
- Erythème polymorphe
- Urticaire allergique
- Bronchospasme
- Réaction anaphylactoïde
- Confusion
- Excitation

- Hallucinations
- Désorientation
- Convulsions
- Dyskinésie
- Perte de connaissance
- Syncope
- Tremblement
- Vertige
- Insomnie
- Trouble de l'accommodation
- Tachycardie
- Hypotension
- Arythmie ventriculaire
- Allongement de l'intervalle QT
- Torsades de pointes
- Hépatite
- Augmentation des transaminases
- Augmentation de la phosphatase alcaline
- Augmentation de la bilirubine
- Nausée
- Constipation
- Vomissement
- Rétention urinaire
- Malaise
- Pyrexie

Doctissimo médicament Mis à jour le 29/06/2020

➤ **Les antidépresseurs :**

Comme tout médicament, les antidépresseurs peuvent avoir des effets indésirables. Ces effets varient en fonction du type de médicament mais aussi de la sensibilité des patients : somnolence -ou

au contraire excitation, constipation, prise ou perte de poids, sécheresse de la bouche, baisse de tension, baisse de libido, difficultés sexuelles...

Il existe plusieurs sortes d'antidépresseurs et les effets secondaires dépendent de leur nature. Ainsi, **les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)** ont des effets moins gênants que les **inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO)**, les **antidépresseurs tricycliques (ou imipraminiques)** ou les inhibiteurs de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA).

Ecrit par: Louis Asana Mis à jour le 03 octobre 2018 1. BMJ, septembre 2001 ; vol. 323 : p. 1-6 /2. Neurology 2002 ; vol. 58 : p. 130-133/Communiqué de presse de l'Afssaps du 18 janvier 2002/info-depression.fr/Livret "Dépression : en savoir plus pour s'en sortir", INPES, Ministère de la Santé, consulté en octobre 2017.

✓ **Le délai d'action des anxiolytiques :**

D'une manière générale, les benzodiazépines et leurs métabolites ont une durée d'action et une demi-vie longue (de 6 à 12 heures). Le métabolisme des benzodiazépines anxiolytiques est caractérisé par l'existence de nombreux métabolites actifs.

Site : Psychisme.org / **Patrick Juignet, Psychisme, 2012.**

✓ **Surveillance d'un traitement anxiolytique :**

-Surveiller la bonne prise du traitement, La qualité de l'appétit, du sommeil, du discours verbal et non verbal. (Efficacité du traitement).

-Vérifier l'importance de la composante affective dans la relation à autrui, du retrait dans la relation, le niveau d'anxiété.

- Evaluer en début de traitement l'asthénie et la somnolence. L'ajustement posologique permet de diminuer l'anxiété sans atteindre la vigilance.

- Evaluer l'apparition d'une dépendance psychologique ; de plus fortes doses que celles prescrites sont alors consommées par le patient.

- Prévoir pour les personnes âgées des doses plus faibles.

- Evaluer les symptômes caractéristiques d'une intoxication chronique (dysarthrie, vertiges...).

- Surveillance de l'élimination (urines, selles), nausées, céphalées.

- Surveillance des effets atropiniques (bouche sèche, constipation, mydriase).

- Surveillance de l'état cutané.

- Surveillance de l'alimentation (risques d'anorexie).

- Surveillance en cas d'agressivité, de confusion temporo-spatiale, d'amnésie.

- Surveillance musculaire (hypotonie, myalgies, crampes).

- Réalisation des examens complémentaires prescrits (bilan hépatique, lipidique, thyroïdien, NFS, VS, Ionogramme ...).
- Vérifier la motivation et l'implication dans la participation aux activités à visées sociothérapies. (Il n'est pas utile de proposer des activités au patient en début de séjour. Il est certain qu'il ne sera pas réceptif).
- Etre attentif au risque de suicide : Observer les périodes de la journée durant lesquelles le patient se montre plus anxieux (le petit matin et la tombée de la nuit sont des périodes propices au passage à l'acte).
- Veiller à ce que le patient n'accumule pas de comprimés.
- Etre à l'écoute des paroles pouvant présager un passage à l'acte.
- Surveiller le patient à partir du 7ème jour de traitement. C'est à ce moment que survient « la levée des inhibitions » c'est à dire la période à laquelle le traitement commence à produire des effets ; le patient retrouve une certaine énergie physique, mais n'est pas débarrassé de ses idées de suicide.
- L'ensemble des éléments de surveillance suscités doit faire l'objet d'un rapport et de transmissions précises et servir de support à l'évaluation de la prise en charge.

La version HTML du fichier <https://www.infirmiers.com/pdf/anxiolytiques.pdf>

5-5-Dépendance et syndrome de sevrage :

La consommation des anxiolytiques, le plus souvent des BZD expose les patients à un risque de dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt.

La prise prolongée donne une dépendance même lors de l'utilisation des doses thérapeutiques, cette complication pourrait toucher 15 à 30 pour cent des patients soumis à des traitements par des BZD depuis plusieurs mois. Ce risque est encore plus élevé chez les patients alcooliques et toxicomanes du fait d'une dépendance croisée entre alcool, barbiturique, et BZD et d'une potentialisation possible des effets du méthane par les BZD.

En dehors de ces cas, les principaux facteurs de risques paraissent être la dose employée, la durée du traitement et la personnalité du sujets, les patients psychiatrique paraissent plus exposé que ceux recevant des BZD pour des raisons médicales, d'autre part, le risque de dépendance pourrait être plus élevé avec les BZD ayant la demi-vie la plus courte

Le syndrome de sevrage peut inclure : « céphalée, douleurs et faiblesse musculaire, cauchemars, irritabilité, agitation, tremblements, anorexie, nausée, sueurs, diarrhée et plus sévèrement : convulsion, changement d'humeur, dépression, dépersonnalisation, désorientation, hallucination, psychose paranoïde .Ces troubles apparaissent un à cinq jours après l'arrêt du traitement .Ils ont une évolution spontanément régressive mais peuvent persister plusieurs semaines après l'arrêt du traitement.

L'arrêt progressif des BZD ne suffit pas toujours à prévenir l'apparition d'un syndrome de sevrage.

6-Modalité pratique d'emploi d'anxiolytique :

6-1-Indications

L'indication principale est constituée par le traitement symptomatique de l'anxiété afin de favoriser l'adaptation à une situation difficile. Le traitement doit être transitoire.

6-2-Choix d'un médicament

Il est préférable de n'utiliser qu'une molécule. Préférer celle qui à le moins d'effet secondaire et ne provoque pas de dépendance, à efficacité équivalente.

6-3-Avant emploi, éliminer les contre-indications :

Les contre-indications relatives sont :

- Alcoolisme
- Myasthénie
- La grossesse : Bien que l'action tératogène des anxiolytiques soit improbable, il est préférable d'éviter leur utilisation aux cours du premier trimestre de la grossesse.

D'autre part,

- Il convient d'éviter l'emploi au cours de la grossesse et chez la femme qui allaite, car l'exposition du cerveau en formation de l'enfant à ces molécules a des effets inconnus.
- Les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, à cause de la baisse de la vigilance, mais aussi de l'effet myorelaxant.
- Il est nécessaire d'adapter la posologie chez les insuffisants respiratoires, hépatiques ou rénaux, les patients sujets à des apnées du sommeil.

Site : Psychisme.org / **Patrick Juignet, Psychisme, 2012.**

Partie pratique :

Etude statistique :

1. Introduction :

La pratique de l'intérêt des anxiolytiques dans le traitement de l'anxiété considérer leur utilisation est **bénéfique**.quelles sont ces indications ? Et l'efficacité ?

2. Objectifs de l'étude :

2.1 Objectif principal :

L'objectif principal de l'étude réalisée dans le cadre de ce mémoire est mettre en évidence l'intérêt des anxiolytiques et leur utilisation chez les sujets anxieux.

2.2.Objectifs secondaires :

-déterminer les proportions de prescriptions des anxiolytiques chez les sujets anxieux des différents services.

-Déterminer les modalités de prescriptions des anxiolytiques : molécule, posologie

3. Méthodologie de l'étude:

il s'agit d'une étude rétrospective sur dossiers pour évaluer la prescription des anxiolytiques au niveau des services de psychiatrie CHU Frantz fanon Blida. l'objectif de ce travail étant d'obtenir des données descriptives.

4. Déroulement de l'étude :

Une fiche de renseignements pour chaque patient a été établie .Les variables retenues ont été notamment : le sexe, l'âge, Antécédents médicaux personnel (HTA -diabète...), Antécédents familiales, Présence des troubles comportementaux ; les quels ? , le traitement.

. RESULTATS

6-Caractéristiques des patientes :

6.1-Répartition des patients selon le sexe :

Selon les données du **SERVICECHWIITE** du 03/03/2020 on a :

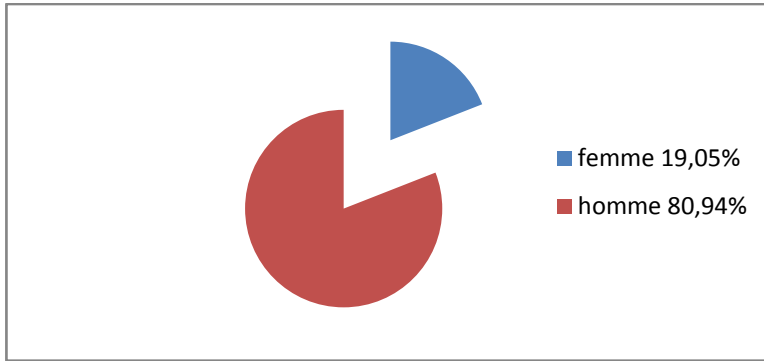


Figure 3.1 : répartition des patients selon le sexe.

➤ et par apport des enfants on a :

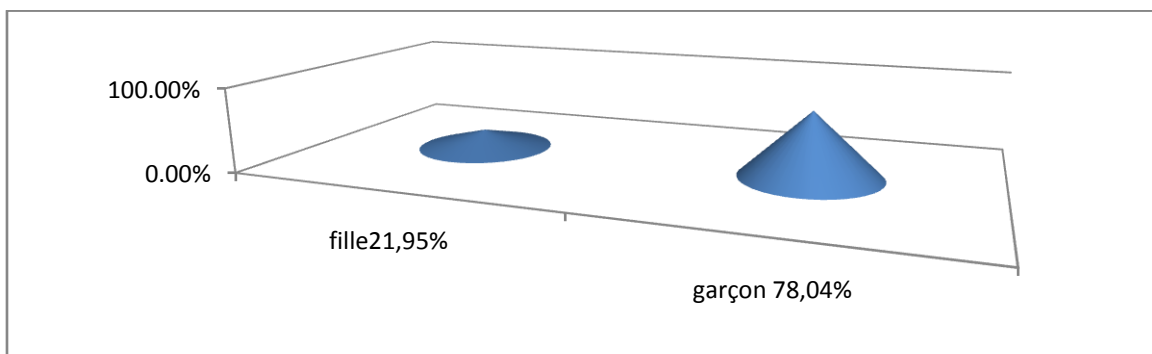


Figure 3.2 : la répartition des enfants selon le sexe.

La répartition des patients au niveau des différents services de psychiatrie de CHU Frantz fanon Blida :

Selon les données du bureau d'entrée de service CHWIITE on a :


La date d'étude c'est :03/03/2020

Blocks	Nbr de lits	services	recp	entrée	sortie	tot	entrée	Sortie	tot
A	60	maizi							
	40	yantren	30				0	0	30

Médecine légale	65	assalah	88	0	1	87			
	40	Ibn el khatib	30	1	0	31			
	48	Ali ben abbes	40	0	0	40			
	30	allami	29						29
	65	fekir	64	0	0	64			
B	90	Abd ennebi	35	0	0	35			
	55	Abou qacem	32				0	0	32
C	60	kaibiche	30	0	0	30			
	131	Ibn badice	53	0	0	53			
		Ibn badice	32				0	0	32
D	35	errazi	35	0	0	35			
	35	Ibn sina	35	2	3	34			
	132	Ben djarar	83	0	0	83			
	60	Ben mahdia	44	0	0	44			
	Toxico	40	homme	17	0	5	12		
femme			6				0	0	6

La totalité des hommes dans les services psychiatriques est : 548 hommes.

Et les femmes avec un nombre de 129 femmes.

 pour le service **IBNIMRAN** des enfants on a 09 filles et 41 garçons.

Commentaire : le sexe masculin est dominant soit pour les adultes et pour les enfants avec un pourcentage de 80.94%homme et 78.04%garçon.

6.2. La répartition des patients selon l'âge :

Selon les informations de quelques services psychiatriques on a les données suivantes :

Services	homme	femme
Ibn badice	27ans au 80ans	47au 80ans
Ibn djazzar	25 au 80ans	/
kaibiche	25 au 80ans	/
Ben mahdia	31 au 84ans	/

Tableau 3.2 :la repartition des patients selon l'âge

6.3. la répartition selon les antécédents médicaux :

Les majorités des patients des différents services ont des antécédents de diabète et d'hypertension :

Quelques exemples :

service ben badice femme: 4 diabétiques ,2 hypertendus,1 avec du tuberculose mais il est guéri

kaibiche : 1 diabétique

ben badice homme : 2 diabétiques et 2 hypertendus

6.4 : la répartition selon le niveau intellectuel :

Services	Niveau intellectuel
Ben badice homme	Moyen
Ben badice femme	1 sagefemme, les autres aphasiques
Ben djazzar	1 paramédical, 1 vétérinaire, les autres tous des aphasiques
kaibiche	2 niveaux primaires ,5 moyen ,3 secondaire, 1 terminal
Ben mahdia	Sans niveau

Tableau 3.3 : la repartition des patients selon le niveau intellectuel

6.5 : la répartition selon le comportement :

Services	Comportement
Ben badice homme	Normal
Ben badice femme	1 agressive, les autres perturbées
Ben djazzar	Agressifs, pas de conscience, schizophréniques
Kaibiche	4 calmes, 2 normaux, 1 agressif, 3 perturbés ,débris comme un bébé
Ben mahdia	Stable sans potentiel de dangerosité

Tableau 3.4 : la repartition selon le comportement

6.6 : nombre de patients qui prennent des anxiolytiques au niveau des différents services :

Services	Nombres
Ben badice homme	1 avec tranxene 5mg
ben badice femme	Pas
Ben djazzar	Pas
Kaibiche	2 : un tranxene 5mg et l'autre tranxene 10 mg
Ben mahdia	1 tranxene 10mg

Tableau 3.5 : nombre de patients qui prennent des anxiolytiques au niveau des différents services :

7. Quelques questions aux pharmaciens des différents officines

I. Pourquoi vous ne donnez pas les anxiolytiques aux toxicomanes ?

La réponse de la pharmacie (t) à la wilaya du Tipaza était comme suite :

Les toxicomanes nous menacent, si on donne a un d'entre eux ils envoient les autres.

La pharmacie (f.f) wilayade Tipaza : non, quels que soit le cas.

Donc c'est un problème de sécurité.

II. S'il Ya une ordonnance conforme est ce que vous la dispensez ?

(t) : Oui, mais ils exigent la connaissance des patients personnellement et ces antécédents.

(f.f) ; oui bien sûr, ils n'exigent pas la connaissance personnelle mais ils vérifient le comportement du patient.

Une condition : il faut que le patient soit assuré au niveau de la wilaya où situer la pharmacie

S'il achète par carte chifa si ce n'est pas le cas il peut les prendre par paiement directe.

III. Les droits des pharmaciens :

- **Avez-vous le droit de dire non aux toxicomanes ?**

(t) : Par sécurité ils disent oui.

(f.f) : oui .le droit ne protège pas le pharmacien.

- **Est-ce qu'il y a vraiment une rupture ?**

(t) : La plus part du temps non mais on est obligés de dire ça.

Généralement on ne travaille pas beaucoup avec les anxiolytiques, on commande la quantité correspondante a notre clients d'habitude pas plus.

(f.f) : non .on a ce type de médicaments mais on travaille avec des exigences.

I. Contexte on peut renouveler l'ordonnance ?

(t) : On n'a pas le droit de renouveler l'ordonnance, seulement le médecin psychiatre a le droit.

(f.f) : la même réponse .les toxicomanes ont l'habitude de scanner les anciennes ordonnances ou qui appartient à d'autres malades .donc on ne donne pas.

Note : les questions étaient au niveau de plusieurs pharmacies du wilaya de Tipaza, j'ai pris ces deux exemples, mais ils ont presque les même réponses.

8 :La distribution des anxiolytiques au niveau de la pharmacie :

On a fait une étude sur les 3 mois : du novembre à janvier

Anxiolytiques	Pharmacie 1 Hadjout	Pharmacie 2 Blida	Pharmacie 3 Tipaza
Bromazépams	40boites (30cps/b)	28 boites (30 cps/b)	12 boites (30cps/b)
Prazepam	24 boites (40cps/b)	14 boites (40cps/b)	06 boites (40cps /b)
Clorazepate di potassique	09 boites (30cps/b)	08 boites (30cps/b)	05 boites (30cps/b)

Du juin à aout :

Anxiolytiques	Pharmacie 1	Pharmacie 2	Pharmacie 3
Bromazépams	32 boites (30cps/b)	50 boites (30cps/b)	3 boites (30cps/b)
prazepam	21 boites (40cps /b)	24 boites (40cps /b)	3 boites (40cps /b)
Clorazepate di potassique	11 boites (30cps/b)	22 boites (30cps/b)	0 boites (30cps/b)

- Tableau 3.6 : la distribution des anxiolytiques au niveau de la pharmacie.

- **Commentaire :** pour les pharmacies au niveau du Blida et Hadjout ;on a une augmentation dans la distribution desanxiolytiques car les médecins ont prescrits une quantité suffisante pour une longue durée pour que le malade ne revient pas a chaque fois pour renouveler l'ordonnance .
- Pour la pharmacie du Tipaza on a par contre une diminution de distribution des anxiolytiques par ce que les médecins psychiatre prives sont fermes .

9 :La répartition des anxiolytiques selon les différents services de la psychiatrie :

On a réalisé une étude sur 03 mois ; du 30_10_2019 jusqu' à 04_02_2020 au niveau de la pharmacie de la psychiatrie sur les anxiolytiques les plus utilisés au niveau des différents services du chu Frantz fanon Blida, les résultats c étaient comme suites :

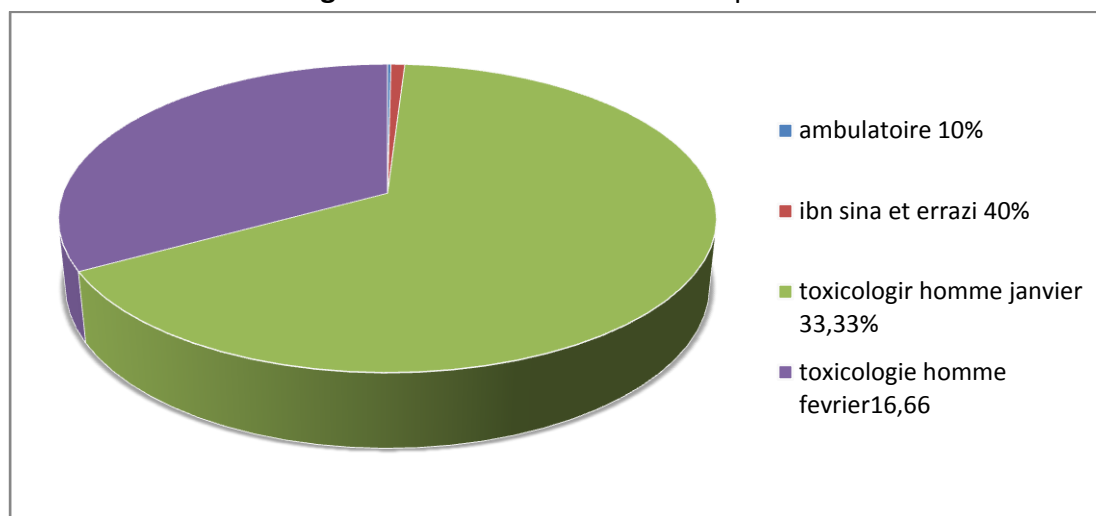
Les résultats sont exprimés par des moyennes.

I. Hydroxyzine Cp 100mg :

Du 30_10_2019 au 04_02_2020.

Ils avaient un don de la part de PCH avec 300 comprimés ce qui correspondant à 100%.

- La livraison et la distribution en **ambulatoire** : 30 comprimés qui correspondant à une moyenne de 10%.
- Le service d **ibn sina** et **errazi** : 120 cps donc la moyenne c'est 40%.
- Service **toxicologiehomme** mois de janvier : 100 cps avec moyenne de 33.33%.
- Service **toxicologiehomme** mois de février : 50cps c'est à dire 16.66%.



Figure(3.3) : la consommation de l hydroxyzine dans les différents services de psychiatrie

Commentaire : dans notre étude ,40%des anxiolytiques type hydroxyzine soit 120cps ont été distribués au service ibn sina et errazi.

E.H.S DE PSYCHIATRIQUE
23090101 / E.H.S DE PSYCHIATRIE
WILAYA DE BLIDA

Fiche de Stock (Dci)
HYDROXYSTINE 100 (16154)
(COMP: 100MG CP)

Stock Securite : 720 Prix Reference : 0.00 €
Stock Minimum : 1200 Stock Initial : 0
Point de Commande : 2400 Stock Actuel : 0

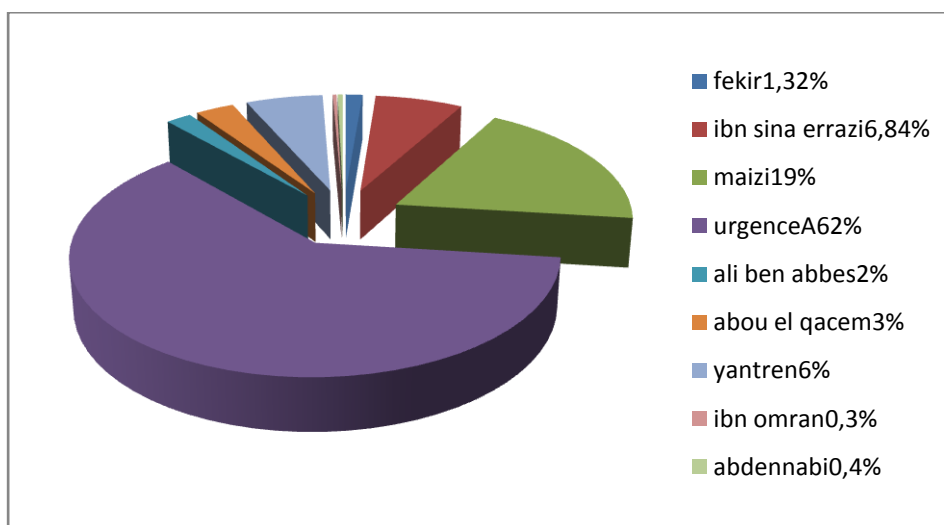
DATE	PRODUIT	DESIGNATION PRODUIT	ENTRÉE	SORTIES	STOCK	OBSERVATION
30/10/19	161540352	CHOXIZINE 100	300		300	Reception PCH
02/01/20	161540352	CHOXIZINE 100		30	270	Livraison DISTRIBUCION/AM/TOIR
05/01/20	161540352	CHOXIZINE 100		120	150	Livraison IBS HHAZ BBAZI
11/01/20	161540352	CHOXIZINE 100		100	50	Livraison TOXICOLOGIE HOMME
04/02/20	161540352	CHOXIZINE 100		50	0	Livraison TOXICOLOGIE HOMME

II. Diazépam (sol inj 10mg) :

L'étude c'était à partir de 09_06_2019 jusqu'à 06_11_2019, maintenant il est en rupture.

La répartition était comme suite :

- ❖ Service **fekir** : 10 amp soit : 1.32%.
- ❖ Service **ibnsina et errazi** : 52 amp, soit 7%.
- ❖ Service **maizi** : 142 amp, soit 19%.
- ❖ L'urgence **A** : 470 amp, soit une moyenne de 62%.
- ❖ Service **yantren** : 45 amp, soit 6%.
- ❖ Service **ibnomran** : 2amp soit 0.3%.
- ❖ Service **abdennabi** : 3 amp soit 0.4%.



Figure(3.4) : la répartition de diazépam injectable dans les différents services de psychiatrie

Commentaire : dans cette étude on voit que le service des urgences A a bénéficié de la plus grande partie de diazépam injectable avec une proportion de 62%.

III. Hydroxyzine cp 25mg :

Du 06_10_2019 au 23_02_202 Représenté par **Atarax**.

- ✓ Service **ibnsina /errazi** : 200cps avec une moyenne de 11.11%.
- ✓ Service **toxicologiefemme** : 660cps avec moyenne : 36.66%.
- ✓ Service **toxicologiehomme** : 900cps, soit 50%.
- ✓ Livraison et distribution en **ambulatoire** : 40cps soit 2.22%.

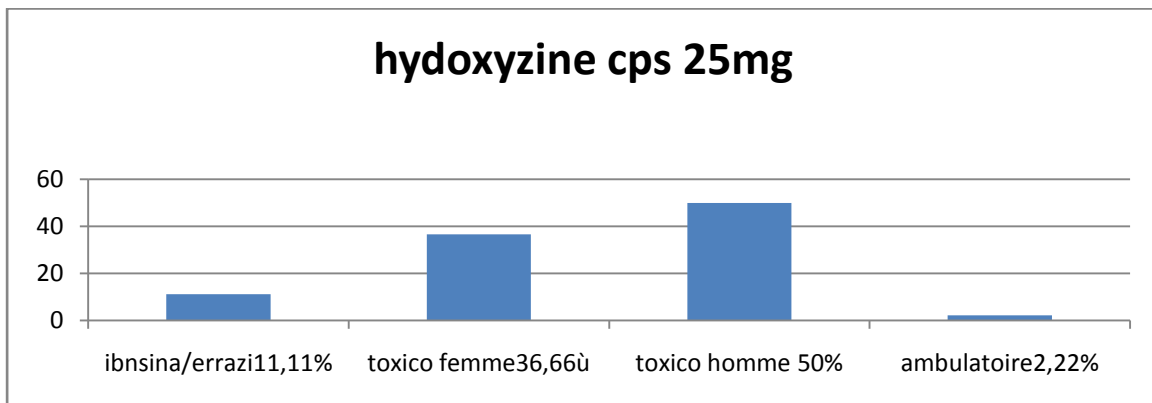


Figure (3.5) : la répartition de l'ATARAX CPS 25 mg dans les services de psychiatrie

Commentaire : on note que 50% d'Atarax a été distribués au service de toxicologie femme.

F.I.C.S DE PSYCHIATRIQUE
WILAYA DE BOUDIA

FICHE DE STOCK (DGI)
HYDROXYZINE (CP 25 MG)

Stock Maximal : 6870 Prix Reference : 8,35
 Stock Minimum : 1188 Stock Actuel : 1280
 Point de Commande : 2268

DATE	QUANTITE	DISTRIBUTION	STOCK
08/10/19	100	TOXICOLOGIE HOMME	6770
09/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	6670
10/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	6570
11/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	6470
12/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	6370
13/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	6270
14/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	6170
15/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	6070
16/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	5970
17/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	5870
18/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	5770
19/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	5670
20/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	5570
21/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	5470
22/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	5370
23/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	5270
24/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	5170
25/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	5070
26/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	4970
27/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	4870
28/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	4770
29/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	4670
30/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	4570
31/10/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	4470
01/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	4370
02/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	4270
03/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	4170
04/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	4070
05/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	3970
06/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	3870
07/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	3770
08/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	3670
09/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	3570
10/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	3470
11/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	3370
12/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	3270
13/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	3170
14/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	3070
15/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	2970
16/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	2870
17/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	2770
18/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	2670
19/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	2570
20/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	2470
21/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	2370
22/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	2270
23/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	2170
24/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	2070
25/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	1970
26/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	1870
27/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	1770
28/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	1670
29/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	1570
30/11/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	1470
01/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	1370
02/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	1270
03/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	1170
04/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	1070
05/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	970
06/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	870
07/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	770
08/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	670
09/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	570
10/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	470
11/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	370
12/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	270
13/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	170
14/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	70
15/12/19	100	TOXICOLOGIE FEMME	0

IV. Clorazepate di potassique gles 10mg (tranxene) :

L'étude c'était du 02_10_2019 à 17_02_2020.

- Service **toxicohomme** : 4755 gles soit 42.4%.
- Service **asselah** : 1110gles soit 10%.
- **Abdennabi** : 420 gles soit 4%.
- Service **femme** 1104 gles soit 9.8%.
- Service **ibnsina/errazi** : 985 gles soit 9%.
- Service **allami** : 1260 gles soit 11.22%.
- Ibn el **khatib** : 630 gles soit 5.6%.
- Ben **Mahdia** : 120 gles soit 1.1%.
- **Ambulatoire** : 180 gles soit 1.6%.
- **AlibenAbbes** : 450gles soit 4%.
- **Fekir** : 210 gles soit 1.9%.

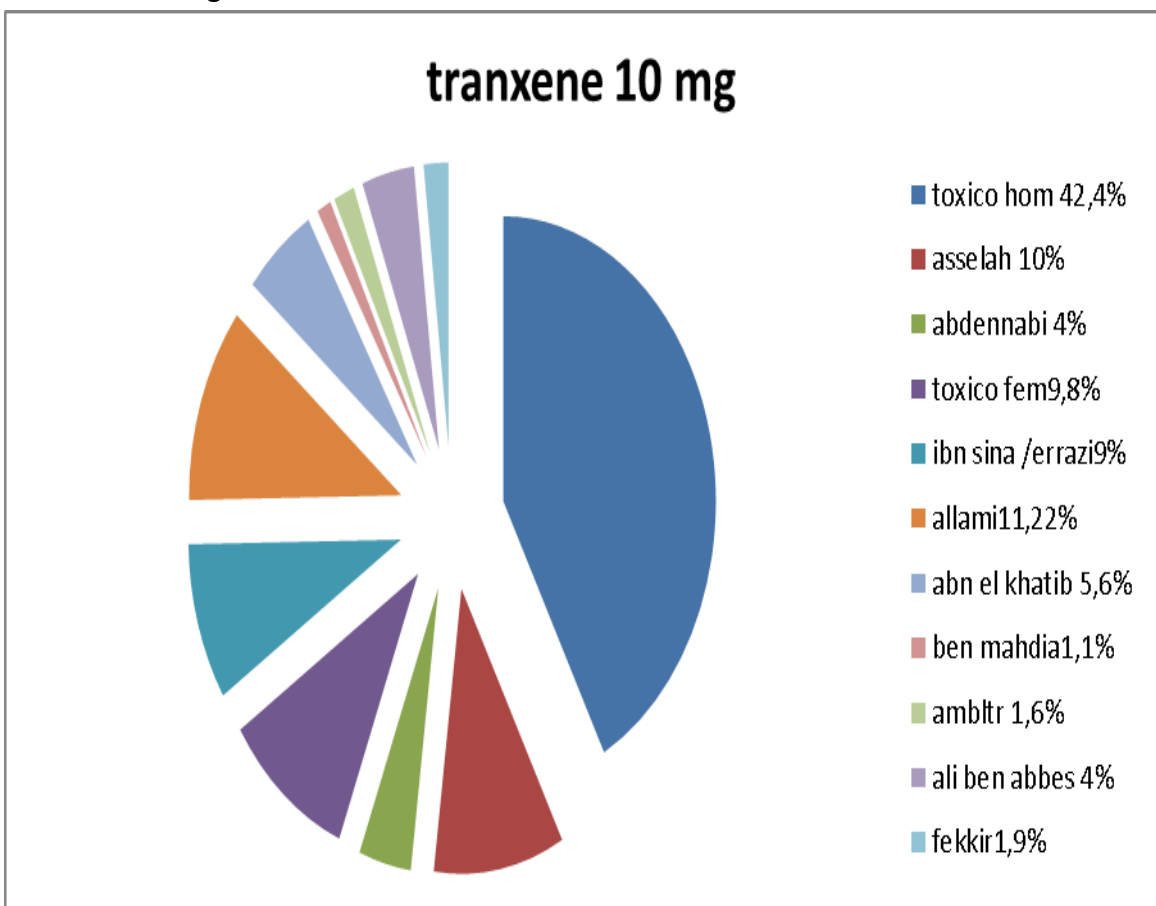


Figure (4) : répartition du tranxene dans les services de psychiatrie

Commentaire : 42.4% de tranxene a été livrées au service de toxicologie homme.

E.H.S DE PSYCHIATRIQUE
3000101 / E.H.S DE PSYCHIATRIE
WILAYA DE BLIDA

FICHE DE STOCK (DEL)
CLORAZEPATE DIPOTASSIQUE (16024)
(GLES. 10 MG)

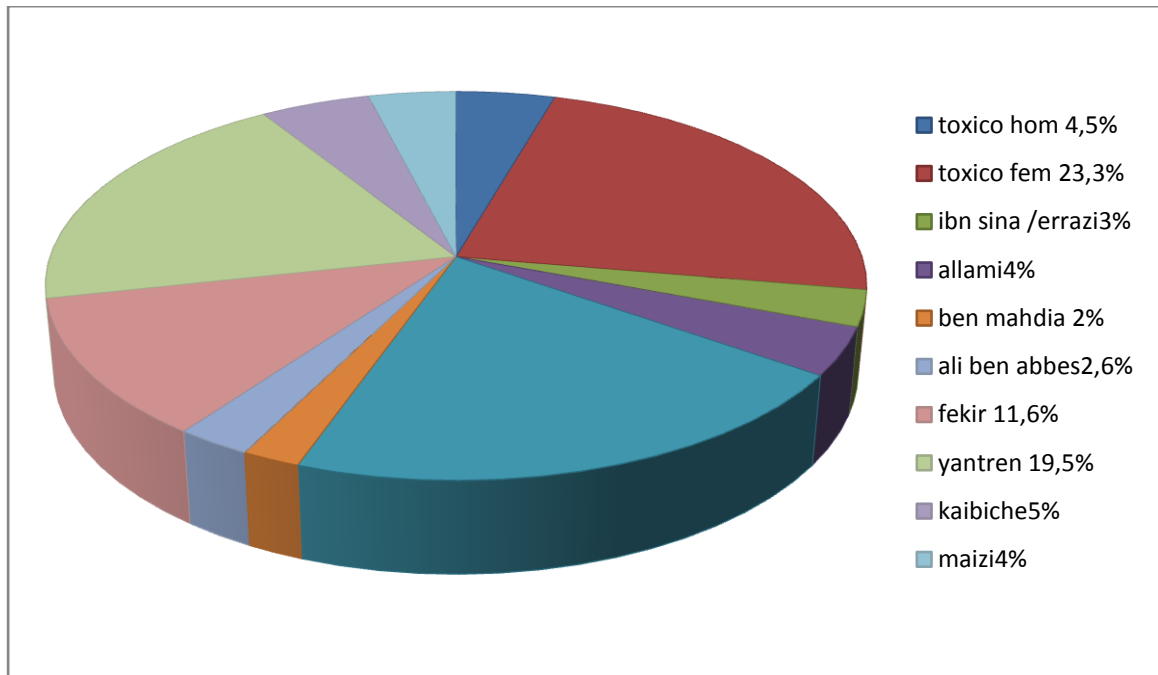
Stock Sécurité : 20184 Prix Reference : 6,566
Stock Minimum : 33680 Stock Initial : 6509
Point de Commande : 67280 Stock Actuel : 9763

DATE	PRODUIT	DESIGNATION PRODUIT	ENTREE	SORTIE	STOCK	OBSERVATION
02/10/19	1602403398	TRANKENE	800		6309	Livraison TOXICOLOGIE HOMME
06/10/19	1602403398	TRANKENE	49		6260	Livraison ASSELAN
07/10/19	1602403398	TRANKENE	101		6159	Livraison ASSELAN
	1602403398	TRANKENE	60		6099	Livraison ARJOUNE
	1602403398	TRANKENE	19		6158	Reception ARJOUNE
	1602403398	TRANKENE	44		6180	Livraison TOXICOLOGIE FEMME
	1602403398	TRANKENE	19		6088	Livraison IEM SINA/ERRAZI
	1602403398	TRANKENE			6098	Reception IEM SINA/ERRAZI
	1602403398	TRANKENE	28		6070	Livraison ALLAMI
	1602403398	TRANKENE	66		6010	Livraison ALLAMI
	1602403398	TRANKENE	10		6090	Livraison ALLAMI
	1602403398	TRANKENE	234		5766	Livraison ALLAMI
	1602403398	TRANKENE	2100		7866	Reception PCB
13/10/19	1602403398	TRANKENE	130		3166	Livraison IEM EL KHATIB
14/10/19	1602403398	TRANKENE	30		7628	Livraison TOXICOLOGIE FEMME
16/10/19	1602403398	TRANKENE	30		7658	Livraison BEN MAHDIA
17/10/19	1602403398	TRANKENE	193		7401	Livraison IEM ZINA/ERRAZI
22/10/19	1602403398	TRANKENE	300		7011	Livraison TOXICOLOGIE HOMME
23/10/19	1602403398	TRANKENE	63		6948	Livraison TOXICOLOGIE HOMME
24/10/19	1602403398	TRANKENE	60		6888	Livraison TOXICOLOGIE HOMME
27/10/19	1602403398	TRANKENE	42		6846	Livraison TOXICOLOGIE FEMME
	1602403398	TRANKENE	30		6758	Livraison ALI BEN ABDES
30/10/19	1602403398	TRANKENE	80		6698	Livraison IEM EL KHATIB
	1602403398	TRANKENE	60		6638	Livraison DISTRIBUTION/AM/TOIR
	1602403398	TRANKENE	40		6578	Reception DISTRIBUTION/AM/TOIR
03/11/19	1602403398	TRANKENE	300		6278	Livraison IEM SINA/ERRAZI
04/11/19	1602403398	TRANKENE	23		6011	Livraison TOXICOLOGIE FEMME
05/11/19	1602403398	TRANKENE	40		5961	Livraison TOXICOLOGIE FEMME
10/11/19	1602403398	TRANKENE	133		5828	Livraison TOXICOLOGIE HOMME
12/11/19	1602403398	TRANKENE	60		5766	Livraison TOXICOLOGIE HOMME
	1602403398	TRANKENE	60		5706	Livraison TOXICOLOGIE HOMME
	1602403398	TRANKENE	405		11361	Reception PCB
13/11/19	1602403398	TRANKENE	84		11339	Livraison TOXICOLOGIE FEMME
	1602403398	TRANKENE	210		11023	Livraison ARJOUNE
17/11/19	1602403398	TRANKENE	216		10751	Livraison ALLAMI
18/11/19	1602403398	TRANKENE	30		10723	Livraison BEN MAHDIA
20/11/19	1602403398	TRANKENE	90		10631	Livraison IEM EL KHATIB
23/11/19	1602403398	TRANKENE	135		10500	Livraison IEM SINA/ERRAZI

V. Clorazepate di potassique : gles 5mg :

Du 09_10_2019 au 23_02_2020.

- Service **toxicologiehomme** : 135gles soit 4.5%.
- Service **toxicologiefemme** : 705 gles soit 23.3%.
- Service **Ibnsina /errazi** : 90 gles soit 3%.
- Service **Allami** : 120gles soit 4%.
- Service **Ibnelkhatib** : 630gles soit 20.8%.
- Service **BenMahdia** : 60 gles soit 2%.
- Service **AlibenAbbes** : 78gles soit 2.6%.
- Service **Fekir** : 350gles soit 11.6%.
- Service **Yantren** : 590gles soit 19.5%.
- Service **Kaibiche** : 150gles soit 5%.
- Service **Maizi** : 120gles soit 4%.



Figure(5) : distribution de tranxene 5mg dans les services de psychiatrie de chu Frantz fanon Blida.

Commentaire : le service de la toxicologie femme a pris le plus grand pourcentage avec 23.3%.

Conclusion : Dans cette étude on a constaté que les molécules les plus utilisées dans les services psychiatriques sont : *tranxene gles 5 et 10mg, Atarax cps 25 et 100mg,et diazépam injectable qui est en rupture maintenant*

❖ **10 : Les anxiolytiques utilisés aux niveaux des services de psychiatrie**
Franz fanon Blida :

-Diazepam injectable :



photo 3.1 :diazepam inj

-clorazepate dipotassique (tranxene) : le + utilisé



Photo 3.2 : tranxene

-Hydroxyzine dichlorhydrate :



Photo3.3 : croxizine

-Lorazepam :



photo3.4 : orzepam

❖ **La prise des médicaments :**

Au niveau de Franz fanon : photo 3.5



La nouvelle méthode : photo3.6



Conclusion :

-Les BZD sont largement utilisées pour des propriétés anxiolytiques, hypnotiques en ville et anti-convulsivantes, myorelaxantes à l'hôpital.

-elles sont sur prescrites pour des durées de traitement souvent trop longues et inadaptés cette surconsommation induit des phénomènes de dépendance et sevrage très importants.

-Par mesure de prudence, l'utilisation desBZDs est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

-En cas de prescription de BZD à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

-En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement parBZD, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

-Les benzodiazépines augmentent les effets des autres dépresseurs du système nerveux central, y compris l'alcool.