

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE DE BLIDA 1
FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE



Thèse d'exercice de fin d'études
Présentée en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Intitulé :

Evaluation bénéfiques/risques éventuels de l'association antidépresseur et anxiolytique

Session : juillet 2020

Présentée par :

Mlle Alioua Amira

Mlle Djellout Dounia

Mlle Mahammedi Yasmine Nour

Jury d'évaluation :

Président: Pr Bouguermouh, maître de conférences classe A, chef de service C, EHS Frantz Fanon Blida

Examinatrice 01 : Dr N.DJili , maître assistante, service De EHS Frantz Fanon Blida

Examinatrice 02 : Dr S.Benbachir , assistante chef, service C EHS Frantz Fanon Blida

Promotrice : Pr L.Namane , maître de conférences classe A, service C EHS Frantz Fanon Blida

Année universitaire 2019 – 2020

Remerciement et gratitude.

Nous voilà eu termes de nos six années d'études universitaires entamées avec sérieux et abnégation et surtout les efforts consenties aussi bien par nos professeurs que par nos parents respectifs. Ceux-ci ont été couronnés par des succès

A cette belle occasion nous tenons à exprimer notre vive joie et notre immense plaisir une fois de plus pour remercier vivement et d'une façon particulière nos chers professeurs et nos parents respectifs et surtout notre promotrice Professeur Leïla Namane.

Il y a aussi à remercier l'ensemble du personnels et l'encadrement de l'université Saad Dahleb Blida, et à leur tête notre cher et honorable Recteur.

Comme nous souhaitons de tous nos cœurs beaucoup de courage et de réussite à l'ensemble des étudiants et à leur tête l'ensemble des professeurs de notre belle université.

Que dieu vous protège nos chers compatriotes



Dédicaces

Amira

En tout premier lieu, je remercie mon Dieu Allah, tout puissant, de m'avoir donné la force pour survivre, et pour dépasser toutes les difficultés.

Je dédie ce modeste travail ...

À mes chers parents qui ont consacré leur existence pour bâtir la mienne , pour leur soutien , patience et soucis de tendresse et d'affection pour tous ce qu'ils ont fait pour que je puisse arriver à ce stade

A mon cher père : Abderrahmane

L'épaule solide, l'œil attentif compréhensif et la personne la plus digne de mon estime de mon respect et de mon profond amour

A ma chère mère : Malika

Tu es ce que j'ai de plus cher, pour ton aide, ton affection, et tes sacrifices

Je te dédie ce travail en témoignage de tout l'amour que je te porte.

Aucun dédicace ne saurai exprimer mes sentiments que dieu vous préserve et vous procure santé et longue vie Si je suis là aujourd'hui, c'est grâce à vous.

Je vous porte haut dans mon cœur.

A mes chères sœurs : Kaoutar , Anfel , Ibtihel et mes chers frères : Amir et Housseem je vous remercie pour tous votre soutiens et votre accompagnement , je vous souhaite une vie pleine de joie de bonheur et de réussite.

A mon binôme avec qui j'ai partagé cette année de travail et avec qui j'ai vécu d'inoubliables expériences: Yasmine et Dounia

A mes grand- parents

A toutes mes tantes surtout mes chères : Sabiha , Messouda , Hamida ,Nadia , Alima , Karima

A tous mes oncles surtout : mon cher oncle AbdelHamid

A mes chères cousines : Ikram, Ilham, Aya et Imene

A mes plus chères amies : Affef et Islah et Besma

Merci pour le soutien, la bonne humeur, et vos encouragements pour moi.

Aux âmes de ma grand-mère Cherifa, ma cousine Kenza, mon oncle Houcine et de ma tante Ouarda

Yasmine

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance, c'est tout simplement que : Je dédie cet évènement marquant de ma vie:

A Ma très chère Mère Fadhila :

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans ;
A une personne qui m'a tout donné sans compter .
Aucun hommage ne saurait transmettre à sa juste valeur, l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.
Sans toi, je ne suis rien, mais grâce à toi je deviens pharmacienne.
Tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.
Puisse Dieu tout puissant te protéger du mal ,te procurer longue vie sante et bonheur .
Je t'aime maman .

A Mon très cher Père Said :

De tous les pères ,tu as été le meilleur ,tu as su m'entourer d'attention m'apprendre le sens du travail et de la responsabilité.
Merci d'avoir été toujours là pour moi, un grand soutien tout au long de mes études .
Que dieu te préserve des malheurs de vie afin que tu demeures le flambeau illuminant mon chemin .

A mes chères sœurs : Hanine ; les jumelles Chems et Dhoha
je vous remercie , pour votre support et vos encouragements ,et je vous dédie ce travail pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a partagé ensemble
je vous aime très fort .

A mon beau-frère Waheb qui m'a toujours soutenu et encouragé

A mon adorable nièce Lyne qui a comblé notre vie de joie
j'espère que ma thèse sera pour toi source de fierté
Que Dieu te garde et protège.

A mes cousines que j'adore : Aya , Bouchra et Hibah .

Aux âmes de mes grands-parents ; ma tante Amina ;mes oncles :Ali , El hadj et Larbi qui j'ai toujours souhaiter partagé avec eux ma joie de réussite .

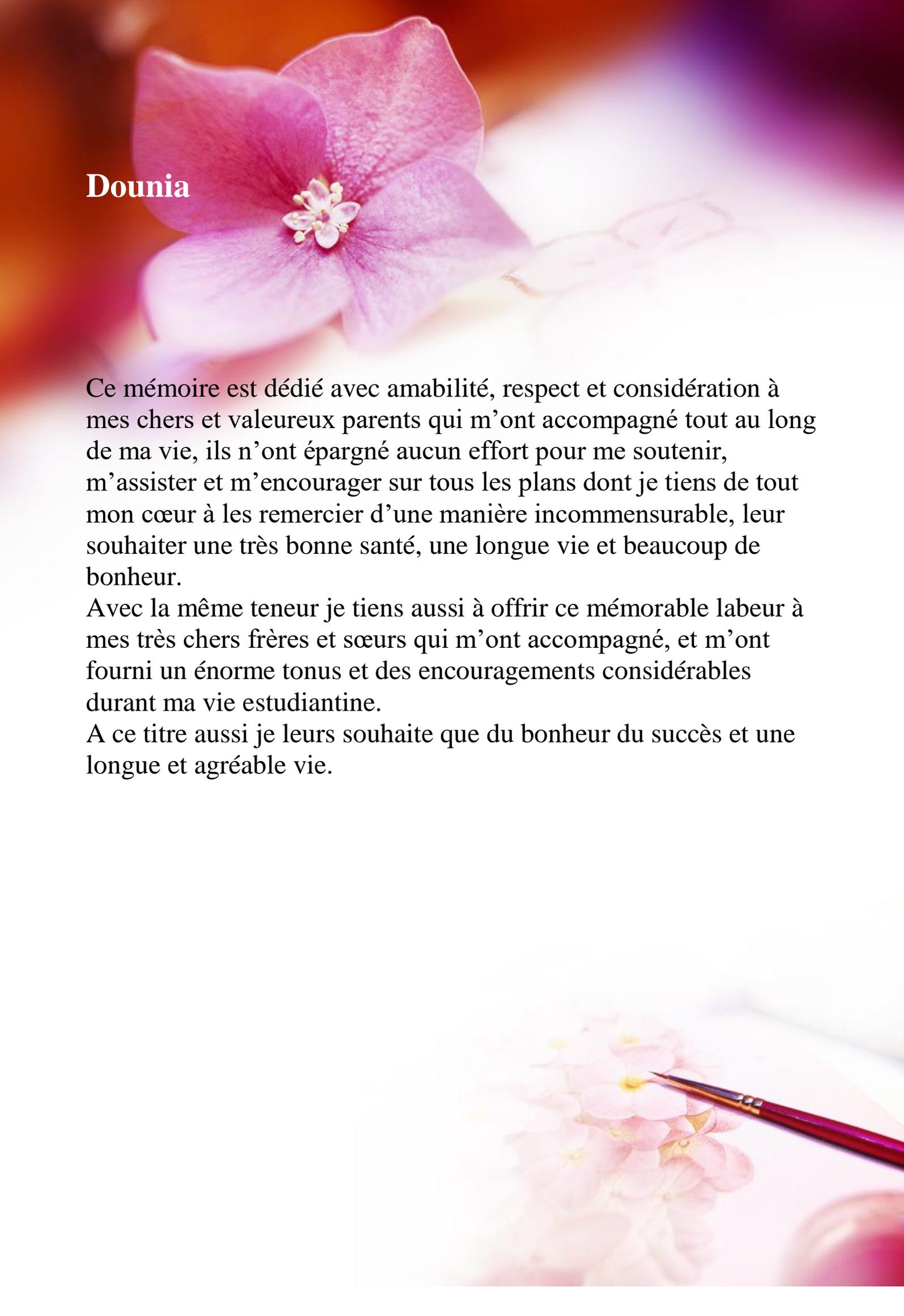
A mes meilleures amies : Amel ,Wissem ,Amira , Dounia ;Asma ,Besma .

A madame Leila : notre agréable promotrice, pour nous avoir guidé tout au long de la période de recherche et d'élaboration.

Cette humble dédicace ne saurait exprimer mon grand respect et ma profonde estime : A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.

A tous ceux qui me sens chers et que j'ai omis de citer.

Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fruit de votre soutien infallible, Merci d'être toujours là pour moi.



Dounia

Ce mémoire est dédié avec amabilité, respect et considération à mes chers et valeureux parents qui m'ont accompagné tout au long de ma vie, ils n'ont épargné aucun effort pour me soutenir, m'assister et m'encourager sur tous les plans dont je tiens de tout mon cœur à les remercier d'une manière incommensurable, leur souhaiter une très bonne santé, une longue vie et beaucoup de bonheur.

Avec la même teneur je tiens aussi à offrir ce mémorable labeur à mes très chers frères et sœurs qui m'ont accompagné, et m'ont fourni un énorme tonus et des encouragements considérables durant ma vie estudiantine.

A ce titre aussi je leurs souhaite que du bonheur du succès et une longue et agréable vie.

Sommaires

Introduction **1**

I.Chapitre 01 : les antidépresseurs **3**

1. Définition	4
2. Historique et découverte	6
3. Classification	7
a. Les antidépresseurs tricycliques	7
b. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase	7
c. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine	8
d. Les IRSNA	8
e. Les autres antidépresseurs	8
4. La pharmacocinétique des antidépresseurs	8
a. Antidépresseurs imipraminiques	8
b. Antidépresseurs ISRS	9
c. Antidépresseurs IRSNA	9
d. Antidépresseurs IMAO	10
e. Agomélatine	10
5. Mécanisme d'action	11
6. Les propriétés pharmacologiques	2
7. Modalité de prescription	16
a. Mise en place du traitement médicamenteux	16
b. Critères de choix d'un antidépresseur	17
c. Règles spécifiques d'administration :	18
d. Adaptation posologique	18
e. Durée et maintien du traitement	19
f. Arrêt du traitement	19

II.Chapitre 02 : Les anxiolytiques **22**

1. Définition	22
2. Histoire	23
3. Les différentes classes	24
a. Les Benzodiazépines	24
b. La buspirone :	30
c. Antihistaminiques : hydroxyzine	30
d. Prégabaline :	31
e. Antipsychotiques :	31
f. Bétabloquant :	31
g. Antidépresseurs :	31
h. Autres anxiolytiques	31
4. Critères de choix thérapeutique	32
a. Selon le type d'anxiété	32
b. Selon le terrain	40

5. PREVENTION DE L IATROGENIE :	45
a. Benzodiazépine	45
b. HYDROXYZINE	50
c. Buspirone :	52
6. Optimisation thérapeutique	54
a. Optimisation posologique	54
b. Optimisation de l'administration	54
7. Surveillance du traitement:	55
8. Arrêt du traitement:	55

III. Chapitre 03 : Evaluation bénéfiques/risques éventuels de l'association antidépresseur et anxiolytique **58**

1. Introduction	58
2. Arguments	58
a. Réponse Clinique	58
b. Interactions Pharmacologiques entre Antidépresseurs et Benzodiazépines	59
c. Effets Indésirables	63
3. Implications Cliniques d'une association entre antidépresseurs et benzodiazépines	65
a. Les bénéfices éventuels de l'association Antidépresseurs et Benzodiazépines	65
b. Les risques de l'association antidépresseurs et anxiolytiques	71
4. Fréquence de l'association antidépresseur et benzodiazépines	74
5. Recommandations	76
a. Épisode Dépressif Caractérisé	76
b. Troubles Anxieux	77

IV.Chapitre 04 : le rôle du pharmacien **82**

1. Place du pharmacien dans la société	82
2. Communication pharmacien-patient	82
a. Définition d'un entretien pharmaceutique	82
b. Objectifs de l'entretien pharmaceutique	83
3. Mise en place d'un entretien pharmaceutique chez un patient présentant un trouble dépressif ou anxieux :	84
a. Accueil du patient	84
b. Historique médicamenteux	84
c. Evaluation de la motivation du patient à prendre son Traitement	84
d. Evaluation des obstacles au traitement	85
4. Explications des conduites à tenir en cas d'apparition d'effets indésirables	86
a. Les antidépresseurs	86
b. Les anxiolytiques	89
5. PLACE DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI DE L'OBSERVANCE DES PATIENTS	90
6. Prévention les risques d'automédication	92
7. Education thérapeutique	93
a. Définition	93

- b. Objectifs _____ 94
- c. Position du pharmacien et place des entretiens pharmaceutiques dans l'éducation thérapeutique _____ 94

Conclusion

96

Listes des figures

FIGURE 1: . SYNAPSE SEROTONINERGIQUE. 5-HT 5-HYDROXYTRYPTAMINE (SEROTONINE); MAO MONOAMINE OXYDASE; 5-HIAA ACIDE 5-HYDROXY-INDOL-ACETIQUE ; SERT TRANSPORTEUR DE LA SEROTONINE.(16.....	13
FIGURE 2: SYNAPSE NORADRENERGIQUE. NA NORADRENALINE ; MAO MONOAMINE OXYDASE; COMT CATECHOL-O-METHYLTRANSFERASE; HVA ACIDE HOMOVANILLIQUE ; NAT TRANSPORTEUR DE LA NORADRENALINE.	13
FIGURE 3:STRUCTURE COMMUNE AUX BENZODIAZEPINES	25
FIGURE 4:SYNAPSE GABAERGIQUE ET ACTION DES BENZODIAZEPINES.	26
FIGURE 5: MECANISME DES PRINCIPALES BZD	28
FIGURE 6:: ARBRE DECISIONNEL UTILISABLE CHEZ LES PERSONNES SOUFFRANT DE TROUBLES ANXIEUX GENERALISES....	35
FIGURE 7: ARRET DES BENZODIAZEPINES ET MEDICAMENTS APPARENTES	56

Liste des tableaux

TABLEAU 1: LES PRINCIPAUX PARAMETRES PHARMACOCINETIQUES DES ANTIDEPRESSEURS.....	11
TABLEAU 2:LES EFFETS DE L'ENTREE DES IONS (Cl-) PAR LES BZD	26
TABLEAU 3:LES BENZODIAZEPINES ANXIOLYTIQUE	29
TABLEAU 4:LES BENZODIAZEPINES HYPNOTIQUES.....	29
TABLEAU 5:LES BENZODIAZEPINES ANTIEPILEPTIQUES.....	29
TABLEAU 6:LES BENZODIAZEPINES UTILISEES EN ANESTHESIE	30
TABLEAU 7:LES AVANTAGES ET LES INCONVENIENTS DES ANXIOLYTIQUES SONT PRESENTES	32
TABLEAU 8:ADAPTATION DE LA DOSE DE PREGABALINE SELON LA FONCTION RENALE	42
TABLEAU 9:LES PRINCIPALES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES DE L'HYDROXYZINE	51

LISTE DES ABBREVIATIONS :

ADP : Antidépresseurs

ADT : Antidépresseurs Tricyclique

Afssaps : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

AMM : *Autorisation de mise sur le marché*

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANSM : *Agence nationale de sécurité du médicament*

APA : L'Association Américaine de Psychiatrie

BZD : Benzodiazépines

CI : Contre-indication

CIM : Classification Internationale des Maladies

COMT : catéchol-O-méthyltransférase

CYP450 : Cytochromes P450

DSM : Diagnostic and Statistcal Manual of Mental Disorders

EDC : épisodes dépressifs majeurs.

EI : Effet Indésirable

ESPT : Etat de stress post traumatique

ETP : Education Thérapeutique de patient

HAS : Haute autorité de santé

5-HT : 5-hydrotryptamine ; La sérotonine,

IMAO : Inhibiteur de la monoamine oxydase

IRSNA : Inhibiteur de la recapture de sérotonine et noradrénaline

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine

MADRS-S : Montgomery Asberg Depression Rating Scale Self-assessment

MAO : monoamine oxydase

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

NNT : Number Needed to Treat

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

TA : Troubles anxieux

TAG : Trouble anxieux generalise

TCC : Thérapie comportementale et cognitive

TCM : Trouble cognitif caractérisé

TD : Troubles dépressifs

TDC : Trouble dépressif caractérisé =majeur

TOC : Trouble obsessionnel compulsif

TP :Trouble de panique

RMO : références médicales opposables

Introduction

Les troubles mentaux regroupent un vaste ensemble de problèmes dont les symptômes diffèrent. La dépression et les troubles anxieux font partie des troubles psychiatriques les plus fréquents. La résolution de ces pathologies passe par une prise en charge à la fois psychologique et médicamenteuse avec l'emploi de psychotropes dont on mentionne les antidépresseurs et les anxiolytiques, ils permettent aux personnes atteintes de reprendre le contrôle sur leur vie et leurs activités quotidiennes.

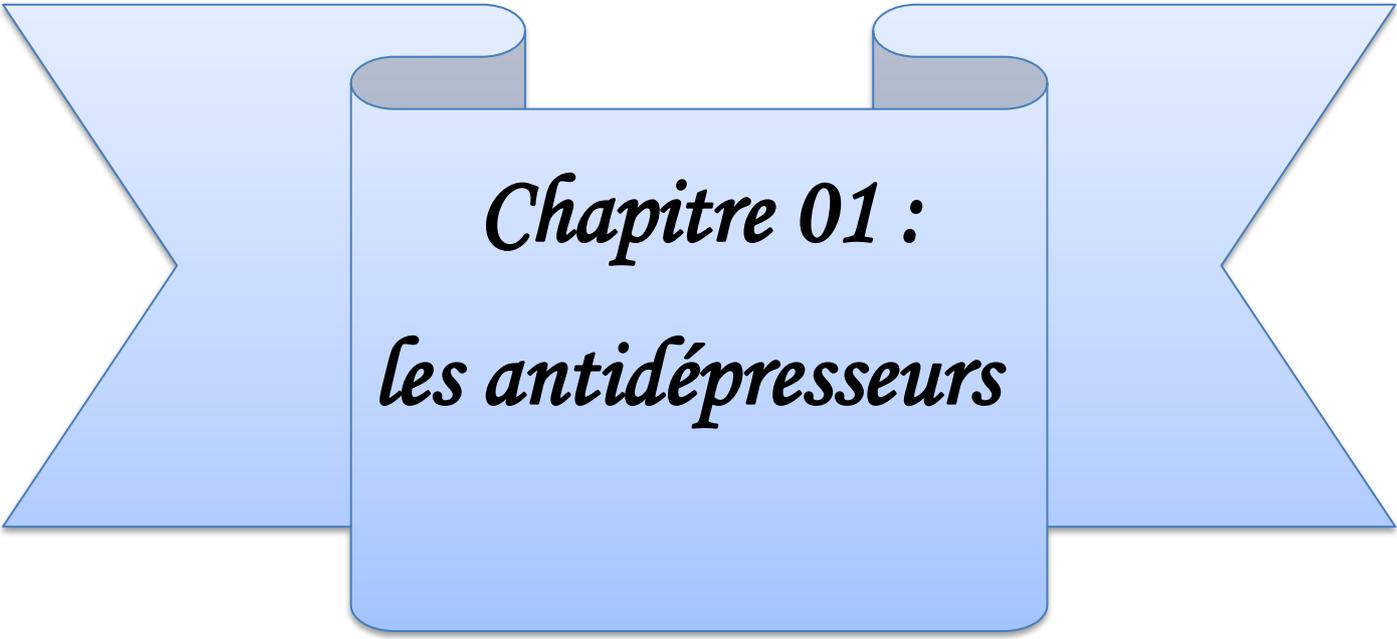
En pratique clinique courante, les anxiolytiques sont souvent co-prescrits avec les antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et anxieux cependant, les conséquences de cette association ne sont pas toujours évaluées tant au niveau de ses éventuels effets indésirables, du risque de dépendance, de sa tolérance, de son efficacité et de son impact sur l'utilisation de l'antidépresseur. De plus la durée de prescription des anxiolytiques est souvent plus longue que celle préconisée par les recommandations, ce qui expose le patient à des risques à long terme.

En favorisant l'observance, en vérifiant les interactions médicamenteuses, en contribuant à une meilleure gestion des effets indésirables, l'intervention du pharmacien d'officine est reconnue comme étant positive dans le suivi des patients souffrants de pathologies mentales

Dans un premier temps nous allons détailler les antidépresseurs et les anxiolytiques existants tout en évoquant leurs propriétés pharmacologiques, pharmacocinétiques ainsi que leurs modalités de prescriptions.

Nous allons détailler par la suite les bénéfices et les risques de l'association des antidépresseurs et anxiolytiques en particulier les benzodiazépines. Nous verrons les différents arguments de cette coprescription, leur implication dans la prise en charge de trouble anxieux et dépressifs et en concluant cette partie par les principales recommandations de cette association

Dans une dernière partie nous allons aborder le rôle du pharmacien dans la société et ces principales missions derrière le comptoir afin d'assurer la sécurité et la meilleure efficacité possible de ces médicaments ainsi que ces interventions dans la prise en charge des effets indésirables rencontrés et à l'éducation thérapeutique dans l'intention de garantir l'amélioration de l'observance et le bon usage de ces médicaments.



Chapitre 01 :
les antidépresseurs

I. Chapitre : les antidépresseurs

Avant de passer à étudier la classe des ADP on va d'abord initier cette partie par la mise en place de la position des ADP dans la fameuse classification de Delay et Deniker

En 1957, Jean Delay psychiatre et son assistant Deniker proposaient une classification dont les grandes lignes demeurent actuellement adoptées par l'ensemble des cliniciens.

Cette classification est fondée sur la notion de tonus mental établi par Janet où interviennent comme élément constituant :

- ✓ La vigilance
- ✓ L'humeur

Elle permet de distinguer :

A - Des substances sédatives ou Psycholeptique

- ↪ Hypnotique
- ↪ Anxiolytique
- ↪ Neuroleptique

B - Des substances qui élèvent le tonus mental ou psychoanaleptique

- ↪ Les stimulants de la vigilance
- ↪ Les stimulants de l'humeur

C – Des perturbateur de l'activité mentale ou psychodysleptique

- ↪ Hallucinogènes
- ↪ Délirrogènes
- ↪ Stupéfiants

D -Régulateur du psychisme ou thymo-régulateur

Une autre classification arrive en 1991 en simplifiant celle du Delay et Deniker par Pelicier et Thuillier qui classèrent les drogues en 3 groupes :

- ↳ Les dépresseurs du système nerveux central
- ↳ Les stimulants du système nerveux central
- ↳ Les perturbateurs du système nerveux central (1).

1. Définition

Les ADP sont des psychotropes appartenant au groupe des psychoanaleptiques selon la classification de Delay et Deniker).

Il s'agit de substances susceptibles d'améliorer humeur déprimée dans ses manifestations cliniques les plus graves, en agissant sur l'ensemble du syndrome dépressif. Ceci les distingue des molécules comme les amphétamines, les anxiolytiques, les opiacés, voire certains hypnotiques, tous produits qui ne modifient que l'une ou l'autre des composantes de la dépression et peuvent parfois aggraver à terme sa symptomatologie.

Les ADP ont en commun d'avoir leur cible d'action au niveau cérébral. Leur mode d'action pharmacologique global est le même : une action au niveau cérébral, au niveau neuronal et de la synapse via une modification de la concentration en neurotransmetteurs. Cependant, en fonction de leur classe, ils auront une action préférentielle sur certains types de neurotransmetteurs impliqués dans la dépression en tentant de rétablir une concentration adaptée en neurotransmetteurs au niveau synaptique.

Un ADP est prescrit dans le traitement classique des TD et TA et dont les effets apparaissent après deux ou trois semaines. Il existe différentes classes d'ADP à l'efficacité équivalente. Toutefois cette efficacité n'est démontrée et affirmée que par des études commanditées par des laboratoires producteurs de ces drogues.

Les propriétés thérapeutiques des ADP dépassent leur indication préférentielle : les états dépressifs .ils sont utiles dans d'autres affections en psychiatrie et en médecine générale (2) ; (3)

Rappel sur la dépression

Une meilleure compréhension du trouble dépressif va permettre de mieux le traiter et surtout, dans la pratique quotidienne, de donner des réponses simples aux personnes concernées par la maladie.

Selon le DSM-5 ; TD incluent :

- TD majeur,
- TD persistant,
- Le trouble dysphorique prémenstruel,
- Trouble disruptif avec dysrégulation émotionnelle.

Le TD induit par une substance/un médicament et TD dû à une autre affection médicale.

Trouble Dépressif Majeur (Caractérisé)

Caractérisé par des épisodes délimités d'une durée d'au moins 2 semaines (bien que la plupart des épisodes durent considérablement plus longtemps), comprenant des changements manifestes dans les affects, les cognitions et les fonctions neurovégétatives, et des rémissions entre les épisodes. Un diagnostic reposant sur un épisode unique est possible, même si ce trouble est récurrent dans la majorité des cas.

La dépression majeure peut être légère, modérée ou sévère.

Trouble Dépressif Persistant (Dysthymie)

Il s'agit d'une forme plus chronique de dépression

Ce trouble peut être diagnostiqué quand la perturbation de l'humeur persiste au-delà de 2 ans chez l'adulte ou 1 an chez l'enfant. Ce diagnostic, nouveau dans le DSM-5, rassemble deux catégories diagnostiques du DSM-IV, la dépression majeure chronique et la dysthymie.

Trouble Dysphorique Prémenstruel

Rencontré chez 2 à 5 % des femmes

Caractérisé par des symptômes de labilité émotionnelle (variabilité anormale), d'irritabilité et de colère qui surviennent au cours de la phase lutéale du cycle menstruel (de l'ovulation au début des règles) avec une rémission complète à la fin des règles, et ce sur la majorité des cycles menstruels.

Le diagnostic doit être établi sur la base d'un suivi prospectif d'au moins 2 cycles menstruels.

Trouble Distributif Avec Dysrégulation Emotionnelle

Il s'agit d'enfants avec une irritabilité chronique (quotidienne, permanente, et pendant au moins un an) ayant des crises de colère disproportionnées et violentes au moins 3 fois/semaine, l'ensemble de ces symptômes ayant débuté avant l'âge de 10 ans. Ce trouble évoluerait le plus souvent à l'âge adulte vers des TA ou des TD.

(4) ; (5).

2. Historique et découverte

Les premiers ADP datent de 1957, avec la découverte de l'iproniazide (Marsilid® ; de la famille des IMAO) et de l'imipramine (Tofranil® ; de la famille des ADT) respectivement par l'américain Nathan Kline et le suisse Roland Kuhn. Ces médicaments ont montré de grandes propriétés antidépressives et sont d'ailleurs toujours prescrits en France. Par la suite, d'autres ADP ont été découverts comme l'amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®) en 1960 et la trimipramine (Surmontil®) en 1961. On a vu apparaître, au début des années 70, une nouvelle famille d'ADP dits de seconde génération, composée des ISRS. Contrairement aux molécules précédentes, les ISRS présentent des EI moindres puisqu'ils sont notamment dépourvus de propriétés anticholinergiques et sont donc mieux tolérés par les utilisateurs. La fluvoxamine (Floxyfral®) a été l'un des premiers ADP de ce type à être commercialisé en France en 1984 suivi par la fluoxétine (Prozac®) en 1988. Il faudra attendre la fin des années 90 pour voir émerger des ADP aux nouvelles formules chimiques diverses, comme par exemple le minalcipram (Ixel®), la venlafaxine (Effexor®), la mirtazapine (Norset®) et la tianeptine (Stablon®).

Au cours de cette période fructueuse de découvertes, il faut noter qu'un certain nombre d'ADP ont disparu du marché à la suite de l'apparition d'effets secondaires majeurs, notamment des

hypotensions artérielles sévères avec syncope, des polynévrites, des ictères graves, des coagulopathies et des accidents neurologiques.

(6) ; (7) ; (8); (9) ; (10).

3. Classification

Les ADP peuvent être classés en trois grands types :

Le premier selon leur structure chimique elle sert surtout à individualiser les IMAO, les ATC et les « nouveaux » ADP, chaque groupe ayant ses règles de prescription et ses CI propres

Le second selon leur mode d'action biochimique et le dernier selon leur spectre thérapeutique. Seule la classification thérapeutique paraît utile pour adapter l'ADP à la sémiologie de la dépression, permettant d'obtenir une amélioration immédiate de certains symptômes et de meilleures conditions pour atteindre le délai nécessaire à l'action antidépressive.

Les ADP sont classés selon plusieurs critères, aucun n'étant à ce jour vraiment satisfaisant. On distingue :

a. Les antidépresseurs tricycliques

Les ADP de type imipramine, ou tricycliques, forment une classe homogène et dérivent du noyau iminodibenzyl avec une chaîne latérale variable, porteuse d'une fonction amine secondaire ou tertiaire. Cette classe est composée actuellement de l'amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®), l'amoxapine (Défanyl®), la clomipramine (Anafranil®), la dosulépine (Prothiaden®), la doxépine (Quitaxon®), l'imipramine (Tofranil®), la maprotiline (Ludimil®) et la trimipramine (Surmontil®).

b. Les inhibiteurs de la monoamine oxydase

Les IMAOs ont une analogie structurale comportant une fonction hydrazine ou hydrazide. Parmi les IMAOs non spécifiques, seul l'iproniazide (Marsilid®) est encore commercialisé en France. Un inhibiteur spécifique de la monoamine oxydase A, dont l'action est rapidement réversible à l'arrêt du traitement, est également disponible : le moclobémide (Moclamine®). Enfin, la sélégiline (Deprenyl®) est un inhibiteur spécifique de la monoamine oxydase B, désormais réservée au traitement de la maladie de Parkinson en renfort de la lévodopa.

c. Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

Les ISRS présentent des formules chimiques très variées mais sont une classe homogène d'un point de vue biochimique. Ils sont en effet dépourvus d'effets anticholinergiques, qui sont les principaux EI liés à l'utilisation des ADT . Cette classe comprend le citalopram (Séropram®), l'escitalopram (Seroplex®), la fluoxétine (Prozac®), la fluvoxamine (Floxyfral®), la paroxétine (Deroxat®, Divarius®) et la sertraline (Zoloft®).

d. Les IRSNA

Cette catégorie compte les molécules suivantes : le milnacipran (Ixel®), la venlafaxine (Effexor®) et la duloxétine (Cymbalta®) .Elles ont comme propriété commune d'inhiber la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline.

e. Les autres antidépresseurs

Les autres ADP sont une classe composée des ADP non apparentés aux classes précédemment citées et ayant des formules chimiques très diverses. On retrouve dans cette classe la miansérine (Athymil®), la tianeptine (Stablon®) et la mirtazapine (Norset®) qui sont des dérivés de la dibenzothiazépine. L'agomélatine (Valdoxan®) est un agoniste des récepteurs mélatoninergiques et un antagoniste des récepteurs de la sérotonine. Son service médical rendu (SMR) a récemment été révisé et est passé d'un niveau important à faible. Enfin, le bupropion (Zyban®) est un inhibiteur de la noradrénaline et de la dopamine. Il est commercialisé en France sous l'unique indication « aide au sevrage tabagique. (11) ; (12).

4. La pharmacocinétique des antidépresseurs

La pharmacocinétique des ADP est propre à chaque classe.

a. Antidépresseurs imipraminiques

La biodisponibilité des ADT est variable d'un sujet à un autre (de 25 à 65 % environ, jusqu'à 95 % chez certains patients traités à la maprotiline), de même que la demi-vie plasmatique, comprise entre 8 et 45 heures. Par ailleurs, la liaison aux protéines est importante (> 85 %) . Les caractéristiques pharmacocinétiques de la plupart des composés permettent une seule administration quotidienne, de préférence avant 16 heures pour les médicaments à action intermédiaire (risque d'insomnie) ou au coucher pour les molécules à composante sédatrice.

Le métabolisme des ADT est essentiellement hépatique : l'effet de premier passage est important, réduisant la biodisponibilité après administration par voie orale d'environ 50 % par rapport à l'administration parentérale. La plupart des métabolites générés sont actifs, avec une demi-vie supérieure ou égale à celle de la molécule-mère. L'inactivation est obtenue par oxydation, puis glucuroconjugaison, aboutissant à des composés hydrosolubles éliminés dans les urines (deux tiers) ou les fèces (un tiers) ; le pourcentage de produit éliminé sous forme active est faible (≤ 5 %).

Il existe un passage transplacentaire et dans le lait maternel.

b. Antidépresseurs ISRS

Les ADP ISRS sont bien absorbés après administration orale³⁵. Toutefois, certains subissent un effet de premier passage hépatique important, réduisant la biodisponibilité orale. Cette dernière est en moyenne d'environ 50 % ; elle est généralement non modifiée par la prise alimentaire, sauf pour la sertraline (sa biodisponibilité étant augmentée en présence d'aliments), ce qui conduit à recommander de l'administrer pendant les repas.

La liaison aux protéines plasmatiques est élevée (≥ 80 % pour la plupart des molécules).

Les demi-vies sont généralement prolongées, mais extrêmement variables selon les produits ; Le métabolisme hépatique est très important et peut être réalisé par une ou plusieurs isoformes de CYP450.

L'élimination se produit majoritairement (environ 60 %) par voie rénale, à l'exception de la sertraline dont les métabolites sont excrétés dans les fèces et dans l'urine en quantités équivalentes, et du citalopram, dont l'élimination rénale est très minoritaire (15 %).

c. Antidépresseurs IRSNA

Les ADP IRSNA sont tous bien absorbés après administration orale.

Leur biodisponibilité est très variable, de même que la liaison aux protéines.

Les demi-vies plasmatiques moyennes sont proches et relativement courtes (entre 5 et 12 heures).

Le métabolisme est principalement hépatique. Les produits de la métabolisation sont pharmacologiquement inactifs. L'élimination se fait par voie urinaire et moins de 10 % des molécules-mères sont retrouvées sous forme inchangée dans les urines.

d. Antidépresseurs IMAO

Après administration orale, l'absorption des antidépresseurs IMAO est rapide et complète. La biodisponibilité est élevée (> 80 % après la prise répétée de moclobémide) et les demi-vies sont courtes (2-4 heures pour le moclobémide et 5-7 heures pour l'iproniazide). Les IMAO sont pratiquement entièrement métabolisés (moins de 1 % de la dose administrée est éliminé sous forme inchangée). Les métabolites formés, majoritairement inactifs, sont excrétés essentiellement par voie rénale.

e. Agomélatine

L'agomélatine est rapidement et correctement (≥ 80 %) absorbée après administration orale. La biodisponibilité absolue est faible. Les principaux métabolites sont inactifs et éliminés rapidement par voie urinaire. Enfin, l'excrétion urinaire sous forme inchangée est négligeable(13) ; (14) ; (15).

(18)

Encadré 1. Des antidépresseurs Inhibiteurs des cytochromes P450

Plusieurs ADP ISRS ou IRSNA sont inhibiteurs des CYP P450 :

- la fluvoxamine est un inhibiteur puissant du CYP1A2 et un inhibiteur modéré du CYP2C et du CYP3A4 ;
- la sertraline et la venlafaxine inhibent le CYP2D6 de manière faible à modérée
- l'escitalopram est inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6 ; il peut également entraîner une faible inhibition du CYP2C19.

Ces propriétés doivent être prises en compte en cas d'association avec des médicaments métabolisés par ces iso enzymes, en particulier ceux dont la marge thérapeutique est étroite

Tableau 1: les principaux paramètres pharmacocinétiques des antidépresseurs

DCI	BD (%)	LP (%)	Vd (L/kg)	1 ^{er} passage hépatique	Métabolites actifs	Élimination rénale (%)	T1/2 (h) molécule mère	T1/2 (h) métabolite
Amitriptyline	25-50	90	5-10	Oui	Oui	80	9-46	17-56
Clomipramine	35-65	98	7-20	Oui	Oui	70	15-62	> 35
Amoxapine		90		Oui	Oui	70		
Maprotiline	45-95	90	22	Oui	Oui	70	27-58	
Dosulépine		90	10-30	Oui	Oui	Oui	14-40	
Doxépine		90	10-30	Oui	Non	60	8,2-24,5	
Trimipramine	30-50	95	31	Oui	Oui	Oui	10-13	
Imipramine	25-50	85	15-30	Oui	Oui	80	6-28	
Citalopram	80	< 80	12-16	Non	Oui	15	33-36	49
Escitalopram	80	80		Non	Oui	Majoritaire		
Fluoxétine	75-85	95	20-42	Oui	Oui	60	2-7 j	102
Fluvoxamine	53	80	5-20	Oui	Non	90	15-22	
Paroxétine	50	95	8-28	Oui	Non	70	20-24	
Sertraline	88	98	20	Oui	Non	50	26	
Milnacipram	85	13	5	Non	Non	90	8	
Venlafaxine	10	30	7,5	Oui	Oui	95	5	11
Duloxétine	50	96		Oui	Non	Oui	8-17	
Moclobémide	80	50	1	Oui	Oui	95	2-4	
Miansérine	30	90	15-27	Non	Non	70	17	
Mirtazapine	50	85		Non	Oui	Oui	20-40	
Tianeptine	95	94	0,77	Oui	Non	95	2 h 30	
Agomélatine	> 80	95	35 L	Oui	Non	80	1-2	

(21)

5. Mécanisme d'action

La pharmacologie des ADP est basée sur l'hypothèse monoaminergique qui postule que la dépression serait due en particulier à un déséquilibre chimique (carence) en neurotransmetteurs monoaminergiques (principalement la noradrénaline et la sérotonine) au niveau de la zone de connexion (synapse) des cellules neuronales.

La transmission noradrénergique est présentée dans la Figure 1. La noradrénaline, un composé organique jouant le rôle d'hormone adrénargique et de neurotransmetteur, est synthétisée à partir de la dopamine qui est elle-même synthétisée dans le neurone à partir de la tyrosine circulante ou à partir de la tyrosine provenant du métabolisme de la phénylalanine circulante. La noradrénaline est ensuite chargée dans une vésicule présynaptique et libérée dans la fente synaptique par exocytose. Elle peut alors:

- se lier aux récepteurs α -adrénergiques/ β -adrénergiques se trouvant sur la cellule postsynaptique et assurer la transduction du signal neuronal
- être re-captée par un autorécepteur présynaptique qui, une fois stimulé, entraîne une rétroaction négative sur la libération du neurotransmetteur ainsi que sur l'activité électrique neuronale

- être re-captée au niveau présynaptique par le transporteur sélectif de la noradrénaline (NAT) pour être recyclée ou dégradée
- être dégradée, dans la cellule présynaptique, par Les deux enzymes. : MAO et COMT .La transmission sérotoninergique est décrite dans la Figure 3. La sérotonine est synthétisée dans la cellule neuronale à partir du tryptophane circulant. Elle est ensuite transportée dans une vésicule et libérée dans la fente synaptique. Elle peut alors :
 - se lier aux récepteurs sérotoninergiques (5-HTR) postsynaptiques et assurer la transduction du signal neuronal
 - être re-captée par un autorécepteur présynaptique qui, une fois stimulé, entraîne une rétroaction négative sur la libération du neurotransmetteur ainsi que sur l'activité électrique neuronale
 - être re-captée au niveau présynaptique par le transporteur sélectif de la sérotonine (SERT) pour être recyclée ou dégradée
 - être dégradée, dans la cellule présynaptique, par l'enzyme MAO

Dans ces cascades de réactions chimiques, le mécanisme d'action des ADP réside essentiellement dans l'inhibition de la recapture de la noradrénaline, de la sérotonine ou encore des deux et dans la diminution de la dégradation de ces monoamines par l'enzyme MAO (Figure 1 et Figure 2).

Comme leur nom l'indique, les ISRS bloquent l'action du transporteur SERT, empêchant la recapture de la sérotonine dans l'espace présynaptique, augmentant sa concentration dans la fente synaptique et donc la transmission sérotoninergique.

La maprotiline et la désipramine sont IRSNA, bloquant l'action du transporteur NAT qui empêche alors la recapture de la noradrénaline dans l'espace présynaptique, augmentant donc sa concentration dans la fente synaptique et la transmission noradrénergique.

Les ADP de type imipramine (à l'exception de la maprotiline et de la désipramine) et de type « autres » sont des inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et utilisent les deux mécanismes d'action cités précédemment.

Enfin, les IMAO bloquent l'enzyme MAO qui est en charge de la dégradation des neurotransmetteurs en métabolites. Ces inhibiteurs permettent ainsi qu'une plus grande quantité de sérotonine et de noradrénaline demeure disponible. (16).

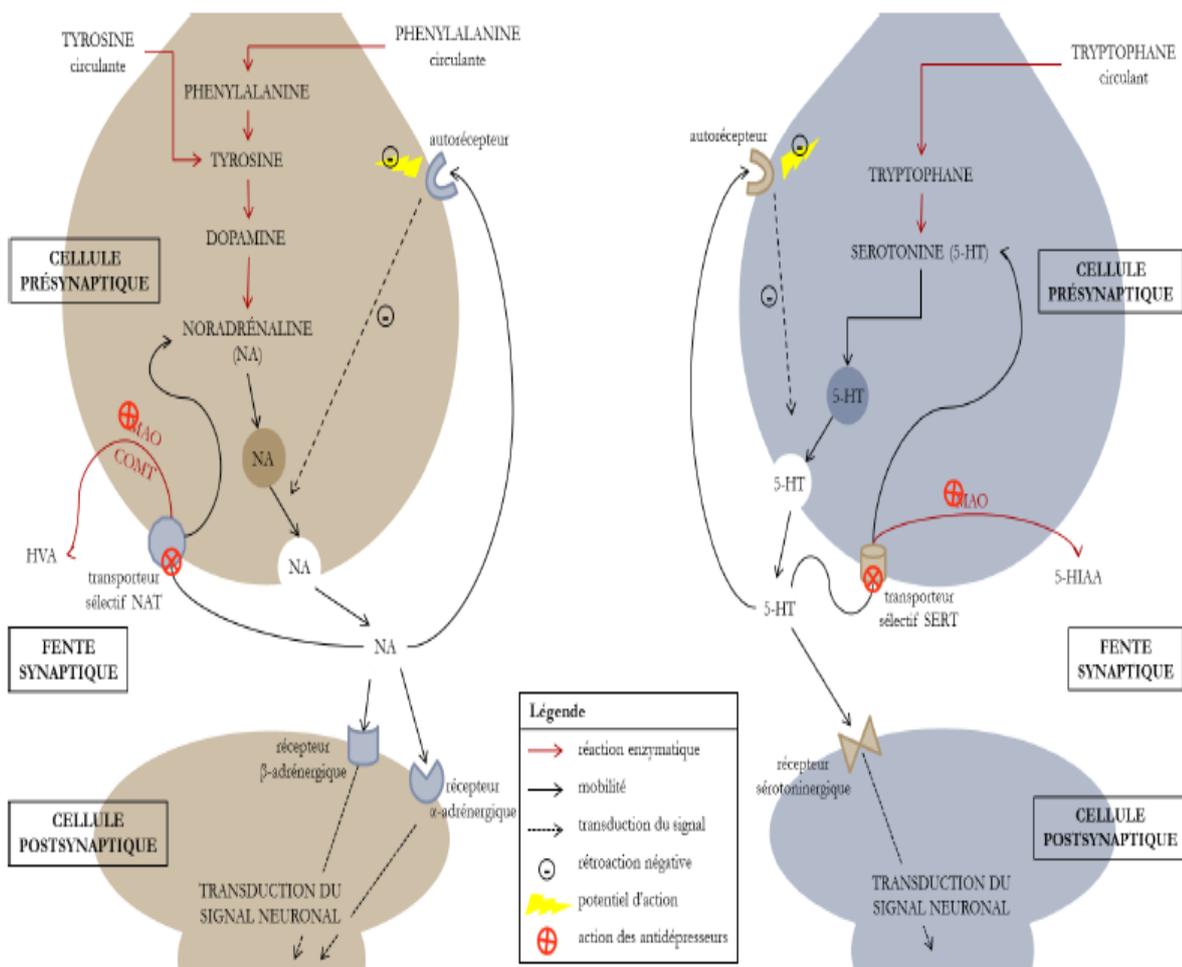


Figure 1: Synapse sérotoninergique. 5-HT 5-hydroxytryptamine (sérotonine); MAO monoamine oxydase; 5-HIAA acide 5-hydroxy-indol-acétique ; SERT transporteur de la sérotonine.(16)

Figure 2: Synapse noradrénergique. NA noradrénaline ; MAO monoamine oxydase; COMT catechol-o-methyltransferase; HVA acide homovanillique ; NAT transporteur de la noradrénaline. (16)

6. Les propriétés pharmacologiques

Les imipraminiques	
Indication	<ul style="list-style-type: none">✚ Les ADT ont de nombreuses indications<ul style="list-style-type: none">❖ EDC❖ TOC (clomipramine)❖ Prévention DE TP avec ou sans agoraphobie (clomipramine)❖ Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies, en association un traitement neuroleptique (clomipramine)❖ Douleurs neuropathiques de l'adulte (clomipramine, imipramine) et algies rebelles (imipramine)❖ Énurésie nocturne de l'enfant (clomipramine, imipramine). <p>Néanmoins les ADT sont devenus des produits seconde intention depuis l'arrivée sur le marché des ISRS et autres nouveaux antidépresseurs, notamment du fait d'un rapport bénéfice-risque moins favorable.</p>
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">✚ Les ADT sont contre-indiqués en cas de :<ul style="list-style-type: none">❖ troubles sévères de la conduction cardiaque❖ infarctus du myocarde récent❖ glaucome par fermeture de l'angle❖ hypertrophies et adénomes prostatiques❖ troubles uréthro-prostatiques, en raison du risque de rétention urinaire.
Effets indésirables	Les EI des ADT sont très nombreux et fréquents. Ils sont cependant le plus souvent dose-dépendants et bénins, ne nécessitant que rarement l'arrêt complet du traitement.

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Les effets neuropsychiques sont liés aux effets centraux : anxiété, insomnies (ADT à action intermédiaire ou psychotonique), somnolence, sédation, inhibition psychomotrice (effet anti-H1 des ADT sédatifs), tremblements, baisse du seuil épileptogène, confusion (sujet âgé). ❖ Les effets atropiniques sont liés aux propriétés parasympholytiques : sécheresse buccale (> 50 % des patients), constipation, douleurs abdominales, mydriase et troubles de l'accommodation avec risque de glaucome chez les malades ayant un angle irido-cornéen fermé, tachycardie, dysurie avec risque de rétention urinaire. ❖ Les effets cardiovasculaires liés à l'action adrénolytiques hypotension orthostatique, troubles de la conduction et du rythme cardiaque (effet <i>quinidine-like</i>) potentiellement mortels en cas de surdosage (risque majeur avec les ADT). ❖ Effets antihistaminiques : Sédation et Prise de poids ❖ Blocage des canaux sodium voltage-dépendants (voltage-sensitive sodium channels) (Stahl, 2013):présents dans le cœur et le cerveau : coma ; crises comitiales ❖ D'autres effets : troubles sexuels (baisse de libido, dysfonction érectile), prise de poids, troubles hématologiques, réactions allergiques, troubles du bilan hépatique, caries dentaires (traitement prolongé).
INTERACTION S MEDICAMENT	<p>Contre-indiqués :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ IMAO non sélectifs : en raison du risque de crise hypertensive

pouvant être mortelle. délai de 15 jours pour passer d'un IMAO à un imipraminiques et de 7 jours pour l'inverse (risque de syndrome sérotoninergique)

- ❖ **Sultopride** (neuroleptique) (risque sévère de troubles du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointe).
- ❖ **Flumazénil** utilisé classiquement comme antidote pour l'annulation des effets thérapeutiques ou toxiques des benzodiazépines, l'association des deux entraîne un risque d'épilepsie

Déconseillés :

- ❖ **IMAO-A sélectifs et Linézolide** (risque de syndrome sérotoninergique)
- ❖ **Clonidine et apparenté** (risque d'inhibition de l'effet antihypertenseur par antagonisme au niveau des récepteurs adrénergiques),
- ❖ **Médicaments hypotenseurs** (majorent le risque d'hypotension et de chutes),
- ❖ **Anticholinergiques et antihistaminiques** (augmentent le risque de syndrome confusionnel ou d'accidents neurovégétatifs),
- ❖ **Sympathomimétiques par voie parentérale** (risque d'hypertension paroxystique avec possibles troubles du rythme)

Nécessitant des précautions d'emploi :

- ❖ Inhibiteurs enzymatiques (ISRS et certains neuroleptiques) (augmentent les concentrations plasmatiques avec risques de convulsions et augmentation des effets indésirables),
- ❖ Inducteurs enzymatiques (carbamazépine, barbituriques, millepertuis, tabac) (réduisent les concentrations plasmatiques),
- ❖ Sympathomimétiques (adrénaline pour une action hémostatique par injection sous-cutanée et gingivale)

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Antiépileptiques (risque de crises convulsives), ❖ Bupropion (risque d'augmentation des effets indésirables de la Clomipramine par diminution de son métabolisme hépatique par le Bupropion).
--	--

Les ISRS

Indication	<p>L'ensemble des ISRS ont une indication dans la prise en charge des TD et certains d'entre eux dans la prise en charge des TA</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ EDC (citalopram, escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine et sertraline) ❖ Prévention des récurrences dépressives chez des patients présentant un trouble unipolaire (sertraline) ❖ TOC (paroxétine, sertraline, fluoxétine, fluvoxamine, escitalopram); ❖ Prévention et traitement du TP avec ou sans agoraphobie (paroxétine, citalopram, escitalopram) ❖ Trouble anxiété sociale/phobie sociale (paroxétine, escitalopram); ❖ TAG (paroxétine, escitalopram) ❖ ESPT (paroxétine); ❖ Enfin, dans la prise en charge de la boulimie, la fluoxétine peut être indiquée dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie, des vomissements ou de la prise de laxatifs en complément d'une psychothérapie
Contre indications	<p>Les ADP ISRS sont contre-indiqués dans les cas suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ insuffisance rénale sévère (citalopram et escitalopram) ; ❖ allongement de l'intervalle QT, congénital ou acquis (citalopram et escitalopram) ❖ grossesse et allaitement (fluoxétine).
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Troubles gastro-intestinaux : diarrhées, nausées, vomissements (dus à l'action sur les récepteurs 5HT3).

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Troubles du sommeil (insomnie), irritabilité, céphalée, hypersudation, ❖ Troubles de la libido ❖ Effets extrapyramidaux (fluoxétine) ❖ Syndrome sérotoninergique (due à une augmentation toxique de la concentration en sérotonine intra-synaptique) : agitation, hyperthermie, frissons, diarrhée, tachycardie, hypo ou hypertension, hyperréflexie, mouvements anormaux, troubles de la vigilance, syndrome confusionnel) nécessitant un arrêt du traitement, voire une hospitalisation, ❖ Altération du poids : prise ou perte de poids en fonction de l'ISRS. ❖ Hyponatrémie par hypersécrétion d'ACTH (surtout chez les personnes âgées) ❖ Levée d'inhibition comportementale et modification de l'humeur (EI liées à la maladie), ❖ Diminution du seuil épileptogène chez les patients prédisposés. <p><u>El rares</u> observés chez moins de 5 % des patients</p> <p>Constipation /Vertige/ Sécheresse de la bouche /Picotements dans les mains ou les pieds /Tics moteurs ou spasmes musculaires /Raideur musculaire /Manque de motivation/sentiments d'apathie Diminution du rythme de croissance</p>
<p>Interactions médicamenteuses</p>	<p>Contre-indiquées :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ IMAO non sélectifs (risque de syndrome sérotoninergique) ❖ triptans ❖ Inhibiteurs enzymatiques : <ul style="list-style-type: none"> • pimozide et thioridazine avec la paroxétine (risque d'allongement de l'espace QT), • neuroleptiques type phénotiazine, antiarythmiques,

risperidone, métoprolol (pour fluoxétine et paroxétine)

- certains médicaments à marge thérapeutique étroite,
- ❖ L'association du sumatriptan ; antimigraineux

Déconseillées :

- ❖ IMAO-A sélectifs, tramadol, autres antidépresseurs, linézolide
- ❖ les antidépresseurs sérotoninergiques, les antidépresseurs imipraminiques, la méthadone, la tachine.
- ❖ naratriptan, Zolmitriptan : antimigraineux

Nécessitant des précautions d'emploi :

- ❖ Anticoagulants oraux (modification des effets anticoagulants),
- ❖ Millepertuis,
- ❖ AINS et acide salicylique (risque d'hémorragies),
- ❖ Anticonvulsivants
- ❖ Lithium.
- ❖ Certains antiépileptiques et diurétiques

Les IRSN

Indication	<p>Les IRSNA sont tous indiqués dans la prise en charge des EDC</p> <ul style="list-style-type: none">❖ La venlafaxine et la duloxétine peuvent en outre être indiquées dans certains types de TA tels que :<ul style="list-style-type: none">• TAG (venlafaxine, duloxétine),• le trouble anxiété sociale/phobie sociale (venlafaxine)• et le TP avec ou sans agoraphobie (venlafaxine),❖ Ainsi que dans la prévention des récurrences dépressives chez les patients présentant un trouble unipolaire (venlafaxine).❖ Enfin, la duloxétine peut être utilisée dans le traitement de la douleur neuropathique diabétique périphérique.
Contre-indications	<ul style="list-style-type: none">❖ hypertrophies et adénomes prostatiques,❖ troubles uréthro-prostatiques (risque de rétention urinaire ; milnacipran) ;❖ insuffisance hépatique ou rénale sévère (duloxétine) ;❖ hypertension artérielle (HTA) non contrôlée, maladie coronarienne sévère ou instable (milnacipran, duloxétine) ;❖ grossesse et allaitement (milnacipran, duloxétine) ;❖ enfant âgé de moins de 15 ans (milnacipran, duloxétine) ou de moins de 18 ans (venlafaxine).❖ Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.❖ Rétention urinaire par obstacle uréthro-prostatique (concerne le milnacipran).
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none">❖ effets anticholinergiques : sécheresse buccale, rétention

	<p>urinaire,</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ effet adrénergique périphérique : hypo ou hypertension, ❖ effet sérotoninergique périphérique : nausées, vomissements, ❖ troubles sexuels, sueurs, ❖ effet anti H1 : somnolence, insomnie, effet sédatif important avec la venlafaxine, <p>levée d'inhibition suicidaire avec le milnacipran.</p>
<p>Interactions médicamenteuses</p>	<p>Contre-indiquées :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ IMAO non sélectifs : délai de 15 jours entre l'arrêt de l'IMAO et le début de traitement par IRSNA, ❖ triptans, ISRS (risque de syndrome sérotoninergique) : délai de 7 jours, ❖ sélégiline : délai de 15 jours, ❖ digitaliques (risque de potentialisation des effets hémodynamiques). ❖ Les interactions avec des inhibiteurs du 2D6 (quinidine, paroxétine, bupropion) <p>Déconseillées :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ linézolide, ❖ sympathomimétiques par voie parentérale, ❖ clonidine et apparentés. ❖ IMAO-A sélectifs, ❖ ISRS, tramadol, péthidine, cimétidine, anticoagulants oraux, millepertuis, ❖ l'adrénaline et la noradrénaline, les antidépresseurs sérotoninergiques <p>Nécessitant des précautions d'emploi :</p>

❖ lithium (risque de syndrome sérotoninergique).

Les IMAO

Indication

Les IMAO peuvent être utiles dans :

- ❖ Le traitement des dépressions atypiques
- ❖ état dépressif avec hypersomnie, hyperphagie, sensation d'avoir les membres en plomb », hypersensibilité au rejet par les autres.
- ❖ Ils sont aussi dotés d'un effet psychostimulant adapté aux dépressions inhibées

- **Les IMAO sélectifs de type A (Moclobémide)** sont bien tolérés et beaucoup plus maniabiles que les IMAO classiques. Ils ont un effet psychotonique, et une efficacité comparable à celles des antidépresseurs imipraminiques, mais sans effet sédatif, ni anxiolytique. Ils sont indiqués dans:

le traitement de l'épisode dépressif caractérisé, d'intensité modérée ou sévère, toutefois en seconde ou troisième intention, du fait des problèmes de tolérance et d'interactions médicamenteuses, qu'ils peuvent induire.

- **IMAO B** : pas d'effet antidépresseur prouvé ; utilisation dans la maladie de Parkinson.
- **IMAO irréversible et non spécifique (Iproniazide)** : n'est plus utilisé que très rarement (dépression résistante)

L'efficacité des IMAO est comparable à celle des ADT de référence mais ils ne sont jamais proposés en première intention du fait de leur maniement malaisé. Ces produits restent réservés aux états dépressifs résistants à un traitement bien conduit par ADT; en fait ils ne sont presque plus prescrits.

Contre-indications

➤ IMAO non sélectifs :

- ❖ Insuffisance hépatique

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Phéochromocytome ❖ Allaitement ❖ Crises hypertensives ❖ Syndrome délirant, état maniaque ❖ Consommation d'aliments riches en tyramine et tryptophane (fromages fermentés, alcool présent dans le chianti ou certaines bières, foies de volaille, extraits de levure, viandes faisandées...), de café en excès ou toute autre substance contenant de la caféine, de cyclamates : ces produits peuvent entraîner des réactions hypertensives. <p>➤ IMAO sélectifs :</p> <p>Contre- indications absolues :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ hypersensibilité au moclobémide ou à l'un de ses excipients ❖ états confusionnels aigus ❖ enfants de moins de 15 ans ❖ allaitement <p>Contre- indications relatives :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ association avec les antidépresseurs sérotoninergiques, le milnacipran, la venlafaxine, la sibutramine, le frovatriptan, le naratriptan, l'eletriptan.
<p>Effets Indésirables</p>	<p>➤ IMAO classiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ Crises hypertensives : Les IMAO classiques ont été pratiquement abandonnés en raison des interactions avec les aliments comme les fromages fermentés contenant de la tyramine, interaction pouvant conduire à de grandes crises hypertensives (céphalées, raideur méningée, nausées, vomissements, photophobie, mydriase, sueurs, palpitations) ❖ Hépatotoxicité. <p>➤ les IMAO non sélectifs :</p> <p>Les principaux effets secondaires, beaucoup plus marqués et fréquents avec les IMAO non sélectifs, sont de types :</p> <ul style="list-style-type: none"> • neuropsychique (anxiété, agitation, euphorie, insomnie, céphalées, vertiges, éblouissements, sueurs) ;

	<ul style="list-style-type: none"> • cardiovasculaire (hypotension orthostatique, tachycardie, pic hypertenseur ; • immuno-allergique (rash, prurit, urticaire, hépatites cytolytiques) ; • divers (nausées, constipation, sécheresse buccale, rétention urinaire). • les aliments renfermant des amines biogènes fromages fermentés (tyramine), bananes (sérotonine) sont également à supprimer, en raison du risque d'accès hypertensifs
Interactions médicamenteuses	<p>Contre-indiquées :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ IMAO non sélectifs ❖ Péthidine, tramadol et dextrométorphan (risque de syndrome sérotoninergique), mirtazapine ❖ Bupropion : risque de crises hypertensives ❖ Tous les autres antidépresseurs (risque de syndrome sérotoninergique), délais de 15 jours ❖ Triptans métabolisés par la MAO (risque d'hypertension artérielle, vasoconstriction artérielle coronaire) : intervalle de 24 heures entre l'arrêt de l'IMAO et l'instauration du triptan ❖ Analgésiques morphiniques ➤ IMAO sélectifs ❖ Sélégiline : risque de crise hypertensive ❖ Triptans ❖ IMAO non sélectifs (intervalle de 15 jours pour passer des IMAO au ❖ moclobémide et 5 jours pour l'inverse) ❖ sympathomimétiques. <p>Déconseillée</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ IMAO non sélectifs : ❖ Rilménidine, ❖ sulfamides hypoglycémiants, ❖ sympathomimétiques alpha par voie orale et nasale, ❖ médicaments hépatotoxiques (fibrates, kétoconazole),

	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Anesthésiques généraux (15 jours d'arrêt avant anesthésie générale) <ul style="list-style-type: none"> ➤ IMAO sélectifs : ❖ Anesthésiques généraux (arrêter le traitement 24 heures avant), ❖ Tous les autres antidépresseurs (risque de syndrome sérotoninergique, délai de 15 jours) <p>Avec précaution : IMAO sélectifs type A</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ avec la cimétidine (réduire la posologie de l'IMAO sélectif de 50%), les morphiniques, les neuroleptiques et les antihypertenseurs
--	---

Les autres antidépresseurs	
Indication	<p>Ces ADP sont d'apparition plus récente et possèdent des particularités propres à chaque spécialité. Ils ne présentent pas la toxicité des imipraminiques (ils sont souvent dépourvus d'effets anticholinergiques ou cardiaques.)</p>
Contre indications	<p>Les autres antidépresseurs ne peuvent être employés dans certains contextes</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ porphyries (miansérine, mirtazapine) ❖ maladie coeliaque, antécédent d'agranulocytose (miansérine) ; ❖ insuffisance hépatique (agomélatine) ; ❖ grossesse et allaitement ; ❖ enfant âgé de moins de 15 ans.
Effets indésirables	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Les EI de la miansérine et de la mirtazapine sont essentiellement neurologiques et psychiques, et faiblement anticholinergiques (mirtazapine

	<p>Des anomalies hépatiques et hématologiques sont possibles, notamment chez les sujets âgés (> 65 ans)</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ La tianeptine présente des effets indésirables très similaires, auxquels s'ajoutent des troubles digestifs. L'hépatotoxicité impose une surveillance étroite des enzymes hépatiques. ❖ Les effets neuropsychiques de l'agomélatine sont relativement fréquents. Cependant, ce sont les atteintes hépatiques qui constituent le risque majeur de ce nouvel antidépresseur.
<p>Interactions médicament euses</p>	<p>l'agomélatine</p> <p>Les inhibiteurs de CYP1A2 diminuent le métabolisme hépatique de l'agomélatine et risquent ainsi d'induire un surdosage. De ce fait, les inhibiteurs puissants (fluvoxamine, ciprofloxacine) sont contre-indiqués et les inhibiteurs modérés (énoxacine, cimétidine et cimétidine génériques, propranolol) sont déconseillés.</p> <p>Tianeptine</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ IMAO non sélectifs (intervalle de 15 jours pour passer des IMAO à la tianeptine et de 24 heures de la tianeptine aux IMAO) : CI <p>Miansérine :</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ IMAO non sélectifs (intervalle de 15 jours pour passer des IMAO à la miansérine et de 3 jours de la miansérine aux IMAO) : CI ❖ clonidine et apparentés (inhibition des effets antihypertenseurs) : AD <p>Mirtazapine</p> <ul style="list-style-type: none"> ❖ IMAO sélectifs ou non : intervalle de 15 jours pour passer des IMAO à la mirtazapine et de 5 jours de la mirtazapine aux IMAO (CI)

(17) ; (18) ; (19) ; (20).

Autres interactions

Avec l'alcool et le tabac :

Alcool

La prise aigue comme la prise chronique d'alcool diminue le premier passage hépatique ce qui aboutit à une augmentation des concentrations plasmatiques, et des effets indésirables concentrations dépendantes des antidépresseurs. De plus, la prise concomitante d'alcool peut augmenter la dépression du système nerveux central.

Tabac

Le tabac exerce un effet inducteur enzymatique, notamment sur le cytochrome P450 1A2 par l'intermédiaire des hydrocarbures polycycliques contenus dans la fumée. Ainsi, les concentrations plasmatiques d'antidépresseurs métabolisés par cette isoenzyme(tricycliques, fluvoxamine, duloxetine et agomelatine) sont diminuées chez les patients tabagiques. Il convient d'être particulièrement vigilant lors de modification de la consommation tabagique (début de consommation, sevrage) chez les patients traités par ces antidépresseurs.

Avec l'alimentation et la boisson

Avec l'alimentation

L'alimentation peut interagir avec les antidépresseurs par deux mécanismes.

- Le premier mécanisme est d'ordre pharmacocinétique, l'alimentation peut :
 - soit accroître la biodisponibilité (ISRS), le médicament sera donc pris pendant ou juste après le repas ;
 - soit diminuer la biodisponibilité (tricyclique), le médicament sera alors pris en dehors des repas.
- Le deuxième mécanisme est d'ordre pharmacodynamique, il est spécifique pour les IMAO non sélectifs. Il est indispensable d'éviter les aliments riches en tyramine et tryptophane (fromages fermentés, foie de volaille, extraits de levure, etc.) afin d'éviter les crises hypertensives.

Avec la boisson

Les interactions avec les boissons présentent les mêmes mécanismes qu'avec les aliments. La biodisponibilité pourra être augmentée en cas de prise concomitante de certains antidépresseurs et de jus de pamplemousse (inhibition du cytochrome P450 3A4). Certains effets pharmacodynamiques pourront être augmentés : l'effet sédatif par l'alcool, l'effet hypertensif des IMAO par les boissons riches en tyramine et tryptophane (bières, chianti, etc.).

(21) ; (22).

7. Modalité de prescription

a. Mise en place du traitement médicamenteux

Elle se fera à doses progressives en fonction de la clinique et de la tolérance jusqu'à posologie efficace.

Il faut souvent attendre 2 à 4 semaines avant de constater les premiers effets bénéfiques du traitement, cependant, on ne peut pas juger réellement de son efficacité avant 4 à 6 semaines.

Cette action différée influe beaucoup sur l'abandon du traitement. En outre, de ce délai d'action, découle une notion importante, celle de la « *levée d'inhibition* ».

Il s'agit d'une période de quelques jours qui peut survenir environ 15 jours après le début du traitement, qui nécessite une attention particulière et impose une surveillance médicale. Elle correspond au moment où l'efficacité du traitement sur le ralentissement psychomoteur apparaît alors que l'action sur l'humeur reste incomplète et que les idées suicidaires peuvent persister.

En début de traitement, la prescription d'un traitement sédatif accompagnant celle de l'ADP est assez courante, dans un but à la fois anxiolytique et hypnotique afin de soulager le patient en attendant les effets de l'ADP, et de prévention de la levée d'inhibition. Ce

traitement doit être de courte durée. Leur durée de prescription doit être limitée dans le temps (de 8 à 12 semaines) du fait des EI (sur la mémoire et l'attention en particulier) et du risque de dépendance.

La surveillance en début de traitement est importante afin de confirmer la réponse à la pharmacothérapie, d'évaluer la tolérance au traitement et de renforcer l'observance.

Les points-clefs du début de traitement sont :

- l'introduction progressive mais rapide jusqu'à posologie efficace
 - le plan de surveillance pour les semaines suivant l'instauration du traitement
 - le traitement sédatif en prévention de levée d'inhibition ou d'anxiété.
- (22)

b. Critères de choix d'un antidépresseur

Dans les dépressions légères à modérées, en ambulatoire, il est recommandé de choisir l'ADP le mieux toléré, le moins dangereux en cas d'absorption massive, et le plus simple à prescrire à dose efficace.

Dans les classes d'ADPs, ce sont :

- les ISRS (Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline, Citalopram, Escitalopram)
- IRSNA (Duloxétine, Milnacipran, Venlafaxine),
- ainsi que les ADP non imipraminiques non IMAO classés comme « autres » (Agomélatine, Miansérine, Mirtazapine, Tianeptine), qui sont recommandés en 1ère intention puisqu'ils obéissent le mieux à ces exigences pour *une prise en charge ambulatoire* ; ils sont plus faciles à utiliser et plus récents que les imipraminiques, ADP historiques de référence, mais en raison de leurs EI plus difficiles à prescrire surtout chez les personnes âgées.

Alors que chez les *patients hospitalisés* pour une dépression sévère quand la recherche de l'efficacité maximale est au premier plan :

- les imipraminiques (Amoxapine, Clomipramine, Dosulépine, Doxépine, Imipramine, Maprotiline, Trimipramine et surtout amitriptyline)
- ou la venlafaxine à une dose de 150 mg ou plus, seront préférés aux ISRS ou aux IMAO.

A ces recommandations cliniques, s'ajoutent dans de nombreux pays, des considérations d'ordre économique, les autorités recommandant les antidépresseurs les moins chers, c'est-à-dire les ISRS génériques puisqu'ils sont efficaces et néanmoins bien tolérés (23) ; (24) ; (25) ; (26).

c. Règles spécifiques d'administration :

Les ADP sont administrés majoritairement par voie orale.

Concernant la voie orale, certains antidépresseurs sont disponibles sous forme de gouttes ou de comprimés dispersibles, facilitant la prise chez les personnes âgées par exemple.

Quelques ADP sont disponibles pour une administration par voie parentérale, voie intraveineuse (IV) lente ou intramusculaire (IM).

La voie d'administration parentérale réservée à l'usage hospitalier est utilisée en cas, de troubles sévères.

Elle permet de s'assurer d'une observance optimale surtout en début de traitement et de diminuer le délai d'obtention de l'état d'équilibre pharmacocinétique.

En revanche, l'administration par voie parentérale n'a aucun effet sur le délai d'action pharmacodynamique.

d. Adaptation posologique

Le traitement doit toujours être débuté à dose faible, avant d'être augmenté très progressivement jusqu'à atteindre la dose efficace minimale.

À posologie égale, les concentrations plasmatiques peuvent être très différentes d'un sujet à un autre, d'autant que de nombreux antidépresseurs possèdent des métabolites actifs qui

présentent de longues demi-vies. Souvent, la demi-vie des molécules, proche de 24 heures, autorise la prise unique. (27).

e. Durée et maintien du traitement

Le traitement d'un premier épisode dépressif dure en général de 4 à 6 mois :

- De 6 à 12 semaines de phase d'attaque qui vise la rémission symptomatique ;
- De 16 à 20 semaines de consolidation pour prévenir les rechutes.

Lorsque des symptômes résiduels persistent, le traitement sera poursuivi jusqu'à la rémission complète. (28).

f. Arrêt du traitement

Dans le cas d'un épisode dépressif isolé, l'arrêt du traitement médicamenteux peut être discuté seulement 6 mois à 1 an après obtention de la rémission clinique afin de réduire les risques de rechute ou de récurrence. Il est également nécessaire d'augmenter la fréquence des consultations autour de l'arrêt du traitement

L'Affsaps recommande les modalités d'arrêt suivantes:

- pour une durée de traitement inférieure à un an, l'arrêt se fait en quelques semaines, en diminuant, par exemple, toutes les semaines la posologie journalière d'un quart,
 - pour une durée de traitement supérieure à un an, l'arrêt se fait en quelques mois, en diminuant, par exemple, toutes les 4 à 6 semaines la posologie journalière d'un quart.
- (29).

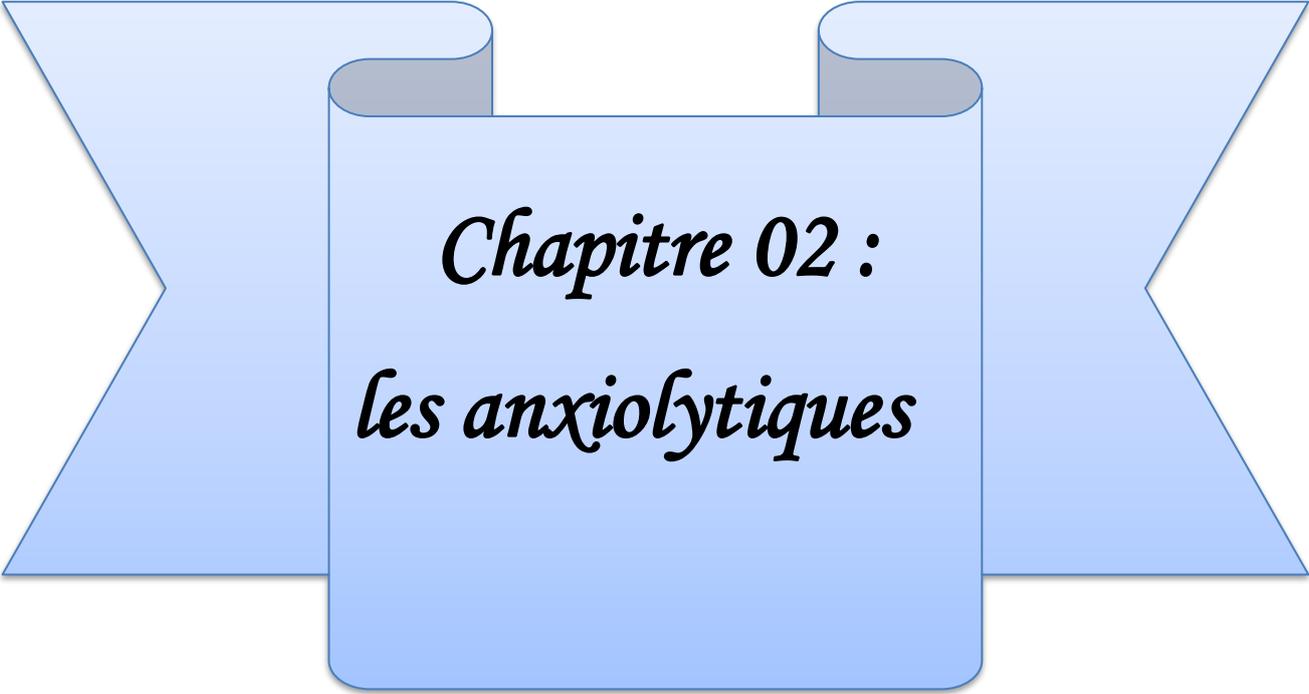
SYNDROME DE SEVRAGE

Le sevrage se définit dans le DSM V comme l'apparition d'un syndrome spécifique d'une substance dû à l'arrêt ou à la diminution de la prise de cette substance en causant une souffrance cliniquement significative. (4).

*le syndrome de sevrage regroupe un grand nombre de signes cliniques, non spécifique :
-Certains symptômes du sevrage sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tensions musculaires, irritabilité.

Bien que les antidépresseurs ne provoquent pas de dépendance au sens biologique du terme, leur diminution et leur arrêt peuvent entraîner divers symptômes. Ces symptômes apparaissent dans un délai variable, fonction de la demi-vie du traitement arrêté

Le traitement du syndrome de sevrage consiste en la réintroduction de la posologie antérieure de IADP, en une information du patient sur le caractère transitoire de ses symptômes, puis en réalisation d'un sevrage du traitement encore plus progressif. Il est aussi recommandé de revoir le patient à distance de la rémission complète.
(29)



*Chapitre 02 :
les anxiolytiques*

II. Chapitre 02 : Les anxiolytiques

1. Définition

Les tranquillisants appelés aujourd'hui plus communément anxiolytiques, constituent une classe majeure des psychotropes regroupant les médicaments agissant sur l'anxiété.

Le terme anxiolytique est issu du latin *anxiosus* : qui inquiète (tourment) et du suffixe lyse du grec *lisis* qui est la dissolution.

Les traitements anxiolytiques vont donc avoir comme objectif de dissoudre, ou d'au moins abaisser le niveau d'anxiété que peut présenter un individu.

Ils constituent une famille thérapeutique hétérogène comprenant les BZD et les anxiolytiques non BZD (buspirone, hydroxyzine, étifoxine, ISRS, bêtabloquants captodiamine et euphytose).

Les anxiolytiques paradoxalement nommés, prennent en charge pharmacologiquement les manifestations aiguës, ou angoisse. Ce sont les ADP qui sont les plus à même de moduler pharmacologiquement les troubles anxieux chroniques. (30) ; (31).

Rappel sur l'anxiété :

L'anxiété se caractérise comme un état d'hypervigilance associant un état cognitif, l'appréhension de la survenue d'un danger imminent et un état physique composé de différents signes neurovégétatifs.

L'anxiété aiguë est un changement brusque de la fonction psychique intégrant des modifications physiologiques de l'organisme doit se distinguer des TA qui correspondent plus à des troubles chroniques. Ainsi il faut probablement aujourd'hui distinguer dans le traitement de l'anxiété, le traitement de l'anxiété aiguë du traitement des troubles anxieux.

. Les troubles anxieux comprennent plusieurs autres troubles :

- TAG
- TP

- Les troubles phobiques

On note aussi d'autres troubles qui ne font plus partis des troubles anxieux :

- ESPT
- TOC
(32) ; (33).

2. Histoire

Les barbituriques ont longtemps été utilisés en tant qu'anxiolytiques et hypnotique

Depuis l'Antiquité, des boissons alcoolisées et des potions contenant du laudanum et diverses plantes ont été utilisées pour induire le sommeil.

Au milieu du XIXème siècle, le bromure a été le premier produit à être introduit spécifiquement en tant que sédatif et, rapidement, en tant qu'hypnotique. Les sels de brome ont joui d'une telle faveur comme sédatifs que les conséquences toxiques, le bromisme, ont été très fréquentes.

L'hydrate de chloral, le paraldéhyde, l'uréthane et le sulfonalone ont été utilisés avant l'introduction du barbital en 1903 et du phénobarbital (Luminal®) en 1912. Leur succès a été à l'origine de la synthèse et de l'expérimentation de plus de 2500 barbituriques, parmi lesquels environ 50 ont été commercialisés.

Les barbituriques ont tellement dominé la scène que, avant 1960, moins d'une douzaine d'autres sédatifs et hypnotiques ont été commercialisés avec succès.

Parmi les substances non dérivées de l'acide barbiturique, on peut citer la thalidomide, qui a atteint une triste célébrité et qui a été proposée à la fin des années 1950 en tant que somnifère apparemment bien actif et dépourvu de toxicité aiguë.

Le faible écart entre les propriétés sédatives, hypnotiques et anesthésiques d'une part, et anticonvulsivantes d'autre part, observé avec le phénobarbital a conduit à rechercher des produits possédant des effets plus sélectifs au niveau du système nerveux. C'est la raison pour laquelle des antiépileptiques relativement peu sédatifs, tels que la phénytoïne et la triméthadione, ont été développés à la fin des années 1930 et au début des années 1940.

L'apparition de la chlorpromazine et du méprobamate au début des années 1950, avec leur effet permettant «d'apprivoiser» les animaux de laboratoire, et le développement de méthodes de plus en plus sophistiquées pour évaluer les effets comportementaux des médicaments ont permis en 1957 la synthèse du chlordiazépoxide (Librium®) par L.H. Sternbach de F. Hoffmann-La Roche à Bâle et la découverte de son profil d'action par L.O. Randall.

En 1961, l'introduction du chlordiazépoxide en pratique clinique a inauguré l'ère des BZD trois ans après apparaît le diazépam (Valium®), puis l'oxazépam (Seresta®) et le nitrazépam (Mogadon®). Depuis lors, plus de 3'000 molécules ont été synthétisées. Les BZD ont très rapidement remplacé les barbituriques et le méprobamate, et sont finalement, dès 1970, les médicaments les plus prescrits.

Enfin, l'implication probable des systèmes sérotoninergiques dans les mécanismes d'action des anxiolytiques a suscité récemment un regain d'intérêt avec la découverte de nouveaux anxiolytiques non BZD, les agonistes 5HT_{1A}, les antagonistes 5HT₃. A ce jour, un seul de ces représentants a été commercialisé en France, la buspirone BUSPARO, chef de file des agonistes 5HTA.(34).

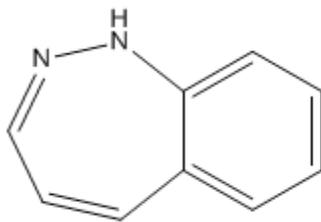
3. Les différentes classes

a. Les Benzodiazépines

Définition

Les BZD voient le jour au début des années 60, créant une véritable révolution dans le domaine des molécules anxiolytiques. Elles sont considérées dès lors comme des « médicaments miracles » du fait du soulagement rapide qu'elles procurent sur les états d'anxiété. De plus elles possèdent des effets hypnotiques, si elles sont utilisées à faible dose, tout en étant moins dangereuses que ses prédécesseurs les barbituriques et n'entraînant pas ses effets secondaires. Toutefois, elles perdent leur statut de « médicaments miracles » dès lors que l'on remarque un effet de dépendance et tolérance, de l'incidence d'effets secondaires sur certaines fonctions cognitives, et des phénomènes de mésusage, tant dans un contexte médical contrôlé que dans un contexte non médical.

Les BZD se définissent aussi comme un groupe de médicament ayant en commun : Une structure chimique : toute BZD est formée d'un cycle benzène C₆H₆ (« benzo-») fusionné avec un cycle diazépine contenant deux atomes d'azote (« -diaz ») auxquels s'ajoutent des radicaux variables selon la molécule et étant à l'origine de l'activité spécifique de la BZD et de ses caractéristiques pharmacocinétiques (délai d'action, durée d'action, temps d'élimination...).



(35) ; (36) ; (37).

Figure 3: Structure commune aux Benzodiazépines

Mécanisme d'action des BZD

Les BZD sont des agonistes qui favorisent l'ouverture du canal Cl⁻ par le GABA, on obtient un effet inhibiteur ;

Les BZD agissent en se liant aux récepteurs GABA (acide gamma amino butyrique), inhibiteurs dans la transmission du message nerveux, et plus spécifiquement GABA-A (récepteur canal chlore). Le site de fixation sur ce récepteur est appelé sous unité α . Les récepteurs GABA-A sont localisés dans les régions cérébrales suivantes : système limbique, cortex, tronc cérébral, noyaux gris centraux. Un récepteur GABA-A comporte plusieurs sous unités permettant la fixation de GABA, des BZD, des barbituriques, et de certains stéroïdes. L'ouverture de ce récepteur-canal perméable aux ions Cl⁻ est commandée directement par l'action du GABA. La fixation de deux molécules de GABA permet l'ouverture de ce canal, l'entrée des ions Cl⁻ entraînant une hyperpolarisation cellulaire. Un excès de GABA désensibilise le récepteur.

La modulation du niveau de GABA permet d'obtenir une balance entre les signaux excitateurs ou inhibiteurs impliqués dans l'initiation de nombreuses pathologies psychiatriques.

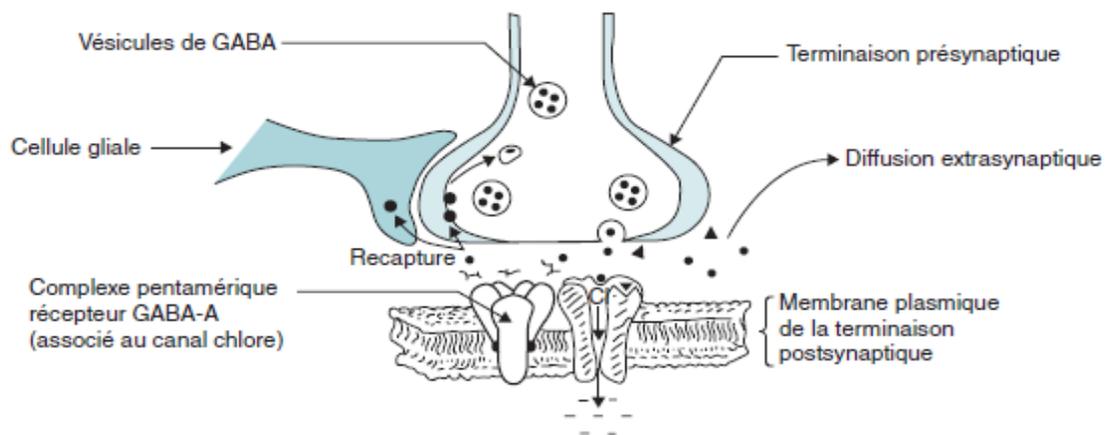


Figure 4: Synapse gabaergique et action des benzodiazépines. (21)

Pour résumer, les BDZ entraînent : augmentation de l'affinité du GABA pour son récepteur → augmentation de l'ouverture du canal Chlore → hyperpolarisation → diminution de l'excitabilité.

Tableau : Les effets de l'entrée des ions (Cl-) par les BZD

Tableau 2: Les effets de l'entrée des ions (Cl-) par les BZD

	Ouverture du canal chlore Entré cl-	Fermeture du canal chlore Sortie cl-
Effet Pharmacologique	Anxiolytique	Anxiogène
	Sédatif hypnotique	Stimulant
	Anticonvulsivant	Pro convulsivant
	Amnésiant	Promnésiant
	Myorelaxant	

(38) ; (39).

PHARMACOCINETIQUE

Les BZD ont des caractéristiques pharmacocinétiques différentes en ce qui concerne leur demi-vie d'élimination, leur délai d'action, la formation d'un métabolite actif ou non, leur vitesse de distribution selon leur liposolubilité.

ABSORPTION

L'absorption des BZD est rapide et importante (70 à 90 %), avec toutefois une variabilité inter individuelle. Elles présentent des T_{max} obtenus en moyenne en 1 heure, sauf pour l'oxazepam qui est resorbé plus lentement. Il est important de noter que l'effet sédatif est le plus souvent majoré lorsque la résorption est très rapide.

DISTRIBUTION

La grande affinité des BZD pour les graisses favorise leur distribution dans le SNC mais également leur redistribution vers les tissus adipeux périphériques. Plus une BZD est liposoluble, plus la phase de redistribution dans les tissus adipeux périphériques est rapide. Une plus grande liposolubilité favorise l'apparition d'un trouble mnésique (mémoire), mais toutes les BZD auraient un impact sur les capacités mnésiques, particulièrement sur la mémoire épisodique. La liposolubilité est la plus grande pour le diazepam, suivi du clorazéate, puis du triazolam.

METABOLISME

Toutes les BZD sont fortement métabolisées par le système enzymatique hépatique. Le foie doit préalablement les rendre solubles dans l'eau afin d'être éliminées par les urines. Une partie des médicaments est également excrétée sous forme de bile et peut alors être éliminée avec les selles ou encore être réabsorbée dans la circulation pour subir un second passage hépatique afin de les solubiliser avant d'être excrétée dans l'urine.

Il existe deux phases métaboliques principales: la phase d'oxydation (hydroxylation) et la phase de conjugaison, dernière étape permettant l'inactivation pharmacologique des métabolites avant l'élimination rénale. La conjugaison est réalisée pour rendre solubles les molécules, afin de permettre leur élimination dans les urines

La plupart des BZD sont métabolisées en un ou plusieurs métabolites actifs. D'ailleurs, certaines molécules ne sont pas actives directement (=prodrogues) mais à la suite de la formation d'un de ces métabolites (c'est le cas pour le clorazéate et le prazépam).

La plupart des BZD anxiolytiques sont catabolisées en un métabolite commun final: l'oxazépam, après avoir été catabolisées au préalable en desméthyl diazépam

Les BZD avec des métabolites actifs peuvent s'accumuler et causer plus d'effets secondaires, notamment au niveau mnésique à moyen et long terme, contrairement aux molécules sans métabolites actifs. Ces BZD ne devraient donc pas être utilisées chez les personnes âgées, car le risque d'accumulation est d'autant plus grand qu'il y a diminution de l'activité métabolique hépatique avec l'âge.

Malgré ces propriétés pharmacocinétiques avantageuses, la courte demi-vie du triazolam est mise en cause pour expliquer une amnésie antérograde et d'autres troubles cognitifs liés à l'usage de ce médicament, donc une courte demi-vie n'est pas forcément signe d'une diminution des effets indésirables.

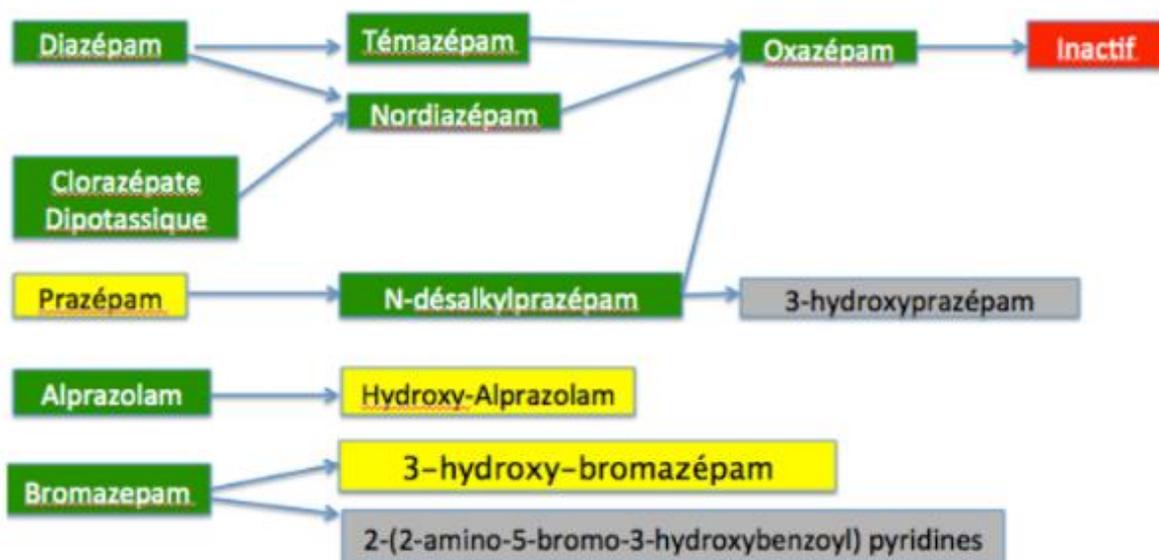


Figure 5: mécanisme des principales BZD



ELIMINATION

Elle est presque totalement urinaire. La lipophilie des BZD explique également qu'elles franchissent la barrière placentaire et soient pour partie éliminées dans le lait maternel, avec des risques potentiels pour l'enfant allaité ou lors de l'accouchement.

La connaissance de la demi-vie d'élimination des BZD et de leur profil cinétique est importante, car elle conditionne leur utilisation selon les différentes indications et le profil patient (personne âgée, insuffisant hépatique). C'est le cas par exemple pour les différents types d'insomnies : insomnie d'endormissement pour laquelle sera privilégiée une molécule à $\frac{1}{2}$ vie d'élimination courte (ex : les apparentés aux BZD) et insomnie avec réveil nocturne pour laquelle les BZD à $\frac{1}{2}$ vie longue sont utilisées (ex : lormétazépan, estazolam). (37) ; (39) ; (40) ; (41).

Tableau 3: Les benzodiazépines anxiolytiques

Molécule	Nom commercial	Obtention AMM
Clotiazépan	VERATRAN®	19/10/1982
Oxazépan	SERESTA®	22/10/1986
Alprazolam	XANAX®	15/06/1982
Lorazépan	TEMESTA®	27/10/1992
Bromazépan	LEXOMIL®	06/05/1988
Diazépan	VALIUM®	22/10/1986
Clobazam	URBANYL®	24/08/1987
Prazépan	LYSANXIA®	29/08/1989
Nordazépan	NORDAZ®	14/05/1984
Loflazépanate d'éthyle	VICTAN®	03/11/1980
Clorazépanate dipotassique	TRANXENE®	27/07/1988

Tableau 4: Les benzodiazépines hypnotiques

Molécule	Nom commercial	Obtention AMM
Loprazolam	HAVLANE®	10/07/1981
Lormétazépan	NOCTAMIDE®	26/08/1987
Témazépan	NORMISON®	05/05/2003
Nitrazépan	MOGADON®	22/10/1986
Estazolam	NUCTALON®	19/12/1977

Tableau 5: Les benzodiazépines antiépileptiques

Molécule	Nom commercial	Obtention AMM
Clonazépan	RIVOTRIL®	21/02/1995
Clobazam	URBANYL®	24/08/1987
Diazépan	VALIUM®	22/10/1986

Tableau 6: Les benzodiazépines utilisées en anesthésie

Molécule	Nom commercial	Obtention AMM
Midazolam	MIDAZOLAM®	09/08/2000

Médicaments non antidépresseurs agissant sur les récepteurs sérotoninergiques :

b. La buspirone :

Anxiolytique de la classe des azaspirodecanediones.

La buspirone est un agoniste des récepteurs 5HT_{1A} présynaptique et agoniste partiel 5HT_{1A} post synaptique

Ces récepteurs sont inhibiteurs et diminuent la formation de la AMPc leurs seconds messagers.

La buspirone possède également une activité D₂ sans présenter d'actions de type neuroleptique.

(21) ; (30) ; (44).

c. Antihistaminiques : hydroxyzine

- Un antihistaminique H₁ de première génération, utilisé comme sédatif, antiprurigineux et anxiolytique dont la durée maximale de prescription est de douze semaines
- Cette substance chimique est un dérivé de la pipérazine, non apparenté aux BZD.

L'hydroxyzine est un antagoniste des récepteurs histaminiques H₁ centraux et périphériques avec des propriétés anticholinergiques. (21)

Ligands alpha 2 delta :

d. Prégabaline :

La prégabaline et la gabapentine inaugurent une nouvelle classe de tranquillisants dénommés de ligands alpha 2 delta, car ils se lient sur le plan neurobiologique à la sous unité de canaux voltage dépendants au calcium

Leur mécanisme d'action serait lié au blocage de la libération du neurotransmetteurs excitateurs le glutamate secrété en grande quantité au niveau de l'amygdale dans le cas d'une anxiété majeure, ou bien au sein des circuits cortico-sous corticaux provoquant des préoccupations excessives. (21) ; (30) ; (45).

e. Antipsychotiques :

Certains antipsychotiques en reçu une AMM dans le traitement de manifestations anxieuses. (21)

f. Bétabloquant :

Les bêtabloquants, et tout particulièrement le propranolol, ne possèdent pas d'indication validée par l'AMM dans les troubles anxieux.

Hors AMM, le propranolol est utilisé dans la prévention et la réduction des signes somatiques de l'anxiété.
(21)

g. Antidépresseurs :

Les ADP constituent aujourd'hui des molécules ayant leur efficacité dans la majorité des TA.

Parmi lesquels on trouve : Les ISRS / Les ISRN / Les tricycliques / IMAO irréversibles
(21)

h. Autres anxiolytiques

- Etifoxine
- Captodiamine

- **Euphytose**

(21)

4. Critères de choix thérapeutique

Tableau 7: Les avantages et les inconvénients des anxiolytiques sont présentés (21)

Anxiolytiques	Avantages	Inconvénients
Benzodiazépines	<ul style="list-style-type: none"> - Action immédiate - Efficacité presque constante - Sédatation (si recherchée) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sédatation (si non recherchée) - Troubles mnésiques éventuels - Risque de dépendance - Réactions paradoxales
Azaspirodécanediones (buspirone)	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de dépendance - Pas de troubles mnésiques - Pas de sédatation comparativement aux benzodiazépines 	<ul style="list-style-type: none"> - Délai d'action de plusieurs jours - Efficacité moins constante
Antihistaminiques (hydroxyzine)	<ul style="list-style-type: none"> - Pas de dépendance comparativement aux benzodiazépines - Sédatation (si recherchée) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sédatation - Susceptible de donner des torsades de pointes - Efficacité moins constante

a. Selon le type d'anxiété

Anxiété généralisée

Le TAG se définit comme une peur ou des inquiétudes injustifiées ou excessives concernant deux ou plusieurs sphères de la vie, pendant au moins 6 mois (3).

Les symptômes du TAG sont psychiques et somatiques, associés, nombreux et variables définies par le DSM-5 comme une association du phénomène anxieux, avec au moins trois des six symptômes suivants (dont au moins certains symptômes présents la plupart du temps durant les 6 derniers mois) :

- Agitation ou sensation d'être survolté ou à bout
- Fatigabilité
- Difficultés de concentration
- Irritabilité
- Tension musculaire

- Perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant).

Dans le contexte du TAG, l'anxiété est polymorphe car elle ne concerne pas une préoccupation particulière. Elle est chronique et envahissante, souvent bien assumée par le patient qui reconnaît le caractère excessif de ses inquiétudes ainsi que son impuissance à pouvoir les contrôler.

Les traitements médicamenteux font appel à :

❖ **En 1^{ere} intention**

- ✓ Les antidépresseurs du groupe des ISRS : escitalopram, sertraline, paroxetine
Ils prescrits lorsque le TAG est sévère, en présence de comorbidité surtout de dépression et si on prévoit un traitement au long cours.

En cas d'absence d'amélioration après 6 semaines de traitement, une augmentation de dose devra être proposée. Soulignons que l'amélioration peut s'accroître davantage pour une période pouvant aller jusqu'à trois mois.

- ✓ Les IRNS : tels la venlafaxine et la duloxétine constituent aussi un premier choix.

Dans le cas d'un échec, on tentera la classe pharmacologique qui n'a pas été essayée (ISRS ou IRSNa).

- ❖ **En 2^{eme} intention**, il sera possible d'adjoindre ponctuellement des traitements de soutien tel que :

- ✓ Les benzodiazépines (BZD) :

Les BZD, tels l'alprazolam, bromazepam, diazepam et lorazepam, réduisent l'intensité, la fréquence et la durée de la plupart des symptômes du TAG. Elles sont particulièrement efficaces, donc particulièrement indiquées mais ils doivent être utilisés avec prudence. Compte tenu de leurs avantages et de leurs inconvénients, les BZD sont surtout indiquées pour le traitement d'un TAG qui n'est pas associé à une dépression. Le traitement est généralement de courte durée.

- ✓ Les azapirones (buspirone)

Ils ont démontré leur efficacité dans le traitement du TAG en particulier lorsque les symptômes d'origine psychologique comme les inquiétudes et l'irritabilité prédominent. Elles possèdent des propriétés antidépressives, elles ne créent pas de dépendance physiologique et elles ne comportent pas de dangerosité.

La buspirone est prescrite en alternative aux BZD, si le patient risque une dépendance à l'alcool.

- ✓ Les antidépresseurs tricycliques (ATC)

Tels que l'imipramine sont beaucoup moins prescrits dans le TAG compte tenu de leurs effets secondaires plus marqués..

❖ **D'autres médicaments seront utilisables en 3^{ème} me intention** si le patient présente des comorbidités et que le traitement n'est pas à la hauteur des résultats attendus :

- ✓ Antipsychotiques de 2^{ème} génération (= neuroleptiques NL). Trois molécules ont été retenues dans ce cadre : l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine.
- ✓ Les anticonvulsivants : Le prégabaline semble aussi efficace que les benzodiazépines. Il agit rapidement (au bout d'une semaine) et favorise le sommeil. Il peut être utilisé en monothérapie ou en combinaison avec un antidépresseur.
- ✓ Les Béta-bloquants peuvent être utilisés afin de traiter des symptômes spécifiques induits par l'anxiété généralisée

(4) ;(21) ; (30) ; (46) ; (47) ; (48) ; (49) ; (50).

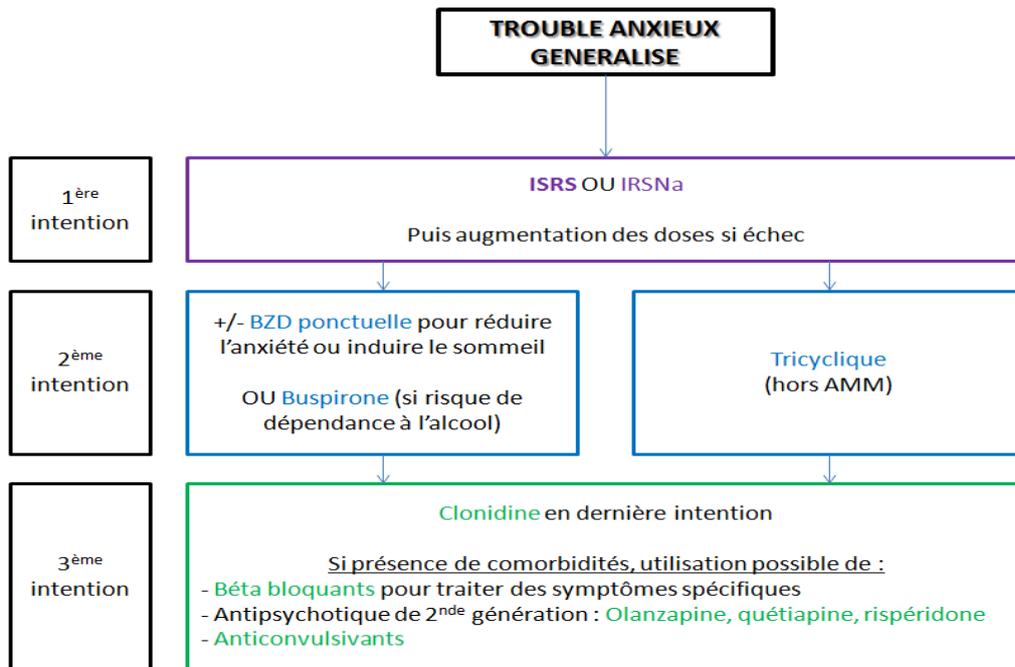


Figure 6:: Arbre décisionnel utilisable chez les personnes souffrant de troubles anxieux généralisés

Les phobies

Une peur excessive, profonde des situations ou d'objets sans réel danger définit les phobies. Cependant l'angoisse est absente dès que la personne se sent protégée.

Deux formes existent :

➤ Les phobies spécifiques :

Implique une situation simple ou un seul type d'objet.

Selon les recommandations de l'HAS, aucun médicament n'a apporté la preuve de son efficacité. Le traitement repose sur la TCC . Les BZD peuvent être utilisées, de façon ponctuelle, chez les patients ayant des phobies invalidantes pour une durée limitée.

➤ Les phobies sociales :

Dans la plupart du temps, elles commencent dans l'enfance ou l'adolescence pour ensuite rentrer dans la chronicité, on parle d'une peur intense du jugement négatif ou du regard de l'autrui.

Selon l'HAS le traitement repose sur :

- ✓ Les TCC
- ✓ Les traitements médicamenteux :
 - ❖ En première intention les ISRS (paroxétine, escitalopram) ou ISRN (venlafaxine), qui doivent être réservés aux formes sévères avec retentissement important sur la vie professionnelle ou personnelle, les bêtabloquants (propranolol) peuvent être utilisés ponctuellement pour des situations d'anxiété de performance.
 - ❖ En deuxième intention, il existe d'autres traitements hors AMM : moclobémide, gabapentine, iproniazide.
 - ❖ Les BZD peuvent être utilisées en association au traitement de fond sur de courtes durées, en cas d'anxiété aiguë invalidante.

(51).

Syndromes psycho traumatiques :

Dans les suites d'un traumatisme (un [ou des] évènement[s] extrêmement menaçant[s] pour le sujet) entraînant une réaction de peur intense, un sentiment d'impuissance ou d'horreur, peuvent apparaître différents symptômes anxieux dont des syndromes spécifiques appelés syndromes posttraumatiques.

Ils se caractérisent par un trépied diagnostique caractéristique avec :

- Un syndrome de répétition ou reviviscence :
- Un évitement des stimuli associés au traumatisme :
- Une activation neurovégétative avec entre autres une hypervigilance, des troubles du sommeil, une irritabilité, des réactions de sursaut exagérées.

On distingue le trouble stress aigu dans les suites immédiates d'un évènement traumatique. Il apparaît dans les 4 semaines, peut durer de 2 jours à 1 mois. Au-delà d'un mois, on parle de l'ESPT

↳ La prise en charge de l'ESPT :

- ❖ En cas de trouble stress post-traumatique, les psychothérapies sont recommandées en 1^{re} intention et notamment avec la technique d'EMDR (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing*).
- ❖ L'approche pharmacologique est indiquée dans les formes chroniques évoluant depuis plus d'un an ou la dépression est quasiment toujours associée, ou bien en cas de non-amélioration malgré une psychothérapie adaptée.

On utilise dans cette indication :

Des antidépresseurs :

Ils sont recommandés habituellement en seconde intention ou en première intention en cas de comorbidité dépressive,

↳ ISRS : l'administration des ISRS est à poursuivre pendant 12 mois. Molécules utilisées : Paroxétine.

En cas d'échec : fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, citalopram. ISRN.

↳ Les imipraminiques : la durée minimale d'un traitement doit être environ 8 semaines
Molécules utilisés : Imipramine, l'amitriptyline

Les antihistaminiques :

Ils ont un rôle dans la gestion de l'anxiété ou du sommeil mais sans effets thérapeutiques sur l'extinction de la peur.

Molécules : Hydroxyzine

Les betas bloquantes :

Des études contrôlées et randomisées disponibles suggèrent l'intérêt de cette famille dans l'extinction de la peur associé au souvenir traumatique. Molécule : Propranolol

BZD et les antipsychotiques sont très peu recommandés dans l'ESPT (21) ; (52).

TROUBLE PANIQUE :

Le TP est défini par :

- Une succession d'attaques de panique récurrentes et inattendues suivies de la crainte persistante pendant au moins un mois d'avoir une autre attaque de panique. Une attaque de panique est une montée brusque de crainte intense ou de malaise intense qui atteint son acmé en quelques minutes.
- Des phobies : Quand les situations ne sont pas évitées, elles sont vécues avec une souffrance majeure.

Remarque : le TP et l'agoraphobie sont souvent associés, elle peut aussi être isolée.

↳ Prise en charge :

En première intention : une psychothérapie de type TCC

En deuxième intention :

- ✓ Les ADP surtout ISRS et IRSNA, paroxétine, citalopram et venlafaxine).
- ✓ Les anxiolytiques de la famille des BZD (lorazépam) sont un traitement de l'attaque de panique, notamment lorsqu'elle se prolonge. avec de grandes précautions suite au risque de pharmacodépendance. (53) (54)

TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF :

TOC est une pathologie neuropsychiatrique définie par le DSM 5 qui appartient aux névroses : une affection caractérisée par des conflits qui perturbent la vie quotidienne du patient, dont celui-ci a conscience mais ne peut contrôler.

Le trouble se traduit par des comportements répétés et irraisonnés dont le sujet admet le caractère excessif. Ses agissements obsessionnels et/ou compulsifs sont associés à un sentiment de détresse, une perte de temps et donc une altération dans la vie quotidienne.

On distingue les obsessions, les pensées récurrentes sur des thèmes précis, des compulsions, soit des comportements répétés. Le patient peut être sujets aux deux.

Parmi les TOC les plus fréquents figurent :

- La crainte permanente des germes ou de la saleté
- Les doutes sur ce qu'on vient de faire
- Des pensées de violence, ou d'actes sexuels
- L'obsession de l'ordre, de la symétrie,

↳ Prise en charge :

Le traitement des TOC passe le plus souvent par TCC. (Pour diminuer les anxiétés liées aux obsessions et à réduire les compulsions provoquées par ces obsessions.)

- ❖ Médicaments et psychothérapies peuvent être associés et ont démontré leur efficacité. . L'association des deux est en général directement proposée en cas de troubles sévères ou après l'échec d'un médicament seul.

Le traitement repose sur la prise de certains ADP qui, dans le cas des TOC, ne sont pas utilisés pour leur effet antidépresseur, mais pour leur effet anti-obsessionnel :

- ✓ les ISRS (Fluvoxamine, Fluoxétine , Sertraline , Paroxétine) utilisés en première intention.
- ✓ ADT : la clomipramine. Ce second médicament est prescrit lorsque ISRS sont inefficaces

L'effet de ces médicaments se manifeste généralement au bout de trois à quatre semaines, et la durée de la prescription est souvent longue (jusqu'à plusieurs années).

- ✓ Les anxiolytiques appartenant à la classe des BZD peuvent être prescrits afin de réduire l'anxiété. Le clonazépam (Rivotril®) a par exemple montré une certaine efficacité dans le traitement des TOC. (55) ; (56).

b. Selon le terrain

Chez l'enfant ou l'adolescent

Le traitement des TA chez l'enfant et l'adolescent repose avant tout TCC. Les traitements médicamenteux sont déconseillés. S'il s'avère nécessaire d'introduire un traitement médicamenteux, les ISRS sont habituellement le 1^{er} choix. Leur balance bénéfique/risque doit être particulièrement bien évaluée dans cette population vulnérable

La fluvoxamine et la sertraline sont autorisées dans le traitement des TOC de l'enfant et de l'adolescent.

Concernant les troubles anxieux non TOC, des études sont en faveur de l'efficacité de plusieurs ISRS (fluvoxamine, sertraline, fluoxétine et paroxétine) et d'un IRSNA, la venlafaxine. Néanmoins, leur utilisation se fait actuellement hors du cadre de l'AMM.

Le traitement nécessite le suivi du bilan endocrinien chez les enfants pré-pubères exposés au long cours.

Chez le sujet âgé

Le sujet âgé est plus sensible aux effets des anxiolytiques, à concentrations sériques égales, en raison des modifications physiologiques liées à l'âge. Celles-ci conduisent également à une altération de la pharmacocinétique des médicaments, associée à un risque d'accumulation et donc d'effets iatrogènes.

Cependant, de nombreux travaux soulignent leurs mésusages dans cette population vulnérable et la prescription des anxiolytiques chez les sujets âgés constitue un problème de santé.

La consommation des BZD augmente avec l'âge (âge médian de consommation : 56 ans) .Or, il est établi que la prise de benzodiazépines chez les personnes âgées expose à un risque accru d'états confusionnels, de chute et de fracture du col du fémur, de déficits cognitifs, d'accidents de la route.

Chez la femme enceinte et allaitante

Certaines études épidémiologiques cas/témoins rapportent une augmentation du risque de fentes labiales et/ou palatines en cas d'exposition au BZD au cours du 1^{er} trimestre de grossesse

Les données sur l'hydroxyzine au cours du 1^{er} trimestre sont, quant à elles, nombreuses et rassurantes.

Au cours du 2^e et/ou 3^e trimestre de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et/ou des troubles du rythme cardiaque fœtal ont été observés lors de la prise de benzodiazépines à fortes doses. Ces symptômes sont réversibles à l'arrêt ou à la diminution des posologies.

Les BZD utilisées jusqu'à l'accouchement exposent le nouveau-né à deux types de manifestations transitoires :

- Des signes d'imprégnation
- Un syndrome de sevrage néonatal

Des effets atropiniques et/ou sédatifs chez le nouveau-né peuvent apparaître après la prise d'hydroxyzine à forte dose (> 100 mg/j) jusqu'à l'accouchement.

Quel que soit le terme de la grossesse, il est recommandé l'utilisation d'une BZD à demi-vie courte et sans métabolites actifs telle que l'oxazepam ou encore à un antihistaminique comme l'hydroxyzine, aux posologies efficaces les plus faibles possible.

Il convient également de ne pas arrêter brutalement un traitement par anxiolytiques lors de la découverte d'une grossesse.

En cours d'allaitement, l'anxiolytique de choix est l'oxazepam dans la limite de 10 mg 3 fois/j. La surveillance de l'apparition de signes de sédation (sommeil prolongé, diminution de la succion) des enfants allaités est préconisée. Il est préférable de ne pas utiliser les autres anxiolytiques, BZD ou autres. Leur passage dans le lait n'est pas négligeable ou non évalué.

Chez l'insuffisant rénal :

On note une majoration de la sédation donc une adaptation de posologie des BZD est nécessaire en cas d'insuffisance rénale sévère.

Chez l'insuffisant rénal, la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est peu modifiée, mais la clairance rénale de la cétirizine est très ralentie.une adaptation posologique s'avère nécessaire en cas d'insuffisance rénale sévère

Quant à la buspirone, sa pharmacocinétique est modifiée chez l'insuffisant rénal.

Si ces modifications ne nécessitent pas une adaptation posologique chez les patients dont la clairance de la créatinine est supérieure a 15 mL/min, il est cependant recommandé de diminuer les doses de 25 à 50 % chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale

Pour la prégabaline :

Étant donné que l'élimination rénale est la voie d'élimination principal une réduction posologique chez les insuffisants rénaux s'avère nécessaire.

La clairance de la prégabaline étant directement proportionnelle à la clairance de la créatinine , chez les patients présentant une insuffisance rénale une réduction de la dose devra être établie individuellement en tenant compte de la clairance de la créatinine

La prégabaline est éliminée efficacement du plasma par hémodialyse (50% du médicament en 4 heures). Pour les patients hémodialysés, la dose journalière de prégabaline doit être adaptée en tenant compte de la fonction rénale. En plus de la dose journalière, une dose supplémentaire doit être administrée immédiatement après chaque hémodialyse de 4 heures Une réduction de la dose de prégabaline peut s'avérer nécessaire chez les patients qui présentent une fonction rénale diminuée en rapport avec l'âge.

Tableau 8:Adaptation de la dose de prégabaline selon la fonction rénale

Clairance de la créatinine (CL _{cr}) (ml/min)	Dose journalière totale de prégabaline*		Schéma posologique
	Dose initiale (mg/jour)	Dose maximale (mg/jour)	
≥ 60	150	600	BID ou TID
≥ 30 - < 60	75	300	BID ou TID
≥ 15 - < 30	25 - 50	150	Une fois par jour ou BID
< 15	25	75	Une fois par jour
Dose supplémentaire après hémodialyse (mg)			
	25	100	Dose unique ⁺

TID = trois doses séparées

BID = deux doses séparées

* La dose journalière totale (mg/jour) doit être divisée par le nombre de prises indiqué pour obtenir le nombre de mg par prise

+ La dose supplémentaire est une dose complémentaire administrée en une seule prise

Chez l'insuffisant hépatique :

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des BZD.

En cas d'insuffisance hépatique, la clairance hépatique est diversement modifiée selon les voies enzymatiques impliquées dans la métabolisation des molécules

Les benzodiazépines à faible coefficient d'extraction hépatique voient leur métabolisme fortement altéré par la cirrhose par allongement de leur demi-vie d'élimination. Il est donc nécessaire de diminuer leur rythme d'administration, et leur dose de 2 à 3 fois la normale.

Les mécanismes entraînant la potentialisation de l'encéphalopathie et l'augmentation de la réponse pharmacologique liée aux récepteurs cérébraux des benzodiazépines passent par l'intermédiaire d'une augmentation des concentrations en GABA, et par la présence d'un ligand β dans le liquide céphalo-rachidien qui augmente la sensibilité des récepteurs cérébraux au GABA.

Malgré cette majoration de leurs effets, et l'altération de leur métabolisme, les BZD disposent d'un large index thérapeutique. Cela permet de ne pas les proscrire lorsqu'elles peuvent contribuer à la prise en charge d'un patient.

Ainsi, en cas de cirrhose compensée et en l'absence de dérivations portosystémiques spontanées, on favorisera les molécules directement conjuguées comme l'oxazépam, et les molécules dont la demi-vie est brève.

Les molécules à demi-vie longue doivent être évitées.

La clairance d'un composé métabolisé par des transférases (agents des conjugaisons) tel que l'oxazépam n'est pas modifiée alors que celle d'une molécule comme le diazépam, prise en charge par les cytochromes P450, l'est fortement. Il est donc préférable chez l'insuffisant

hépatique d'utiliser les composés ne subissant pas de métabolisme *via* les CYP P450 (lorazépam, oxazépam).

Les BZD sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique sévère en raison du risque de survenue d'une encéphalopathie.

Le buspirone oxydé dans le foie, sa clairance est diminuée en cas d'insuffisance hépatique, d'où une nécessaire prudence dans la prescription

Chez l'insuffisant hépatique, la demi-vie d'élimination de l'hydroxyzine est augmentée à environ 37 heures.

Une adaptation posologique est donc nécessaire en cas d'insuffisance hépatique sévère.

Des cas graves d'encéphalopathie ont été signalés après la commercialisation du Lyrica, la plupart chez des patients qui souffraient d'une affection sous-jacente susceptible de conduire à une encéphalopathie. Certains de ces cas sont survenus chez des patients ayant des antécédents de maladie rénale ou hépatique, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on prescrit LYRICA à des personnes âgées dont la fonction hépatique est altérée en raison de l'âge ou à des patients présentant des risques d'insuffisance hépatique.

Chez l'insuffisant respiratoire :

Les BZD sont dépresseurs respiratoires et contre-indiqués en cas d'insuffisance respiratoire sévère.

La dépression respiratoire est plus marquée chez le sujet âgé et les insuffisants respiratoires ; ils font l'objet de posologies réduites.

En pratique, le risque est d'autant plus élevé que la posologie est importante, que l'administration est réalisée en intraveineuse et d'une façon précipitée, que d'autres dépresseurs respiratoires sont prescrits simultanément et que le traitement est prolongé.

L'association de benzodiazépines à un opiacé chez le toxicomane est à l'origine d'accidents respiratoires graves.

(21).

5. PREVENTION DE L IATROGENIE :

a. Benzodiazépine

■ **Contre-indications** : Il existe deux types de contre-indications :

***Les CI absolues sont:** l'insuffisance respiratoire ou hépatique (risque d'encéphalopathie), la myasthénie, le syndrome d'apnée du sommeil et les antécédents d'intoxication ou d'intolérances aux BZD.

***Les CI relatives** sont liées aux potentiels toxicomanogènes des BZD (alcoolisme, toxicomanie), aux troubles chroniques de longue durée du sommeil, la personne âgée.

■ **Effets indésirables :**

Les EI liés à l'utilisation des anxiolytiques sont fonction de la dose et de la sensibilité individuelle des patients;

Les BZD peuvent être responsables d'effets indésirables plus ou moins importants qui subsistent plusieurs semaines après arrêt du traitement.

Le ressenti de ces effets est patient-dépendant et dose-dépendant

*Les BZD peuvent présenter d'autres effets indésirables mais qui sont plus mineurs voire rares)

- ↳ troubles oculaires (vision trouble, diplopie)
- ↳ effets cutanés (réactions allergiques, éruptions cutanées)
- ↳ effets cardiaques (palpitation, hypotension)
- ↳ effets généraux : faiblesse musculaire, asthénie, hallucinations, dysfonction sexuelle
- ↳ troubles comportementaux alimentaires (boulimie, anorexie).

Les EI les plus fréquents sont :

- ↳ Amnésie antérograde : une perte de mémoire,
- ↳ des troubles comportementaux :(agressivité, anxiété, irritabilité) et elles nécessitent l'arrêt du traitement;
- ↳ une baisse de la concentration et de la vigilance : hypovigilance; il vaut mieux éviter la conduite après la prise du traitement.
- ↳ le risque de chutes (notamment chez les personnes âgées,),
- ↳ Tolérance, pharmacodépendance et syndrome de sevrage:
s'inscrivent comme des effets indésirables majeurs des benzodiazépines d'ou la nécessité d'une surveillance particulière lors de la prescription, la délivrance et le suivi du patient sous benzodiazépine.

a)Tolérance :

Le phénomène de tolérance ou d'accoutumance est une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines pouvant conduire à une augmentation des doses pour obtenir l'effet recherché.

Pour pallier à cette tolérance qui se manifeste à divers degrés selon le sujet, la posologie sera parfois augmentée, avec ou sans avis médical, et une autre BZD sera dans certains cas prescrite en complément : la dépendance aura alors de forts risques de s'ajouter à la tolérance, l'association de plusieurs BZD quel quelles soient étant reconnue comme vectrice de dépendance.

Il est reconnu que le développement de la tolérance dépend de la dose administrée d'une part, et de la fréquence d'administration d'autre part.

Elle surviendrait le plus souvent avec des benzodiazépines d'action rapide et sédatives.

b) Dépendance

Tout traitement par BZD, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de dépendance physique et psychique.

la dépendance selon DSM V est l'utilisation inadaptée, pendant une période continue de 12 mois, d'une substance conduisant à une altération du fonctionnement ou une souffrance, cliniquement significative, caractérisée par la présence, à un moment quelconque d'au moins 3 critères de dépendance parmi les suivants :

Tolérance, définie par l'un des symptômes suivants :

- Besoin de quantités notablement plus fortes de la substance pour obtenir une intoxication ou l'effet désiré.
- Effet notablement diminué en cas d'utilisation continue d'une même quantité de la substance.

Sevrage caractérisé par l'une ou l'autre des manifestations suivantes :

- ◦ Syndrome de sevrage caractéristique de la substance◦ La même substance (ou une substance très proche est prise pour soulager ou éviter les symptômes de sevrage.
- ◦ La substance est souvent prise en quantité plus importante ou pendant une période plus prolongée que prévu.

Les BZD sont vectrices de :

Dépendance physique est caractérisée par la survenue de signes et symptômes suite à l'arrêt ou à la diminution des doses des benzodiazépines. Elle traduit la tolérance pharmacologique, c'est à dire le besoin de prendre le traitement pour éviter la survenue du syndrome de sevrage.

Dépendance psychique est liée aux effets bénéfiques que le sujet attribue au produit, malgré l'absence de preuve de son effet thérapeutique.

Trois types de populations dépendantes aux BZD peuvent être distingués :

- Les dépendants aux doses thérapeutiques : les plus nombreux, ce sont des patients qui, involontairement, sont devenus dépendants par la prise répétée de BZD pendant des mois voire des années.

- Les dépendants à des doses de BZD très élevées : minoritaires, ils augmentent leur dose de BZD à des niveaux très importants.

- Les sujets prenant des BZD dans un contexte de toxicomanie avec consommation de drogues multiples.

*Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : une longue durée d'utilisation, de fortes doses ou encore des antécédents d'autres dépendances (y compris l'alcoolique).

*Cependant, la pharmacodépendance peut tout à fait survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque particulier.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

c) Syndrome de sevrage

L'arrêt du traitement par une benzodiazépine, à posologie normale, peut entraîner un syndrome de sevrage.

Principal obstacle à l'arrêt du traitement par BZD, il est responsable de 80 à 95 % des reprises.

*La période d'apparition des premiers signes du syndrome de sevrage varie en moyenne de 3 à 7 jours après l'arrêt de consommation des BZD.

Pour les BZD à demi-vie courte, ils apparaissent plutôt dans les trois premiers jours après l'arrêt des benzodiazépines, voire dans les 24 heures suivant l'arrêt, et peuvent même apparaître entre deux prises si les doses sont élevées.

Chez les patients consommant des benzodiazépines au long terme (plus d'un an), les premiers signes du syndrome de sevrage peuvent apparaître après une diminution de 50 % de la dose, que la benzodiazépine soit de demi-vie longue ou courte.

*Le sevrage disparaît classiquement après trois à six semaines mais certains signes pourront persister plusieurs semaines à plusieurs mois après l'arrêt du traitement

*Deux groupes de facteurs prédictifs de la sévérité du syndrome de sevrage ont été distingués :

Facteurs liés au produit : Dose élevée. /Durée de traitement élevée./BZD à courte demi-vie /Rapidité de sevrage (plus l'arrêt du traitement sera brutal plus le patient sera exposé à des risques de syndrome de sevrage sévères).

Variables cliniques : Antécédents d'anxiété ou de dépression. /Antécédents de dépendance médicamenteuse, à des stupéfiants ou à l'alcool.

Prévention de la tolérance et de la dépendance aux benzodiazépines

Elle passe par le respect des RMO du 14 novembre 1998 (ne sont plus opposables depuis 2000)

- de ne pas associer deux anxiolytiques (benzodiazépine ou autre)
- de tenir compte des durées de prescription maximales : 4 à 12 semaines pour les anxiolytiques;
- d'initier le traitement à la dose minimale efficace et ne pas dépasser les posologies maximales recommandées

■ **Interactions médicamenteuses des BZD:**

* **Interactions médicamenteuses à prendre en compte** : Cela concerne la plupart des médicaments à effet dépresseur du système nerveux central (ANSM, 2015):

- Les barbituriques, la buprénorphine, les analgésiques opioïdes et les morphinomimétiques : risque accru de dépression respiratoire pouvant être fatale si surdosage.
- Les autres hypnotiques (anti histaminiques sédatifs), les autres anxiolytiques (ex : hydroxyzine), les neuroleptiques et certains ADP sédatifs (ex amitriptyline, miansérine, mirtazapine): majoration de l'effet dépresseur central, risque de majoration des effets sédatifs et d'altération de la vigilance.

***Interactions médicamenteuses avec précautions d'emploi :**

- La cimétidine : risque accru de somnolence, notamment avec le diazépam.
- Le stiripentol (anti-convulsivant) : majoration des concentrations plasmatiques du stiripentol par inhibition de son métabolisme par clobazam.
- La carbamazépine : majoration de son métabolisme par le clonazépam.
La phénytoïne : variation des concentrations plasmatiques de la phénytoïne (notamment avec le diazepam)
- La buspirone : majoration de ses effets indésirables par le diazépam.

*** Interaction déconseillée** avec l'alcool, seule association déconseillée : il y a un risque de majoration des effets sédatifs et d'altération de la vigilance.

*** Interaction contre-indiquée:** Aucune association médicamenteuse n'est contre-indiquée avec les BZD.
(57) ; (58) ; (59) ; (60) ; (61) ; (62) ; (63) ;(64) ;(65) ; (66) ; (67) ; (68).

b. HYDROXYZINE

Les EI sont principalement liés à leur action sur le système nerveux central, à leurs effets anticholinergiques et aux réactions d'hypersensibilité.

Les EI les plus courants sont : somnolence, céphalée, sècheresse buccale.

En cas de surdosage, des cas d'hypersudations et d'exacerbation des effets anticholinergiques ont été décrits.

L'hydroxyzine expose également à un risque de confusion mentale chez le sujet âgé.

Des cas d'arythmies ventriculaires (torsade de pointe) et d'allongement de l'espace QT ont été rapportés chez les patients présentant d'autres facteurs de risque tels que des anomalies électrolytiques et la prise d'un traitement concomitant.

Les CI de l'Hydroxyzine sont :

Glaucome par fermeture de l'angle Obstacle uréthro-prostatique (risque de rétention urinaire), allongement de l'intervalle QT, porphyries.
(21) ; (31) ;

Tableau 9:Les principales interactions médicamenteuses de l'hydroxyzine

	Autres médicament	Niveau de contrainte	Nature du risque
Hydroxyzine	Médicaments connus pour allonger l'intervalle QTet/ou torsadogènes	CI	Risque ↑ de trouble du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes
	Alcool	AD	↑ par l'alcool de l'effet sédatif de l'hydroxyzine Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool lors d'un traitement par hydroxyzine L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines
	Médicaments hypokaliémiants	PE	Risque ↑ de trouble du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes Corriger toute hypokaliémie avant administration du produit Surveillance clinique, électrolytique et électrocardiographique
	Médicaments bradycardisants	PE	Risque ↑ de trouble du rythme ventriculaire, notamment de torsades de pointes Surveillance clinique et électrocardiographique

	Dépresseurs SNC	À prendre en compte	Risque ↑ de sédation L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines
	Médicaments anticholinergiques	À prendre en compte	Addition des effets iatrogènes atropiniques

c. Buspirone :

Contre indiqué :

- Hypersensibilité connue à l'un des composants du médicament
- 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

Déconseillé :

La buspirone n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de convulsions.

- Ce médicament n'est pas recommandé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans, en l'absence de données.

- grossesse et allaitement

Interaction médicamenteuse :

AVEC DIAZEPAM :

A prendre en compte : Risque de majoration des effets indésirables de la buspirone.

AVEC DILTIAZEM ET VERAPAMIL

- **Précaution d'emploi**

Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique par le diltiazem et vérapamil , avec augmentation de ses effets indésirables.

Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire

AVEC ERYTHROMYCINE ET ITRACONAZOLE

➤ **Association DECONSEILLÉE**

Augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone par diminution de son métabolisme hépatique, avec majoration importante de la sédation.

AVEC RIFAMPICINE

➤ **Précaution d'emploi**

Diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone par augmentation de son métabolisme hépatique par la rifampicine.

Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la buspirone pendant le traitement par rifampicine et après son arrêt

AVEC MILLEPERTUIS

➤ **CONTRE-INDICATION**

Risque de diminution des concentrations plasmatiques de la buspirone par augmentation de son métabolisme par le millepertuis.

AVEC PAMPLEMOUSSE (JUS ET FRUIT)

➤ **A prendre en compte**

Risque de majoration des EI de la buspirone par diminution de son métabolisme par le pamplemousse.

NB : L'alcoolisme et les autres pharmacodépendances peuvent constituer une contre-indication relative à l'administration d'anxiolytiques, sans pour autant devoir empêcher systématiquement leur utilisation (notamment bien sûr en période de sevrage). La buspirone est mieux tolérée sur ce terrain spécifique.

Effets indésirables

Ils sont généralement transitoires et bénins

Elle possède l'avantage sur les benzodiazépines de ne pas provoquer de sédation. Elle modifie donc peu la vigilance des conducteurs. Elle n'induit également pas de pharmacodépendance.

Ses EI se limitent à des vertiges, des somnolences, des céphalées, hypersudation, des douleurs épigastriques et des nausées. De rares cas d'agitation, de confusion ou encore de troubles de la vision ont été rapportés (21) ; (31) ; (69) ; (70) ; (71).

6. Optimisation thérapeutique

a. Optimisation posologique

*Le schéma posologique est adapté à: la molécule prescrite, au terrain et à la symptomatologie.

* Les bonnes pratiques médicales, applicables à tous les médicaments classés comme anxiolytique, établissent que :

- l'instauration ne doit être réalisée que dans le cadre d'une pathologie psychiatrique confirmée et à la posologie la plus faible ;
- la prescription ne peut dépasser 12 semaines;
- l'arrêt du traitement doit être planifié dès l'instauration et ne doit pas être brutal (tout particulièrement pour les benzodiazépines).

b. Optimisation de l'administration



Choix de la voie d'administration:

Le traitement de l'anxiété est avant tout réalisé par voie orale.

La voie intraveineuse est réservée aux urgences neuropsychiatriques (delirium tremens) en raison de sa rapidité d'action. Elle doit cependant être administrée lentement pour éviter toute dépression respiratoire.

La voie intramusculaire présente une résorption irrégulière qui conduit à une action

retardée donc non adaptée aux situations d'urgences médicales. mais peut être utile lorsque l'observance du traitement per os est compromise.

*Incompatibilités physico-chimiques:

En l'absence d'études de compatibilité, les anxiolytiques injectables ne doivent pas être mélangés à d'autres médicaments injectables.(21)

7. Surveillance du traitement:

Évaluer l'impact du traitement au bout de 2 semaines. En cas de réponse partielle, réévaluer le diagnostic.

Limiter strictement la durée du traitement.

Éviter l'escalade posologique. Si la réponse thérapeutique est nulle ou partielle, une simple augmentation de la dose ne l'améliorera pas.

En cas d'échec, rechercher une éventuelle consommation massive de café et proposer l'arrêt de sa consommation.

8. Arrêt du traitement:

Respecter l'arrêté du 7 octobre 1991 limitant la prescription des anxiolytiques indiqués dans les manifestations anxieuses à 12 semaines

Le prescripteur est tenu de revoir le patient afin d'évaluer l'efficacité du traitement. Éviter l'arrêt brutal de l'administration.

Se poser également la question des substitutions de thérapeutiques possibles. Le cas de figure classique est celui de la substitution d'une benzodiazépine par le diazépam. (71) ;(72) ;(73)

Figure 26 : Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés (94)

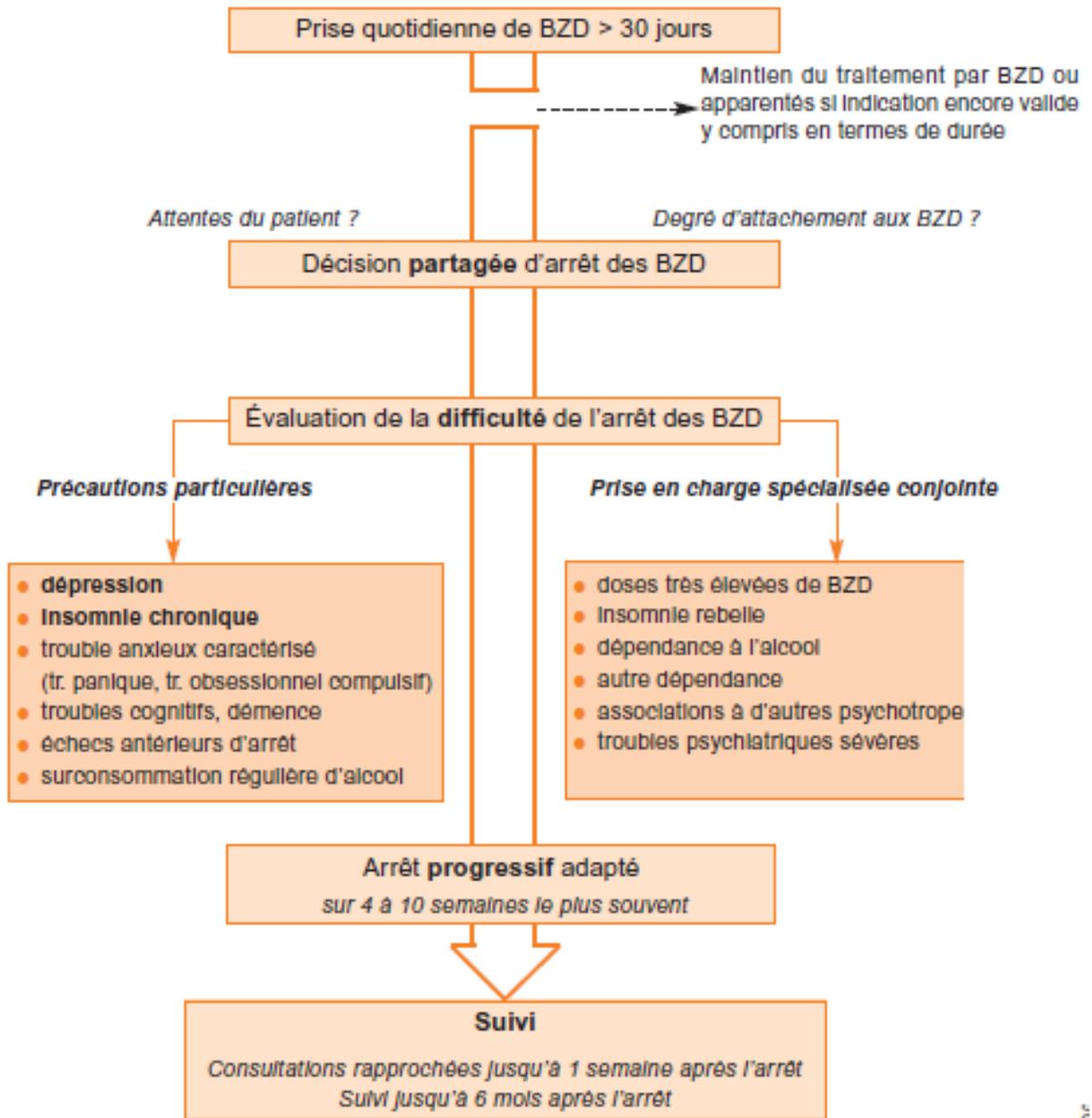
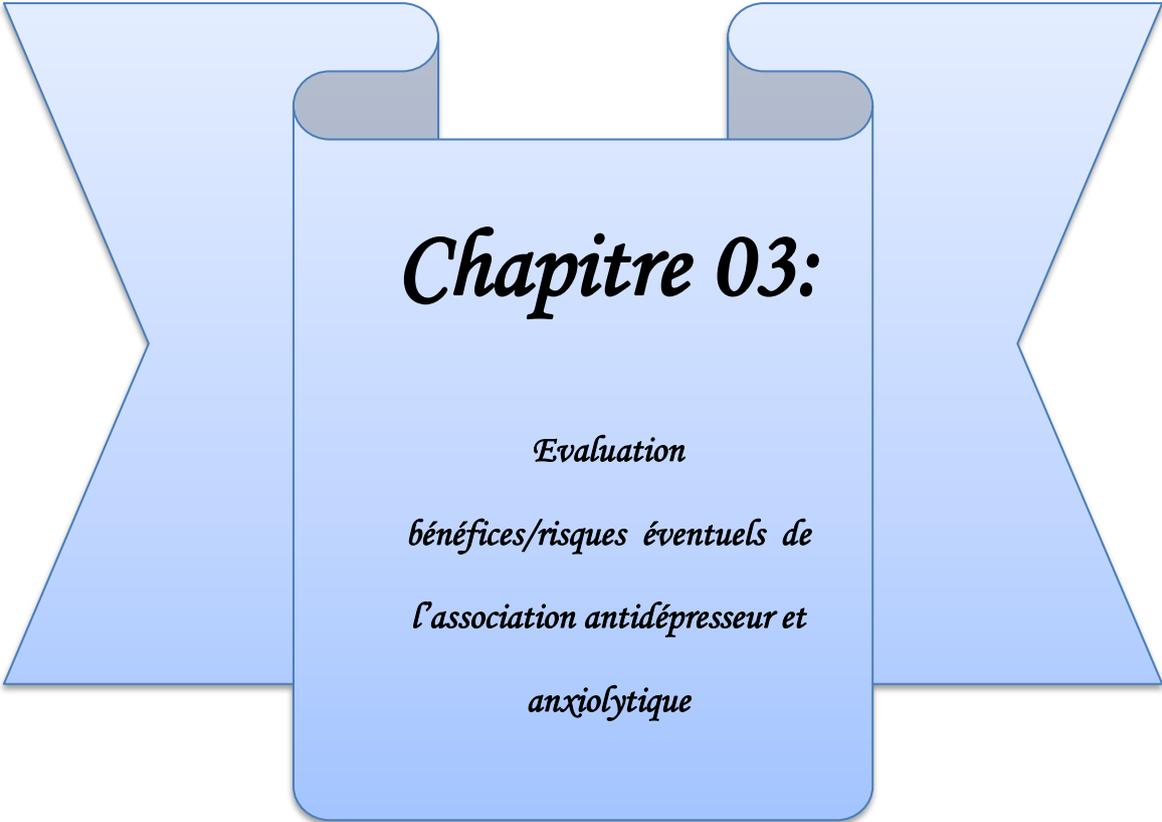


Figure 7: Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés (94)



Chapitre 03:

*Evaluation
bénéfices/risques éventuels de
l'association antidépresseur et
anxiolytique*

III. Chapitre : Evaluation bénéfiques/risques éventuels de l'association antidépresseur et anxiolytique

1. Introduction

Les ADP et anxiolytiques et sont des traitements psychotropes très fréquemment utilisés, essentiellement dans le traitement des EDC et TA, cependant Les BZD recouvrent la presque totalité des anxiolytiques coproscrit.

De nombreux travaux ont étudié les interactions entre ces deux classes médicamenteuses, in vitro et in vivo, permettant d'anticiper de manière efficace les EI ainsi que les éventuels bénéfices d'une telle association.

Les recommandations de bonne pratique professionnelle, ne préconisent pas leur coprescription de manière systématique; pourtant, des études ont montré la grande fréquence de cette association médicamenteuse en population générale bien souvent au-delà des durées préconisées dans l'AMM et les recommandations.

2. Arguments

a. Réponse Clinique

La réponse clinique aux ADP n'est pas immédiate et son évaluation doit se faire après plusieurs semaines de traitement. En effet, il existe des récepteurs sérotoninergiques inhibiteurs au niveau présynaptique (autorécepteurs) qui, s'ils sont stimulés, entraînent un rétrocontrôle inhibiteur de la libération de sérotonine. Ce rétrocontrôle disparaît après plusieurs semaines de traitement, par désensibilisation de ces récepteurs.

Par exemple, les premières améliorations cliniques peuvent survenir :

- Au bout d'une semaine pour **la Paroxétine**.
- Au bout de deux semaines pour la plupart des **ISRS**.
- Entre 2 et 4 semaines pour **l'Escitalopram**.

- Après 2 à 4 semaines pour **la Duloxétine**.
- Après 20 jours au minimum et jusqu'à 4 à 6 semaines pour **les Imipraminiques**.
- Après une à deux semaines pour **la Mirtazapine** (mais 2 à 4 semaines sont nécessaires pour juger de l'efficacité du traitement).

Au contraire, la réponse aux BZD est très rapide (2 à 3 heures au maximum).

Les symptômes types insomnie ou anxiété peuvent être très invalidants dans les EDC ou les TA et perdurer le temps que les ADP atteignent leur effet maximal. La prescription de BZD sert à limiter ces EI durant cette période.

b. Interactions Pharmacologiques entre Antidépresseurs et Benzodiazépines

Inhibition du CYP450

Une des modalités d'interaction repose sur l'inhibition du CYP450 par les ISRS.

Une étude menée par Manolopoulos VG, Ragia G, Alevizopoulos G retrouve par exemple une clairance de l'Alprazolam significativement altérée par l'adjonction concomitante de Fluoxétine, prolongeant sa demi-vie, pouvant provoquer une photosensibilité après exposition solaire ainsi que des altérations psychomotrices.

De la même façon, L mberger and al ont démontré que la Fluoxétine diminue la clairance et augmente la demi-vie du Diazépam, entraînant des hausses de concentrations plasmatiques de Diazépam, mais diminuant la formation de N-desmethyldiazepam (Nordiazépam), un de ses métabolites actifs. Aucun des tests psychomoteurs réalisés dans cette étude n'a démontré de résultat significativement différent entre les deux groupes (la somme des concentrations de Diazépam et de N-desmethyldiazepam restant constante, avec ou sans Fluoxétine).

De la même manière, une étude de Perruca and Al montre que la Fluvoxamine, inhibiteur important du CYP2C19 et modéré du CYP3A45, entraîne, lors de son administration conjointe avec du Diazépam (métabolisé par ces deux cytochromes), des hausses des pics plasmatiques de Diazépam, une diminution de la clairance du Diazépam et une prolongation

de sa demi-vie, Contrairement à l'étude précédente, le taux plasmatique N-desmethyldiazepam (Nordiazepam) était le même lors de l'administration de Fluvoxamine (simplement retardé) et sa clairance était altérée de manière significative.

Cette différence entre l'interaction Fluoxétine-Diazépam et Fluvoxamine-Diazépam peut être expliquée par d'autres mécanismes entrant en jeu, ainsi que par le potentiel inhibiteur bien plus important de la Fluvoxamine et son inhibition d'autres cytochromes (CYP1A2).

Des résultats similaires ont été trouvés lors de l'administration conjointe de Fluvoxamine et d'Alprazolam, de Fluvoxamine et de Bromazépam.

Au contraire, les propriétés pharmacocinétiques n'étaient pas altérées lors de l'administration conjointe de Lorazépam et de Fluvoxamine, le métabolisme du Lorazépam ne passant pas par le CYP450 mais par la glucurono-conjugaison.

Une autre étude, réalisée chez 80 volontaires montrait une augmentation des taux sériques d'Alprazolam de 30% lors de l'administration conjointe de l'Alprazolam et de la Fluoxétine (ainsi qu'une diminution du taux de son élimination de 21%).

Les taux de Fluoxétine Norfluoxétine ne variaient pas significativement entre le groupe Fluoxétine et le groupe Fluoxétine+Alprazolam.

Les altérations psychomotrices étaient plus importantes dans le groupe Fluoxétine+Alprazolam, comparé au groupe Alprazolam seul (mais aucune comparaison entre le groupe Fluoxétine et le groupe Fluoxétine-Alprazolam n'a été réalisée).

L'étude conclut à une différence uniquement imputable à l'augmentation des taux sériques d'Alprazolam lors de l'administration conjointe des deux médicaments et non pas à un effet intrinsèque de la Fluoxétine. Aucune différence n'était retrouvée entre ces groupes en ce qui concerne l'humeur ou la sédation.

Alprazolam, comparé au groupe Alprazolam seul (mais aucune comparaison entre le groupe Fluoxétine et le groupe Fluoxétine+Alprazolam n'a été réalisée). L'étude conclut à une différence uniquement imputable à l'augmentation des taux sériques d'Alprazolam lors de l'administration conjointe des deux médicaments et non pas à un effet intrinsèque de la

Fluoxétine. Aucune différence n'était retrouvée entre ces groupes en ce qui concerne l'humeur ou la sédation

Cette inhibition du CYP450 est différentielle selon les ADP même au sein d'une classe. Par exemple, le Citalopram inhibe le CYP3A4 de manière bien moindre que la Fluoxétine, avec comme résultat une absence de différence de demi-vie de l'Alprazolam entre les groupes Alprazolam seul et Alprazolam+ Citalopram.

Cette étude ne retrouve pas d'altération de la pharmacodynamie de l'Alprazolam après délivrance de Citalopram ou de Fluoxétine.

Toujours pour le CYP3A4, Von Moltke and al, ont étudié in vitro l'inhibition de ce cytochrome par différents ADP; Les potentiels inhibiteurs de ces ADP étaient les suivants :

- Fluvoxamine > Norfluoxétine > Desmethylsertraline > Sertaline> Paroxétine > Fluoxétine.

Pour le CYP2D6, toujours dans cette étude, le potentiel d'inhibition des ISRS était :

- Paroxétine > Fluoxétine > Norfluoxetine > Desmethylsertraline> Fluroxamine > Sertraline.

Toujours pour le cytochrome par différents ADP; Les potentiels inhibiteurs de ces ADP étaient les suivants:

- Fluvoxamine> Norfluoxétine > Desmethylsertraline> Sertaline> Paroxétine > Fluoxétine

Pour le CYP2D6, toujours dans cette étude, le potentiel d'inhibition des ISRS était :

- Paroxétine > Fluoxétine > Norfluoxétine> Desmethylsertraline> Fluvoxamine> Sertraline.

De la même manière, une autre équipe (Crewe and al.) (14) a étudié le potentiel inhibiteur de différents ISRS et Imipraminiques envers le CYP2D6 :

- Paroxétine > Norfluoxétine > Fluoxétine > Sertraline > Clomipramine > Despiramine = Amitriptyline > Citalopram > Fluvoxamine > M-I Glucoronide (métabolite de la paroxétine) >M-I Sulfate (métabolite de la paroxétine).

Nous constatons donc que chaque ADP présente un potentiel différent d'inhibition des tochromes, rendant d'autant plus difficile l'interprétation d'une interaction avec une autre classe thérapeutique. (74) ;(75) ;(76) ;(77) ;(78) ;(79) ;(80)

Modification du nombre de récepteurs aux benzodiazépines

Une étude menée chez le rat (Giardino and al.) montre une augmentation du nombre de récepteurs aux BZD (et de leur affinité) dans le cortex et certains noyaux limbiques après administration répétée de Sertraline.

L'augmentation des taux de 5-Hydroxytryptamine dans le microenvironnement influence de manière indirecte le récepteur aux BZD. La coexistence de récepteurs 5-HT et aux BZD dans les mêmes neurones entraîne également via les modifications de libération de la sérotonine induite par la Sertraline, une régulation du complexe de récepteurs GABAergiques et de la libération de GABA par ces neurones. (81)

Libération et utilisation de 5-HT après administration de benzodiazépines

Une étude menée chez la souris (Pratt and al.) retrouve une augmentation des concentrations de 5-HT dans le cerveau, après administration de Clonazépam, de Diazépam, de Chloridiazépoxyde ou de Diphénylhydantoïne, sans augmentation de la synthèse de 5-HT, mais ces molécules diminuent l'utilisation de la 5-HT (taux d'utilisation K m en baisse).

Notons que les concentrations de BZD utilisées dans cette étude sont bien supérieures aux doses utilisées dans le traitement de la dépression .

Au contraire, une autre étude menée chez le rat (Pei Q. and al.) montre une diminution des concentrations locales de 5-HT dans l'hippocampe ventral après injection (locale via microdialyse ou générale) de Flurazépam ou de Diazépam, effet bloqué par l'administration de Flumazénil. Cet effet inhibiteur des BZD sur la libération de 5-HT serait médié par le récepteur BZD/GABA_A présent sur le versant présynaptique des synapses sérotoninergiques (puisque l'administration d'un antagoniste de ce récepteur entraîne une augmentation des taux de 5-HT et supprime l'effet inhibiteur des BZD sur la libération de 5-HT). Cependant, il n'existe pas de diminution du taux du métabolite du 5-HT (5-

HIAA), même lors de l'administration des BZD et la diminution de concentration de la 5HT.

Conclusions :

- Certains ADP, via leur inhibition de cytochromes, entraînent comme prévu une augmentation des taux sanguins des BZD et apparentés métabolisés par ces mêmes cytochromes de manière différentielle selon les BZD et les ADP en jeu.
- Les conséquences cliniques de ces majorations de taux sanguins sont incertaines, certaines études retrouvant une augmentation des EI lors de l'association ADP+BZD, d'autres non .
- Les ADP et BZD interagissent également via d'autres mécanismes, avec notamment une augmentation du nombre de récepteurs aux BZD et de leur affinité lors de l'association à un ADP, majorant ainsi les effets des BZD .Les travaux étudiant les variations de taux de 5HT lors de l'association à des BZD sont divergents . (82) ; (83)

c. Effets Indésirables

Les ADP, comme les BZD, présentent de nombreux effets indésirables, lors de leur utilisation, ou en cas de sevrage.

Nous présenterons ici leurs EI communs ainsi que ceux pouvant constituer un facteur confondant dans le cadre d'un traitement d'EDC ou de TA

molécule	Anxiété	Insomnie/somnolence	Levé d'inhibition	virage maniaq	Hallucination	Confusion	Tr. Comport	Tr. Attention	Vertige	Tr. Eq	Tr.de Mémoire	Hypotension	Asthénie	Sd. Extra Pyrami	Dépendance
Fluoxétine															
Paroxétine															
Sertraline															
Citalpram															
Escitalopram															
Fluvaxamine															
Duloxétine															
Venlafaxine															
Colmpiramine															
Amitriptyline															
Agomélatine															
tianeptine															
Miansérine															
Mirtazapine															
BZD															

Tableau : Présentation des EI communs aux ADP, et BZD ou pouvant constituer un facteur de confusion lors d'un EDC /TA

- Ce tableau nous permet de constater que De nombreux EI sont communs aux ADP, BZD et apparentés, il existe donc un risque majoré d'apparition de ces EI chez les personnes avec une co-prescription.
- De nombreux EI des ADP peuvent inciter à instaurer un traitement par BZD ou apparentés pour les atténuer (ex : anxiété, insomnie, troubles du comportement, agressivité, risque de levée d'inhibition)
- Certains effets indésirables des ADP ou des BZD (troubles de la mémoire, agressivité, anxiété etc.) peuvent être faussement imputés à une maladie sous-jacente type TCM ou EDC et inciter à une Co-prescription pour les juguler.
- Les BZD peuvent entrainer des effets paradoxaux, ainsi qu'une anxiété et des troubles du sommeil, entrainant une prolongation de leur prescription (symptômes généralement non- imputés à une iatrogénie)
- Toutes les BZD et apparentés présentent un risque de dépendance. (84)

3. Implications Cliniques d'une association entre antidépresseurs et benzodiazépines

a. Les bénéfices éventuels de l'association Antidépresseurs et Benzodiazépines

Efficacité dans l'Épisode Dépressif Caractérisé

L'association COCHRANE a réalisé une méta-analyse en 2010 dans le but de rechercher un possible bénéfice à l'association ADP + BZD, l'intensité des symptômes dépressifs étant, selon les études, évaluée par un auto-questionnaire ou par un observateur externe.

Une amélioration symptomatologique est constatée durant les premières semaines de traitement dans le groupe ADP+BZD comparé au groupe ADP seul (différence significative en fin de première et quatrième semaine), mais cette différence disparaît à partir de 6 semaines de traitement et est également absente à l'évaluation à 12 semaines.

Il faut traiter 8 patients (NNT) par coprescription pendant 4 semaines pour qu'un patient supplémentaire présente une réduction de 50% ou plus de la sévérité de ses symptômes.

Cette étude conclut à un bénéfice de l'association sur la prescription d'un ADP isolé et la conseille, après réflexion sur la balance bénéfice-risque avec le patient.

Martin en 2005, étudiait également l'intérêt d'une coprescription ADP+BZD dans l'EDC en partant de présupposés pharmacologiques, dont une partie a été exposée précédemment. Les BZD auraient une action inhibitrice sur le système sérotoninergique (via le récepteur aux BZD) bien supérieure à celle sur les autres systèmes monoaminergiques et notamment noradrénergique.

- D'autres anxiolytiques dont l'action n'est pas liée au récepteur aux BZD type Hydroxyzine N'entraîneraient pas ce type d'interaction.

Pour étudier l'impact clinique de cette potentielle interaction, il réalisa une méta-analyse des données disponibles de 1970 à 2005, concernant les troubles de l'humeur traités par

ADP ou ADP+BZD, compilant 410 études et réunissant 79295 patients étaient considérés comme répondeurs les patients dont le score d'Hamilton ou Montgomery et Asberg (MADRS) était amélioré de 50% ou plus par rapport au début de l'étude.

Les patients avec une prescription de placebo (BZD sans ADP associé) ont été écartés de l'étude.

Les groupes étudiés étaient :

- Patients avec BZD (donc ADP+BZD).
- Patients sans BZD (ADP seul).

Il existe un nombre de répondeurs significativement plus grand dans le groupe sans BZD (21404 soit 59,2 %) que dans le groupe avec BZD (38417 soit 55,7 %) .

Dans un deuxième temps, il analysa ces données en fonction de l'ADP prescrit.

- Il existe significativement plus de répondeurs dans le groupe ISRS seul que dans le groupe ISRS + BZD (seul 60,4 % vs association 50,9 %).
- Il n'existe pas significativement plus de répondeurs dans le groupe Imipraminiques + BZD que dans le groupe Imipraminiques seul (seul 54,7 % vs association 55,1 %).
- Il existe significativement plus de répondeurs dans le groupe IMAO seul que dans le groupe IMAO + BZD (seul 59,7 % vs association 66,3 %).
- Il existe significativement plus de répondeurs dans le groupe des autres ADP seuls (Venlafaxine, Mirtazapine, Miansérine) qu'associés à une BZD (seul 61,5 % vs association 51,6 %)

Martin conclut à l'inutilité d'associer une BZD à un ADP dans le cadre d'un EDC et dans le cas d'une nécessité absolue d'anxiolyse rapide, de préférer un médicament n'agissant pas sur le récepteur aux BZD type Hydroxyzine (cependant ces traitements ne sont que peu utilisés chez la personne âgée en raison de risques cardiovasculaires).

Cette étude doit cependant être analysée très prudemment, du fait de biais méthodologiques :

- D'un point de vue de la cohérence interne : le moment de l'évaluation de l'effet du traitement n'est pas précisé, la plupart des évaluations présentées sont des analyses de Sous-groupes.
- D'un point de vue de la cohérence externe : cette métaanalyse, censée compiler de

nombreuses études, est la seule référence bibliographique disponible (et n'a jamais été

confirmée depuis sa parution en 2005) retrouvant des résultats de la sorte et allant directement à l'encontre de la méta-analyse Cochrane précédemment citée

Efficacité dans les Troubles Anxieux

Une méta-analyse type Cochrane réalisée en 2016 ne permettait pas de conclure formellement sur l'intérêt d'une association ADP+BZD dans le cadre des troubles anxieux.

Les auteurs concluent à des études portant sur trop peu de patients, avec une méthodologie trop peu précise.

Aucune comparaison entre les groupe ADP+BZD et ADP n'a pu être faite dans ce cadre.

Cette étude ne retrouvait pas de différence significative entre une prise en charge par ADP seul et par BZD seul en terme de réponse thérapeutique .

Une autre étude, réalisée par Pollack and al. en 2003, comparait plusieurs stratégie thérapeutiques dans les troubles anxieux (étude randomisée en double aveugle).

- Groupe 1 : ADP (Paroxétine) et placebo.
- Groupe 2 : ADP (Paroxétine) et BZD (Clonazépam), avec sevrage en BZD à partir de la 5^{ème} semaine de traitement.
- Groupe 3 : ADP (Paroxétine) et BZD (Clonazépam) sans sevrage.

À la fin de l'évaluation, les trois groupes présentaient une amélioration par rapport au début de l'étude. Il existait une amélioration significativement supérieure dans les groupes avec BZD (2 et 3) comparés au groupe sans BZD (1) en début de traitement (évaluation en semaine 1 et 5) mais pas au-delà, rejoignant ainsi l'étude présentée précédemment dans le cadre de l'EDC.

Il n'existait pas d'intérêt à garder une BZD au long cours (pas d'amélioration dans le groupe 3 comparé au groupe 2) et les résultats n'étaient pas en faveur d'une synergie de ces deux classes médicamenteuses mais plutôt d'une amélioration symptomatologique transitoire des symptômes invalidants par la BZD le temps que le traitement ADP devienne efficace.

Il y est rappelé qu'une prescription au long cours de BZD ne protège pas des rechutes dans le trouble panique

Conclusions :

- L'association ADP+BZD semble être supérieure à un ADP seul en début de traitement, que ce soit dans l'EDC ou le TA.
- Cette association devient inutile après quelques semaines de traitement, dans l'EDC comme dans le TA.
- Certaines données à étudier avec prudence imputent même une diminution de réponse au traitement lors de l'association d'une BZD à un ADP.

Ces données incitent donc à utiliser, si nécessaire, une association ADP+BZD durant une période de quelques semaines au maximum, quelque soit le trouble à traiter (EDC ou TA).

(85) ;(86) ;(87) ;(89)

Prévention de l'inobservance du traitement ADP

Il existe avec les antidépresseurs, comme avec tous les traitements chroniques, un risque de mauvaise observance, d'arrêt précoce, pouvant favoriser une récurrence.

Par exemple, dans une étude réalisée par Braunstein and al portant sur 27865 patients, seulement 26,9% d'entre eux suivaient le traitement ADP selon les recommandations de bonne pratique (prise quotidienne à dose suffisante, sur une durée de 6 mois minimum, peu et courtes périodes d'arrêt du traitement).

Les BZD permettraient, selon certains auteurs, de favoriser l'observance médicamenteuse des ADP, en évitant par exemple les arrêts prématurés par impression de non efficacité (les ADP mettant du temps à agir), en limitant les EI des ADP.

Cette hypothèse est validée dans l'étude.

La proportion de patients avec une BZD dans le groupe observant (Groupe 1) était de 73,9 % et de 69,8 % dans le groupe de moindre observance (Groupe 2+3+4). La différence apparaît significative.

De la même manière, dans la méta-analyse de la Cochrane concernant la prise en charge de l'EDC, les patients du groupe ADP+BZD avaient moins de risque d'arrêter le traitement à cause d'EI que dans le groupe ADP seul.

Le nombre de patients à traiter par coprescription pour prévenir un arrêt de traitement dû à un EI était de 18.

Dans la méta-analyse de la Cochrane concernant les troubles anxieux l'association d'une BZD à un ADP permettait également de diminuer le risque d'arrêt du traitement ADP

Au contraire, l'étude de Pollack and al. ne retrouvait pas de diminution des arrêts de traitement dans le groupe ADP+BZD comparé au groupe ADP. Cependant, on note que 11,7% des patients du groupe ADP ont déclaré avoir arrêté le traitement du fait d'un EI.

Il est également possible que les patients ayant l'habitude de suivre un traitement chronique par BZD par exemple, aient moins de difficulté à en suivre un deuxième par ADP.

Une méthode alternative pour favoriser l'observance aux traitements ADP a été étudiée par Bull and al: 72 % des praticiens interrogés rapportaient demander à leurs patients de continuer leur traitement pendant au moins 6 mois, mais seulement 34 % des patients se rappelaient cette indication et 56 % disaient n'avoir eu aucune instruction.

- Ces patients signalant une consigne d'arrêt de l'ADP avant 6 mois avaient 3 fois plus de chance d'arrêter le traitement précocement que ceux se rappelant une consigne de prise pendant plus de 6 mois.

Les patients discutant de possibles EI avec leur médecin avaient moins de risque d'arrêter prématurément leur traitement).

- Les patients ayant eu moins de 3 consultations de suivi, ayant présenté des EI et n'ayant pas répondu au traitement étaient plus à risque d'arrêter leur traitement.

Cette étude conseillait pour favoriser l'observance des traitement ADP, de donner une information concernant les bénéfices et EI attendus du traitement ADP avant sa mise en place, une information claire sur la durée requise de traitement (voire par écrit) et des consultations de suivi régulières

(90) ;(91) ;(92) ;(93) ;(94)

Prévention d'une levée d'inhibition et passage à l'acte suicidaire

Une des raisons souvent avancées en faveur de l'association ADP+BZD est la prévention de la levée d'inhibition et du risque de passage à l'acte suicidaire en début de traitement ADP .

De nombreuses études ont été menées pour investiguer une possible relation entre l'introduction d'un ADP et l'occurrence d'une tentative de suicide ou d'un suicide réalisé, compilées dans la fiche des ISRS de l'ouvrage Meyers

Il est rappelé que le risque de TS est multiplié par 4 et de suicide réussi par 30 lors des neuf premiers jours de traitement comparé aux semaines suivantes, quelque soit le type de traitement utilisé, cette période est donc particulièrement à risque.

Cependant, ces études ne retrouvent pas de surrisque de TS ou de suicide réalisé lors de l'utilisation d'ISRS, comparé à d'autres ADP, ou à un placebo :

- Une analyse de 48277 patients retrouve 77 suicides, 0,59% du groupe ISRS (0,76%) du groupe "Autres ADP" et 0,45% du groupe Placebo.
- Une analyse au Royaume-Uni ne retrouve pas de lien entre l'utilisation des ISRS (quelque soit la spécialité) et le risque de TS ou de suicide réalisé par rapport au placebo ou à d'autres ADP. L'étude ne conclut qu'une «modeste augmentation du risque de pensées suicidaires et d'auto-agressivité pendant la prise d'ISRS comparée au placebo ne peut être exclue" et dans cette hypothèse, le NTH serait de 759.
- Il est rappelé qu'au long cours, l'utilisation d'ADP diminue le risque de TS ou de suicide réalisé de 20%

Le DSM-V mentionne aussi un méta analyse menée aux États Unis, regroupant 372 études, 99839 participants, qui a démontré que chez l'adulte, toutes classes d'âge confondues, il n'y avait pas d'augmentation décelable du risque de comportement ou d'idéation suicidaire.

Le risque absolu de suicide est de 0,01% chez les patients recevant un antidépresseur dans le cadre d'un essai clinique.

L'étude de Martin rappelle en revanche que l'utilisation de BZD sans ADP dans le cadre d'un EDC expose à un risque suicidaire augmenté : les patients n'ayant pas d'ADP mais une BZD, comparés aux patients avec un ADP, ont un risque augmenté de TS .

Conclusion :

- L'utilisation de BZD dans le but de limiter le risque de levée d'inhibition et de passage à l'acte suicidaire n'est pas licite (95) ;(96)

b. Les risques de l'association antidépresseurs et anxiolytiques

Troubles Cognitifs Majeurs :

Les troubles neuropsychologiques sont fréquents dans la démence (50% des patients avec troubles cognitifs majeurs présentent également des symptômes dépressifs). Comme nous l'avons vu dans l'étude les troubles dépressifs apparaissant à un âge avancé sont associés à un risque de troubles cognitifs majeurs augmenté. Que ces deux pathologies présentent des facteurs déclenchants communs ou que la dépression soit un stade prodromal des TCM n'est pas élucidé, mais l'éventualité d'une causalité des épisodes dépressifs dans le développement d'un TCM est écartée.

Une publication de 2017 de Breining and al (reposant sur des données de l'Assurance Maladie française a étudié l'exposition aux psychotropes de la population gériatrique française. 10 781 812 patients de plus de 65 ans, dont 440 215 avec des troubles cognitifs, ont été analysés. Les patients présentant des TCM ont 3 fois plus de risque d'être exposé à des psychotropes :

- Antipsychotique : 15,5 % des patients avec troubles cognitifs contre 2,2 % des patients sans troubles cognitifs (RR 6,44 IC95% 6,39 - 6,48).
- Antidépresseur : 39,5 % des patients avec troubles cognitifs contre 12,6 % des patients sans troubles cognitifs (RR 4,10 IC95% 4,07 - 4,12).
- Anxiolytique : 39,6 % des patients avec troubles cognitifs contre 26,9 % des patients sans troubles cognitifs (RR 1,74 IC95% 1,72 - 1,75).

- Association de 3 psychotropes : 13,8 % des patients avec troubles cognitifs contre 4,9 % des patients sans troubles cognitifs.

Ces coprescriptions sont problématiques puisqu'il est prouvé qu'une association d'antipsychotiques et de sédatifs aggrave la détérioration cognitive et expose à un risque de décès prématuré. Une tendance récente consiste à remplacer l'utilisation de neuroleptiques et de BZD par des ADP. L'impact cognitif d'une utilisation de BZD au long cours a été évalué dans une méta-analyse regroupant 13 études. Les patients inclus ont été exposés à des BZD pendant une période de 1 à 34 ans (moyenne 9,9 ans). L'utilisation chronique de BZD impactait significativement

les performances dans tous les domaines testés : traitement sensoriel, rapidité psychomotrice, mémoire non verbale, analyse visuo spatiales, rapidité de traitement de données, capacité à régler des problèmes, attention et concentration, mémoire verbale, intelligence globale, contrôle moteur et performance, mémoire de travail, raisonnement verbal. Plus la BZD était prescrite longtemps, plus l'impact cognitif était majeur. Cet impact des BZD sur la cognition et notamment l'incidence des TCM a été évalué dans une étude prospective incluant 1063 patients, de 78,2 ans de moyenne d'âge, exempts de toute démence et de tout traitement par BZD durant au moins les 3 premières années de suivi (pour permettre de prendre en compte toutes les éventuelles covariables biaisant l'analyse). Le suivi total a été de 15 ans. Durant cette période, 253 patients ont eu un diagnostic de démence attesté par un neurologue (30 dans le groupe BZD soit 32% de ces patients et 223 dans le groupe sans BZD, soit 23% de ces patients).

Les nouveaux utilisateurs de BZD avaient un risque accru de présenter une démence et une durée de suivi sans troubles cognitifs majeurs diminuée, même en ajustant avec la présence d'un trouble de l'humeur HR 1,62. Une théorie présente les BZD comme marqueur précoce de démence en étant le traitement des premiers symptômes. Cette hypothèse demeure valide mais ne permet pas entièrement d'expliquer les résultats de cette étude, qui prouve l'implication directe de BZD dans la genèse de troubles cognitifs majeurs.

Conclusion :

La présence d'un TCM est associée à un haut risque de prescription de psychotropes, souvent en association.

- Les associations de psychotropes favorisent les démences et les décès.
- Les BZD sont une classe médicamenteuse particulièrement problématique, favorisant les démences et ayant un impact dans tous les secteurs de la cognition étudiés.
- Plus l'exposition aux BZD n'est longue, plus l'impact cognitif est majeur. L'EDC de la personne âgée constitue donc une entité particulièrement difficile à traiter; puisque pouvant être révélatrice d'une pathologie cognitive sous-jacente, modifiant la réponse au traitement. (97) ;(98) ;(99) ;(100)

ADDICTION ET DIFFICULTES DE SEVRAGE :

L'étude de la Cochrane rappelle par exemple, qu'environ un tiers des patients sous BZD pendant 4 semaines ou plus présentent une dépendance et que seuls 50% de ceux qui tenteront alors un arrêt y parviendront. Les facteurs de risque de difficultés de sevrage sont une prescription longue, à hautes doses, avec des BZD de courte durée d'action et un sevrage trop rapide. Concernant le patient, une anxiété, névrose ou symptômes dépressifs importants avant le sevrage, des antécédents d'échec de sevrage, d'usage "récréatifs" d'alcool ou de drogue, sont également des facteurs de risque dans ce cadre. Une étude retrace les difficultés de sevrage présentées par les patients :

- Groupe 1 : ADP+BZD : 11/41 estiment être en moins bonne santé après le sevrage et 3 patients ont dû être re-traités.
- Groupe 2 : ADP + Placebo : 4/13 estiment être en moins bonne santé après le sevrage et aucun patient n'a dû être re-traité. Dans cette étude le Nombre de patients pour entraîner un EI (NNH) du sevrage est de 2

conclusion

Les BZD présentent un fort risque addictogène et leur sevrage est particulièrement difficile(101).

4. Fréquence de l'association antidépresseur et benzodiazépines

Une étude menée au Canada en 2002 retrouvait une association ADP+BZD chez 49,3% des patients traités par ADP.

Une étude réalisée en France en 2004 retrouvait une coprescription à hauteur de 60%.

La méta-analyse réalisée par Martin répertorie d'autres chiffres :

- Dans une étude réalisée en France, il existait une association ADP+Autre Psychotrope dans 75% des cas (étant dans 80% des cas une BZD).
- Aux USA, les résultats retrouvés varient entre 33% et 42% de coprescriptions ADP+BZD parmi les patients avec ADP.
- Deux cohortes ont été suivies parmi les patients de plus de 65 ans, aux Pays-Bas. 53,2% des patients avec un imipraminique avaient également une BZD de prescrite dans la première étude et 52,5% dans la deuxième. 56,7% des patients avec un ISRS avaient également une BZD de prescrite dans la première étude et 62,9% dans la deuxième.

Conclusion :

Cette coprescription est très fréquente, entre 30% et 60% des patients avec un ADP ayant également une BZD de prescrite.(102) ;(103)

Conclusion

L'association ADP+BZD est supérieure à un ADP seul en début de traitement, dans l'EDC ou le TA, mais devient inutile après quelques semaines de traitement, voire potentiellement inférieure à long terme.

- Elle est essentiellement utilisée pour :
 - ❖ Juguler des troubles anxieux et du sommeil en début du traitement ADP, cette classe médicamenteuse mettant plusieurs jours voire semaines à agir; cependant, il n'existe

- ❖ pas plus de symptômes anxieux ou de troubles du sommeil dans le groupe ADP que dans le groupe ADP+BZD dans les différentes études, nuanciant cette indication.
 - ❖ Limiter certains EI des ADP comme la levée d'inhibition : cette indication n'est pas licite.
 - ❖ Améliorer l'observance du traitement ADP et fonctionne dans cette indication, mais d'autres méthodes non médicamenteuses également
 - ❖ Elle expose à des effets indésirables, notamment via l'inhibition par les ADP de certains cytochromes impliqués dans le métabolisme des BZD, ainsi que par une augmentation du nombre et de l'affinité des récepteurs aux BZD lors d'une coprescription et des modifications des taux de 5-HT :
 - ❖ L'association ADP+BZD n'expose pas à un sur-risque de présenter un EI par rapport à un traitement ADP seul, mais à un risque de sédation, d'altérations psychomotrices et de chutes et fractures majoré.
 - ❖ Les coprescriptions de psychotropes et les BZD en particulier constituent un facteur de risque d'apparition de troubles cognitifs.
 - ❖ Les BZD ont un fort risque addictogène d'apparition rapide, un tiers des patients prenant cette catégorie de traitements pendant 4 semaines étant à risque addictogène et 50% de ceux-ci ne pouvant pas réussir le sevrage.
- Cette association est retrouvée dans de nombreux pays, avec une prévalence de 30 à 60%.
 - Il existe de "grands" et "faibles" prescripteurs de BZD : leur formation et connaissances ne sont pas en cause dans leur pratique professionnelle et les raisons les plus souvent retrouvées sont un problème d'"héritage" de praticiens les précédant, d'un manque de temps pour gérer ces situations, d'une forme de résignation face à ces problématiques chroniques. Il est à noter que les psychiatres prescrivent plus souvent la coprescription ADP+BZD.

Ces différentes considérations nous amènent à émettre des recommandations :

- Ne pas prescrire d'association ADP+BZD ou apparentés en première intention.
- Si nécessité absolue, surtout du fait de troubles anxieux ou du sommeil invalidants en début de traitement ADP, prescrire une BZD pour une durée courte, de quelques semaines au maximum, définie d'avance, après avoir expliqué l'intérêt du traitement ADP et de son maintien pendant une durée suffisante, ses EI possibles (favorisant l'observance) et ceux des BZD.
- La BZD doit alors être prescrits à la dose thérapeutique la plus faible possible.
- Du fait de la difficulté des praticiens à sevrer un patient pour qui la BZD a été initiée par un autre médecin, le prescripteur doit également être le dé-prescripteur de la BZD, avec un schéma de décroissance prévu à l'avance

5. Recommandations

Après avoir étudié les interactions pharmacologiques entre ces classes médicamenteuses, ainsi que les bénéfices et inconvénients attendus de cette association, nous allons présenter les différentes recommandations internationales de pratiques professionnelles, traitant de ce sujet.

AU NIVEAU INTERNATIONAL

a. **Épisode Dépressif Caractérisé**

❖ (APA) a émis en 2010 des recommandations sur le traitement des syndromes dépressifs.

L'utilisation de BZD y est facultative, dans les cas où une anxiété ou une insomnie est constatée durant l'épisode dépressif, tout en rappelant que les BZD ne traitent pas les symptômes dépressifs et que leur utilisation doit être limitée, en particulier chez les patients avec risque de co-dépendances.

Il y est spécifié que les benzodiazépines ne doivent pas être l'option pharmacologique de première intention pour les patients avec épisode dépressif caractérisé avec symptômes anxieux, mais peuvent être associées à un traitement antidépresseur si besoin.

L'utilisation du plus petit nombre de médicaments possible en association doit être privilégiée et l'APA

préconise l'utilisation de médicaments à cibles multiples telle que la Mirtazapine (ADP orexigène et somnifère)

- ❖ Le groupe anglais NICE recommande quant à lui en 2009 (avec mise à jour en 2016) une possible association ADP+BZD en cas d'agitation, anxiété, insomnie problématique, pour une durée de 2 semaines maximum pour limiter le risque de dépendance. Sont exclus les patients avec symptômes anxieux chronique

- ❖ Les recommandations de la HAS préconisent depuis 2007 de n'associer une benzodiazépine ou un hypnotique à un antidépresseur dans le cadre d'un épisode dépressif caractérisé que si nécessaire et pour une durée limitée.

Ces préconisations ont été révisées en octobre 2017 et l'utilisation de BZD y est encore plus limitée, à deux semaines au maximum, s'il existe une anxiété, une agitation ou une insomnie invalidantes et jamais à titre systématique.

Il y est conseillé de commencer l'antidépresseur à dose faible, d'augmenter lentement jusqu'à une dose minimale efficace et d'attendre 6 à 12 semaines pour évaluer l'efficacité de l'antidépresseur (après obtention de la dose minimale efficace), la réponse aux antidépresseurs est plus lente que chez le sujet jeune.

Il y est rappelé que la consultation représente l'acte thérapeutique initial et la nécessité de passer le temps nécessaire pour le diagnostic, suivi et traitement de cette pathologie.

La place de la psychothérapie et des mesures hygiéno-diététiques est également soulignée. (104) ;(165) ;(106)

b. Troubles Anxieux

❖ Le groupe NICE a également présenté en 2011 des recommandations quant au traitement du TAG et TP. Il conseille l'utilisation d'un ISRS et plus particulièrement de la Sertraline en cas de nécessité de traitement médicamenteux du TAG.

L'utilisation de BZD y est déconseillée en première ou deuxième intention sauf dans la prise en charge en aigu d'une crise.

Les ADP doivent être la seule option thérapeutique pharmacologique dans le traitement du TP au long cours, que ce soit un ISRS (en première intention) ou un Tricyclique type Imipraminiques (en deuxième intention), avec réévaluation après 12 semaines de traitement.

L'utilisation d'une BZD est associée avec une moins bonne évolution sur le long terme et ne devrait pas être prescrite pour le traitement du TP.

❖ L'International Journal of Psychiatry in Clinical Practice a également émis des recommandations de pratiques professionnelles concernant la prise en charge pharmacologique des TA, TOC, ESPT en 2012:

- TP et Agoraphobie : Les BZD peuvent avoir une place en traitement aiguë d'une crise majeure. Les ISRS et la Venlafaxine sont les traitements de fond de première intention.

- TAG : Les ISRS, IRSNA, Pregabaline, sont considérés comme les traitements de première intention. Les BZD ne doivent être utilisées au long cours qu'en cas d'échec des lignes précédentes donc jamais en association aux ADP.

- Anxiété Sociale : Les ISRS et IRSNA sont les traitements de première intention.

Les BZD ont mal été évaluées dans ce cadre

- Phobies Spécifiques : Les ISRS peuvent être tentés en cas de troubles sévères.

- TOC : Les ISRS et la Clomipramine sont les traitements de première ligne.

- ESPT : Les ISRS (Fluoxétine, Sertraline) et la Venlafaxine sont à considérer en premier lieu. L'utilisation de BZD au décours immédiat de la phase

de stress est contre-indiquée, pouvant interférer avec le processus normal de récupération.

Une utilisation de BZD en combinaison d'un ADP pendant les premières semaines de traitement pour limiter l'anxiété est proposée. L'utilisation à court terme est la seule justifiée.

Il est rappelé que les BZD n'ont pas d'efficacité dans les traitements des états de stress aigus, dans la dépression, les TOC. Il est également rappelé le risque de réactions paradoxales aux BZD (dépression, idées suicidaires, phobies, agressivité, comportement violent) chez les personnes âgées

❖ La HAS a émis des recommandations de prise en charge en 2009 (nous présentons le versant médicamenteux):

- TAG : Un ADP en première intention (Paroxétine, Escitalopram, Venlafaxine), ou la buspirone ou prégabaline. Les BZD et l'hydroxyzine ne doivent pas être utilisées en traitement de fond mais peuvent l'être pour de courtes périodes d'exacerbation anxieuse.

- TP : ISRS (Paroxétine, Escitalopram, Citalopram) en première intention et un imipraminiques (Clomipramine) en deuxième intention. Les BZD doivent être réservées au traitement de la crise se prolongeant.

- TAS : ISRS (Paroxétine, Escitalopram) ou IRSNA (Venlafaxine). Les BZD doivent être réservées au traitement de crises invalidantes.

- Trouble Phobique : Aucun médicament n'a l'AMM dans cette indication, les BZD peuvent être utilisées pour des phobies invalidantes, sur une durée limitée.

- TOC : ISRS (Fluoxétine, Fluvoxamine, Paroxétine, Sertraline) ou Clomipramine.

Les BZD sont sans objet dans cette pathologie.

- PTSD : Paroxétine. Les BZD n'ont pas leur place dans cette pathologie.

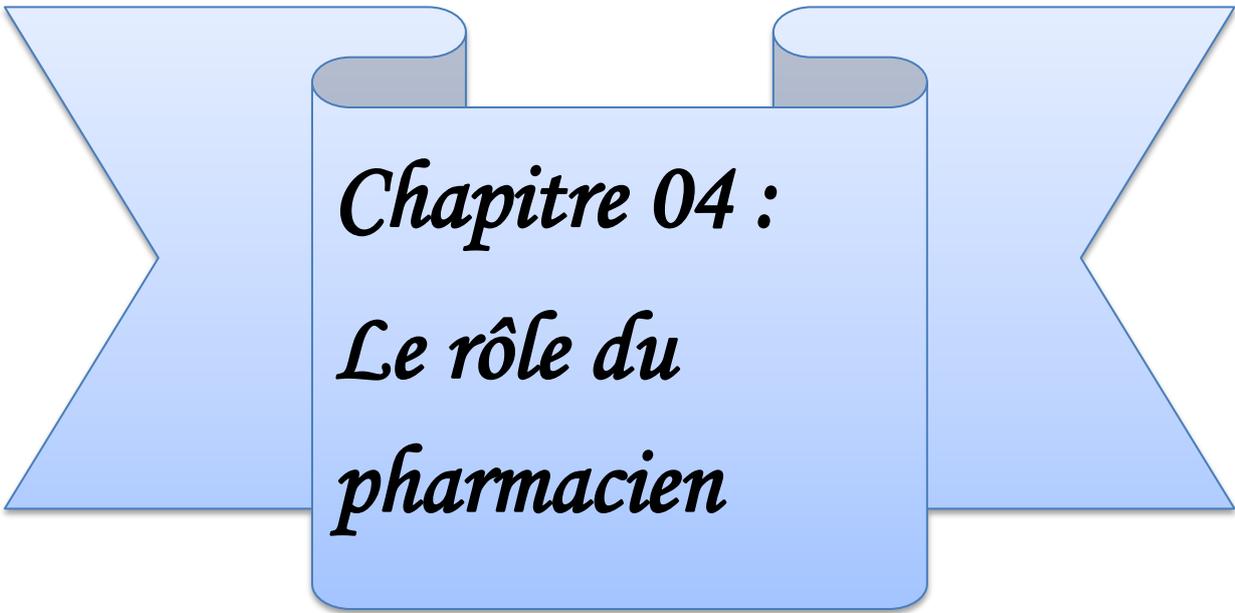
De plus l'ANSM a, en 2013, émis un rapport sur l'utilisation des benzodiazépines en France, qui rappelle qu'un tiers des femmes de plus de 65 ans consomment une benzodiazépine anxiolytique et 18% une benzodiazépine hypnotique, que 16% des consommateurs d'anxiolytiques et 17% des consommateurs d'hypnotiques (soit 33% des consommateurs de BZD) prennent leur traitement en continu

(délai entre deux délivrances inférieur à 64 jours), 55% au-delà des 3 mois consécutifs, phénomène particulièrement important pour cette étude, puisque le temps d'exposition aux BZD augmente après 65 ans . (107) ;(108) ;(109) ;(110)

Conclusions :

Les recommandations internationales, et nos conclusions précédentes se rejoignent :

- L'association ADP+BZD ou apparentés ne doit jamais être utilisée de manière systématique.
- Elle est justifiée en début de traitement d'un EDC pour quelques semaines au maximum (moins de 4) si les symptômes anxieux, l'agitation ou les troubles du sommeil sont invalidants.
- Elle est admise dans les TA lors de recrudescences anxieuses, pour une durée courte et est contre - productive dans certains cas voire contre-indiquée.
- Puisque présentant de nombreux EI à long terme essentiellement (sédation, troubles psycho-moteurs, chutes, impact cognitif, possible diminution de l'efficacité des ADP) et les BZD étant particulièrement addictogènes, cette association est déconseillée et hors cadre de l'AMM au-delà de 4 semaines dans le cas d'un traitement hypnotique et 12 semaines en cas d'anxiolyse.
- Concernant hydroxyzine : ils constituent une alternative aux benzodiazépines, pour traiter l'anxiété et l'insomnie, ou pour prévenir le syndrome de levée d'inhibition. Leurs modalités d'utilisation sont identiques à celles des benzodiazépines. Ils ont pour avantage de ne pas induire de dépendance. Cependant cette association est à manipuler avec prudence, notamment avec les antidépresseurs ayant une action anticholinergique comme les tricycliques.



Chapitre 04 :
Le rôle du
pharmacien

IV. Chapitre 04 : le rôle du pharmacien

1. Place du pharmacien dans la société

Le pharmacien est le professionnel de santé le plus accessible au public, accessibilité et disponibilité sur des plages horaires importantes sans rendez-vous.

L'officine constitue une porte d'entrée de choix pour accéder au système de santé, et la disponibilité du pharmacien fait de lui un professionnel de santé de premier recours. À noter par ailleurs, que le droit pharmaceutique impose une délivrance des médicaments limitée à un mois de traitement (à l'exception de certains médicaments disponibles sous des conditionnements de trois mois). Ainsi, le pharmacien se trouve très régulièrement amené à rencontrer les patients nécessitant un suivi à long terme. Par conséquent, il connaît les patients, et leur contexte de vie.

Le pharmacien est, avant tout, l'expert du médicament : indications, EI, modalités d'utilisation ainsi qu'interactions médicamenteuses. Il est reconnu comme un conseiller de référence pour l'usage des médicaments. Sa sensibilité aux notions de risques et de bon usage est certaine : 92% de la population est sensible aux conseils associés à la délivrance des médicaments.

De plus, par ses capacités d'écoute et de communication, ses conseils hygiéno-diététiques, le pharmacien va permettre de discuter avec le patient de ses réticences au traitement, d'améliorer l'observance et la satisfaction du patient ainsi que l'accompagnement de l'entourage. La facilité d'accès du pharmacien n'est pas tant géographique que sociale. En effet, le pharmacien est perçu par les patients comme leur étant plus proche socialement que le médecin, ce qui rend l'échange plus facile. (111) ; (112) ; (113)

2. Communication pharmacien-patient

a. Définition d'un entretien pharmaceutique

La pratique professionnelle des pharmaciens d'officine a évolué. En effet, elle est passée de la simple préparation et délivrance des médicaments sur prescription du médecin à une véritable interaction entre le patient et les autres professionnels de santé pour ainsi progresser vers une approche dite de soins pharmaceutiques. Le rôle du pharmacien tend

vers un réel accompagnement du patient dans sa maladie, ce qui engendre l'apparition de nouvelles tâches comme l'interrogation du patient sur le vécu de sa maladie, l'obtention de sa part d'informations relatives à son observance et aux effets indésirables, l'éducation ou encore la fourniture des informations utiles et adaptées. Cette approche centrée sur le patient est basée sur l'établissement d'une relation de confiance patient-pharmacien qui apparaît comme la clé du rôle actuel et futur du pharmacien d'officine. Suite à la prise de conscience que les effets indésirables sont responsables de 3,19% des hospitalisations dont 48,5% sont évitables ou potentiellement évitables, l'entretien pharmaceutique est aujourd'hui incontournable.

En outre, il apporte une source de satisfaction et de valorisation de la pratique quotidienne car il s'appuie sur le savoir du pharmacien. Il existe aussi une véritable demande des patients qui souhaitent que leur pharmacien s'entretienne avec eux concernant leur traitement.

Le pharmacien possède un rôle de médiateur entre le prescripteur et le patient, c'est aussi lui qui est en contact régulier avec le patient entre les visites chez le médecin. Il est donc bien placé pour s'assurer de l'efficacité d'un traitement et pour reconnaître l'amélioration ou la dégradation de l'état de santé du patient ainsi qu'une éventuelle non-observance du traitement.

b. Objectifs de l'entretien pharmaceutique

L'objectif principal de l'entretien pharmaceutique (en dehors des recommandations particulières de prise du médicament) est de développer une relation de confiance entre le patient et le pharmacien. Ce dernier délivre au mieux les informations au patient en démontrant son implication et son intérêt et en basant la communication sur l'écoute active, l'empathie, le respect et l'absence de jugement.

L'entretien pharmaceutique vise à soutenir le patient dans la gestion de sa maladie et les changements qu'elle engendre sur son mode de vie. Il inclut également l'aide au patient pour gérer son traitement au quotidien en planifiant les prises médicamenteuses dans la journée. De plus, il doit permettre au patient de prévenir ou de diminuer les problèmes liés aux effets indésirables ainsi que les causes de non-observance au traitement.

Ainsi, dans une démarche d'accompagnement le pharmacien aide le patient à explorer les problèmes et les solutions. Grâce à l'éclairage fourni par le pharmacien, le patient devient véritablement acteur de sa maladie avec la responsabilité de tirer des conclusions, de décider du plan d'action et de choisir une solution qu'il peut suivre. (114)

3. Mise en place d'un entretien pharmaceutique chez un patient présentant un trouble dépressif ou anxieux :

a. Accueil du patient

L'accueil du patient, basé sur l'empathie, va permettre de créer une relation de confiance entre celui-ci et le pharmacien et va ainsi donner lieu à un rapport clairement établi entre les deux tout au long du suivi pharmaceutique du patient.

b. Historique médicamenteux

La réalisation de l'historique médicamenteux du patient est indispensable pour effectuer une analyse pharmacologique. D'autre part, l'interrogatoire du patient concernant ses traitements en cours va permettre au pharmacien de se rendre compte des connaissances qu'il en a, de ses croyances, de son comportement par rapports à ses traitements, de ses ressentis et enfin des effets indésirables éventuels.

c. Evaluation de la motivation du patient à prendre son Traitement

L'engagement du patient dans un projet de soin nécessite un ensemble de changements de comportements de santé. Pour cela, le modèle trans théorique du changement est utilisé.

Il expose la façon dont les sujets décident de changer de comportement lorsqu'ils sont dans des états d'émotion, de cognition et de disposition de comportement qui favorisent celui-ci.

Il se base sur le principe des croyances en santé pour démontrer la façon dont les personnes vont peser le pour et le contre d'un comportement ou d'un autre puis progresser par des processus expérimentaux et enfin comportementaux qui vont accélérer et renforcer le changement. Les différentes étapes sont l'indétermination, la réflexion, l'intention, la

préparation, l'action, la consolidation et enfin l'intégration ou la rechute. Ainsi, le rôle du pharmacien est d'aider, de motiver le patient à parcourir ces stades du changement. Les fondamentaux de la communication motivationnelle sont basé sur la règle des 4 R :

- ✓ Recontextualiser les propos, quelquefois trop généraux du patient, afin de mieux comprendre ses difficultés,
- ✓ Reformuler les propos du patient en les répétant et en les faisant préciser,
- ✓ Résumer les propos du patient,
- ✓ Renforcer les propos du patient afin d'avancer vers des objectifs à atteindre et d'exprimer les moyens pour y parvenir mais aussi pour l'impliquer pleinement dans le processus d'apprentissage.

d. Evaluation des obstacles au traitement

Un recueil complet d'information par le pharmacien s'avère nécessaire pour l'élaboration des stratégies d'éducation et va permettre au patient de s'exprimer sur le vécu de sa maladie, d'obtenir des informations précises sur sa vie quotidienne ainsi que les difficultés éventuelles pour adapter son traitement à celle-ci. Les obstacles repérés peuvent être de différentes natures : manque de soutien familial ou social, isolement, déni du problème de santé, difficultés de compréhension, croyances. Cependant, la décision par le patient de prendre ou non son traitement est fortement influencée par le sens qu'il donne à sa maladie.

La représentation et les croyances concernant les ADP et les anxiolytiques sont souvent axées sur leurs effets indésirables et la peur de l'accoutumance. Il a été démontré que l'impact de la prise en charge pharmaceutique entraîne une modification des croyances permettant de prévenir les effets indésirables et de favoriser l'adhésion au traitement et l'observance. (115); (116)

4. Explications des conduites à tenir en cas d'apparition d'effets indésirables

a. Les antidépresseurs

La survenue d'EI est la principale cause d'arrêt du traitement ADP. Il est donc important que le pharmacien oriente le dialogue autour de ces risques et indique la conduite à tenir en cas de survenue d'effets indésirables afin de pouvoir en diminuer l'impact et ainsi améliorer l'observance. De plus, le fait de gérer activement les effets indésirables, d'affronter et de dépasser ces épreuves va faire naître chez le patient un sentiment d'efficacité et va renforcer son rôle d'acteur de sa maladie. Il sera donc davantage armé pour en affronter d'autres.

Effets indésirables les plus fréquents et leur gestion

Bien que la liste d'effets indésirables possibles puisse être plutôt longue, certains surviennent plus souvent. Des trucs existent pour mieux vivre avec eux le temps que notre organisme s'y habitue. (117)

Effets secondaires	Gestion des effets secondaires
Bouche sèche	<ul style="list-style-type: none">• Boire souvent un peu d'eau• Sucrer de la glace• Prendre de la gomme ou un bonbon sans sucre• Éviter l'alcool et la caféine• Cesser de fumer• Utiliser un substitut de salive
Constipation	<ul style="list-style-type: none">• Faire de l'activité physique régulièrement• Manger plus de fibres (25 à 30 grammes par jour)• Prendre un supplément de fibres• Boire plus d'eau (6 à 8 verres par jour)• Ne pas retarder le moment d'aller à la selle• Toujours prévoir le même moment dans la journée

Somnolence

- pour aller à la selle
- ☒ Utiliser des médicaments contre la constipation sous le conseil du pharmacien
- Prendre l'antidépresseur à l'heure du coucher
- Éviter de conduire ou de faire une activité qui demande de la vigilance si
- l'on ressent de la somnolence
- Éviter l'alcool ou toute autre substance pouvant en causer
- Privilégier un environnement calme à l'heure du coucher
- Ne pas faire de sieste le jour

Insomnie

- Éviter les stimulants quelques heures avant l'heure du coucher (ex. : chocolat, café, thé)
- Appliquer des techniques de relaxation
- Faire de l'activité physique régulièrement durant le jour
- Instaurer une routine pour l'heure du coucher et du lever
- Utiliser la chambre seulement pour dormir ou pour les activités sexuelles

Nausées et vomissements

- Manger de plus petits repas plus fréquemment dans la journée
- Éviter les aliments gras, sucrés et épicés
- Boire plus d'eau (6 à 8 verres par jour)
- Éviter les odeurs fortes (ex. : parfums, nourriture, tabac)
- Éviter l'alcool
- Au besoin, prendre quelques doses de médicament contre les nausées et vomissements sous le conseil du

	pharmacien
Baisse de pression	<p>Se lever lentement de la position couchée à assise, puis de la position assise à debout</p> <ul style="list-style-type: none"> • Boire plus d'eau (6 à 8 verres par jour)
Gain de poids	<p>Faire de l'activité physique</p> <ul style="list-style-type: none"> • Adopter de saines habitudes alimentaires • Manger des crudités avant le repas pour diminuer la taille de celui-ci • Éviter les aliments gras et sucrés • Consulter un ou une nutritionniste
Dysfonction sexuelle	<p>Discuter toujours avec votre pharmacien ou votre médecin si vous éprouvez un effet indésirable de nature sexuelle</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ne jamais modifier le traitement sans en avoir discuté avec votre médecin ou votre pharmacien • Envisager de changer le médicament pour un autre • Considérer l'usage d'un médicament ou d'un produit pour aider au problème vécu, comme une médication contre la dysfonction érectile ou un lubrifiant lors des relations sexuelles (pour une femme)

En somme, le traitement de la dépression peut varier grandement d'une personne à l'autre, tout comme les EI perçus. Heureusement, il est possible de bien gérer ceux-ci pour minimiser leur impact sur la qualité de vie. Ces médicaments peuvent jouer un rôle important dans le bien-être mental des personnes qui souffrent de dépression, il ne faut donc pas que les effets secondaires prennent le dessus sur les effets bénéfiques. Le pharmacien est lui aussi indispensable dans le traitement de la dépression. Il peut notamment :

- déterminer si l'effet ressenti est lié avec l'ADP;
- donner des trucs pour contrôler les EI;

- discuter avec la personne et le médecin d'ajustements à la thérapie, comme une réduction du dosage, un changement pour un autre médicament ou l'ajout d'une mesure visant à corriger la situation (comme par exemple un autre médicament).

La bonne gestion des effets indésirables des ADP est possible, il ne faut donc pas se décourager lorsqu'ils surviennent. Rappelez-vous à quel point votre santé mentale et votre bonheur sont importants; cela vous aidera à suivre assidûment votre traitement et vous motivera à vous mettre en mode « recherche de solutions » avec l'aide de votre pharmacien.

b. Les anxiolytiques

En général, les EI des BZD sont peu prononcés. Il se peut même que vous ne les remarquiez pas si vous prenez une faible dose du médicament. Les EI courants sont la somnolence, la sédation, des étourdissements et la perte d'équilibre. En réduisant la dose, on peut atténuer les EI.

Quant aux troubles du comportement Il existe un risque de somnolence, d'hypovigilance, de cauchemars. Des réactions paradoxales peuvent s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient et/ou son entourage (irritabilité, agressivité, excitation, confusions mentales) et elles nécessitent l'arrêt du traitement.

↳ Sevrage des benzodiazépines :

Les BZD constituent une classe médicamenteuse bien tolérée et dont l'action est rapide et très efficace. Mais de manière générale, après 2 à 4 semaines d'usage quotidien, l'efficacité des BZD diminue par effet d'accoutumance de notre organisme. La durée de traitement des BZD ne doit théoriquement pas dépasser la durée de douze semaines. Comme nous l'avons vu précédemment, cette durée est bien souvent prolongée. À plus long terme, l'usage des BZD est associé à un risque d'abus (il faudra en administrer alors de plus en plus pour obtenir les mêmes effets) et de dépendance, mais aussi à la réaction de sevrage.

Du point de vue du comptoir en pharmacie d'officine, la mise en place du traitement par BZD doit suivre idéalement les conseils suivants :

- -- dès l'instauration, le patient doit être informé de la durée du traitement ainsi que de ses modalités d'arrêt progressif ;
- -- à chaque renouvellement, interroger le patient sur l'éventualité d'un arrêt ou si celui-ci est programmé ;
- Bien informer le patient des pratiques non médicamenteuses associées aux protocoles de sevrage et des solutions de phytothérapie en vue de substituer progressivement les benzodiazépines ;
- aider le patient à évaluer sa dépendance aux benzodiazépines avec l'outil d'évaluation de la dépendance
- de vérifier la bonne mise en place d'un calendrier de suivi de l'arrêt par le médecin traitant (118)

5. PLACE DU PHARMACIEN DANS LE SUIVI DE L'OBSERVANCE DES PATIENTS

Le pharmacien est le seul professionnel de santé ayant la possibilité d'avoir accès au dossier complet pharmacologique du patient, ce qui est un avantage considérable par rapport aux autres professionnels de santé. De plus, il pourrait jouer un rôle très important dans l'observance du patient en instaurant une relation de confiance au fur et à mesure au comptoir, puis de façon plus poussée, dans l'avenir, à travers des entretiens pharmaceutiques individuels permettant un suivi personnalisé pendant lesquels toutes les notions de la maladie et de la pathologie pourront être abordées.

Cet outil permet à la fois d'apprécier les délais de renouvellement et donc indirectement l'observance mais également de détecter une surconsommation d'anxiolytiques ou d'hypnotiques qui signerait un problème dans la prise en charge de la santé mentale du patient.

En effet, il est important de savoir que l'observance thérapeutique est largement sous-estimée en psychiatrie, elle est souvent partielle et est responsable de rechutes thymiques. En plus des psychothérapies et thérapies pouvant améliorer la qualité de vie, le suivi par le pharmacien de l'observance saurait être une solution pour optimiser au maximum la prévention des rechutes.

L'observance se définit comme le respect de la prescription, la parfaite concordance entre la conduite du patient et les conseils et prescriptions du médecin.

Pourtant, ce phénomène, par son ampleur devrait être considéré comme un problème majeur de santé publique, puisque d'après de nombreux travaux 20 à 50% des patients seraient non-observants. Le défaut d'observance est source de complications pour l'individu et entraîne un surcoût économique pour la société. Le phénomène de mauvaise observance se retrouve dans toutes les disciplines médicales mais d'autant plus avec les patients atteints de troubles psychiatriques.

Plusieurs facteurs pourraient influencer l'observance thérapeutique du patient :

- **FACTEURS LIÉS AUX MÉDICAMENTS:**

La tolérance peut être considérée comme la raison principale expliquant une mauvaise adhésion au traitement. La stratégie thérapeutique est à adapter au cas par cas, avec comme idée directrice la plus grande efficacité compatible avec la meilleure qualité de vie possible. L'efficacité du traitement ressentie ou réelle intervient également dans le phénomène d'observance. Les périodes de rémission clinique sont aussi à risque. Le sujet symptomatique sans réelle conscience de l'efficacité préventive du traitement peut l'arrêter prématurément. Le délai d'action des médicaments d'environ quatre semaines peut également être une source de non-observance.

- **FACTEURS LIÉS AU PATIENT:**

Les symptômes psychiatriques peuvent rendre difficile l'adhésion aux soins et l'observance. Dans l'inverse les idées d'incurabilité d'un épisode dépressif majeur sont des symptômes qui peuvent rendre l'observance difficile.

- **FACTEURS LIÉS AU MÉDECIN:**

L'information donnée aux patients sur leurs traitements est très insuffisante. Les notices qui accompagnent les médicaments mentionnent tous les types d'EI même les plus rares sans précision quant à leur gravité. Ces informations peuvent déconcerter le patient et être un facteur de non-observance par crainte. La durée de prescription et la co-prescription de plus de trois médicaments sont également des motifs à prendre en compte.

Concernant les facteurs médicamenteux, il pourrait prendre le temps d'expliquer au patient et le rassurer sur les effets secondaires et sur les conduites à tenir concernant sa prescription. Cela pourrait permettre au patient de comprendre l'importance de l'adhésion thérapeutique et des risques en cas de non-observance. Le pharmacien, de par ses compétences, est capable de faire prendre conscience au patient qu'il est acteur de sa pathologie et que la diminution des rechutes dépend de lui et de la prise de ses médicaments. Pour le pharmacien, cela passe par la mise en place d'une relation de confiance avant une adhésion complète du patient.

Le suivi du patient implique également l'implication de l'entourage et des proches ; le pharmacien est l'interlocuteur de premier choix pour les familles puisqu'il est assez simple pour eux d'aller le voir à l'officine et de discuter avec lui des difficultés quotidiennes rencontrées. Le pharmacien est dans son devoir d'écouter, de rassurer et de trouver une solution en les orientant au bon endroit et en continuant à suivre leur évolution. 74

L'adhésion de l'entourage permet parfois de les encourager à favoriser une attitude active face au patient et sa pathologie même si parfois cela est très difficile.

Les pathologies thymiques, les éléments mégalomaniaques d'un état maniaque ou à 73.(119)

6. Prévention les risques d'automédication

On parle d'automédication quand un patient se prescrit lui-même des médicaments sans l'avis d'un spécialiste. Les médicaments en vente libre ne sont pas nécessairement inoffensifs, et ce qui représente un danger, c'est de mal les utiliser. Dans le commerce, on trouve des médicaments pour soigner de nombreuses maladies et la dépression n'échappe pas à la règle.

Vous pourrez trouver en vente libre, des remèdes à base de plantes comme le millepertuis. Ces remèdes peuvent prendre plusieurs formes : comprimés, tisanes, décoctions... Par ailleurs, sachez qu'aucun approfondissement scientifique, employant les mêmes critères que les études menées sur les médicaments antidépresseurs, n'a pas été mené afin de prouver l'efficacité de ces médicaments. Le peu d'études qui y ont été consacrées ne considère pas le degré d'intensité de la maladie et ne fait pas le lien entre l'efficacité des produits, la nature des troubles et leur intensité.

Les maladies psychiatriques n'est pas une maladie à prendre à la légère et l'automédication n'est pas une solution. Dès l'annonce du diagnostic, il est primordial de commencer un traitement dans les plus brefs délais. Opter pour l'automédication en essayant des remèdes alternatifs qui pourraient comporter des risques, retardera la guérison. Dans certains cas, d'autres méthodes douces comme l'acupuncture sont aussi recommandées. Toutefois, cette dernière agit plutôt sur les troubles de l'anxiété et les effets du stress et non la dépression.

7. Education thérapeutique

a. Définition

L'OMS en 1998 propose de définir l'éducation thérapeutique comme : « un processus continu, intégré dans les soins et centré sur le patient. Il comprend des activités organisées de sensibilisation, d'information, d'apprentissage et d'accompagnement psychosocial concernant la maladie, le traitement prescrit, les soins, l'hospitalisation et les autres institutions de soins concernées, les comportements de santé et de maladie du patient.

Il vise à aider le patient et ses proches à comprendre la maladie et le traitement, coopérer avec les soignants, vivre le plus sainement possible et maintenir ou améliorer la qualité de vie.

L'éducation devrait rendre le patient capable d'acquérir et maintenir les ressources nécessaires pour gérer de manière optimale sa vie avec la maladie.

Ainsi, l'objectif premier de l'ETP est l'autonomie du patient dans la gestion de sa pathologie.

Elle ne se limite pas à de l'information, mais vise à transmettre les connaissances et les compétences nécessaires à la gestion de sa pathologie au quotidien. Il s'agit d'un processus continu allant de pair avec la prise en charge des soins. Celui-ci est encadré par des lois.

b. Objectifs

ETP destinée aux pathologies psychiatriques est un processus dans lequel il est essentiel de créer les conditions favorables à l'acquisition de compétences et l'utilisation d'outils qui visent : l'auto soins, l'auto-surveillance des symptômes et de leur évolution, une meilleure connaissance de soi et de ses capacités de maîtrise émotionnelle et comportementale, le renforcement de l'estime de soi, la mise en oeuvre de comportements promoteurs de la santé, le développement d'un réseau social, la psychoéducation.

Les ateliers proposés investiguent l'ensemble de ces domaines. Par la réalisation de ces axes de travail et d'apprentissage, l'objectif du programme est de proposer une prise en charge globale au patient, c'est-à-dire de lui apporter une triple approche : médical, psychosociale et éducative. Ce dernier point doit permettre la participation active du patient, le développement de son investissement à prendre en charge sa pathologie. L'objectif à long terme est la réduction du nombre d'hospitalisation et des accueils en service d'urgence et ainsi une réduction de la durée et du nombre d'arrêt de travail.

L'atteinte de ces objectifs devra faire l'objet d'une évaluation avant la fin de l'autorisation du programme.

c. Position du pharmacien et place des entretiens pharmaceutiques dans l'éducation thérapeutique

La mise en place d'un programme d'éducation thérapeutique nécessite par définition une infrastructure et une logistique importantes car il s'agit d'un processus développé entre une équipe multidisciplinaire et le patient, planifié, régulier, long et incorporé au parcours de soins. Or, en psychiatrie, , rares sont les structures de soins engagées dans ce lourd programme. Ainsi, l'entretien pharmaceutique ne peut se prévaloir d'être un programme d'éducation thérapeutique car le suivi patient n'est pas multidisciplinaire, il n'y a pas de proposition d'évaluation de ses compétences mais il s'appuie néanmoins sur les grands principes de celui-ci.

Le rôle du pharmacien est celui d'un médiateur dans le parcours de soins. La prise en charge va au-delà de la simple transmission d'un savoir, le pharmacien organise en collaboration avec le patient et de façon pratique la prise des médicaments. Par sa capacité d'écoute et sa disponibilité, il l'accompagne avec pour objectif son autonomisation maximale par l'utilisation de stratégies de communications motivationnelles. Ainsi, les fondamentaux de l'éducation thérapeutique ont toute leur légitimité dans le cadre de la relation pharmacien patient. (120)

Conclusion

Suite aux études scientifiques établies, nous pouvons conclure que :

L'association des antidépresseurs et anxiolytiques demeure fréquente, avec une prévalence de 30 à 60%.

Les raisons invoquées pour Co-prescrire ces deux classes médicamenteuses sont multiples, on cite à titre d'exemple, le traitement de l'anxiété et des troubles du sommeil dans le cadre d'un EDC ou d'un TA, prévention de la levée d'inhibition lors de l'introduction de l'ADP, amélioration de l'observance du traitement ADP, ainsi qu'une potentialisation du traitement ADP.

Cependant, cette association ne doit jamais être utilisée de manière systématique et doit suivre les recommandations de bonne pratique, car elle expose les patients au risque addictogène aux benzodiazépines, la survenue d'un trouble cognitif chez la population à risque (sujets âgés) ainsi qu'une difficulté de sevrage.

Il est recommandé de :

- Ne pas prescrire d'association antidépresseur et anxiolytique en première intention.
- Si nécessité absolue, surtout du fait de troubles anxieux ou du sommeil invalidants en début de traitement antidépresseurs, prescrire un anxiolytique pour une durée courte, de quelques semaines au maximum, définie d'avance, après avoir expliqué l'intérêt du traitement antidépresseur et de son maintien pendant une durée suffisante, ses effets indésirables possibles (favorisant l'observance) et ceux des anxiolytiques.
- Les anxiolytiques et surtout les benzodiazépines doivent alors être prescrits à la dose thérapeutique la plus faible possible.
- Du fait de la difficulté des praticiens à sevrer un patient pour qui un anxiolytique a été initiée par un autre médecin, le prescripteur doit également être le déprescripteur de l'anxiolytique, avec un schéma de décroissance prévu à l'avance.

- L'association de BZD et d'ADP doit être utilisée le plus rarement possible, surtout chez les patients âgés

Pour le choix du traitement en pratique, la décision doit être guidée surtout par la relation entre le risque et le bénéfice de cette co-prescription pour le patient en cause.

Le pharmacien, expert du médicament, a donc toute son importance dans l'optimisation de la prise en charge du patient. L'analyse de la littérature nous a permis de prouver les effets positifs de son implication dans l'accompagnement du patient dépressif, particulièrement sur l'amélioration de l'observance.

En effet les patients sont en attente d'écoute et de soutien de la part du pharmacien, ils attendent également du pharmacien une réelle interaction relationnelle. Les pharmaciens sont d'ailleurs conscients de la nécessité d'adopter une posture différente, plus communicative, face à un patient souffrant de pathologies psychiatriques. Des solutions existent à travers notamment les « soins pharmaceutiques », Par sa capacité d'écoute et sa disponibilité, il l'accompagne avec pour objectif son autonomisation maximale par l'utilisation de stratégies de communications motivationnelles. Ainsi, les fondamentaux de l'éducation thérapeutique ont toute leur légitimité dans le cadre de la relation pharmacien patient

Le pharmacien d'officine doit intervenir au sein d'un processus de coopération pluridisciplinaire tout en essayant de proposer un suivi personnalisé de chaque patient, d'apporter une information et des conseils sur les médicaments, de réaliser une revue de ses traitements médicamenteux, de promouvoir et suivre l'observance, de suivre les résultats cliniques et la survenue d'effets indésirables.

Enfin, l'intervention du pharmacien dans la dépendance et la tolérance est une nécessité majeure. Cela se réalise, tout en restant en contact avec le médecin prescripteur pour l'informer de l'évolution du patient, prévenir le médecin en cas de constatations de falsifications ou de vols d'ordonnances, de rythmes de dispensation trop ou pas suffisamment rapprochés ou de l'existence de multiples prescripteurs.

« Le pharmacien va devoir acquérir de nouvelles compétences, être un spécialiste de l'écoute à la personne » (Christian Saout, Collectif inter associatif sur la santé).

Bibliographie

1. Les médicaments psychotropes, les antidépresseurs, Emmanuelle Corruble, 2013, Lavoisier
2. Traité de chimie thérapeutique psychiatrique : Senon J.L, Sechter D , Richard D .
3. Mémento de thérapeutique psychiatrique.Hermann Ed : Senon J.L, Sechter D , Richard D .
4. DSM-5® – Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux : American Psychiatric Association : Coordination générale de la traduction française Marc-Antoine Crocq et Julien Daniel Guelfi. Elsevier Masson
5. OMS
6. Kuhn R. Du traitement des états dépressifs par un dérivé de l'iminodibenzyle (G22355). *J Suisse Méd.*
7. Kuhn R. The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *Am J Psychiatry.*
8. Freed H. On the parenteral use of amitriptyline (ElavilMerck): a preliminary report. *Am J Psychiatry.*
9. Lambert PA, Guyotat J. Un nouvel antidépresseur sédatif derive de l'iminobenzyle; le 7162RP. Essais thérapeutiques. *Presse Médicale.*
10. Goullé J-P, Lacroix C. Les antidépresseurs de la performance. *Ann Toxicol Anal.*
11. Base des Médicaments et Informations Tarifaires de l'Assurance Maladie (http://www.codage.ext.cnamts.fr/codif/bdm_it/index_presentation.php?p_site=AMELI)
12. Banque de données sur les médicaments. [en ligne]. Thériaque (<http://www.theriaque.org>), Thésorimed (<http://theso.prod-un.thesorimed.org/>)
13. Stahl, « Stahl SM. Psychopharmacologie essentielle. Paris: Flammarion; 2002. »

14. Médicale (Inserm), Médicaments psychotropes.
15. « Les antidépresseurs » - M. Grima –
16. Landry Y, Gies J-P. Pharmacologie, des cibles à la thérapeutique [Internet]. 3ème édition. Dunod; 2014 Available from: <http://www.dunod.com/sciences-techniques/sciences-fundamentales/sciences-de-la-vie-et-sante/master-et-doctorat-capes-agreg/pharmacologie>
17. Dictionnaire Vidal 95^{ème} édition 2019
18. Actualités Pharmaceutiques December 2016 : Les différentes familles d'antidépresseurs. Author :NathalieNiederhoffer /NellyEtienne-Selloum/SébastienFaure
19. AFSSAPS. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. Saint-Denis
20. Commission Nationale de Pharmacovigilance. Etude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques) sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
21. pharmacie clinique et thérapeutique : G. Aulagner, J.-L. Cazin, B. Demoré, A. Dupuis, P. Fagnoni, C. Fernandez, S. Limat, sous l'égide de l'Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. Edition Elsevier Masson 2019
22. « Haute Autorité de Santé_synthèse de la recommandation de bonne pratique_Octobre2017.pdf ».
23. Judd LL, Paulus MP, Zeller P. The role of residual subthreshold depressive symptoms in early episode relapse in unipolar major depressive disorder. Arch Gen Psychiatry

24. Bauer M, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Updated WFSBP Guidelines for the Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders in Primary Care. The World Journal of Biological Psychiatry 2007
25. Agence Française de sécurité sanitaire des produits de santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans le traitement des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/4541761eb43e6042b30470ef558862b4.pdf 2006
26. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Depression: the treatment and management of depression in adults. www.nice.org.uk/CG90
27. Actualités Pharmaceutiques, December 2016, Pages 15-19 : La dispensation des antidépresseurs au comptoir / Author links open overlay panel Nathalie Niederhoffer (Maître de conférence) · Nelly Etienne-Selloum (Maître de conférence, praticien hospitalier) · Sébastien Faure (Professeur des Universités
28. Pharmacie clinique et thérapeutique, 4ème Edition, Elsevier Masson
29. Revue de la littérature Recommandations pour switcher et arrêter les antidépresseurs Switching and stopping antidepressants C. Gauthier^{a,*}, P. Abdel-Ahad^a, R. Gaillard^{a,b,c} L'encéphale 2018, Elsevier Masson
30. Prescrire les psychotropes, Bruno Millet Jean Marie Vanelle Joseph Benyaya, Abreges, 2ème Edition Elsevier Masson
31. Neuropsychopharmacologie, Elsevier Masson SAS 2019
32. Les troubles anxieux par Jean Philippe Boulenger et Jean Pierre Lépine édition Lavoisier 2014
33. Prescrire les psychotropes, Bruno Millet Jean Marie Vanelle Joseph Benyaya, Abreges, 2ème Edition Elsevier Masson
34. Guide pour l'emploi des psychotropes d'usage courant Version 2015 réalisée par Jean-Michel Aubry¹, Patricia Berney², Marie Besson² et Logos Curtis³.

35. O'CONNOR KP, BELANGER L, LECOMTE Y, Santé mentale au Québec, Volume 28, Issue 2
36. ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013.
37. Landry P, Gervais M, O'Connor KP. Mise à jour sur les considérations pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et les interactions médicamenteuses dans le choix d'une benzodiazépine, Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr, 2008
38. JEMBREK MJ, VLAINIC J, GABA receptors : pharmacological potential and pitfalls, Current Pharmaceutical Design, 14 Septembre 2015
39. Benzodiazépines et apparentés – Mécanisme d'action et propriétés pharmacologiques. Disponible sur : <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/12-benzodiazepines-et-apparentes.pdf>
40. BOURIN M. Les benzodiazépines: de la pharmacocinétique à la dépendance. Ellipses-Marketing Ed. Paris,
41. CALOP J., LIMAT S., FERNANDEZ C., AULAGNER G., Association nationale des enseignants de pharmacie clinique. Pharmacie clinique et thérapeutique. Elsevier Masson
42. DOROSZ P., VITAL DURAND D., & LE JEUNNE C. *Guide pratique des médicaments 2015*. 34^{ième} édition. Maloine Ed. Paris, 2014,
43. Aronson JK, editor. Mianserin. In: Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) [Internet]. Oxford: Elsevier; 2016. p. 1005–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444537171010805>
44. Bulteau S .place actuelle de lithtium en psychiatrie
45. RCP prégabaline , ANSM 2020
46. L'anxiété et les troubles anxieux : Author links open overlay panelJean-PaulBelon(Professeur émérite en pharmacologie, médecin-pharmacien) : Actualités PharmaceutiquesNovember 2019

47. GUIDE DE PRATIQUE POUR LE DIAGNOSTIC ET LE TRAITEMENT COGNITIVO-COMPORTEMENTAL DU TROUBLE D'ANXIÉTÉ GÉNÉRALISÉE Dugas, M. et Ngô, T. L. avec la collaboration de Goulet, J. et Chaloult, L. : Document de travail, novembre 2017
48. E Vidal. Vidal Recommandations. Troubles Anxieux Généralisés.
49. APA. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Acute Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder : Quick Reference Guide
50. HAS. Evaluation et recommandation. Avis sur les médicaments. Troubles anxieux et névrotiques. Xanax : avis de la Commission de Transparence
51. HAS. Affections psychiatriques de longue durée. Troubles anxieux graves
52. Thérapeutiques psychiatrique, J. Louis Senon, D. Sechter, D. Richard, Hermann.
53. Craske MG, Rowe M. Nocturnal panic. Clin Psychol Sci Pract. 1997;4:153–174. Craske MG, Kircanski K, Epstein A, et al. Panic disorder: a review of DSM-IV panic disorder and proposals for DSM-V. Depress Anxiety. 2010;.
54. Roest AM, de Jonge P, Williams CD, de Vries YA, Schoevers RA, Turner EH. Reporting Bias in Clinical Trials Investigating the Efficacy of Second Generation Antidepressants in the Treatment of Anxiety Disorders : A Report of 2 Meta-analyses. JAMA Psychiatry 2015;
55. Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, et al. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry. 2008;65
56. Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. The Clomipramine Collaborative Study Group. Arch Gen Psychiatry. Hollander E: A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. World J Biol Psychiatry.
57. VELEA D, CICCOTTI L, Module 3 de psychiatrie, soins infirmiers en troubles de la conduite alimentaire, conduites alcooliques et toxicomaniaques, éditions heures de France, 2005, p. 175

58. (Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014a)
59. Calop et al., 2012; Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes, 2014a)
60. ANSM. Rapport d'expertise : Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. Décembre 2013
61. Petrovic M, Mariman A, Warie H, Afschrift M, Pevernagie D. Is there a rationale for prescription of benzodiazepines in the elderly? Review of the literature. Acta Clin Belg, 2003
62. Ashton H. The diagnosis and management of benzodiazepine dependence. Curr Opin Psychiatry, 2005,
63. O'Connor K, Bélanger L, Marchand A, Dupuis G, Elie R, Boyer R. Psychological distress and adaptational problems associated with discontinuation of benzodiazepines. Addict Behav,
64. MacKinnon GL, Parker WA. Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation. Am J Drug Alcohol Abuse
65. Schweizer E, Rickels K, Case WG, Greenblatt DJ. Long-term therapeutic use of benzodiazepines. II.
66. Effects of gradual taper. Arch Gen Psychiatry, 1990, 47(10) : 908-15 36. Schweizer E, Rickels K, De Martinis N, Case G, García-España F. The effect of personality on withdrawal severity and taper outcome in benzodiazepine dependent patients. Psychol Med,
67. Journal Officiel. Référence médicale opposable sur la prescription des hypnotiques et des anxiolytiques; 14 novembre 1998, <https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000758249&categorieLien=id> qui stipulent) :
68. ANSM, 2015
69. RCP Buspirone, ANSM, 2013

70. Theasaurus des interactions médicamenteuses, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Version 2019
71. HAS. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés :
72. Démarche du médecin traitant en ambulatoire ; Juin 2015, [fiche_memo_arret_benzodiazepines_pour_mel_.pdf](#)
73. HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé ; Octobre 2007, https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/recommandations_bzd_-_version_finale_2008.pdf
74. Manolopoulos VG, Ragia G, Alevizopoulos G. Pharmacokinetic interactions of selective serotonin reuptake inhibitors with other commonly prescribed drugs in the era of pharmacogenomics. *Drug Metab Drug Interact.* 2012
75. Lemberger L, Rowe H, Bosomworth JC, Tenbarger JB, Bergstrom RF. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. *Clin Pharmacol Ther.*
76. Perucca E, Gatti G, Cipolla G, Spina E, Barel S, Soback S and al. Inhibition of diazepam metabolism by fluvoxamine: A pharmacokinetic study in normal volunteers. *Clin Pharmacol Ther.*
77. Lasher T.A, Fleishaker J.C. Pharmacokinetic pharmacodynamic evaluation of the combined administration of alprazolam and fluoxetine. *Psychopharmacology.*
78. Hall J., Naranjo C.A. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the inhibition of alprazolam by citalopram and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2003;
79. Moltke LL von, Greenblatt DJ, Court MH, Duan SX, Harmatz JS, Shader RI. Inhibition of Alprazolam and Desipramine Hydroxylation In Vitro by Paroxetine and Fluvoxamine: Comparison With Other Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants. *J Clin Psychopharmacol.*

80. Crewe HK, Lennard MS, Tucker GT, Woods FR, Haddock RE. The effect of selective serotonin re-uptake inhibitors on cytochrome P4502D6 (CYP2D6) activity in human liver microsomes. *Br.J.Clin.Pharmac.*1992
81. Giardino L., Zanni M., Velardo A., Amato G., Calza L. Effect of sertraline treatment on benzodiazepine receptors in the rat brain. *J Neural Transm [GenSect]*.1993
82. Pratt J.A., Jenner P., Marsden C.D. Comparison of the effects of benzodiazepines and other anticonvulsivant drugs on synthesis and utilization of 5-HT in mouse brain. *Neuropharmacology*.
83. Pei Q., Zetterström T., Fillenz M. Both systemic and local administration of benzodiazepine agonists inhibit the in vivo release of 5-ht from ventral hippocampus.
84. Ministère des Solidarités et de la Santé. Base de Données Publique des Médicaments
85. The Cochrane Library. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression 2001
86. Martin P. L'association antidépresseur et anxiolytique aujourd'hui : bilan et prospective.
87. *L'Encéphale*. 2006
88. The Cochrane Library Library. Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults. 2016
89. Pollack MH., Simon NM., Worthington JJ., Doyle AL., Peters P., Toshkov F. et al. Combined Paroxetine and Clonazepam Treatment Strategies Compared to Paroxetine Monotherapy for Panic Disorder. *Journal of Psychopharmacology*.2003
90. Braunstein D, Hardy A, Boucherie Q, Frauger E, Blin O, Gentile G et al. Antidepressant adherence patterns in older patients: use of a clustering method on a prescription database.

91. Fundamental & Clinical Pharmacology.2017
92. Bull SA., Hu XH., Hunkeler EM., Lee JY., Ming EE., Markson LE., et al. Discontinuation of Use and Switching of Antidepressants. JAMA.2002
93. Pollack MH., Simon NM., Worthington JJ., Doyle AL., Peters P., Toshkov F. et al. Combined
94. Paroxetine and Clonazepam Treatment Strategies Compared to Paroxetine Monotherapy for Panic Disorder. Journal of Psychopharmacology.2003
95. Aronson JK, editor. Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs). In: Meyler's Side Effects of Drugs (Sixteenth Edition) [Internet]. Oxford: Elsevier; 2016
96. American psychiatric associatio.DSM-5.Elsevier Masson ;2015
97. Singh-Manoux A, Dugravot A, Fournier A, Abell J, Ebmeier K, Kivimäki M et al. Trajectories of Depressive Symptoms Before Diagnosis of Dementia: A 28-Year Follow-up Study. JAMA Psychiatry. 2017
98. Breining A, Bonnet-Zamponi D, Zerah L, Micheneau C, Riolacci-Dhoyen N, Chan-Chee C et al. Exposure to psychotropics in the French older population living with dementia: a nationwide population-based study. Int J Geriatr Psychiatry. 2017 Jul
99. Barker MJ., Greenwood KM., Jackson M., Crowe SF. Cognitive Effects of Long-Term Benzodiazepine Use. CNS Drugs.2004;18(1):37-4830
100. Gage de SB., Bégaud B., Bazin F., Verdoux H., Dartigues JF., Pérès K. et al. Benzodiazepine use and risk of dementia: prospective population based study. BMJ. 2012
101. The Cochrane Library. Antidepressants plus benzodiazepines for major depression
102. Chiranjeev S., Asbridge M., Kisely S., Sketris I., Andreou P. The Utilization of Antidepressants and Benzodiazepines among People with Major Depression in Canada. Can J Psychiatry. 2011

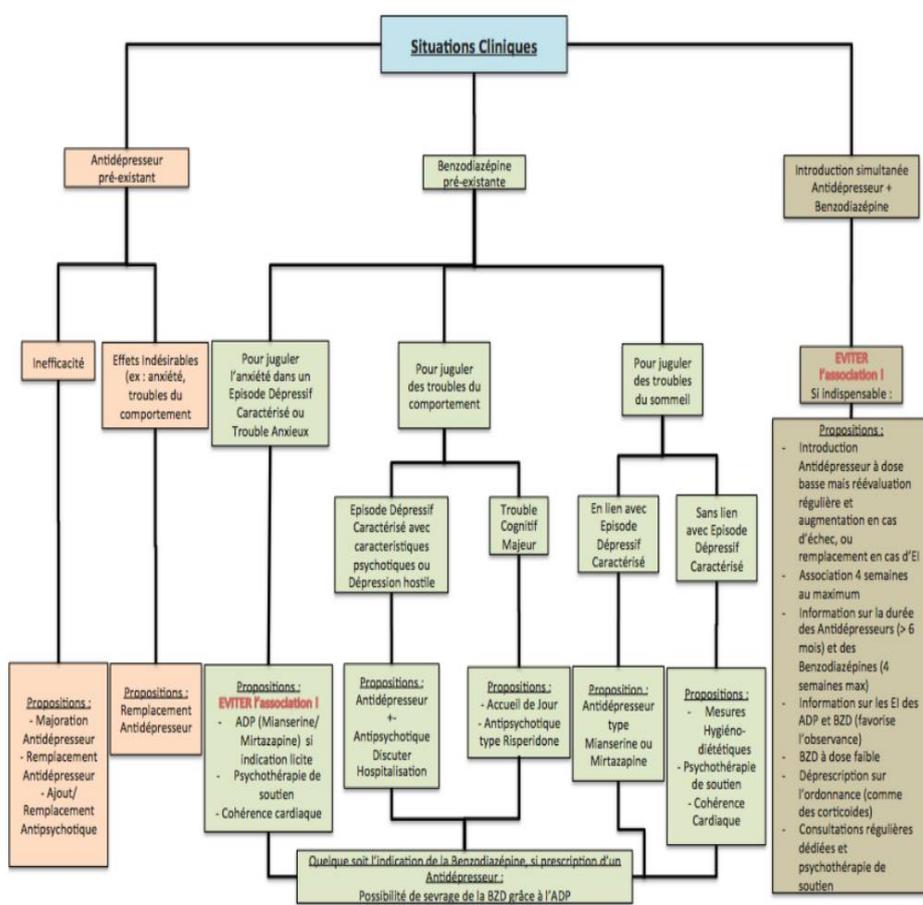
103. Verger P., Saliba B., Rouillon F., KovessMasféty V., Villani P., Bouvenot G. et al. Determinants of Coprescription of Anxiolytics with Antidepressants in General Practice. Can J Psychiatry. 2008
104. Hyler SE. Apa Online Cme Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. J Psychiatr Pract.2010
105. NICE. Depression in adults: recognition and management.
106. Haute Autorité de Santé. Épisode dépressif caractérisé de l'adulte: prise en charge en premier recours.2017
107. NICE. Generalised Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults: Management. 2011
108. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J. et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. 2012.
109. Haute Autorité de Santé. Affections Psychiatriques de Longue Durée Troubles anxieux graves
110. ANSM. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France2013
111. Ipsos Santé. Étude « Les Français et leur pharmacien ». 2008. Rapport d'étude disponible sur : <http://www.ipsos.fr/sites/default/files/attachments/2427-3-enquete-86.pdf>.
112. Opinion Way. Sondage sur les Français et leur pharmacie. 2013. Disponible sur http://www.opinionway.com/pdf/sondage_sur_les_francais_et_leur_pharmacie_-_pharmacien_manager_-_avril_2013_.pdf.
113. Badger F, Kingscote-Davies T, Nolan P. The pharmacist's role in the medicinal management of depression. Nurs Stand. 2002
114. Commission Nationale de Pharmacovigilance. Etude EMIR (Effets indésirables des Médicaments : Incidence et Risques) sur les hospitalisations liées à un effet indésirable médicamenteux. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé ; 2008.

115. Thèse-La Dépression : physiopathologie, prise en charge, rôle des pharmaciens d'officine dans le suivi du patient dépressif : PROCHASKA JO, VELICER WF, ROSSI JS, GOLDSTEIN MG, MARCUS BH, RAKOWSKI W Stages of change and decisional balance for 12 problems behaviors. Health Psychol,.
116. CUNGI C L'alliance thérapeutique. Paris, Retz, 2006, 286p
117. <https://www.brunet.ca/fr/conseils/les-antidepressseurs-comment-en-gerer-les-effetssecondaires>.
118. HAS. Modalités d'arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés chez le patient âgé.http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_601509/fr/modalites-d-arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-chez-le-patient-age
119. Misdrahi D., Baylé F.J. Observance thérapeutique et psychiatrie. Mise au point : actualité psy, 2002.
120. OMS-Europe. Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, Rapport traduit en français .

Annexes

Annexe 01 : Stratégies Thérapeutiques : Fiche d'Information

<p>Informations sur l'association Antidépresseur et Benzodiazépine ou apparentée</p> <p>Situation fréquente : 1 patient tous les 5 à 6 jours en médecine générale</p> <p>Association utile uniquement durant les 4 premières semaines de traitement (phénomène de tolérance pharmacologique)</p> <p>Effets indésirables majorés : sédation, chutes, troubles cognitifs</p> <p>Addiction aux Benzodiazépines survient dès les premières semaines : après 4 semaines, 1/3 sont dépendants, 50% d'eux ne sera jamais sevré</p> <p>Il n'existe pas de levée d'inhibition à l'instauration d'un traitement ISRS chez les patients de plus de 65 ans</p> <p>Difficulté de retirer une molécule introduite par un autre pour 45% des praticiens : PRESCRIPTEUR = DEPRESCRIPTEUR</p>	<p>Voies d'amélioration de la prise en charge</p> <p>Les troubles du sommeil, dépressifs, anxieux, du comportement peuvent être iatrogènes : arrêter le traitement si échec ou envisager un switch, dosage de la Natrémie</p> <p>Troubles du sommeil : exploration de la thymie, dépistage d'un syndrome d'apnée du sommeil (Questionnaire Epworth), d'une confusion. Il existe des modifications physiologiques chez la personne âgée : favoriser les siestes, rappeler les mesures hygiéno-diététiques, sensibiliser les équipes d'EHPAD</p> <p>Troubles anxio-dépressifs : différencier une simple tristesse ou une anxiété existentielle d'un Episode Dépressif Caractérisé/Trouble Anxieux : échelles diagnostiques Des dosages d'antidépresseurs existent pour éviter la iatrogénie La psychothérapie de soutien et la cohérence cardiaque sont des méthodes alternatives aux benzodiazépines dans certains cas</p> <p>Troubles du comportement et troubles mnésiques : dépistage des troubles cognitifs (MMS), utiliser le moins de traitements psychotropes possible (iatrogénie et aggravation cognitive)</p>	<p>Association Antidépresseurs et Benzodiazépines et Apparentés chez les personnes de plus de 65 ans</p> <p>Propositions de prise en charge issues de la Thèse d'Exercice en Médecine d'ANRIOT Julien</p> <p>Octobre 2018</p>
---	---	--



Annexe 02 Verbatim des situations de coprescription rapportées par les praticiens

- Dépression avec anxiété intense
- Benzodiazépine pendant 3 semaines en attendant l'effet de l'antidépresseur à visée anxiolytique (TAG)
- Syndrome anxio-dépressif avec anxiété majeure, mise en place d'une BZD pendant l'augmentation progressive de l'AD
- Anxiété importante, troubles du sommeil
- Troubles thymiques associés à des troubles anxieux (même s'il est bien souvent difficile de faire la part des choses entre les symptômes dysthymiques et anxieux). Prévention d'une levée d'inhibition à l'introduction du traitement antidépresseur avec risque de passage à l'acte.
- En fonction de la charge anxieuse et du type d'AD prescrit (levée de l'inhibition et réactivation anxieuse).
- Anxiété majeure
- Initiation de traitement
- Composante anxieuse importante. Risque de passage à l'acte en lien ou non avec levée d'inhibition, Dépression avec critères de gravité
- Anxiété majeure au décours d'un épisode dépressif
- Troubles du sommeil malgré le traitement antidépresseur
- Début de traitement par antidépresseur, anxiété généralisée/ et/ou troubles psychotiques
- Patients bipolaires, troubles du sommeil sur terrain dépressif chronique

- Anxiété généralisée au premier plan, troubles du sommeil, prévention levée d'inhibition
- éviter la levée d'inhibition, troubles du sommeil et angoisse
- Troubles du sommeil, signes anxieux
- Anxiété importante en attendant un effet clinique des antidépresseurs nouvellement instaurés. Anxiété malgré un
- traitement antidépresseur en place depuis longtemps. Agitation chez un dément déjà sous antidépresseur.
- Les patients présentant à la fois un syndrome dépressif et des troubles anxieux... (fréquents notamment dans le contexte de troubles cognitifs).
- Souvent difficultés du sevrage des BZD prises depuis de nombreuses années
- Dans le cadre d'un syndrome dépressif avec anxiété ou trouble du sommeil.
- Anxiété importante, insomnie importante.
- Syndrome anxiodépressif avec mauvaise tolérance miansérine ou mirtazapine (s
- comportement) nécessitant donc IRS ou IRSNA avec néanmoins problème d'insomnie (donc IRS le matin et BZD le soir dans un premier temps avec arrêt BZD si possible après)
- État dépressif majeur et agitation anxieuse, EDM avec risque suicidaire, avec insomnie invalidante.
- Syndrome dépressif majeur avec risque suicidaire, syndrome dépressif avec terrain éthylique, syndrome dépressif
- avec déjà dépendance médicamenteuse, syndrome dépressif avec plainte d'insomnie majeure ne cédant pas aux

- règles hygiéno-dietétiques habituelles, poursuite du traitement habituel « de fond » du patient dépendant de ces molécules
- Troubles Anxieux, Trouble Panique, composante anxieuse majeure.
- Risque suicidaire, anxiété massive le temps d'action des AD, sevrage d'alcool, pour hypnotiques si insomnie massive le temps d'action des AD
- Éléments anxieux prépondérants dans l'expression de la dépression (dépression à présentation anxieuse), impulsivité majeure avec risque suicidaire élevé, éléments mélancoliques exprimés avec expression des symptômes mixte, insomnie rebelle avec retentissement sur l'état général et risque de développement de comorbidités somatiques.
- Je suis de moins en moins amenée à instaurer une telle coprescription (pratique de CMP Sujet Agé) mais souvent
- les personnes âgées ont déjà cette coprescription. Si je dois instaurer un AD et qu'il y a des troubles du sommeil, je
- choisis MIANSERINE ou MIRTAZAPINE et on se passe d'anxiolytique et de somnifère, en tout cas dans un 1er
- temps. Si je prescris un autre anti-dépresseur, je peux prescrire une BZD pour un effet anxiolytique et/ou
- somnifère immédiat avec l'idée de les diminuer dans un second temps, quand l'anti-dépresseur aura eu son effet
- sur l'anxiété et le sommeil. Classiquement aussi, cette coprescription était indiquée au début de l'instauration de
- l'AD dans ce premier temps de levée possible de l'inhibition.
- Charge anxieuse difficile à gérer pour les proches, sans confiner à une indication d'hospitalisation, situation qui se révèle extrêmement rare en pratique.
- Prescription limitée dans le temps (3 semaines max, décroissance prévue

- dès l'instauration), dans l'attente d'une efficacité suffisante de l'antidépresseur. Lorsque la prescription de BZD est
- pré-existante : difficile de faire un sevrage avant d'avoir obtenu une amélioration sous antidépresseur (situation beaucoup plus fréquente).
- Dépression ou comorbidité dépression/troubles anxieux ou trouble anxieux avec : Risque de raptus suicidaire,
- Risque de rupture d'alliance chez un patient déjà sous benzodiazépine chez lequel on ajoute un antidépresseur et
- qui refuse le sevrage de benzo, profil clinique du patient particulièrement niveau élevé d'anxiété ne cédant pas avec la prescription d'un antidépresseur seul ou un autre type d'anxiolytique ou bien anxiété à l'origine d'une
- confusion ou d'une agitation. Dans certains troubles anxieux, au début,
- pour favoriser le sevrage progressif de
- benzo qui sert d'objet contraphobique et encourage l'exposition.
- Dans des formes de dépression agitée ou comorbidité avec éthylisme

Annexe 03 :Verbatim des Avantages de Coprescription rapportés par les praticiens

- Aucun
- Effet rapide sur l'angoisse

- Limitation des risques de levée d'inhibition

- BZD atténuent les troubles anxieux et permettent la prévention de la levée d'inhibition et le risque de passage à l'acte qui en découle.

En cas de troubles dépressifs et de symptômes anxieux, un traitement spécifique de chaque pathologie est nécessaire.

- Plutôt avantage si cela évite les risques évoqués ci-dessus
- Rapidité et efficacité de la benzodiazépine
- Potentialisation avec effet symptomatique sur l'anxiété plus rapide que l'antidépresseur seul
- Amélioration du sommeil sous zopiclone, sachant que l'ADP est prescrit à petite dose
- Prise en charge d'une anxiété non contrôlée par l'antidépresseur
- Prévention de la levée d'inhibition, prise en charge rapide de l'anxiété en attendant l'efficacité de l'ADP
- Potentialisation des effets sur les symptômes, éviter la levée d'inhibition, traitement des troubles du sommeil et de l'angoisse
- Amélioration de la situation thymique
- Améliore l'anxiolyse
- Permettre au patient de dormir et d'être moins anxieux
- Association facilement maniable
- Anxiolyse en attendant les effets de l'AD

- Diminuer le risque de passage à l'acte suicidaire, amélioration sur la coexistence de troubles dépressifs et symptômes anxieux, troubles du sommeil
- Sédation de l'anxiété, diminution du risque de passage à l'acte si risque suicidaire craint, éviter le DT chez les éthyliques dépressifs hospitalisés

Réponse rapide, soulage, apaise

- Adhésion au soin, acceptation du ttt AD, efficacité immédiate/soulagement
- Si éléments délirants associés, diminution des posologies d'anti-psychotiques. Atténuation du risque de passage à l'acte par levée d'inhibition en début de traitement anti-dépresseur surtout si le risque suicidaire est déjà coté à un niveau élevé. Diminution des comorbidités somatiques liées à la privation de sommeil et épuisement.
- L'avantage de l'ajout d'une BZD à la prescription de l'AD est l'apaisement rapide de l'anxiété.
- Avantage pour diminuer un raptus suicidaire surtout si le patient est exposé de surcroît à des facteurs limitatifs existentiels peu répondants à un traitement antidépresseur seul (cancer, autre pathologie grave somatique...) avantage de maintenir une alliance chez certains patients craignant le sevrage de benzo ; avantage de calmer la souffrance du patient si l'anxiété est trop élevée ou si elle engendre des troubles du sommeil majeurs

Annexe 04 :Verbatim des Inconvénients de Coprescription rapportés par les praticiens

- Chutes, troubles de mémoire, troubles praxiques, Sédation en début de traitement
- Effets secondaires des BZD et accoutumance, Difficultés à l'arrêt du traitement BZD
- Iatrogénie+++ avec risque de chute et confusion au premier plan en particulier chez le sujet âgé.
- Dépendance faible mais potentielle
- Risque de dépendance et de somnolence avec chute chez la personne âgée
- Potentialisation des effets iatrogènes. Risque de chute +++. Effet dépressur respiratoire
- Majoration des troubles cognitifs, de vigilance, de l'équilibre.
- Risques de chute, troubles du comportement, iatrogénie.
- Les BZD pouvant entraîner au long cours un état dépressif
- Effets secondaires
- Ralentissement idéomoteur, risque de chutes
- Risque de chute et de somnolence
- Polymédication, risque de chute, de dépendance, autres effets indésirables
- Risque de chute
- Accumulation des effets et risque de chute
- Somnolence, baisse reflexes et risque de chute
- Risque de chute, effets paradoxaux, aggravation des troubles cognitifs
- Risques de dépendance, d'oubli d'arrêt de programmation de sevrage, effets secondaires accrus, nécessitant de fait une surveillance accrue

(qu'il est souvent difficile de réaliser dans certains services vu l'effectif médical et les habitudes de respect « aléatoires » des consignes de surveillance des équipes d'IDE...)

- Accoutumance, dépendance, croire que les BZD sont le traitement de fond, délaissement de l'AD
- Sédation excessive, accoutumance rapide, chutes, troubles mnésiques, Manque de confiance en soi pour la gestion des syndromes dépressifs, anxieux, insomnie
- Risques de chute et de régression. Informer dès l'instauration du risque de dépendance.

Augmentation de l'iatrogénie (chaque molécule en plus est facteur de risque supplémentaire).

Souvent prescription à l'aveugle par rapport au statut du patient en matière d'apnée du sommeil et donc risque d'aggraver les choses...

- L'inconvénient est la difficulté du sevrage; et aussi l'hypotonie, les risques de chute, de confusion chez la PA et parfois les effets paradoxaux des BZD

Risques liés aux effets indésirables des BZD, risque que la prescription initiale soit poursuivie par d'autres prescripteurs

- Chez certains troubles de la personnalité prédisposant à l'accoutumance ; en théorie parfois risque de modification de la réponse à certains antidépresseurs (moi j'évalue cliniquement).

Chez la personne âgée risque de confusion, de chute, de troubles mnésiques. Classiquement risque potentiel de désinhibition brutale chez un déprimé pouvant favoriser un passage à l'acte – d'où nécessité d'évaluer la balance impulsivité/inhibition)

Annexe 05 : Trouble Dépressif caractérisé (Majeur) : selon DSM5

Selon DSM-5 l'épisode dépressif caractérisé se définit comme :

A- Au moins 5 des symptômes suivants doivent être présents pendant une même période d'une durée de 2 semaines et avoir représenté un changement par rapport au fonctionnement antérieur ; au moins un des symptômes est soit (1) une humeur dépressive, soit (2) une perte d'intérêt ou de plaisir.

NB : Ne pas inclure les symptômes manifestement attribuables à une autre affection médicale.

- 1.** Humeur dépressive présente pratiquement toute la journée, presque tous les jours, signalée par le sujet (ex. : se sent vide ou triste ou désespéré) ou observée par les autres (ex. : pleure ou est au bord des larmes). NB : Éventuellement irritabilité chez l'enfant ou l'adolescent.
- 2.** Diminution marquée du plaisir pour toutes ou presque toutes les activités pratiquement toute la journée, presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- 3.** Perte ou gain de poids significatif en absence de régime (ex. : modification du poids corporel en 1 mois excédant 5 %) ou diminution ou augmentation de l'appétit presque tous les jours.
NB : Chez l'enfant, prendre en compte l'absence de l'augmentation de poids attendue.
- 4.** Insomnie ou hypersomnie presque tous les jours.
- 5.** Agitation ou ralentissement psychomoteur presque tous les jours (constatés par les autres, non limités à un sentiment subjectif de fébrilité ou de ralentissement intérieur).
- 6.** Fatigue ou perte d'énergie presque tous les jours.

- 7.** Sentiment de dévalorisation ou de culpabilité excessive ou inappropriée (qui peut être délirante) presque tous les jours (pas seulement se faire grief ou se sentir coupable d'être malade).
- 8.** Diminution de l'aptitude à penser ou à se concentrer ou indécision presque tous les jours (signalée par le sujet ou observée par les autres).
- 9.** Pensées de mort récurrentes (pas seulement une peur de mourir), idées suicidaires récurrentes sans plan précis ou tentative de suicide ou plan précis pour se suicider.

B. Les symptômes induisent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.

C. Les symptômes ne sont pas attribuables à l'effet physiologique d'une substance ou d'une autre affection médicale.

NB : Les critères A à C caractérisent l'EDC.

NB : La réaction à une perte significative (p. ex. décès, ruine financière, perte secondaire à une catastrophe naturelle, affection médicale ou handicap sévères) peut inclure une tristesse intense, des ruminations au sujet de cette perte, une insomnie, une perte d'appétit et une perte de poids notée au niveau du critère A, et peut ressembler à un épisode dépressif. Bien que ces symptômes puissent être compréhensibles ou considérés comme adaptés face à cette perte, la présence d'un EDC en plus de la réponse normale à cette perte doit aussi être envisagée. Cette décision demande que le jugement clinique tienne compte de l'histoire individuelle et des normes culturelles concernant l'expression de la souffrance dans un contexte de perte.

Pour constituer un trouble dépressif unipolaire, les critères D et E doivent s'y ajouter.

D. L'occurrence de l'EDC n'est pas mieux expliquée par un trouble schizo-affectif, une schizophrénie, un trouble schizophréniforme, un trouble délirant, ou un autre trouble psychotique.

E. Il n'y a jamais eu d'épisode maniaque ou hypomaniaque.