

## Traitement de l'anxiété

Sophie Potin, Astrid Bacle, Nicolas Marie, Florian Naudet<sup>1</sup>

### PLAN DU CHAPITRE

Généralités . . . . .	647	Optimisation thérapeutique . . . . .	657
Critères de choix thérapeutique . . . . .	654	Conseils au patient . . . . .	661

### POINTS CLÉS

Les anxiolytiques actuels sont des produits dont l'index thérapeutique est satisfaisant.

Cette maniabilité ne doit toutefois pas faire négliger des précautions importantes visant à circonscrire leur prescription à des indications parfaitement ciblées et bien délimitées dans le temps pour prévenir notamment les usages inappropriés ou abusifs.

La stratégie thérapeutique médicamenteuse doit être adaptée à chaque patient : posologie et choix du médicament.

Les principes de la RMO du 14 novembre 1998 doivent être parfaitement connus :

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

L'implication et l'information du patient dans la démarche d'arrêt de son traitement sont essentielles. Il faut donc planifier l'arrêt et en définir les modalités dès son instauration.

### Généralités

#### Physiopathologie

Les émotions correspondent au ressenti par un individu donné à un moment donné (dans l'instant), le plus souvent en réaction à une situation particulière. Elles ont un versant psychologique (l'affect, ici plutôt désagréable) et somatique (réactions neurovégétatives). Elles se distinguent donc de l'humeur qui est plutôt un état de base.

L'anxiété est une émotion normale, désagréable, avec un caractère adaptatif certain. Elle sert parfois d'alarme, permettant de faire face à une situation menaçante. Par exemple, l'idée de passer un examen engendre une anxiété d'anticipation.

Cette anxiété est même parfois utile puisqu'elle entraîne une mise en œuvre de stratégies éventuellement insoupçonnées. Cependant, l'anxiété peut aussi devenir un état pathologique :

- de manière quantitative, quand elle est trop importante, trop fréquente, trop envahissante;
- et/ou de manière qualitative : quand les stratégies mises en place pour surmonter l'anxiété sont totalement désadaptées à la situation.

Les modèles explicatifs de l'anxiété sont riches et variés. Si ce chapitre insiste sur les données des neurosciences, qui sont plus à même d'éclairer l'action des psychotropes, il ne faut pas ignorer d'autres théories explicatives, psychologiques qui ne sont d'ailleurs en aucun cas mutuellement exclusives.

Le concept d'anxiété a, en effet, une histoire riche et son appropriation comme concept clinique est intimement liée au mouvement psychanalytique. Dans ce corpus, on parle de névrose, un concept difficile à résumer en quelques mots. Cette notion sous-tend une interrelation entre des symptômes et une structure de personnalité : le symptôme doit se comprendre par rapport au sujet et à son histoire.

Les approches cognitives et comportementales qui ont suivi apportent un éclairage différent. Les peurs immotivées peuvent être vues comme naissant d'un conditionnement pavlovien. Par exemple, on apprend à un chat à fléchir la patte suite à la présentation d'un stimulus neutre comme l'apparition d'une lumière, en l'associant à une décharge électrique au niveau de sa patte. Au terme de l'association conditionnée, le chat fléchit la patte face à la lumière mais présente aussi des réactions végétatives d'anxiété. L'évitement de la situation (ou de l'objet anxiogène) qui suit cet apprentissage agit comme un renforcement. Par exemple, quelqu'un qui a peur des ascenseurs ne va plus dedans et n'a plus peur, ce qui renforce son idée qu'aller dans les ascenseurs est une mauvaise chose.

L'approche neuroscientifique apporte un éclairage différent, permettant de mieux comprendre le mécanisme d'action des psychotropes. Cette approche reconnaît la

<sup>1</sup> Chapitre rédigé par Denis Richard, Catherine Dejean, Nematollah Jaafari et Jean-Louis Senon dans l'édition précédente.

contribution de facteurs génétiques et identifie des liens possibles entre les systèmes de la peur, de l'anxiété et du stress.

Du point de vue anatomique, le cerveau limbique est impliqué dans la régulation des émotions, très schématiquement :

- l'amygdale cérébrale est particulièrement impliquée dans les voies de la peur et de l'anxiété;
- l'hypothalamus influence entre autres le système nerveux autonome, la vigilance et l'axe corticotrope;
- le cortex préfrontal intervient dans la régulation des émotions.

Du point de vue moléculaire :

- le GABA, principal neurotransmetteur inhibiteur, joue un rôle dans le contrôle de l'hyperactivité neuronale associée à l'anxiété;
- les endozépinines, à la manière des endorphines, seraient des anxiolytiques naturels;
- les systèmes monoaminergiques seraient aussi impliqués;
- il existe des molécules anxiogènes (cholécystokinine, CRH) et des molécules anxiolytiques (neuropeptide Y) dont les effets opposés contrôlèrent l'intégration des signaux stressants.

## Description clinique

Depuis les années 1970, pour les classifications internationales qui se veulent « athéoriques », les définitions des différentes névroses initialement décrites dans le registre psychanalytique sont abandonnées et remplacées par les différents troubles définis ci-dessous [1, 2].

## Troubles de l'adaptation

Ils se définissent par l'apparition de certains symptômes dans les sphères émotionnelles (inquiétude, anxiété, tension interne) mais aussi parfois thymique (humeur dépressive, pleurs, sentiment de désespoir, etc.). S'y associent des difficultés de concentration et d'attention, des troubles de la mémoire ainsi que des symptômes comportementaux et des plaintes somatiques. Ces manifestations cliniques surviennent en réaction à un ou plusieurs facteurs de stress identifiables venant bouleverser les capacités d'adaptation du sujet à son environnement (difficultés scolaires ou sociales, problèmes familiaux ou sentimentaux, difficultés professionnelles, usage de toxiques, etc.). Ces symptômes sont transitoires et cessent dans les 6 mois qui suivent la disparition du facteur de stress.

## Crise d'angoisse ou attaque de panique

L'attaque de panique correspond à une manifestation soudaine d'anxiété, sur une période de temps bien délimitée. Les symptômes apparaissent progressivement de manière aiguë, sans cause déclenchante apparente, et atteignent leur acmé en moins de 10 minutes. S'y associent des symptômes :

- dans la sphère psychique : sensation de peur ou de malaise intense, impression de catastrophe imminente, peur de mourir, peur de devenir fou, peur de s'évanouir, peur de perdre le contrôle de son comportement, peur de ne pouvoir être secouru, sentiment de dépersonnalisation : trouble de la conscience de soi, caractérisé par le sentiment de ne plus être soi-même, sentiment d'être détaché et d'être devenu l'observateur de son propre

fonctionnement mental et de son propre corps, avec une appréhension intacte de la réalité, sentiment de déréalisation : perte du sentiment de réalité et de familiarité des personnes ainsi que des choses extérieures;

- dans la sphère comportementale (activation psychomotrice variant dans son intensité, troubles tonico-émotionnels : crispation, impossibilité de tenir en place, agitation, voire crise clastique ou, au contraire, inhibition psychomotrice pouvant aller jusqu'à la sidération stuporeuse);
- dans la sphère somatique (palpitations, tachycardie, douleur ou gêne thoracique, sensation de vertige, d'instabilité, de « tête vie » ou impression d'évanouissement, sueurs, tremblements ou secousses musculaires, frissons ou bouffées de chaleur, dyspnée, sensation d'étouffement, de souffle coupé, paresthésie, nausée, sensation d'étrangement).

## Trouble panique avec ou sans agoraphobie

Le trouble panique est défini par :

- une succession d'attaques de panique (au moins 4 épisodes en 4 semaines) survenant généralement de façon inattendue, sans facteur déclenchant ou bien de manière situationnelle, en rapport à une situation anxiogène comme un surmenage, des difficultés personnelles ou professionnelles, une maladie organique, etc.;
- des phobies. Quand les situations ne sont pas évitées, elles sont vécues avec une souffrance majeure. Si l'agoraphobie est souvent associée, elle peut aussi être isolée.

## Anxiété généralisée

Elle est caractérisée par la survenue involontaire, sur une durée de plus de 6 mois, de préoccupations relatives à des événements négatifs mais réalistes de vie quotidienne dont le patient surestime la probabilité de survenue (elles concernent surtout la famille, le travail, la santé, la maison, etc.). Ces ruminations sont incontrôlables. Elles s'accompagnent de symptômes d'hypervigilance (tension, impression d'être à bout, insomnie, fatigue, difficultés de concentration, réactions de sursaut) et sont source d'un handicap fonctionnel. S'y associent des symptômes fonctionnels chroniques (céphalées, troubles digestifs, douleurs musculo-squelettiques, etc.).

## Troubles phobiques

Les phobies sont des craintes irraisonnées déclenchées par un objet ou une situation « phobogènes » sans caractère dangereux objectif. Elles disparaissent avec la fin de l'exposition à cet objet ou à cette situation. Elles donnent lieu à des conduites d'évitement ou de réassurance par des objets contraphobiques (ex. le grigri que l'on a dans sa poche pour les examens, etc.). Il s'agit de troubles dont le patient a bien conscience. On distingue :

- les phobies spécifiques ou phobies simples qui sont déclenchées par la présence ou l'anticipation de la confrontation à un objet ou à une situation spécifique. La réaction anxieuse en résultant peut prendre la forme d'une attaque de panique;
- les phobies sociales (anxiété sociale) qui correspondent à la peur intense et persistante de se retrouver dans une ou plusieurs situations sociales ou dans des situations de performance durant lesquelles le sujet est en contact avec des gens non familiers ou bien où il peut être exposé à l'attention particulière d'un tiers. Il en résulte une crainte

d'agir de façon embarrassante, humiliante, de montrer des symptômes anxieux, d'être jugé. L'exposition à la situation redoutée provoque un sentiment de détresse et une anxiété intense pouvant aller jusqu'à l'attaque de panique;

- l'agoraphobie que nous avons définie plus haut puisque celle-ci est très souvent associée au trouble panique.

### Trouble obsessionnel-compulsif (TOC)

Il repose sur le trépied obsessions, compulsions et anxiété.

Les obsessions sont des pensées, des impulsions ou des représentations parasites le plus souvent pénibles qui s'imposent à la conscience de manière récurrente et persistante. Elles sont reconnues par le sujet comme absurdes, contraignantes et provenant de sa propre activité mentale. Ces pensées envahissent le champ de la conscience et sont gênantes pour la réalisation des activités habituelles du sujet. On en décrit plusieurs types :

- les obsessions idéatives : littéralement, ce sont des idées obsédantes, comme le doute : « Ai-je bien fermé la porte ? Ai-je bien éteint la lumière, fermé les robinets ? » ;
- les obsessions impulsives (phobies d'impulsion) : craintes obsédantes, en présence de situations particulières ou d'objets pouvant être utilisés de manière agressive, de réaliser un acte auto ou hétéroagressif, de prononcer des paroles immorales auto ou hétéroagressives. Cet acte redouté n'est jamais commis et cette crainte disparaît en l'absence de la situation ou de l'objet. Ex. peur de blasphémer pendant la messe ;
- les obsessions phobiques : craintes persistance d'un objet ou d'une situation phobogène, qui persiste, contrairement à une phobie, en dehors de la situation ou de l'exposition à l'objet.

Les compulsions sont des comportements répétitifs (lavage, vérifications, etc.) ou des actes mentaux (calcul mental, prières, etc.) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles appliquées de manière inflexible. Ces comportements sont destinés soit à neutraliser ou à diminuer un sentiment de détresse, soit à empêcher un évènement redouté. Néanmoins, ces comportements ne sont pas adaptés ou bien totalement disproportionnés, excessifs.

L'anxiété prend la forme d'une « lutte anxieuse » pour ignorer, réprimer ou neutraliser les obsessions par d'autres pensées ou par des actions.

Le diagnostic est porté lorsque les symptômes sont à l'origine d'anxiété importante, de détresse émotionnelle, d'une perte de temps importante (> 1 h/j), ou d'une altération du fonctionnement normal de l'individu (socioprofessionnel).

### Troubles conversifs

Les troubles conversifs sont des troubles somatoformes. Ils se caractérisent par la coexistence de manifestations physiques et de symptômes psychologiques. La psychiatrie a parfois des difficultés à définir les critères permettant de poser un diagnostic : c'est particulièrement vrai dans ce domaine. La conversion correspond classiquement à des déficits moteurs, sensitifs, sensoriels, ou à des crises d'allure épileptique. Ces symptômes ne sont pas produits intention-

nellement et il n'y a pas de substratum organique à la symptomatologie. Les symptômes fluctuent dans le temps et selon différents contextes.

### Syndromes psychotraumatiques

Dans les suites d'un traumatisme (un [ou des] événement[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 post-traumatiques. Ils se caractérisent par un trépied diagnostic caractéristique avec :

- un syndrome de répétition ou reviviscence : l'évènement traumatique est sans cesse revécu, d'une ou plusieurs des manières suivantes : souvenirs répétitifs envahissants, rêves répétitifs du traumatisme, sentiment de revivre le traumatisme, illusions, parfois hallucinations, épisodes de flash-back récurrents (y compris après prise d'une substance), souffrance intense lors de l'exposition à ce qui peut rappeler l'évènement traumatique, réactivité physiologique à ce qui évoque le traumatisme ;
- un évitement des stimuli associés au traumatisme : pensées, activités, conversations, personnes, etc. ;
- une activation neurovégétative avec entre autres une hypervigilance, des troubles du sommeil, une irritabilité, des réactions de sursaut exagérés.

On distingue le trouble stress aigu dans les suites immédiates d'un événement traumatique. Il apparaît dans les 4 semaines, peut durer de 2 jours à 1 mois. Au-delà d'un mois, on parle de trouble stress post-traumatique. Les frontières entre ces différentes entités sont très poreuses et cette approche très catégorielle a pour mérite de proposer des repères simples et raisonnables. Elle ne saurait se substituer totalement à une approche dimensionnelle de la symptomatologie anxieuse. Au-delà, l'évaluation d'un trouble anxieux doit préciser l'existence de symptômes associés, par exemple dans le registre de l'humeur ou encore la prise de substances.

### Épidémiologie

Pour l'ensemble des troubles anxieux, deux réflexes cliniques sont à retenir. Il faut toujours éliminer une organicité devant les symptômes présentés par le patient. Il faut aussi toujours évaluer le risque suicidaire qui peut venir compliquer des situations de souffrance intense. La prévalence des diverses manifestations anxieuses apparaît dans le tableau 37.1.

**Tableau 37.1 Prévalence des divers types de manifestations anxieuses en Europe et aux États-Unis.**

Type de trouble anxieux (DSM-5)	Prévalence sur 12 mois en Europe (%)	Prévalence sur 12 mois aux États-Unis (%)
Attaque de panique	2,7-3,3	11,2
Trouble panique	2-3	2-3
Anxiété généralisée	0,4-3,6	0,9-2,9
Agoraphobie	1,7	1,7
Phobies sociales	2,3	7
Trouble stress post-traumatique	0,5-1	3,5

## Médicaments utilisés

### Classification

Le traitement médicamenteux ne doit pas être considéré comme le traitement systématique des troubles anxieux. Il est instauré en cas d'échec et/ou en association aux règles hygiénodietétiques et à la psychothérapie. La plupart du temps, la prise en charge médicamenteuse repose sur la prescription d'un antidépresseur, associé temporairement, si besoin, à un anxiolytique. Les antidépresseurs n'ont pas d'effet immédiat. L'efficacité de la prise en charge nécessite le plus souvent au moins 6 mois à un an de traitement (même jusqu'à 2 ans en cas de trouble panique). Néanmoins, l'efficacité des antidépresseurs dans les troubles anxieux est, comme dans l'épisode dépressif caractérisé d'ailleurs, modeste (taille d'effet = 0,33 sur l'ensemble des études *versus* placebo soumise à la FDA [3]). Si l'absence de risque de dépendance avec ces molécules est généralement acceptée par les cliniciens, cette donnée reste controversée dans la littérature. Ainsi, l'arrêt du traitement nécessite un sevrage médicamenteux très progressif sur plusieurs mois. Leurs différentes indications sont présentées dans le tableau 37.2.

Les benzodiazépines sont quant à elles réservées aux manifestations aiguës. Du fait d'une reconnaissance unanime du risque de pharmacodépendance qu'elles entraînent, les benzodiazépines ne doivent pas être prescrites sur le long terme. Outre les benzodiazépines, largement prescrites, les anxiolytiques comprennent également d'autres molécules : buspirone, hydroxyzine, prégabaline, captodiamine, éti-foline (tableau 37.3).

Le traitement médicamenteux de l'anxiété repose donc essentiellement sur les antidépresseurs et les anxiolytiques, et dans une moindre mesure sur les  $\beta$ -bloquants (propranolol). Seuls les anxiolytiques sont présentés ci-dessous, les antidépresseurs étant détaillés dans le chapitre 38.

### Benzodiazépines

La consommation massive des benzodiazépines est un problème majeur de santé publique. En 2013, l'ANSM a publié un rapport faisant un état des lieux sur la consommation de benzodiazépines. Il confirme l'augmentation de la consommation de benzodiazépines anxiolytiques et hypnotiques en lien avec une prescription massive de ces molécules, le plus souvent par un généraliste, et pour une durée souvent trop longue. En 2009, la France était le deuxième pays européen consommateur d'anxiolytiques et d'hypnotiques, et les benzodiazépines représentaient 85,9 % de la consommation d'anxiolytiques en 2012. La prévalence annuelle d'exposition à une benzodiazépine anxiolytique reste stable entre 2007 et 2012, avec près de 7 millions de Français qui ont consommé au moins une fois une benzodiazépine anxiolytique. Les femmes consomment près de deux fois plus de benzodiazépines anxiolytiques que les hommes [4].

### Propriétés

Les benzodiazépines sont regroupées au sein d'une classe pharmacothérapeutique majeure. Elles possèdent de nombreuses indications issues de leur activité pharmacologique gabaergique. Cette propriété commune leur confère des effets thérapeutiques : anxiolytique, sédatif hypnotique,

**Tableau 37.2 Indications et posologies des antidépresseurs chez l'adulte dans les troubles anxieux.**

DCI	Nom commercial	Indications (selon l'AMM, liste non limitative)	Posologie moyenne dans l'indication (mg/j)
Clomipramine	Anafranil®	- TOC - Trouble panique avec ou sans agoraphobie	75-250 20-150
Citalopram	Seropram®	- Trouble panique avec ou sans agoraphobie	20-40
Escitalopram	Seroplex®	- TOC - Anxiété généralisée - Phobie sociale - Trouble panique avec ou sans agoraphobie	10-20
Fluoxétine	Prozac®	- TOC	20-60
Fluvoxamine	Floxyfral®	- TOC	100-300
Paroxétine	Deroxat®	- TOC - Anxiété généralisée - Phobie sociale - Trouble panique avec ou sans agoraphobie - Trouble stress post-traumatique	40-60 20-50 20-50 40-60 20-50
Sertraline	Zoloft®	- TOC - Phobie sociale - Trouble panique avec ou sans agoraphobie - Trouble stress post-traumatique	50-200
Duloxétine	Cymbalta®	- Anxiété généralisée	30-120
Venlafaxine	Effexor®	- Anxiété généralisée - Phobie sociale - Trouble de panique avec ou sans agoraphobie	75-225

Tableau 37.3 Principaux anxiolytiques commercialisés.

DCI	Nom commercial	Forme galénique et dosage
<b>Voie orale</b>		
<b>Benzodiazépines</b>		
Alprazolam	Xanax®	Comprimés sécables 0,25 et 0,5 mg
Bromazépam	Lexomil®	Comprimés quadrisécables 6 mg
Clobazam	Urbanyl®	Gélules 5 mg, comprimés 10 et 20 mg
Clorazépate	Tranxène®	Gélules 5, 10 et 20 mg
Clotiazépam	Vératran®	Comprimés 5 mg; comprimés sécables 10 mg
Diazépam	Valium®	Comprimés 2, 5 et 10 mg Gouttes 1 %
Loflazépate	Victan®	Comprimés sécables 2 mg
Lorazépam	Témesta®	Comprimés sécables 1 et 2,5 mg
Nordazépam	Nordaz®	Comprimés sécables 7,5 mg; comprimés quadrisécables 15 mg
Oxazépam	Séresta®	Comprimés 10 mg; comprimés sécables 50 mg
Prazépam	Lysanxia®	Comprimés 10 mg; comprimés sécables 40 mg Gouttes 15 mg/mL
<b>Azaspirodécanedione</b>		
Buspirone	Buspirone®	Comprimés sécables 10 mg
<b>Antihistaminique</b>		
Hydroxyzine	Atarax®	Comprimés sécables 25 mg Sirop 2 mg/mL
<b>Divers</b>		
Captodiamécaptodiame	Covatine®	Comprimés 50 mg
Étifoxine	Stresam®	Gélules 50 mg
<b>Voie parentérale</b>		
<b>Benzodiazépine</b>		
Clorazépate	Tranxène®	Flacon 20 mg/2 mL, 50 mg/2,5 mL (IM, IV lente, perfusion)
Diazépam	Valium®	Ampoule 10 mg/2 mL (IM, IV lente, perfusion)
<b>Antihistaminique</b>		
Hydroxyzine	Atarax®	Ampoule 100 mg IM, IV

anticonvulsivant et myorelaxant, mais aussi des effets indésirables tels que l'amnésie, la dépendance et la tolérance. Cependant, derrière cette homogénéité pharmacologique, les benzodiazépines présentent un profil thérapeutique préférentiel :

- anxiolytiques : molécules utilisées dans les manifestations anxieuses ;
- hypnotiques : molécules utilisées dans la prise en charge de l'insomnie (cf. chapitre 36) ou en anesthésiologie pour le midazolam qui est une molécule très sédative aux propriétés pharmacocinétiques adaptées (action rapide et demi-vie courte) ;
- anticonvulsivantes : molécules utilisées dans la prise en charge de l'épilepsie comme le clonazépam (cf. chapitre 33), dans les convulsions fébriles de l'enfant (ex. diazépam), ou encore en prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique comme le diazépam ;

- myorelaxantes : seul le tétrazépam possédait une indication dans le traitement des contractures musculaires mais cette molécule a été retirée du marché en 2013 à cause d'une balance bénéfice/risque défavorable. Il est à noter que cette propriété myorelaxante, couplée à la sédation, est également utilisée en anesthésie-réanimation (ex. midazolam).

### Mécanisme d'action

Les benzodiazépines ont une action gabaergique. Leur fixation sur les récepteurs GABA-A entraîne une augmentation de l'action du GABA au niveau central, médullaire et périphérique. Le récepteur GABA-A est un complexe macromoléculaire (association de 5 sous-unités GABA-A) formant en son centre un canal chlore inhibiteur. Notons que selon les types de sous-unités associés, le récepteur GABA-A peut être sensible ou insensible aux benzodiazépines (5).

Sur les récepteurs GABA-A sensibles, les benzodiazépines se fixent au niveau du site de modulation allostérique de la fixation du GABA, où elles jouent un rôle d'agoniste (on parle de modulateur allostérique positif). L'association de cette fixation à celle du GABA sur ses sites agonistes augmente la fréquence d'ouverture du canal chlore (à un niveau impossible pour le GABA seul). L'inhibition est alors augmentée (fig. 37.1).

L'effet anxiolytique des benzodiazépines serait ainsi dû à leur action gabaergique au niveau de l'amygdale et du cortex préfrontal par l'intermédiaire des boucles cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC).

### Pharmacocinétique

Certaines caractéristiques cinétiques sont communes aux benzodiazépines comme l'absorption et la distribution. En revanche, chaque molécule a un métabolisme spécifique

dont pour certaines la formation de métabolites actifs et une durée d'élimination propre (tableau 37.4).

**Absorption** L'absorption des benzodiazépines 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'oxazépam qui est résorbé plus lentement. Il est important de noter que l'effet sédatif est le plus souvent majoré lorsque la résorption est très rapide.

**Distribution** Les benzodiazépines sont des molécules lipophiles. Leur volume apparent de distribution est habituellement compris entre 0,5 et 2 L/kg, traduisant une accumulation tissulaire. La liaison aux protéines plasmatiques est généralement importante (> 90 %) et semble peu modifiée lorsque les taux sériques augmentent ou lorsque la protéinémie diminue car le volume apparent de distribution est élevé. Il y a donc peu de

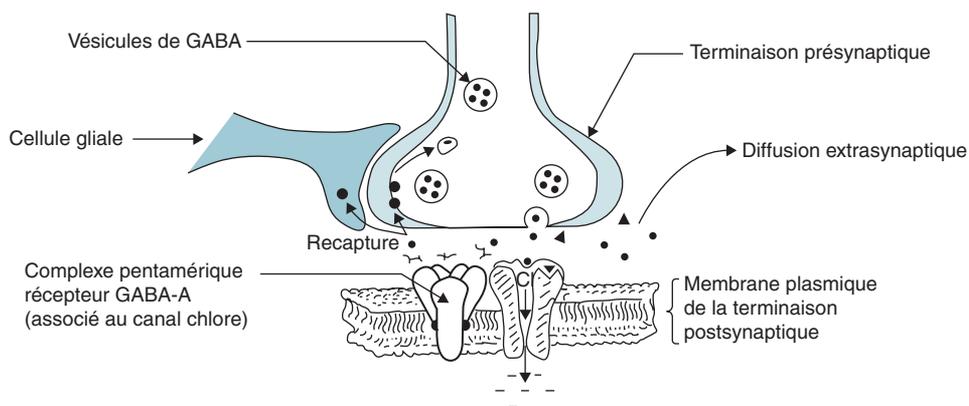


Fig. 37.1 Synapse gabaergique et action des benzodiazépines.

Tableau 37.4 Propriétés pharmacocinétiques des benzodiazépines.

DCI	$T_{max}$ (h)	Demi-vie (h)	Principaux métabolites actifs	Demi-vie d'élimination des métabolites actifs (h)
Alprazolam	0,5–2	10–20	Hydroxy-alprazolam	10–20
Bromazépam	0,5–4	20	Hydroxy-bromazépam	Éliminé rapidement
Chlordiazépoxide	1–2	6–30	DMD Desméthylchlordiazépoxide Demoxépam	30–150
Clobazam	2	20	Desméthylclobazam	50
Clorazépate	1	Prodrogue	DMD Oxazépam	30–150 8
Clotiazépam	1	4	Desméthylclotiazépam	3–6
Diazépam	0,5–1,5	32–47	DMD Oxazépam	30–150 8
Loflazépate d'éthyle	1,5	Prodrogue	Nombreux	77
Lorazépam	0,5–4	10–20		
Nordazépam ou DMD	1,5	30–150	Oxazépam	8
Oxazépam	2	8		
Prazépam	4–6	Prodrogue	DMD	30–150

DMD : desméthyldiazépam.

risques d'interactions médicamenteuses significatives par compétition sur des sites de fixation spécifiques.

**Métabolisme** Le métabolisme des benzodiazépines est complexe et aboutit pour la plupart d'entre elles à un même catabolite final, l'oxazépam (fig. 37.2). En schématisant, ces composés subissent deux types successifs de métabolisations, dites de phase I (désalkylations, hydroxylations, etc.) et de phase II (conjugaison).

Les métabolites issus des réactions de la phase I peuvent être inactifs ou actifs (desméthyl diazépam [DMD], oxazépam). Ils présentent généralement une demi-vie d'élimination plus longue que la molécule mère. Certaines molécules sont par ailleurs des prodrogues (clorazépate, loflazépate d'éthyle et prazépam). La conjugaison est, quant à elle, une étape inactivatrice. Enfin, quelques composés subissant directement une conjugaison et ne livrant pas de catabolites actifs (lorazépam, oxazépam) sont préférés en cas d'insuffisance hépatique.

La classification entre benzodiazépines à demi-vie d'élimination brève, semi-brève et prolongée n'a qu'un médiocre intérêt clinique, puisque la durée d'action pharmacologique ne peut être toujours corrélée à la présence effective de la molécule mère dans l'organisme.

**Élimination** Elle est presque totalement urinaire. La lipophilie des benzodiazépines 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.

**Buspirone**

Anxiolytique de la classe des azaspirodécanediones, la buspirone agit sur le système sérotoninergique. C'est un agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A pré- et post-synaptiques [5]. On suppose que son effet anxiolytique

retardé (2 à 4 semaines) est lié aux phénomènes adaptatifs des neurones et des récepteurs plutôt qu'à la simple fixation aux récepteurs 5-HT1A. Comparativement aux benzodiazépines, son action sérotoninergique entraîne moins de sédation, pas d'effet myorelaxant ou anticonvulsivant ni de pharmacodépendance.

La buspirone, administrée par voie orale, est rapidement et pratiquement totalement absorbée. Elle subit un important effet de premier passage hépatique. Sa biodisponibilité moyenne est approximativement de 4 %. La prise concomitante de nourriture ne modifie pas la biodisponibilité. Le métabolisme de la buspirone est caractérisé par une hydroxylation et une dégradation oxydative conduisant à la formation de nombreux métabolites dont seule la 1-pyrimidyl-pipérazine est active (responsable d'environ 2 % de l'activité de la buspirone). L'élimination se fait par voie urinaire (29 à 63 % de la dose dans les urines) et par voie biliaire avec un cycle entérohépatique (29 à 63 % de la dose dans les fèces). La demi-vie d'élimination est de 2 à 4 heures pour la buspirone et de 6 à 8 heures pour ses principaux métabolites. Les paramètres pharmacocinétiques ne sont pas modifiés par l'âge ou le sexe.

**Hydroxyzine**

L'hydroxyzine est un antihistaminique H1 (antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques). Elle est indiquée dans les manifestations mineures de l'anxiété, en prémédication à l'anesthésie générale ainsi que dans le traitement symptomatique de l'urticaire. L'activité antihistaminique H1 entraîne l'effet anxiolytique et la sédation (effet positif si recherché). L'hydroxyzine présente également des propriétés anticholinergiques modérées responsables d'effets indésirables.

L'hydroxyzine, administrée par voie orale, est rapidement absorbée avec un T<sub>max</sub> obtenu environ 2 heures après la prise. Elle subit un important effet de premier passage hépatique.

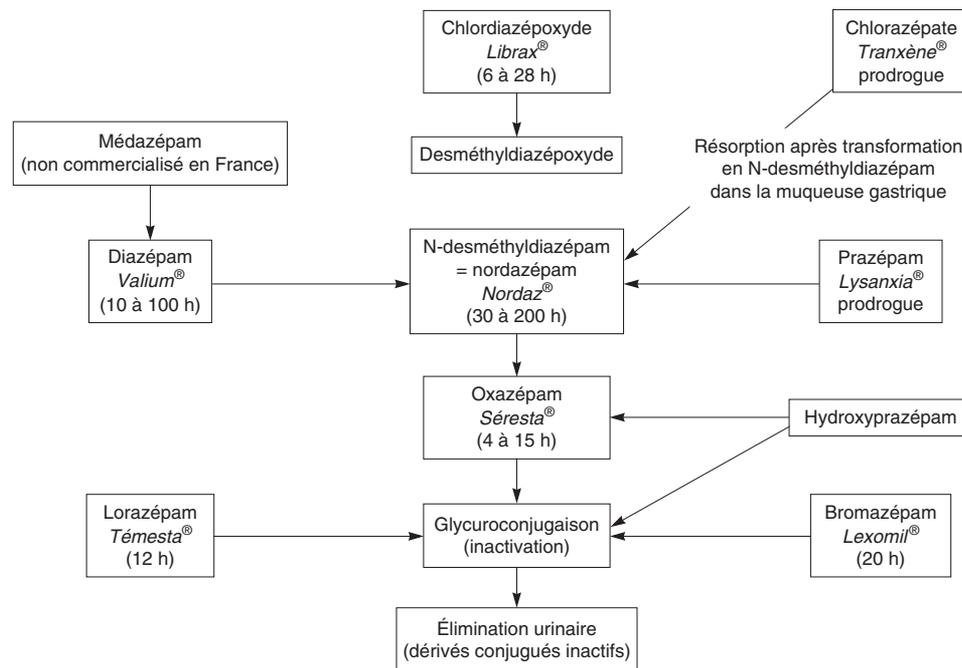


Fig. 37.2 Transformations métaboliques hépatiques des principales benzodiazépines (demi-vies entre parenthèses).

Elle est métabolisée en différents métabolites dont la cétirizine. La demi-vie d'élimination est d'environ 20 heures.

### Étifofoxine

Elle est indiquée dans les manifestations psychosomatiques de l'anxiété. L'activité anxiolytique s'exerce par un renforcement de la transmission gabaergique. Le rapport bénéfice/risque a été réévalué en 2014 par l'ANSM, conduisant à une modification du RCP. En effet, l'efficacité de cette molécule est mal évaluée alors qu'elle expose par ailleurs à des effets indésirables graves et peu prévisibles. Sa place dans la stratégie thérapeutique de l'anxiété est donc à limiter.

### Captodiamine

Elle possède une indication dans l'anxiété mais aucune recommandation ne préconise son emploi dans la prise en charge de l'anxiété.

### Prégabaline

Elle possède des indications dans les douleurs neuropathiques, dans l'épilepsie (*cf.* chapitre 33) et dans l'anxiété généralisée. Son effet anxiolytique provient du blocage des canaux calciques voltage-dépendants qui entraîne une diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs (tels que le glutamate) sur les voies de l'anxiété. La réduction de l'anxiété intervient après environ une semaine de traitement. La balance bénéfices/risques est favorable au vu de son efficacité démontrée et de son profil de tolérance. Les effets indésirables notables sont la sédation et les vertiges.

### Bêtabloquants

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. Des études sont également en cours dans la prise en charge du trouble stress post-traumatique afin d'évaluer l'efficacité du propranolol sur le blocage de la reconsolidation du souvenir traumatique (par blocage des effets du stress liés à des épisodes traumatiques antérieurs).

## Critères de choix thérapeutique

Les avantages et les inconvénients des anxiolytiques sont présentés dans le tableau 37.5.

## Selon le type d'anxiété

En aucun cas le traitement pharmacologique ne doit être considéré comme la solution unique et systématique dans le traitement des troubles anxieux. Il faut se rappeler que l'anxiété n'est pas nécessairement pathologique et ne nécessite pas de traitement systématique.

Même dans les situations pathologiques avérées, le traitement pharmacologique n'est pas toujours la 1<sup>re</sup> intention. Il faut toujours savoir rassurer les patients, les écouter et les soutenir. Ensuite, il faut savoir évaluer, pour chacun, la balance entre le possible bénéfice (parfois modéré comme dans le cas des antidépresseurs sérotoninergiques ayant une taille d'effet *versus* placebo relativement modeste) et les risques potentiels plus rares mais sérieux (ex. majoration des comportements auto-agressifs avec ces mêmes antidépresseurs, spécialement chez les adolescents). Les psychotropes sont trop souvent mal utilisés, et généralement dans des indications qui ne sont pas les bonnes.

Il ne faut donc pas mettre de côté les autres approches thérapeutiques comme la psychothérapie. À titre d'exemple, les théories cognitives et comportementales sont un traitement de référence dans les troubles anxieux, souvent indiquées en 1<sup>re</sup> intention. Il faut parfois savoir combiner l'approche psychothérapeutique à l'approche pharmacologique. Il faut bien entendu discuter de toutes ces possibilités avec les patients afin d'individualiser au mieux la prise en charge. Il existe de nombreux ouvrages sur l'anxiété et sa gestion qui peuvent être recommandés et permettent aux patients de mieux comprendre et contrôler leurs troubles. Certaines règles hygiénodietétiques sont de mise mais parfois un peu difficiles à mettre en œuvre :

- dormir suffisamment ;
- avoir un bon équilibre alimentaire ;
- faire régulièrement de l'exercice physique ;
- se tempérer ou s'abstenir vis-à-vis des excitants que sont l'alcool, le café, le tabac et les drogues illicites.

La prise en charge des troubles anxieux est le plus souvent ambulatoire. Une hospitalisation est uniquement indiquée quand il y a nécessité de faire un bilan somatique urgent (quand le diagnostic différentiel est une urgence vitale), quand il y a un risque de passage à l'acte suicidaire ou hétéro-agressif lors d'un raptus anxieux, ou enfin quand il y a une comorbidité psychiatrique non équilibrée : addiction, trouble de l'humeur, psychose, trouble de la personnalité, etc.

**Tableau 37.5 Avantages et inconvénients des principaux anxiolytiques prescrits.**

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

### Troubles de l'adaptation

La prise en charge repose en premier lieu sur la psychothérapie. Au plan pharmacologique, si cette première approche n'est pas suffisamment bénéfique, les anxiolytiques (benzodiazépines ou autres : hydroxyzine) peuvent être utiles, sur une période courte. Le risque de pharmacodépendance nécessite de les utiliser avec précaution.

### Crise d'angoisse ou attaque de panique

Le premier réflexe est d'adopter une attitude psychothérapeutique calme, empathique, dédramatisante, d'isoler le patient. Les psychotropes sont indiqués si les mesures précédentes sont inefficaces (après bilan préthérapeutique). On peut utiliser un traitement anxiolytique *per os*, d'absorption rapide, de la classe des benzodiazépines, type alprazolam ou diazépam.

### Trouble panique avec ou sans agoraphobie

En première intention, il faut mettre en place une psychothérapie à type de thérapie cognitivo-comportementales (TCC). Parfois, lorsque le trouble est trop invalidant, le thérapeute peut se déplacer au domicile du patient. Le traitement pharmacologique est un traitement de 2<sup>e</sup> intention. Les antidépresseurs, notamment ceux de la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA, ex. paroxétine, citalopram et venlafaxine), sont alors recommandés en 1<sup>re</sup> ligne. La balance bénéfice/risque doit être discutée avec le patient (notamment les troubles de la sexualité). Les antidépresseurs imipraminiques à la tolérance moins bonne, en particulier en cas de surdosage (clomipramine), sont à utiliser en cas d'échec. Les anxiolytiques de la famille des benzodiazépines sont un traitement de l'attaque de panique, notamment lorsqu'elle se prolonge. Il ne faut pas oublier de les utiliser le plus ponctuellement possible avec de grandes précautions compte tenu du risque de pharmacodépendance, de troubles mnésiques, etc.

### Anxiété généralisée

Là aussi, la psychothérapie (en particulier de type cognitive et comportementale) est recommandée en 1<sup>re</sup> intention. Sur le plan médicamenteux, on peut proposer en 2<sup>e</sup> intention un traitement antidépresseur ISRS (ex. paroxétine, escitalopram) ou IRSNA (ex. venlafaxine). La buspirone, la prégabaline peuvent être proposées en 3<sup>e</sup> intention. Pour tous ces traitements, la balance bénéfice/risque doit être largement discutée avec les patients.

### Troubles phobiques

Dans les phobies simples, la psychothérapie cognitive et comportementale est le seul traitement indiqué. Aucun médicament n'a apporté de preuve suffisante de son efficacité sur les phobies simples. Dans la phobie sociale, la psychothérapie cognitivo-comportementale est, là encore, indiquée en 1<sup>re</sup> intention. Il est à noter que les  $\beta$ -bloquants non cardiosélectifs (comme le propranolol) peuvent être utilisés ponctuellement pour des situations d'anxiété de performance.

### Trouble obsessionnel-compulsif

Le choix thérapeutique est à individualiser au patient, en fonction de son âge, de ses capacités d'adhésion, de la durée d'évolution et de la sévérité du TOC. Il repose sur la psychothérapie cognitive et comportementale seule ou sur les traitements antidépresseurs seuls ou en association.

Les antidépresseurs ISRS sont utilisés en 1<sup>re</sup> intention (escitalopram, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline), puis les antidépresseurs imipraminiques (clomipramine) en 2<sup>e</sup> intention. Ces traitements sont utilisés à des doses plus élevées que dans les troubles de l'humeur. L'augmentation de la posologie est progressive et prudente. En cas d'échec thérapeutique, il est possible d'associer à l'antidépresseur la buspirone ou du lithium, ou encore des antipsychotiques. Ces associations sont réservées aux spécialistes.

### Troubles conversifs

Il n'y a pas de psychotrope permettant de traiter en soi une conversion. Le traitement doit être basé sur une approche psychothérapeutique globale et doit privilégier un principe « *Primum non nocere* ». Il faut également éviter toute escalade potentiellement iatrogène.

### Syndromes psychotraumatiques

La prise en charge des états post-traumatiques passe d'abord par le repérage et la prévention en cas d'évènement traumatisant, avec la mise en place de cellules d'urgences médico-psychologiques. Le soutien psychosocial est essentiel.

En cas de trouble stress post-traumatique constitué, les psychothérapies sont recommandées en 1<sup>re</sup> 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 où la dépression est quasiment toujours associée, ou bien en cas de non-amélioration malgré une psychothérapie adaptée. On utilise dans cette indication des antidépresseurs de la famille des ISRS type paroxétine. En cas d'échec, la prescription d'un autre antidépresseur de la famille des ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, sertraline) ou de celle des imipraminiques (amitriptyline, imipramine) peut se justifier.

Les mêmes troubles anxieux peuvent se voir chez l'enfant et peuvent aussi prendre la forme d'anxiété de séparation chez l'enfant prépubère ou de phobie scolaire (refus anxieux d'aller à l'école). Certains symptômes du registre anxieux (phobies, rituels, etc.) sont d'ailleurs des symptômes normaux au cours du développement. L'évaluation du trouble doit prendre en compte la gêne entraînée par le ou les symptômes pour l'enfant et pour l'entourage, et la manière dont ces symptômes influencent la structuration de sa personnalité ou rendent compte de perturbations de celle-ci.

Le traitement repose en premier lieu sur la psychothérapie. Les psychotropes (sédatifs ou antidépresseurs) sont déconseillés dans cette population. Il faut rappeler que les risques des antidépresseurs sont particulièrement élevés. La majoration du risque suicidaire est avérée dans cette population [6]. Enfin, l'évaluation globale dictera la pertinence d'une mesure socio-éducative associée.

**Selon le terrain****Chez l'enfant ou l'adolescent**

Le traitement des troubles anxieux repose avant tout sur une thérapie comportementale. Les traitements médicamenteux sont déconseillés. S'il s'avère nécessaire d'introduire un traitement médicamenteux, les ISRS sont habituellement le 1<sup>er</sup> choix. Leur balance bénéfique/risque doit être particulièrement bien évaluée dans cette population vulnérable [7].

La fluvoxamine et la sertraline sont autorisées en France 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 patient doit faire l'objet d'une surveillance attentive pour détecter la survenue d'effets psycho-comportementaux (hostilité, idéation, geste suicidaire). De plus, on ne dispose d'aucune donnée de tolérance à long terme chez l'enfant et l'adolescent concernant la croissance, la maturation, et le développement cognitif et comportemental. 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 benzodiazépines augmente avec l'âge (âge médian de consommation : 56 ans) et près d'un tiers des femmes de plus de 65 ans a consommé une benzodiazépine anxiolytique en 2012. L'utilisation des benzodiazépines (hypnotiques et anxiolytiques) chez les sujets de plus de 80 ans a de plus augmenté entre 2007 et 2012.

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.

Plusieurs études épidémiologiques se sont également intéressées au lien qui pourrait exister entre le risque de survenue d'un syndrome démentiel et une exposition prolongée aux benzodiazépines : les résultats sont discordants. Les principales limites de ces travaux sont liées à un biais d'indication. Il est en effet très difficile de contrôler le fait que les benzodiazépines puissent avoir été prescrites pour prendre en charge des symptômes prodromiques de la maladie déjà présente. L'interprétation de la causalité doit donc être prudente [4]. Dans le doute, ce potentiel effet indésirable ne fait que conforter la nécessité de respecter les 12 semaines de prescription des benzodiazépines anxiolytiques et de proposer un sevrage ou une diminution de posologie en cas d'exposition prolongée.

En pratique, les prescriptions de benzodiazépines à demi-vie longue ou ayant des métabolites actifs sont inappropriées en gériatrie. La posologie est inférieure ou égale à la moitié de la dose proposée chez l'adulte jeune [8-10].

En raison de ses propriétés anticholinergiques, l'hydroxyzine n'est pas recommandée chez le sujet âgé.

**Chez l'insuffisant rénal**

Une adaptation de posologie des benzodiazépines est nécessaire en cas d'insuffisance rénale sévère. Il n'existe aucune donnée sur la pharmacocinétique de l'hydroxyzine chez le patient insuffisant rénal. 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 à 15 mL/min, il est cependant recommandé de diminuer les doses de 25 à 50 % chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale [11].

**Chez l'insuffisant hépatique**

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines. En cas d'insuffisance hépatique, la clairance hépatique est diversement modifiée selon les voies enzymatiques impliquées dans la métabolisation des molécules. 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 cytochromes P450 (lorazépam, oxazépam). Les benzodiazépines sont contre-indiquées en cas d'insuffisance hépatique sévère en raison du risque de survenue d'une encéphalopathie. La clairance de la buspirone est diminuée en cas d'insuffisance hépatique et les conséquences cliniques n'ont pas été évaluées, d'où une nécessaire prudence dans la prescription.

**Chez l'insuffisant respiratoire**

Les benzodiazépines sont dépresseurs respiratoires et contre-indiquées 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.

**Chez la femme enceinte et allaitante**

Le risque tératogène imputable aux benzodiazépines, en cas d'exposition au cours du 1<sup>er</sup> trimestre de grossesse, n'a jamais été prouvé à travers des études de cohortes. Néanmoins, certaines études épidémiologiques cas/témoins rapportent une augmentation du risque de fentes labiales et/ou palatines.

Les données sur l'hydroxyzine au cours du 1<sup>er</sup> trimestre sont, quant à elles, nombreuses et rassurantes.

Au cours du 2<sup>e</sup> et/ou 3<sup>e</sup> 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 benzodiazépines utilisées jusqu'à l'accouchement exposent le nouveau-né à deux types de manifestations transitoires :

- des signes d'imprégnation tels qu'hypotonie, troubles de la succion, hypothermie, dépression respiratoire ou apnées, comme décrit dans les cas de syndrome du bébé flasque (*floppy infant syndrome*);
- un syndrome de sevrage néonatal, avec trémulations, hyperactivité, hypertonie pouvant être plus ou moins différé selon la demi-vie de la benzodiazépine impliquée, ou présent peu après la naissance si la mère a interrompu le traitement de benzodiazépines quelques jours ou semaines avant l'accouchement.

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 benzodiazépine à demi-vie courte et sans métabolites actifs telle que l'oxazépam 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'oxazépam 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, benzodiazépines ou autres. Leur passage dans le lait n'est pas négligeable ou non évalué [12].

## Optimisation thérapeutique

### Optimisation posologique

Le schéma posologique est adapté à la molécule prescrite, au terrain et à la symptomatologie. Les bonnes pratiques médicales, applicables initialement pour les benzodiazépines mais généralisables 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).

Les posologies des anxiolytiques chez l'adulte sont présentées dans le tableau 37.6.

Des équivalences approximatives entre les benzodiazépines peuvent être établies (tableau 37.7). Elles reposent sur les puissances relatives de chaque molécule sans négliger l'influence des paramètres cinétiques.

Tableau 37.6 Posologies des anxiolytiques chez l'adulte.

DCI	Posologie moyenne (mg/j)	Nombre de prises/j
<b>Formes orales</b>		
<b>Benzodiazépines</b>		
Alprazolam	0,75–1	2–3
Bromazépam	3–12	1–3
Clobazam	5–60	2–3
Clorazépate	25–90	1–2
Clotiazépam	10–30	2–3
Diazépam	5–20	2–3
Loflazépate	1–3	1–2
Lorazépam	5–7,5	2–3
Nordazépam	7,5–15	1 au coucher
Oxazépam	20–60	3–4
Prazépam	10–30	1–2
<b>Azaspirodécanedione</b>		
Buspirone	15–20	2–3
<b>Antihistaminique</b>		
Hydroxyzine	50–100	2–3
<b>Divers</b>		
Captodiamine	150	3
Étixofine	150–200	2–3
<b>Formes injectables</b>		
<b>Benzodiazépines agonistes</b>		
Clorazépate	Crise d'angoisse : 20–200 Delirium tremens : 50–100 toutes les 3 ou 4 heures Prémédication d'explorations fonctionnelles : 20–50	2–8
Diazépam	0,1–0,2 mg/kg	2–4
<b>Antihistaminique</b>		
Hydroxyzine	100	1

Tableau 37.7 Doses équivalentes approximatives des benzodiazépines anxiolytiques (la référence étant de 10 mg de diazépam) [13].

Puissance élevée	Puissance intermédiaire	Puissance faible
Alprazolam (0,5)	Clorazépate (15–20)	Oxazépam (20)
Bromazépam (6)	Clotiazépam (5–10)	
Lorazépam (1–2)	Clobazam (20)	
	Diazépam (10)	
	Loflazépate (1–2)	
	Nordazépam (10–20)	
	Prazépam (10–20)	

L'adaptation posologie en fonction du terrain et de la symptomatologie a été décrite dans le paragraphe « Critères de choix thérapeutique ».

## 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 et elle n'est donc pas adaptée aux situations d'urgences médicales. Elle n'apporte pas d'avantage cinétique par rapport à la voie orale mais peut se révéler 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.

## Prévention de l'iatropathologie

### Prévention des risques majeurs

#### Contre-indications

Les contre-indications des anxiolytiques sont présentées dans le tableau 37.8.

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, mais son action est, rappelons-le, très différée.

### Associations médicamenteuses à proscrire

Le tableau 37.9 présente les principales interactions médicamenteuses des anxiolytiques, extraites du Thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM [14].

**Tableau 37.8 Contre-indications des anxiolytiques.**

Anxiolytiques	Contre-indications
Benzodiazépines et apparentés	Insuffisance respiratoire sévère Syndrome d'apnée du sommeil Insuffisance hépatique sévère (risque d'encéphalopathie) Myasthénie
Hydroxyzine	Glaucome par fermeture de l'angle Obstacle urétroréprostatique (risque de rétention urinaire) Allongement de l'intervalle QT Porphyries
Buspirone	Insuffisance hépatique et/ou rénale sévère
Étifoxine	État de choc Insuffisance hépatique et/ou rénale sévère Myasthénie

## Prévention des effets indésirables

Les effets indésirables liés à l'utilisation des anxiolytiques sont fonction de la dose et de la sensibilité individuelle des patients.

### Benzodiazépines et molécules apparentées

Les effets indésirables sont essentiellement neuropsychiatriques et sont communs à l'ensemble des molécules.

**Amnésie antérograde** Il s'agit d'une perte de mémoire des faits récents et le médicament peut être utilisé de façon criminelle comme « soumission chimique ».

**Diminution des performances psychomotrices** Elle peut survenir dans les heures qui suivent la prise. Ces molécules perturbent la coordination des mouvements et allongent le temps de réflexes.

**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.

**Tolérance et dépendance** Force est de constater que ces traitements sont prescrits de façon prolongée malgré les multiples recommandations. Ainsi, la durée annuelle d'utilisation des benzodiazépines anxiolytiques est proche de 5 mois. Par ailleurs, 16,3 % des consommateurs se procurent leur traitement sans interruption, et pour une durée de 5,9 ans en moyenne pour la moitié d'entre eux [4]. Une consommation chronique ne doit pas être banalisée car elle est associée à un risque de dépendance, à des conséquences psychiques et/ou physiques et à une mortalité plus élevée. Parmi les effets indésirables, les benzodiazépines exposent au phénomène de tolérance qui se caractérise par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines, conduisant alors à une escalade des doses pour obtenir l'effet initial. Ce phénomène de tolérance est rare avec les benzodiazépines et sa survenue est un signe annonciateur d'un syndrome de dépendance.

Il est établi que la survenue de la dépendance est favorisée par la durée de la prise, la dose utilisée et les antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, alcoolisme compris. L'association de plusieurs benzodiazépines, même à posologie normale, majore également le risque. Néanmoins, la pharmacodépendance peut se manifester chez des patients sans facteur de risque et/ou à des posologies thérapeutiques.

En pratique, on distingue plusieurs types de dépendance aux benzodiazépines selon les dernières recommandations de l'HAS [15] :

- dépendance à doses thérapeutiques (équivalent < 30 mg d diazépam) : des critères de diagnostic de « dépendance à faible dose » ont été proposés. Ils sont cependant très controversés car ils ne satisfont pas à ceux nécessaires au diagnostic de dépendance selon la Classification internationale des maladies (CIM-10) ou le DSM-5. L'impossibilité de ne pas consommer et la durée d'exposition sont soulignées, auxquelles sont associés d'autres

- critères. Il est souvent impossible de faire le diagnostic avant l'arrêt du traitement;
- dépendance à haute dose (équivalent  $\geq 30$  mg de diazépam) : la dépendance à haut dosage concerne environ 5 % des consommateurs de benzodiazépines (1 % de la population générale). Ce risque de dépendance est généralement accru par une prise concomitante d'alcool ou d'opiacé;
  - dépendance dans le cadre d'un usage à dose illicite ou récréative : usage à forte dose souvent associée à d'autres substances psychoactives (polytoxicomanie). En effet, les benzodiazépines sont parfois utilisées par les toxicomanes pour renforcer l'effet euphorisant et atténuer l'effet de la « descente » des substances psychostimulantes telles que la cocaïne et les amphétamines, ainsi que pour potentialiser l'effet des opiacés.

Tableau 37.9 Principales interactions médicamenteuses des anxiolytiques.

Anxiolytique	Médicaments autres	Niveau de contrainte	Nature du risque Conduite à tenir
Benzodiazépines anxiolytiques	Alcool	AD	↑ par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool lors d'un traitement par les benzodiazépines L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines
	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
	Dépresseurs respiratoires (morphiniques, barbituriques, buprénorphine)	À prendre en compte	Risque ↑ de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage
Hydroxyzine	Médicaments connus pour allonger l'intervalle QT et/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 hypokaliémians	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.
Buspirone	Érythromycine, itraconazole	AD	↑ des concentrations plasmatiques de buspirone par ↓ de son métabolisme hépatique
	Vérapamil, diltiazem	PE	↑ des concentrations plasmatiques de la buspirone par ↓ de son métabolisme hépatique Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la buspirone si nécessaire
	Rifampicine	PE	↓ des concentrations plasmatiques de la buspirone par ↑ de son métabolisme hépatique par la rifampicine Surveillance clinique et adaptation éventuelle de la posologie de la buspirone pendant le traitement par la rifampicine et après son arrêt
Captodiamé, étifoxine	Alcool	AD	↑ par l'alcool de l'effet sédatif de ces anxiolytiques Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool lors d'un traitement par ces anxiolytiques

AD : association déconseillée; CI : contre-indication; PE : précaution d'emploi.

**Tableau 37.10 Échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines (ECAB).**

Attribuer 1 point en cas de réponse « vrai », sauf question 10 = 1 point en cas de réponse « faux »

Les questions ci-dessous concernent certaines idées que vous pouvez avoir sur les médicaments tranquillisants et/ou somnifères que vous prenez. Si une proposition correspond à ce que vous pensez, cochez la case « vrai » ; cochez la case « faux » dans le cas contraire. Il est indispensable de répondre à toutes les propositions avec une seule réponse « vrai » ou « faux », même si vous n'êtes pas très sûr(e) de votre réponse.

Nom du médicament concerné : .....

	VRAI	FAUX
1. Où que j'aille, j'ai besoin d'avoir ce médicament avec moi	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
2. Ce médicament est pour moi comme une drogue	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
3. Je pense souvent que je ne pourrai jamais arrêter ce médicament	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
4. J'évite de dire à mes proches que je prends ce médicament	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
5. J'ai l'impression de prendre beaucoup trop de ce médicament	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
6. J'ai parfois peur à l'idée de manquer de ce médicament	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
7. Lorsque j'arrête ce médicament, je me sens très malade	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
8. Je prends ce médicament parce que je ne peux plus m'en passer	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
9. Je prends ce médicament parce que je vais mal quand j'arrête	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 0
10. Je ne prends ce médicament que lorsque j'en ressens le besoin	<input type="checkbox"/> 0	<input type="checkbox"/> 1

Le questionnaire ECAB est constitué de 10 items cotés 1 ou 0. Le score total au questionnaire est obtenu par la somme des points aux différents items. Un score  $\geq 6$  permet de différencier les patients dépendants des patients non dépendants avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 81 % [16].

L'étape d'évaluation d'une éventuelle dépendance est primordiale et permet au médecin d'orienter sa stratégie à mettre en place. Pour cette étape, il peut s'appuyer sur les antécédents et l'interrogatoire du patient, mais également utiliser des outils comme le questionnaire ECAB (échelle cognitive d'attachement aux benzodiazépines). Ce questionnaire, validé par l'HAS en 2007, comporte 10 questions (tableau 37.10).

Cette dépendance peut conduire à l'arrêt du traitement à un phénomène de sevrage. La sévérité du syndrome de sevrage est associée à la rapidité de la diminution de posologie, à la consommation de doses élevées de benzodiazépines, à la demi-vie courte de la molécule et/ou à la présence d'une anxiété importante à l'arrêt.

**Prévention de la tolérance et de la dépendance aux benzodiazépines**

Elle passe par le respect des références médicales opposables (RMO) du 14 novembre 1998 (ne sont plus opposables depuis 2000) [17] qui stipulent :

- 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.

À ces recommandations, vient s'ajouter celle de l'HAS de juin 2015 sur les modalités d'arrêt des benzodiazépines. Elles soulignent l'importance d'impliquer le patient dans la démarche d'arrêt de son traitement, l'intérêt d'expliquer les effets secondaires et les modalités d'arrêt dès son instauration. L'information du patient est donc primordiale et doit également inclure le respect des règles hygiénodietétiques comme l'arrêt de substances stimulantes : alcool, café, thé,

tabac. La psychothérapie et le soutien de l'entourage sont indéfectibles à la réussite de ces thérapies.

Il est proposé deux schémas d'arrêt des benzodiazépines avec ou sans substitution par le diazépam :

- *sans substitution par le diazépam.* L'arrêt doit être progressif (ex. 5 à 10 % toutes les 1 à 2 semaines ou 1/8<sup>e</sup> de la dose toutes les 2 semaines avec réduction plus faible aux faibles doses) et selon la sévérité des symptômes de sevrage. Il peut être compris entre 8 à 12 semaines, plus long jusqu'à 6 mois ou plus dans le cas d'un échec à l'arrêt précédent ;
- *avec substitution par le diazépam.* Dans certains cas identifiés, il peut être envisagé de substituer la benzodiazépine par le diazépam qui a l'avantage d'avoir une demi-vie plus longue et d'éviter les variations des concentrations plasmatiques. Ce type d'arrêt avec substitution peut être proposé pour les patients :
  - prenant des molécules à action brève (alprazolam ou lorazépam),
  - prenant du témazépam ou nitrazépam et préférant la substitution,
  - connaissant des difficultés à l'arrêt en raison d'une forte dépendance,
  - ou lorsque les préparations ne permettent pas aisément de réaliser une réduction (alprazolam, flurazépam, loprazolam et lormétazépam).

**Syndrome de sevrage** C'est une pathologie qui prouve l'existence de phénomènes de dépendance physique et psychologique. Il se caractérise par l'apparition de nouveaux signes cliniques à l'arrêt ou la diminution des posologies. Ces symptômes comprennent des signes généraux fréquents tels que des tremblements, de l'anxiété, des insomnies et des céphalées, mais également des signes plus spécifiques telles que des confusions et des hallucinations. Plus rarement, des convulsions peuvent survenir. Ces manifestations surviennent rapidement à l'arrêt du traitement, spécialement avec les

composés ayant une demi-vie courte. Lorsque la demi-vie est longue, les troubles sont plus tardifs (entre 3 et 8 jours après le sevrage), compte tenu de la rémanence du médicament dans l'organisme. Ils interviennent dans ce cas après un intervalle libre rendant ce syndrome moins repérable.

Selon la demi-vie des molécules, il existe également des différences de délai de survenue du sevrage : les formes à élimination brève donnent en pratique des manifestations de dépendance plus marquées.

Une dose élevée et/ou un traitement prolongé augmentent aussi la probabilité de survenue et la sévérité des manifestations du sevrage. La prise simultanée d'autres psychotropes (alcool, barbituriques, notamment chez les toxicomanes) potentialise les manifestations.

Le syndrome de sevrage ne doit pas être confondu avec un phénomène de rebond qui se manifeste à l'arrêt brutal d'une benzodiazépine à travers la réapparition, pendant quelques heures à quelques jours après la dernière prise, de signes cliniques antérieurs au traitement. Il s'agit le plus souvent d'anxiété et d'insomnie. Celui-ci peut survenir après une exposition brève ou prolongée et indépendamment de la dose administrée.

### Antihistaminiques H1

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

Les effets indésirables les plus courants sont : somnolence, céphalée, sécheresse buccale. En cas de surdosage, des cas d'hypersédations et d'exacerbation des effets anticholinergiques (bouche sèche, mydriase, risque de poussée aiguë de glaucome à angle ouvert, constipation, risque de rétention urinaire) 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.

#### Que faire ?

Utiliser l'hydroxyzine à la dose efficace la plus faible et pendant la durée de traitement la plus courte possible. Interrompre le traitement par hydroxyzine en cas de survenue de signes ou de symptômes pouvant être associés à une arythmie cardiaque et prévenir les patients de consulter immédiatement un médecin. Informer les patients de la nécessité de déclarer rapidement tout symptôme cardiaque. Prendre en compte la somnolence chez les conducteurs de véhicules et les utilisateurs de machines, chez lesquels l'association à d'autres médicaments sédatifs est par ailleurs déconseillée.

### Buspirone

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 effets indésirables se limitent à des vertiges, des somnolences, des céphalées et des nausées. De rares cas d'agitation, de confusion ou encore de troubles de la vision ont été rapportés.

### Anxiolytiques divers

Les effets indésirables de la captodiamine sont rares et bénins, hormis quelques cas de troubles de la vigilance (somnolences matinales, difficultés d'endormissement) ou des modifications gustatives.

L'étifoxine entraîne quelques cas de somnolence légère à l'instauration du traitement. La pharmacovigilance indique que l'étifoxine expose à des troubles cutanés graves (DRESS syndrome, syndrome de Stevens-Johnson, érythèmes polymorphes, etc.), à une hépatotoxicité et plus rarement à des thrombopénies profondes.

## Conseils au patient

### À l'instauration du traitement

- Ne pas recourir aux anxiolytiques face à une anxiété situationnelle ou mineure. Les anxiolytiques n'ont pas d'action préventive sur les crises d'angoisse et les données actuelles privilégient les antidépresseurs dans la prise en charge des troubles anxieux.
- Concevoir le traitement aux anxiolytiques comme un contrat thérapeutique conclu entre le patient et le médecin qui doit en expliquer les avantages mais aussi les risques. Le traitement symptomatique et transitoire est prescrit pour un temps limité et peut être utilement relayé par d'autres types de prise en charge (psychothérapies).
- Proscrire toute association entre benzodiazépines ou entre benzodiazépines et autres anxiolytiques.
- Proscrire toute consommation d'alcool, de cannabis, d'autres drogues et de tout psychotrope non prescrit.
- Réduire la consommation de café.
- Pratiquer une activité physique régulière.
- Informer clairement les patients des risques liés à une éventuelle somnolence diurne (conducteurs, machinistes travaux nécessitant une vigilance particulière) ou à des épisodes d'amnésie.

### 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.

### Arrêt du traitement

- Respecter l'arrêté du 7 octobre 1991 limitant la prescription des anxiolytiques indiqués dans les manifestations anxieuses à 12 semaines (et celle des molécules hypnotiques à 4 semaines dans la majorité des cas). Dans tous les cas, le prescripteur est tenu de revoir le patient afin d'évaluer l'efficacité du traitement et peut, s'il le juge indispensable, reconduire la prescription.

- Éviter l'arrêt brutal de l'administration, du moins lorsque le produit a été prescrit sur plus de 2 semaines. Plus l'usage a été prolongé, plus la période de diminution progressive des doses sera longue. Ainsi, il faut planifier l'arrêt et en définir les modalités dès l'instauration. L'information du patient est essentielle.
- 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.

### Cas clinique n° 1

En janvier, une femme de 30 ans est admise aux urgences où elle a été prise en charge pour un malaise. Elle ne prend pas de traitement en dehors d'une contraception œstroprogestative. Elle ne prend pas de toxiques mais fume un paquet  $\frac{1}{2}$ /j. Divorcée depuis 2 ans, elle vit seule et est secrétaire. Elle s'est brusquement sentie mal dans un supermarché. Elle a eu d'abord « comme une accélération du rythme cardiaque puis une douleur thoracique », les symptômes sont allés en s'augmentant avec une acmé au bout de 10 minutes et l'apparition d'un sentiment d'« être comme détachée d'elle », sentiment auquel s'associe la peur de « devenir folle ». C'est à ce moment qu'elle se souvient avoir été prise en charge par le SAMU et conduite à l'hôpital.

Les examens suivants ont été réalisés dès la prise en charge, en plein malaise : examen clinique complet, NFS, glycémie, ionogramme sanguin, créatinémie, calcémie, ECG et gaz du sang : tous normaux. Depuis un an, elle a fait une vingtaine de crises, jamais prévisibles, dont la fréquence est allée crescendo : le mois dernier elle en a fait cinq. Cela la « rend dingue », puisqu'elle a, entre les crises, la peur de ne pas se contrôler, notamment au travail. D'ailleurs, cette peur la conduit à éviter certaines situations dans lesquelles elle dit ne pas pouvoir s'échapper, comme prendre le métro à l'heure de pointe, ou simplement sortir seule en ville. Elle a depuis peu coupé le contact avec certains amis et ce n'est pas sans difficultés qu'elle se rend à son travail. Elle n'a jamais consulté de psychiatre, il n'y a pas de symptomatologie dépressive, pas d'éléments psychotiques ni d'idéations suicidaires.

#### Questions

1. Quel diagnostic psychiatrique ce tableau clinique évoque-t-il ? Dans quel trouble plus général s'intègre-t-il ?  
Votre hypothèse psychiatrique est retenue. Le traitement suivant est instauré :
  - fluoxétine 20 mg/j pendant 6 mois ;
  - alprazolam 0,5 mg matin midi soir pendant 6 semaines.
2. La thérapeutique mise en place vous semble-t-elle pertinente ?
3. Quels sont les effets indésirables majeurs de l'alprazolam ?
4. Quels conseils pouvez-vous dispenser à la patiente ?  
Elle revient voir son psychiatre en septembre dans le cadre d'une consultation de suivi et l'informe que son médecin traitant a poursuivi l'alprazolam.
5. À quels risques peut-elle être exposée ? Quel outil d'évaluation peut être utilisé ?
6. Proposez un schéma thérapeutique d'arrêt de l'alprazolam.

#### Réponses

1. Le diagnostic psychiatrique évoqué est celui d'attaque de panique, compte tenu de la négativité de l'examen somatique et de la description du malaise comme étant une période limitée de peur et de malaise intense dans laquelle les 4 symptômes sont survenus de façon brutale et ont atteint leur acmé en moins de 10 minutes. Cette attaque de panique peut entrer dans le cadre d'un trouble panique avec agoraphobie (TPA) devant les éléments suivants :
  - trouble panique : répétition des attaques de panique, de manière inattendue. Crainte persistante d'avoir d'autres attaques de panique. Changement des activités en rapport avec les attaques. Pas d'argument en faveur d'un autre trouble anxieux (phobie sociale, TOC, trouble stress post-traumatique, etc.). Pas de prise de toxique expliquant le trouble. Pas de trouble somatique ;
  - avec agoraphobie : anxiété du fait de situations ou d'endroits dont il pourrait être difficile de s'échapper. Conduites d'évitement des situations, ou vécu de ces situations avec beaucoup de difficultés.
2. Avant d'instaurer un traitement médicamenteux, il est indispensable de démarrer une psychothérapie et d'insister sur l'intérêt de certaines règles hygiéno-diététiques. Le soutien psychothérapeutique repose au minimum sur les points suivants :
  - une réassurance sur l'absence de gravité organique ;
  - l'explication des symptômes ;
  - des psychothérapies plus structurées comme les thérapies cognitives et comportementales, qui peuvent aussi être très utiles ;
  - les règles hygiéno-diététiques : pratiquer une activité sportive, limiter la consommation de tabac et proposer une aide au sevrage, éviter les excitants : alcool, café.
 En cas d'inefficacité à la psychothérapie, le traitement médicamenteux sera instauré.  
 Dans ce cas, le choix de la thérapeutique médicamenteuse proposé ici est habituel. Un ISRS, associé à une benzodiazépine de façon transitoire en début de traitement, est le traitement de référence chez les patients souffrant d'un TPA, pour lesquels une réponse rapide est nécessaire.  
 L'alprazolam est une benzodiazépine qui réduit l'intensité et la fréquence des attaques de panique, diminue l'angoisse d'anticipation et l'évitement chez les agoraphobes. Son principal avantage est sa rapidité qui permet de contrôler la symptomatologie dans un temps très court. Concernant l'ISRS, il est préférable de

débuter le traitement à faible dose : moitié de la dose initiale recommandée dans le traitement de la dépression : soit 10 mg de fluoxétine. Les patients souffrant de TPA étant particulièrement sensibles aux effets secondaires de ces médicaments.

3. Les effets indésirables majeurs sont :
  - la somnolence,
  - la difficulté de concentration,
  - l'amnésie antérograde,
  - l'hypotonie,
  - la sensation ébrieuse, la confusion,
  - les réactions paradoxales (irritabilité, agressivité, excitation),
  - la tolérance, la dépendance physique et psychique pouvant entraîner un syndrome de sevrage à l'arrêt.
4. Le pharmacien doit rappeler aux patients souffrant de TPA les points suivants :
  - informer du caractère fréquent de cette pathologie, et qu'il ne s'agit pas d'une « folie » ;
  - pendant les attaques, des techniques de respiration abdominale simples (inspiration lente et profonde) peuvent réduire l'hyperventilation induite par l'attaque de panique et de limiter la crise ;
  - les traitements pharmacologiques et psychothérapeutiques apportent une aide dans cette pathologie ;
  - ne pas lier automatiquement l'utilisation d'antidépresseur à un état dépressif. Ils sont prescrits dans ce contexte pour leur effet anxiolytique ;

- informer de l'importance de la prise du traitement en continu et que des rechutes peuvent être liées à un arrêt prématuré ;
- avertir du risque de dépendance possible qui augmente avec la dose et la durée. L'informer de l'importance du respect des posologies et que la durée du traitement doit être la plus courte possible.

5. Les benzodiazépines exposent au phénomène de tolérance qui se caractérise par une diminution progressive de l'effet thérapeutique pour une même dose administrée pendant plusieurs semaines, conduisant alors à une escalade des doses pour obtenir l'effet initial. Cette tolérance est associée à un risque de survenue de syndrome de dépendance. L'évaluation de la dépendance est possible en utilisant le questionnaire « ECAB », validé par l'HAS en 2007, qui comporte 10 questions.
6. Afin d'éviter un syndrome de sevrage, l'arrêt doit être progressif selon les recommandations de l'HAS de juin 2015 (15). La patiente a pris environ 9 mois d'alprazolam, un arrêt sur 6 mois peut être proposé. Ex. de schéma de diminution de la posologie de l'alprazolam :
  - 0,5 mg matin et soir/0,25 mg midi pendant 1 mois ;
  - puis 0,5 mg matin/0,25 mg midi soir pendant 1 mois ;
  - puis 0,25 mg matin midi et soir pendant 1 mois ;
  - puis 0,25 mg matin et soir pendant 1 mois ;
  - puis 0,25 mg matin pendant 1 mois ;
  - puis 0,25 mg (½ cp) matin pendant 1 mois ;
  - puis arrêt.

## Cas clinique n° 2

Un patient de 35 ans consulte un psychiatre sur avis de son médecin traitant pour des « manies ». Son trouble est ancien et c'est la première fois qu'il consulte un psychiatre. Ses « manies » lui rendent la vie bien compliquée. Il « se bat » pour chasser de sa pensée des idées récurrentes et pénibles qui s'imposent à lui, le stressent et qu'il reconnaît provenir de sa pensée. Il dit qu'il pense sentir mauvais et qu'il doit se laver pour diminuer son anxiété, prend parfois jusqu'à 3 douches/j. Dès qu'il serre une main, il faut qu'il aille se laver les mains pour soulager un « stress » qui le prend et qu'il ne contrôle pas, « comme si mes mains étaient pleines de microbes, d'autant que je suis diabétique et que je peux développer des infections ». Quand il sort de chez lui, il doit retourner vérifier s'il a éteint la lumière et fermé les robinets. « Avec tout cela, je perds un temps fou, je suis toujours en retard ». Ses différents retards au travail lui ont déjà valu des avertissements. Célibataire, il est cadre et s'implique énormément, le moindre détail est important pour lui. Ce goût pour la perfection lui joue des tours : l'autre fois, à force de figoler la présentation de son dossier, il n'a pas eu le temps de finir l'analyse des résultats, ce qui lui a valu des remarques de ses supérieurs et même des menaces de licenciement. Avec cet investissement dans le travail, il n'a plus beaucoup d'amis et peu de loisirs. Il n'y a pas cependant de symptômes d'état dépressif caractérisé, ni de symptomatologie de la sphère psychotique. Il n'a pas de conduite addictive et ne prend pas de toxique. Il

a pour principaux antécédents un diabète de type 1 traité par insuline, non compliqué et bien suivi par un diabétologue. Il vous montre d'ailleurs son carnet, méticuleusement rempli, sa dernière hémoglobine glyquée est à 6,5 %. L'examen somatique est sans particularité.

### Questions

1. Le diagnostic de TOC étant posé, quel est le traitement médicamenteux qui doit être proposé initialement ?
  - A. ISRS.
  - B. Clomipramine.
  - C. Benzodiazépine.
  - D. Hydroxyzine.
  - E. Buspirone.
  - F. Risperidone.
2. Concernant les benzodiazépines, quelles sont les affirmations exactes ?
  - A. Ce sont les médicaments de 1<sup>re</sup> intention dans la prise en charge d'un trouble anxieux.
  - B. L'amnésie antérograde concerne les événements antérieurs à la prise du médicament.
  - C. Elles ne présentent aucun risque de dépendance.
  - D. Elles peuvent être arrêtées brutalement, après plusieurs semaines de traitement.
  - E. Elles nécessitent une adaptation posologique chez le sujet âgé.

3. Quels médicaments sont classés par l'ANSM comme susceptibles de provoquer des torsades de pointes ?
- Alprazolam.
  - Escitalopram.
  - Buspirone.
  - Cyamémazine.
  - Hydroxyzine.
4. Concernant les associations antidépresseurs – anxiolytiques, quelles sont les affirmations exactes ?
- Un anxiolytique doit être associé à un antidépresseur au long cours.
  - L'association citalopram – hydroxyzine est contre-indiquée.
  - Les anxiolytiques associés aux antidépresseurs sont prescrits à forte dose dans la prise en charge d'un trouble anxieux.
  - Les anxiolytiques associés aux antidépresseurs peuvent être arrêtés brutalement.
  - Les anxiolytiques peuvent majorer les effets indésirables des antidépresseurs.

### Réponses

#### 1. A.

Les ISRS sont le traitement de 1<sup>re</sup> intention car ils présentent le meilleur rapport bénéfice/risque dans cette indication. Les anxiolytiques sont essentiellement prescrits comme adjuvants de l'antidépresseur sur une courte période.

#### 2. E.

- En cas de nécessité d'initier un traitement médicamenteux, la prescription repose sur un antidépresseur associé temporairement, si besoin, à un anxiolytique.
- L'amnésie antérograde causée par les benzodiazépines concerne les événements postérieurs à la prise du médicament.
- C, D.** Les benzodiazépines sont généralement bien tolérées ; cependant, elles peuvent induire une dépendance et un syndrome de sevrage à l'arrêt, raisons pour lesquelles il convient de diminuer progressivement les posologies.
- Les posologies sont usuellement réduites de moitié chez le sujet âgé.

#### 3. B, D, E.

Ces médicaments allongent significativement le QT. L'ANSM les a classés comme torsadogènes. Cet allongement du QT peut entraîner des troubles du rythme ventriculaire dont une torsade de pointes qui elle-même peut entraîner une fibrillation ventriculaire et une mort subite.

#### 4. B, E.

- L'association citalopram – hydroxyzine est contre-indiquée à cause du risque de torsades de pointes.
- Les anxiolytiques peuvent majorer les effets indésirables des antidépresseurs comme la sédation ou les effets anticholinergiques lors d'une association clomipramine-hydroxyzine.

## Références

Retrouvez les références de ce chapitre à cette adresse :  
<http://www.em-consulte/e-complement/475077>.