

# Le traitement pharmacologique de l'anxiété

M. ANSSEAU<sup>(1)</sup>

## Résumé

Dans le traitement pharmacologique de l'anxiété, deux classes de médicaments ont des indications générales : les benzodiazépines et les bêta-bloquants. Les antidépresseurs, les neuroleptiques «sédatifs» et les antihistaminiques ont des indications spécifiques.

Les benzodiazépines constituent les médicaments anxiolytiques les plus utilisés. Leur efficacité et leur bonne tolérance ne sont plus à démontrer. Cependant, la possibilité d'induire un état de dépendance psychique ou plus exceptionnellement physique doit inciter à ne les prescrire qu'en cas de nécessité, en utilisant les substances les plus «douces», à posologie minimale et durant des durées limitées. Afin d'aider à la sélection des diverses benzodiazépines en fonction de la symptomatologie du patient, nous proposons une version mise à jour de notre représentation en «étoile» de leur activité clinique selon cinq paramètres : antianxiété, antiangoisse, sédatif/hypnotique, myorelaxant et antiépileptique. De plus, nous y avons adjoint un «index anxiolytique» permettant d'apprécier l'importance de l'effet anxiolytique comparé aux effets sédatif et myorelaxant.

Les bêta-bloquants sont plus particulièrement indiqués dans l'expression somatique de l'anxiété avec une indication préférentielle : les états de «trac».

Sur le plan biochimique, la mise en évidence de récepteurs spécifiques des benzodiazépines dans le système nerveux central et la compréhension de leur mécanisme d'action GABAergique ont ouvert des perspectives prometteuses, notamment en permettant la synthèse d'antagonistes des benzodiazépines et de substances qui pourraient conserver leurs propriétés anxiolytiques tout en perdant leurs effets indésirables.

## Introduction

Le citoyen belge possède le privilège (?) de se situer largement en tête des consommateurs de substances à visée tranquillisante ou sédative. Selon une récente enquête de Balter et coll. (1984), qui ont interrogé des échantillons représentatifs de la population adulte de plus de 18 ans dans 10 pays de l'Europe de l'Ouest et aux Etats-Unis, 17,6 % des Belges déclaraient avoir utilisé une substance sédative à au moins une reprise au cours de l'année écoulée (tableau I). De plus, le Belge utilise des anxiolytiques pendant la plus longue période. Près de 6 % des personnes interrogées consommaient des sédatifs de façon chronique (chaque jour) depuis au moins un an (tableau II). En Belgique comme ailleurs, les femmes consomment deux fois plus de tranquillisants que les hommes et la tranche d'âge supérieure à 45 ans est particulièrement visée. Il existe également d'importantes différences dans la consommation de tranquillisants entre les différentes régions de Belgique (figure 1). En moyenne, le Wallon consomme 50 % de tranquillisants en plus que le Flamand et parmi les Wallons, le Liégeois vient largement en tête (Ansseau et Baldewijns, 1986). Les explications à ce «triste» record sont probablement multiples : d'abord, le vieillissement de la population; ensuite, la crise économique et le chômage; enfin, la forte densité médicale et pharmaceutique ainsi que les habitudes de prescription. De plus, culturellement, le citoyen «latin» est plus intolérant à toutes les formes de souffrance et utilise plus facilement analogésiques ou tranquillisants que le citoyen anglo-saxon.

TABLEAU I. Prévalence de la consommation de sédatifs (à au moins une reprise au cours de l'année précédente) dans la population adulte (%) (d'après Balter et coll., 1984).

Belgique	17,6
France	15,9
Suisse	14,6
Espagne	14,2
Etats-Unis	12,9
Allemagne	12,0
Danemark	11,9
Italie	11,5
Angleterre	11,2
Suède	8,6
Pays-Bas	7,4

TABLEAU II. Prévalence de l'utilisation chronique de sédatifs (durée > 12 mois) dans la population adulte (%) (d'après Balter et coll., 1984).

Belgique	5,8
France	5,0
Espagne	3,8
Angleterre	3,1
Etats-Unis	1,8
Allemagne	1,7
Pays-Bas	1,7
Italie	1,6
Danemark	1,3
Suisse	1,2
Suède	0,5

<sup>(1)</sup> Spécialiste-adjoint des hôpitaux, Université de Liège, Service de Neuropsychiatrie (Pr. G. Franck), Unité de Psychiatrie du Centre Hospitalier Universitaire du Sart Tilman.

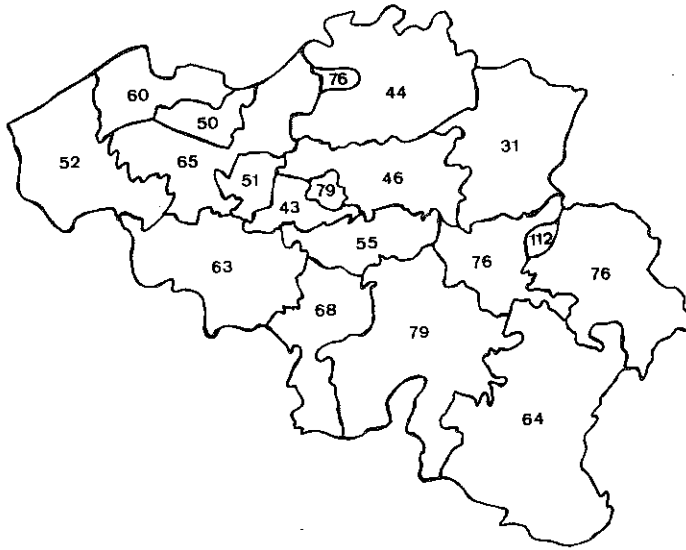


FIG. 1. Consommation régionale de tranquillisants en Belgique en 1985 (en comprimés/habitant).

## Les benzodiazépines

### A. Généralités

Le marché belge des anxiolytiques est dominé par des dérivés d'une même famille chimique : les benzodiazépines (tableau III). Parmi les 10 produits les plus vendus, la seule molécule non benzodiazépinique est le méprobamate (Pertranquil<sup>®</sup>) qui devait son succès commercial au fait qu'il était (malheureusement) en vente libre dans les pharmacies (contrairement à toutes les benzodiazépines), jusqu'en décembre 1987.

TABLEAU III. Marché des anxiolytiques en Belgique (1986).

	Nombre de boîtes vendues	Chiffre d'affaires (FB)(*)
1. Lorazépam (Temesta <sup>®</sup> )	2.900.000	390.000.000
2. Bromazépam (Lexotan <sup>®</sup> )	1.900.000	270.000.000
3. Oxazépam (Seresta <sup>®</sup> )	800.000	75.000.000
4. Diazépam (Valium <sup>®</sup> )	400.000	60.000.000
5. Alprazolam (Xanax <sup>®</sup> )	350.000	55.000.000
6. Clorazépate (Tranxene <sup>®</sup> , Uni-Tranxene <sup>®</sup> )	350.000	50.000.000
7. Prazépam (Lysanxia <sup>®</sup> )	220.000	40.000.000
8. Clobazam (Frisium <sup>®</sup> )	200.000	35.000.000
9. Méprobamate (Pertranquil <sup>®</sup> )	450.000	25.000.000
10. Clotiazépam (Clozan <sup>®</sup> )	210.000	23.000.000

(\*) Le chiffre d'affaires des laboratoires pharmaceutiques correspond à 57 % du prix public.

En fait, depuis 1960, date de la commercialisation du chlórdiazépoxyde (Librium<sup>®</sup>), le marché belge des benzodiazépines s'est enrichi de 24 molécules correspondant à 36 noms commerciaux (tableau IV). Ces différentes molécules partagent des propriétés communes.

### B. Avantages

Les avantages de ces molécules en tant qu'anxiolytiques sont multiples.

1. Leur action anxiolytique est réelle, puissante et relativement spécifique.
2. Les benzodiazépines sont très peu toxiques, que ce soit en traitement chronique sur les différents systèmes de l'organisme ou en intoxication aiguë, à condition qu'il n'y ait pas d'association d'autres psychotropes et surtout d'alcool éthylique.

TABLEAU IV. Benzodiazépines commercialisées en Belgique.

Année	Nom chimique	Nom commercial	Laboratoire producteur	Dosage des formes orales (mg)
1960	chlordiazépoxyde	Librium	Roche	5, 10, 25
1964	diazépam	Valium	Roche	2, 5, 10
1966	oxazépam	Seresta	Wyeth	15, 50
1984		Chrisopam	Christiaens	15
1966	nitrazépam	Mogadon	Roche	5
1970	médazépam	Nobrium	Roche	5, 10
1971	clorazépate	Tranxene	Labaz-Sanofi	5, 10, 50
1975		Uni-Tranxene	Labaz-Sanofi	15
1974		Belseren	Mead-Johnson	7.5, 15
1971	lorazépam	Temesta	Wyeth	1, 2.5
1984		Serenase	Pharbil	1, 2.5
1987		Loridem	Christiaens	1, 2.5
1987		Temesta Expidet	Wyeth	1, 2.5
1974	bromazépam	Lexotan	Roche	3, 6, 12
1987		Bromidem	Christiaens	6, 12
1975	clonazépam	Rivotril	Roche	0.5, 2
1976	flunitrazépam	Rohypnol	Roche	2, 4
1976	témazépam	Levanxol	Carlo Erba	5, 10
1981		Euhypnos	Carlo Erba	10, 20
1985		Normison	Wyeth	10, 20
1976	camazépam	Albego	Simes	10, 20
1978		Paxor	Bristol	10, 20
1977	triazolam	Halcion	Upjohn	0.25, 0.5
1978	clobazam	Frisium	Hoechst	10, 20
1980	prazépam	Lysanxia	Parke-Davis	10, 20, 40
1980	nordazépam	Stilny	Will-Pharma	10
1983		Calmday	Will-Pharma	5
1981	kétazolam	Unakalm	Upjohn	15, 30, 45
1981		Solatran	Beecham	15, 30, 45
1981	lormétazépam	Loramet	Wyeth	1, 2
1981		Noctamid	Schering	1, 2
1982	alprazolam	Xanax	Upjohn	0.25, 0.50, 1
1985	clotiazépam	Clozan	Pfizer	5, 10
1985	halazépam	Pacinone	Delagrange	20, 40
1985	loprazolam	Dormonoct	Roussel	1, 2
1985	brotizolam	Lendormin	Boehringer Ing.	0.25
1986	flurazépam	Staurodorm	Madaus	30

3. Les contre-indications à l'utilisation de ces produits sont rares : la myasthénie, les décompensations respiratoires graves et la détérioration intellectuelle.

4. Les effets indésirables des benzodiazépines sont peu fréquents. Le plus important est la *somnolence* que l'on rencontre souvent en début de traitement mais qui a tendance à diminuer par la suite. Elle est fonction du produit et de la dose utilisés. Les *troubles mnésiques* secondaires au traitement par benzodiazépines sont trop rarement mentionnés. En fait, les benzodiazépines provoquent des troubles nets de la mémoire de fixation. Ces effets sont d'autant plus importants que la dose est élevée et le traitement prolongé. Enfin, des *réactions paradoxales* avec désinhibition ou agressivité peuvent se produire chez certaines personnalités. Elles semblent assez proches des réactions d'«éthylisme pathologique».

5. Les benzodiazépines ne posent guère de problèmes d'interférence médicamenteuse possédant une signification clinique, même si des modifications pharmacocinétiques peuvent être observées lors de l'association de cimétidine (Tagamet®) (Greenblatt et coll., 1984).

6. Les benzodiazépines perturbent moins le sommeil que la plupart des autres hypnotiques (Ansseau, 1985). Cependant, elles diminuent de façon très sensible le sommeil lent profond et retardent le sommeil paradoxal.

### C. Inconvénients : la dépendance

En dehors des effets indésirables qui ont déjà été mentionnés, les principaux inconvénients des benzodiazépines se limitent à la dépendance psychique et à la dépendance physique. La dépendance psychique est l'écueil le plus fréquent. En effet, ces molécules sont manifestement surconsommées. Cela est essentiellement dû au fait que le patient qui a expérimenté l'effet bénéfique des benzodiazépines dans une période d'anxiété acquiert vite la conviction que ces molécules lui sont indispensables pour continuer à fonctionner. Cette liaison symbolique : benzodiazépine = bien-être, pas de benzodiazépine = souffrance, est à la base de la prolongation inutile de nombreux traitements. De plus, quoiqu'exceptionnelle, la dépendance physique aux benzodiazépines existe (Petursson et Lader, 1984). En fait, les symptômes de sevrage sont souvent difficiles à mettre en évidence et il ne faut pas confondre la simple réapparition de la symptomatologie pour laquelle le traitement avait été prescrit (et que les benzodiazépines n'avaient masquée que de façon symptomatique) avec un syndrome de sevrage vrai. Celui-ci se distingue par l'intensité manifestement exagérée de la symptomatologie anxieuse (plus importante que celle qui préexistait au traitement) et par la présence de symptômes spécifiques : convulsions, confusion mentale, tremblements, réactions psychotiques, hallucinations, troubles sensitivo-sensoriels, intolérance au bruit.

Le mécanisme de l'induction d'un état de dépendance physique est imparfaitement connu. Cependant, divers facteurs jouent manifestement un rôle favorisant : ils sont passés en revue séparément (Anseau et Franck, 1987; Bobon, 1988).

La meilleure connaissance de ces facteurs favorisants peut permettre de diminuer le risque d'induire une pharmacodépendance. De toute façon, un traitement prolongé par benzodiazépines doit toujours être arrêté de façon très progressive.

### D. Caractéristiques individuelles

En dehors de leur formule chimique légèrement différente, les diverses benzodiazépines commercialisées se différencient par leur puissance, leur pharmacocinétique et leur profil clinique.

La *puissance* de la molécule (c'est-à-dire le nombre de mg nécessaires pour avoir une activité clinique) est en relation directe avec son affinité pour les récepteurs centraux spécifiques.

L'étude de la *pharmacocinétique plasmatique* des benzodiazépines apporte notamment des informations sur la rapidité de résorption intestinale et la vitesse d'élimination plasmatique de la substance. La rapidité d'apparition du pic plasmatique après prise orale est un paramètre cliniquement important car il présente une corrélation manifeste avec le début de l'activité anxiolytique, comme nous l'avons démontré récemment en comparant les effets d'une dose unique de deux formes différentes d'oxazépam (Seresta®). Dans cette étude, la forme d'oxazépam à résorption rapide présentait une activité anxiolytique plus précoce (mesurée par des échelles d'auto-évaluation de l'anxiété remplies toutes les 8 minutes) confirmée au niveau électroencéphalographique par l'apparition plus rapide des rythmes rapides spécifiques des benzodiazépines (Anseau et coll., 1984a). Une benzodiazépine à résorption rapide sera spécialement indiquée dans le traitement des troubles de l'endormissement ainsi que dans toute autre circonstance où une activité anxiolytique rapide est nécessaire (comme dans la crise d'angoisse aiguë). Par contre, une résorption rapide entraîne plus d'effets sédatifs et a plus tendance à provoquer des effets légèrement euphorisants.

En dehors des problèmes de dépendance, l'intérêt clinique de la demi-vie plasmatique d'élimination est très limité, même si certains ont pris l'habitude d'y rapporter la durée d'action clinique d'une benzodiazépine. En fait, la demi-vie plasmatique constitue un paramètre largement indépendant de la durée d'action clinique (Anseau et coll., 1984b, 1984c). De récentes études chez l'animal montrent que la durée de la liaison aux récepteurs cérébraux est indépendante de la durée de demi-vie plasmatique. Ainsi, le lorazépam (Temesta®) (demi-vie d'environ 12 heures) se lie de façon beaucoup plus prolongée aux récepteurs

centraux que le diazépam (Valium®) (demi-vie d'environ 30 heures). Dans le même ordre d'idées, nous avons récemment démontré que, contrairement à ce que laissait prévoir la pharmacocinétique plasmatique, une benzodiazépine à demi-vie prolongée ne permettait pas d'obtenir une couverture anxiolytique suffisante durant 24 heures et que la même molécule administrée trois fois par jour en doses divisées était nettement plus efficace (Ansseau et coll., 1984b, 1984c).

Le *profil clinique* dépend en partie de la puissance et de certains paramètres métaboliques et pharmacocinétiques. Afin de visualiser les différences cliniques entre benzodiazépines, nous avons proposé en 1979 une représentation graphique en « étoile » (Ansseau et Diricq, 1979; Ansseau, 1986).

#### E. « Etoiles » et index anxiolytique

La représentation en « étoile » des benzodiazépines a évalué l'activité de ces substances sur 5 paramètres :

1. action antianxiété (« anxiété psychique »);
2. action antiangoisse (« anxiété somatique »);
3. action sédatif/hypnotique;
4. action myorelaxante;
5. action antiépileptique.

Les substances de référence pour chacun des paramètres étaient respectivement : diazépam (Valium®) 10 mg, lorazépam (Temesta®) 2,5 mg, flunitrazépam (Rohypnol®) 4 mg, diazépam (Valium®) 10 mg et clonazépam (Rivotril®) 2 mg. Les propriétés des autres benzodiazépines ont été évaluées en cross-over par rapport à ces substances de référence, sauf l'effet antiépileptique qui a été uniquement évalué d'après les données de la littérature. Les résultats ont été cotés de 0 à 5 selon le principe :

- 0 : effet nul;
- 1 : effet très faible;
- 2 : effet faible;
- 3 : effet moyen;
- 4 : effet puissant;
- 5 : effet très puissant (correspondant à la substance de référence).

Les résultats globaux ont été arrondis au chiffre le plus proche dans le but de fournir un modèle simple. Pour la représentation graphique, nous avons utilisé les « étoiles » de l'École de Liège, déjà employées pour évaluer l'activité clinique des neuroleptiques (Bobon et coll., 1966).

Pour cette évaluation, présentée à la figure 2, nous avons arbitrairement choisi de représenter l'action d'une dose unique correspondant au dosage le plus élevé des formes orales commercialisées en Belgique.

En fait, le problème majeur de cette représentation graphique est la contribution de la dose représentée à cette physionomie clinique. Il est évident que les molécules commercialisées sous forme de dosage puissant obtiennent des cotes plus élevées aux divers paramètres d'activité que les molécules commercialisées uniquement sous forme de dosage faible. Dans le but d'essayer de neutraliser l'importance de ce facteur arbitraire, nous avons défini un paramètre beaucoup plus indépendant de la dose représentée : l'*index anxiolytique*. Celui-ci correspond au rapport de la somme des effets antianxiété et antiangoisse divisée par la somme des effets sédatif/hypnotique et myorelaxant. Cet index apprécie la spécificité anxiolytique de la molécule, un index élevé correspondant à des effets anxiolytiques dominant les effets sédatifs et myorelaxants. Un index anxiolytique élevé sera particulièrement recommandé lorsque l'on désire obtenir un effet anxiolytique avec le minimum d'effets indésirables. Pour réaliser ce rapport, nous avons utilisé les cotes brutes (non arrondies) attribuées aux différents paramètres pour chaque molécule. Les index anxiolytiques des différentes benzodiazépines sont présentés dans le tableau V.

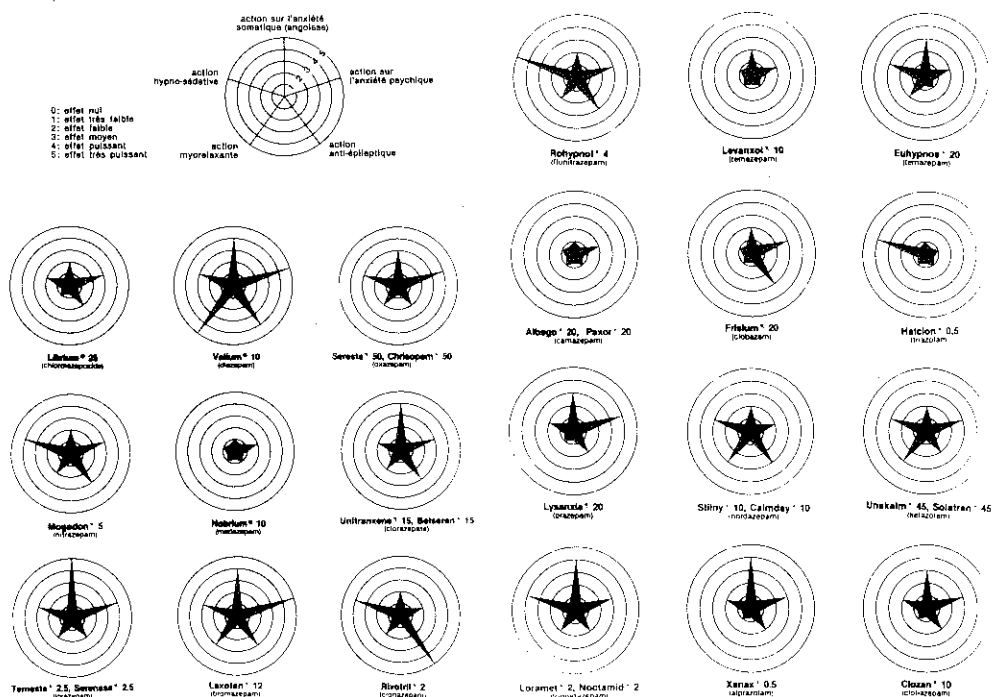


FIG. 2. Physiognomie clinique des benzodiazépines commercialisées en Belgique.

TABLEAU V. Index anxiolytique(\*) des benzodiazépines commercialisées en Belgique.

prazépam 20 mg (Lyanxia®)	2,32
alprazolam 0,5 mg (Xanax®)	2,26
clonazépam 10 mg (Clozan®)	2,07
clobazam 20 mg (Frisium®)	2,00
témazépam 10 mg (Levanxol®)	1,89
lorazépam 2,5 mg (Temesta®, Serenase®, Loridem®)	1,69
bromazépam 12 mg (Lexotan®, Bromidem®)	1,59
clorazépate 15 mg (Uni-Tranxene®, Tranxene®, Belseren®)	1,50
oxazépam 50 mg (Seresta®, Chrisopam®)	1,34
chlordiazépoxyde 25 mg (Librium®)	1,29
médazépam 10 mg (Nobrium®)	1,29
camazépam 20 mg (Albedo®, Paxor®)	1,25
diazépam 10 mg (Valium®)	1,10
témazépam 20 mg (Euhypnos®)	1,08
lormétazépam 2 mg (Loramet®, Noctamid®)	1,05
kétazolam 45 mg (Unakalm®, Solatran®)	0,93
nordazépam 10 mg (Stilny®, Calmday®)	0,86
nitrazépam 5 mg (Mogadon®)	0,86
clonazépam 2 mg (Rivotril®)	0,75
flunitrazépam 4 mg (Rohypnol®)	0,75
triazolam 0,5 mg (Halcion®)	0,56

(\*) Notes brutes antianxiété + antiangoisse / Notes brutes sédatrice + myorelaxante.

Les « étoiles » des benzodiazépines, tout comme leur index anxiolytique, poursuivent essentiellement un but pratique : favoriser une personnalisation de la prescription en fonction de la symptomatologie du patient et servir de base de discussion avec d'autres cliniciens.

#### F. Mécanisme d'action

##### 1. Les récepteurs spécifiques

La compréhension du mécanisme d'action des benzodiazépines a fait un bond prodigieux

en 1977 par la mise en évidence par deux équipes indépendantes de la présence de récepteurs spécifiques de ces molécules dans le système nerveux central (Squires et Braestrup, 1977; Möhler et Okada, 1977). Ces récepteurs ont une distribution particulière dans le système nerveux central : leur densité est maximale dans le cortex (particulièrement au niveau frontal), le système limbique et le cervelet. Il était d'ailleurs connu depuis les interventions stéréotaxiques dans le traitement des troubles anxieux rebelles que le cortex frontal et le système limbique avaient une importance privilégiée dans la genèse de la pathologie anxieuse.

En fait, l'argument le plus important en faveur du rôle physiologique de ces récepteurs centraux est l'excellente corrélation qui existe entre l'affinité des diverses molécules pour ces récepteurs (mesurée par la dose nécessaire pour déplacer une benzodiazépine marquée, souvent le flunitrazépan ou le diazépam), la puissance de ces molécules dans les tests pharmacologiques chez l'animal et leur posologie moyenne en clinique humaine.

## 2. Le GABA

L'activité clinique des benzodiazépines paraît liée à une potentialisation de la transmission GABAergique. Le GABA ou acide gamma-aminobutyrique est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu dans le système nerveux central. La fixation du GABA à ses récepteurs provoque l'ouverture d'un pore (un ionophore) dans la membrane du neurone permettant le passage d'ions chlore du milieu extracellulaire vers l'intérieur de la cellule (fig. 3). Cette entrée d'ions chlore dépolairise la cellule et la rend donc moins excitable. Les récepteurs aux benzodiazépines sont couplés aux récepteurs au GABA et la fixation des benzodiazépines à leurs récepteurs augmente l'action biochimique du GABA. Secondairement, les neurones GABAergiques inhibent la libération de la plupart des autres neurotransmetteurs et particulièrement de la sérotonine.

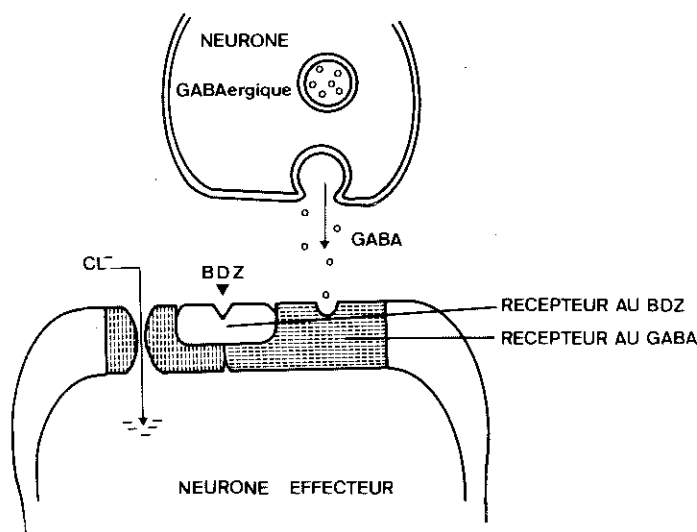


FIG. 3. Schéma du mécanisme d'action des benzodiazépines : la fixation du GABA à ses récepteurs provoque l'ouverture d'un ionophore chlore qui dépolairise la cellule; les benzodiazépines en se fixant à leurs récepteurs potentialisent cette action inhibitrice du GABA.

## 3. Les ligands endogènes

L'existence de récepteurs spécifiques à des molécules purement synthétiques a conduit à rechercher l'existence d'une substance endogène qui exercerait une action anxiolytique (ou anxiogénique) physiologique. Plusieurs molécules ont été isolées et purifiées mais leur affinité pour les récepteurs aux benzodiazépines est trop minime pour qu'elles puissent jouer un rôle physiologique. Citons notamment le *thromboxane A<sub>2</sub>*, le *nicotinamide* (vitamine B<sub>3</sub> ou PP) et certaines purines comme l'*inosine* et l'*hypoxanthine*. Plus récemment, le *bêta-CEE* (l'acide bêta-carboline-3-carboxylique sous forme d'esther éthylique) a été isolé à partir de 1.800 litres d'urine humaine. Ce composé possède une affinité pour les récepteurs comparable à celle des benzodiazépines les plus puissantes (Braestrup et Nielsen, 1980). Cependant, la

présence de cette substance n'a pu être confirmée au niveau cérébral et elle ne représente en fait qu'un artéfact lié au procédé d'extraction chimique. Cependant, ce composé est particulièrement intéressant dans la mesure où, tout en se fixant aux récepteurs des benzodiazépines, il présente une action physiologique tout à fait opposée : le bêta-CEE est épileptogène et augmente l'anxiété (Insel et coll., 1984). Des quantités minimales de cette substance injectée à l'être humain provoque une symptomatologie anxieuse tout à fait comparable à celle des troubles anxieux rencontrés en clinique. De plus, cette symptomatologie peut être immédiatement supprimée par l'injection d'une benzodiazépine ou d'un antagoniste des benzodiazépines comme le flumazénil.

Au total, les recherches sur un éventuel ligand endogène se sont donc jusqu'à présent révélées décevantes et la plupart des chercheurs pensent actuellement qu'il n'existerait pas de substance anxiolytique (ou anxiogène) endogène.

#### 4. Les antagonistes

La mise en évidence des récepteurs aux benzodiazépines a permis de découvrir des molécules de familles chimiques différentes possédant la même action au niveau des récepteurs. Elle a également permis de découvrir des substances se fixant aux mêmes récepteurs mais possédant une activité totalement opposée (anxiogène) comme le bêta-CEE ou ses dérivés (les agonistes inverses). Enfin, elle a permis le développement de molécules qui se fixent sur les récepteurs sans présenter d'action clinique mais en supprimant l'action des benzodiazépines (les antagonistes) (tableau VI).

TABLEAU VI. Substances actives au niveau des récepteurs aux benzodiazépines.

Agonistes (anxiolytiques)
diazépam (Valium®) et dérivés
zopiclone et dérivés
Antagonistes (sans action propre)
flumazénil
Agonistes inverses (anxiogènes)
bêta-CEE et dérivés

Le flumazénil constitue le prototype de ces composés. Il ne possède aucune action pharmacologique propre; par contre, il prévient ou supprime spécifiquement l'action des benzodiazépines, tant chez l'animal que chez l'homme (Darragh et coll., 1981). Cette molécule, qui sera prochainement commercialisée, trouve un intérêt particulier dans les services d'urgence où, injectée par voie intraveineuse, elle permet de «réveiller» immédiatement les patients intoxiqués par des benzodiazépines et donc de faire le diagnostic différentiel avec les autres comas.

#### Les autres traitements pharmacologiques de l'anxiété

En dehors des benzodiazépines, un autre groupe de molécules possède un intérêt évident dans le traitement de certains troubles anxieux : les *bêta-bloquants*. Les bêta-bloquants, dont le prototype est le propranolol (Inderal®) ont certains avantages :

1. une absence complète d'effet sédatif;
2. une absence de risque de pharmacodépendance, encore que les effets généraux du sevrage brutal de hautes doses de bêta-bloquants soient loin d'être négligeables;
3. une efficacité anxiolytique marquée sur les symptômes somatiques de l'anxiété, particulièrement les palpitations, les tremblements, les céphalées, les troubles digestifs...

En comparaison aux benzodiazépines, les bêta-bloquants possèdent cependant certains désavantages :

1. ils sont rapidement létaux en ingestion aiguë dans un but suicidaire;



2. leur efficacité sur les symptômes psychiques de l'anxiété est réelle mais inférieure à celle des benzodiazépines;

3. les bêta-bloquants possèdent des contre-indications (troubles asthmatiformes, troubles de conduction intracardiaque, diabète...) et des effets indésirables (hypotension, extrémités froides, troubles digestifs, impuissance...) bien connus.

Globalement, les bêta-bloquants sont indiqués essentiellement lorsque la symptomatologie anxieuse est surtout somatique et lorsque tout effet sédatif doit être exclu. Dans cet ordre d'idées, les bêta-bloquants possèdent une indication spécifique : la prévention des états de «trac», liés notamment au fait de parler en public, de se présenter à un examen ou d'assurer une prestation artistique. Par exemple, 20 mg de propranolol (Inderal®), pris deux heures avant l'événement anxiogène, procureront un état de confort particulièrement propice à une bonne performance sans altération du niveau de vigilance.

En dehors des benzodiazépines et des bêta-bloquants qui possèdent des indications générales, d'autres classes chimiques ou thérapeutiques possèdent des *indications spécifiques* dans certaines formes de troubles anxieux :

1. les *antidépresseurs «sédatifs»* sont un traitement de choix des états anxio-dépressifs. De plus, les troubles anxieux avec crises d'angoisse (les troubles paniques) et les troubles phobiques sont de bonnes indications pour les antidépresseurs tricycliques ou IMAO. Ce type de traitement doit cependant rester dans les mains du spécialiste;

2. les *neuroleptiques «sédatifs»* sont indiqués dans l'angoisse psychotique, particulièrement chez les schizophrènes;

3. les *antihistaminiques* (comme l'hydroxyzine ou Atarax®) sont à conseiller dans l'anxiété associée à l'allergie ou au prurit.

Par contre, certains agents doivent être exclus du traitement habituel des troubles anxieux :

1. les *barbituriques* ont une efficacité limitée au prix d'une sédation importante. De plus, leur toxicité aiguë élevée, le risque de pharmacodépendance important et les perturbations du métabolisme qu'ils provoquent par induction enzymatique, rendent leur prescription injustifiable dans les troubles anxieux. Il faut savoir que de nombreux anxiolytiques d'allure banale, dont certains étaient d'ailleurs en vente libre jusqu'en décembre 1987, sont en fait des associations contenant des barbituriques (Bellergal®, Dystonal®, Meprolette®, Nardyl®, Natisedine®, Neurobel®, Neurocalcium®, Nevrovitamine Fort®, Nirvan®, Optisedine®, Quietyl®, Reposo®, Sanolepsi®, Sanobamat®, Sedorina®, Sedotal®, Somenal®);

2. les *neuroleptiques incisifs* (halopéridol ou Haldol®; flupentixol ou Fluanxol®; pimozide ou Orap®...) ont une efficacité anxiolytique discutable. De plus, le risque d'induire des effets extrapyramidaux irréversibles (les dyskinesies tardives) lors d'un traitement prolongé rend ce traitement injustifiable;

3. le *méprobamate*, ancêtre des benzodiazépines, présente une action anxiolytique inférieure pour des effets sédatifs plus marqués et une toxicité plus importante. Il était malheureusement en vente libre jusqu'en décembre 1987, ce qui expliquait son succès commercial.

#### Choix du traitement pharmacologique en fonction du diagnostic

L'*anxiété primaire* comprend six affections individualisées (Association américaine de Psychiatrie, 1983).

Dans l'*anxiété généralisée*, les benzodiazépines constituent le traitement de choix. Les bêta-bloquants peuvent également être utiles, seuls ou en association. Les différentes techniques de relaxation trouvent ici une indication préférentielle.

Dans l'*anxiété avec crises d'angoisse* (les troubles paniques), les benzodiazépines ont une efficacité inférieure, à moins d'être utilisées à doses beaucoup plus élevées. Les bêta-bloquants sont également d'une efficacité limitée. Le traitement le plus efficace est constitué par des antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine (Tofranil®) à doses élevées (150 à 200 mg) ou par des IMAO (Ansseau, 1983). Cette approche doit cependant rester réservée aux spécialistes car ces médicaments sont difficiles à manipuler, particulièrement chez des sujets anxieux. L'approche comportementale est ici souvent utile.

Dans les *phobies*, benzodiazépines et bêta-bloquants sont d'un intérêt limité. Des antidépresseurs tricycliques ou IMAO peuvent être efficaces mais des techniques comportementales spécifiques constituent l'approche de choix.

Dans les *obsessions/compulsions*, les antidépresseurs tricycliques (clomipramine ou Anafranil®) peuvent avoir une efficacité modeste; les benzodiazépines n'ont guère d'intérêt.

Dans l'*anxiété posttraumatique*, les benzodiazépines constituent le traitement de choix.

Dans le *trouble de l'adaptation avec humeur anxieuse*, la prise temporaire de benzodiazépine peut s'avérer utile.

L'*anxiété secondaire* se rapporte à la symptomatologie anxieuse présente dans d'autres affections.

Dans l'anxiété liée à la *dépression*, les antidépresseurs «sédatifs» tels que l'amitriptyline (Redomex®, Triptyzol®) ou la doxépine (Sinequan®, Quitaxon®) constituent le traitement de premier choix. Les benzodiazépines peuvent parfois être associées en début de traitement.

Pour l'anxiété présente dans la *schizophrénie*, les neuroleptiques «sédatifs» (comme la lévomépromazine ou Nozinan®) sont les médicaments indiqués.

Dans l'*alcoolisme et les toxicomanies*, les benzodiazépines peuvent être utiles pour traiter la symptomatologie anxieuse liée au sevrage.

Dans l'anxiété liée à des *troubles de la personnalité* (hypocondrie, hystérie, personnalité pathologique), aucun traitement psychotrope n'a fait la preuve d'une efficacité anxiolytique spécifique.

L'anxiété présente au cours des *affections somatiques* peut justifier la prescription de benzodiazépines. Le traitement spécifique de l'affection est cependant primordial.

## Perspectives

L'avenir du traitement pharmacologique des troubles anxieux s'oriente dans plusieurs directions.

1) *La commercialisation de nouvelles benzodiazépines classiques*. Il faut bien reconnaître que tous les besoins cliniques sont largement couverts par les produits existants et que ces nouvelles molécules n'apportent strictement rien de neuf.

2) *Des molécules n'appartenant pas à la famille des benzodiazépines mais agissant sur les mêmes récepteurs*. Malgré une structure chimique tout à fait différente, des molécules comme la zopiclone (développée comme hypnotique), la suriclone et la suproclone (développées comme anxiolytique) se fixent sur les mêmes récepteurs avec une affinité comparable à celle du diazépam (Valium®). Ces molécules paraissent posséder une action clinique très similaire aux benzodiazépines et n'offriraient guère d'avantage.

3) *Les agonistes partiels des benzodiazépines*. Des molécules comme le prémazépam, la pipéqualinè (von Frenckell et coll., 1986, 1987), le Ro 16-6028, le Ro 17-1812 et le Ro 23-0364 se comportent comme les benzodiazépines dans les tests prédictifs de l'activité anxiolytique; par contre, elles ont une activité opposée aux benzodiazépines (comme le bêta-CEE) dans certains tests prédictifs de l'activité sédatrice. Les premières études chez le volontaire semblent confirmer leur absence d'effet sédatif. Leur intérêt clinique doit cependant encore être démontré.

4) *Des anxiolytiques non benzodiazépiniques et n'agissant pas sur les récepteurs des benzodiazépines*. La buspirone (Buspar®) a un mécanisme d'action encore mal défini : elle possède des propriétés agonistes dopaminergiques et inhibitrices sérotoninergiques. La ritan-sérine est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques. Ces deux produits ont été développés comme anxiolytiques. Leur action clinique paraît cependant inférieure à celle des benzodiazépines. Par contre, ces substances pourraient avoir l'avantage d'être dépourvues de potentiel toxicomanogène.

## Conclusions et principes de traitement

Avant tout traitement, il faut se poser la question de l'utilité de l'anxiété dans l'équilibre psychique du patient. En effet, l'anxiété est un affect normal et adaptatif : elle oblige l'individu à modifier son comportement ou son environnement et constitue donc un facteur de progrès potentiel. Il importe d'évaluer la signification de l'anxiété dans l'histoire du patient

et ses répercussions familiales, professionnelles, sociales et médicales. Ce n'est que lorsque, par son intensité ou sa durée, l'anxiété devient inhibitrice (empêche tout comportement productif) ou engendre un degré de souffrance incompatible avec une vie normale qu'elle nécessite d'être traitée.

Le traitement de l'anxiété peut s'articuler sur deux axes : psychothérapique et médicamenteux. La première règle est la réassurance et une bonne relation médecin-malade permettra au patient de se sentir « compris » et pris au sérieux. Il faut expliquer au patient que l'examen clinique et les examens complémentaires éventuels ne mettent pas en évidence de maladie organique. Cependant, il est important de ne pas dire au patient « qu'il n'a rien » car il risque de se sentir alors incompris dans la mesure où il souffre *vraiment*. Au contraire, il faut prendre le temps de lui expliquer que ses manifestations pathologiques proviennent d'un état de nervosité, de « stress » anormal et que vous allez pouvoir l'aider à améliorer la situation.

Il faut évaluer avec le patient d'une part tout ce qui dans sa vie actuelle a une influence négative sur son état (augmente son anxiété) et essayer de le supprimer ou de mieux le contrôler; d'autre part, tout ce qui a une influence positive (procure de la détente) et proposer au patient de favoriser ou d'augmenter ce type de situations ou d'activités. L'exercice physique a en général une influence bénéfique. Signalons aussi l'intérêt des techniques de relaxation, dont le yoga constitue une forme particulièrement répandue. Dans la majorité des cas, il est préférable de ne pas prescrire d'anxiolytique dès la première consultation mais de revoir le patient la semaine suivante afin d'évaluer si la réassurance et les quelques conseils hygiéno-diététiques ont permis une amélioration suffisante.

Si ce n'est pas le cas, un traitement médicamenteux peut être instauré mais en respectant quelques principes essentiels : utiliser les substances les plus « douces », à posologie minimale et durant la période la plus courte. Avant toute prescription, il faut bien expliquer au patient que le médicament peut lui procurer une aide symptomatique très *temporaire* qui doit lui permettre de mieux s'adapter à son environnement et que ce traitement sera diminué et interrompu dès que l'évolution sera favorable.

D'autre part, l'anxiété est éminemment fluctuante selon les moments, selon les jours, selon l'environnement et les stress. C'est pourquoi, plutôt que de demander au patient d'absorber systématiquement un traitement anxiolytique trois fois par jour, il est souvent possible de lui conseiller d'adapter sa prise médicamenteuse à son état actuel et aux circonstances, tout en insistant sur le fait de n'utiliser les médications qu'en cas de nécessité et en prévoyant une limite journalière à ne pas franchir. De toute façon, il importe de réévaluer à chaque consultation la nécessité de la prescription avant de la renouveler automatiquement. Dans la majorité des cas, la prise d'anxiolytiques répond à un besoin passager et peut être progressivement diminuée puis arrêtée dès que la situation le permet. Le respect de ce principe essentiel pourra peut-être permettre au citoyen belge de perdre à bref délai sa première place parmi les consommateurs de sédatifs.

## Bibliographie

1. ASSOCIATION AMÉRICAINE DE PSYCHIATRIE. — *DSM-III : Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*, traduit par P. Pichot et J. D. Guelfi. Masson, Paris, »1983.
2. ANSSEAU, M. — Les troubles anxieux : diagnostic et traitement. *Méd. et Hyg. (Genève)*, 1986, 44, 2090-2094.
3. ANSSEAU, M. — Nouvelles perspectives dans le diagnostic et le traitement de la pathologie anxieuse. *Feuill. psychiat. Liège*, 1983, 16, 52-57.
4. ANSSEAU, M. — Benzodiazépines et sommeil. *Acta psychiat. belg.*, 1985, 85, 522-532.
5. ANSSEAU, M., BALDEWIJNS, M.-Cl. — Les tranquillisants : remèdes ou illusions? Ville de Liège, 1986.
6. ANSSEAU, M., DIRICQ St. — Les benzodiazépines. *Upjohn med. Monographs*, 1979, 1, 1-38.
7. ANSSEAU, M., FRANCK, G. — Tranquillisants et dépendance. *Nouv. Sci. Technol.*, 1987, 5, 25-29.
8. ANSSEAU, M., DOUMONT, A., CERFONTAINE, J. L., MANTANUS, H., ROUSSEAU, J. C., TIMSIT-BERTHIER, M. — Self-reports of anxiety level and EEG changes after a single dose of benzodiazepines. Double-blind comparison of two forms of oxazepam. *Neuropsychobiology*, 1984a, 12, 255-259.
9. ANSSEAU, M., DOUMONT, A., VON FRENCKELL, R., COLLARD, J. — A long-acting benzodiazepine is more effective in divided doses. *New Engl. J. Med.*, 1984b, 310, 526.
10. ANSSEAU, M., DOUMONT, A., VON FRENCKELL, R., COLLARD, J. — Duration of benzodiazepine clinical activity : Lack of direct relationship with plasma half-life. A comparison of single vs divided dosage schedules of prazepam. *Psychopharmacology*, 1984c, 84, 293-298.

11. ANSSEAU, M., DOUMONT, A., THIRY, D., VON FRENCKELL, R., COLLARD, J. — Initial study of methylclonazepam in generalized anxiety disorder. Evidence for greater power in the cross-over design. *Psychopharmacology*, 1985, 87, 130-135.
12. BALTER, M. B., MANHEIMER, D. I., MELLINGER, G. D., UHLENHUTH, E. H. — A cross-national comparison of anti-anxiety/sedative drug use. *Curr. med. Res. Opin.*, 1984, 8 (Suppl. 4), 5-20.
13. BELLANTUONO, C., REGGI, V., TOGNONI, G., GARATTINI, S. — Benzodiazepines : clinical pharmacology and therapeutical use. *Drugs*, 1980, 19, 195-219.
14. BOBON, D. P. — Les facteurs de dépendance aux benzodiazépines. *Rev. méd. Liège*, 1988, sous presse.
15. BOBON, J., COLLARD, J., PINCHARD, A. — *Comparative physiognomy of the main known neuroleptics*. Clinique Psychiatrique Universitaire, Liège, 1966.
16. BRAESTRUP, C., NIELSEN, M. — Searching for endogenous benzodiazepine receptor ligands. *Trends pharmacol. Sci.*, 1980, 2, 424-427.
17. DARRAGH, A., LAMBE, R., SCULLY, M., BRICK, I. — Investigation in man of the efficacy of a benzodiazepine antagonist, Ro 15-1788. *Lancet*, 1981, II, 8-10.
18. GREENBLATT, D. J., ABERNETHY, D. R., MORSE, D. S., HARMATZ, J. S., SHADER, R. I. — Clinical importance of the interaction of diazepam and cimetidine. *New Engl. J. Med.*, 1984, 310, 1639-1643.
19. INSEL, T. R., NINAN, P. T., ALOI, J., JIMERSON, D. C., SKOLNICK, P., PAUL, S. M. — A benzodiazepine receptor-mediated model of anxiety. Studies in nonhuman primates and clinical implications. *Arch. gen. Psychiat.*, 1984, 41, 741-750.
20. MÖHLER, H., OKADA, T. — Benzodiazepine receptor : demonstration in the central nervous system. *Science*, 1977, 198, 849-851.
21. MÜLLER, B. — *Index psychotropic compounds*. Lundbeck, Amsterdam, 1984.
22. PETURSSON, H., LADER, M. H. — *Dependence on tranquilizers*. Oxford University Press, Oxford, 1984.
23. SQUIRES, R. F., BRAESTRUP, C. — Benzodiazepine receptors in rat brain. *Nature*, 1977, 266, 732-734.
24. VON FRENCKELL, R., ANSSEAU, M., BONNET, D. — Evaluation of the sedative properties of PK 8165 (pipequaline), a benzodiazepine partial agonist, in normal subjects. *Int. clin. Psychopharmacol.*, 1986, 1, 24-35.
25. VON FRENCKELL, R., SCHARRES, M., ANSSEAU, M., BONNET, D. — Etude des propriétés stimulantes de la pipequaline (PK-8165), un agoniste partiel des benzodiazépines, chez le volontaire sain. *Psychiat. Psychobiol.*, 1987, 2, 52-58.

\*  
\* \*

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr M. Ansseau, Unité de Psychiatrie de Liège, Centre Hospitalier Universitaire (B 35), 4000 Sart-Tilman, Liège.

## Les facteurs de dépendance aux benzodiazépines

D. BOBON<sup>(1)</sup>

### Résumé

*Cet article revoit brièvement les facteurs jouant un rôle dans l'induction et l'entretien d'une dépendance aux benzodiazépines, essentiellement au nombre de sept : une posologie élevée, une longue durée d'administration, une grande vitesse d'absorption, une forte fixation aux récepteurs centraux, une demi-vie d'élimination brève, une dépendance préalable aux barbituriques et/ou à l'alcool et une personnalité suggestible.*

La littérature sur les facteurs de dépendance aux benzodiazépines, détaillée dans un précédent article (Bobon, 1986), permet de ramener ces facteurs au nombre de sept (tableau I).

TABLEAU I. Principaux facteurs de dépendance aux benzodiazépines.

- |  |
|--|
| 1. Posologie élevée  |
| 2. Longue durée de traitement  |
| 3. Grande vitesse d'absorption par le SNC                                      |
| 4. Forte fixation aux récepteurs benzodiazépiniques                            |
| 5. Demi-vie d'élimination brève  |
| 6. Dépendance préalable aux barbituriques et/ou à l'alcool (tolérance croisée) |
| 7. Facteurs psychologiques (personnalité suggestible)                          |

(<sup>1</sup>) Chargé de Cours à l'Université de Liège, Service de Neuropsychiatrie (Pr. G. Franck).