

ND	DCI	LABO	PRESENTATION	CAT	DATE
CIBINE	cinnarizine	Bouchard/C.C.P.	caps à 50 mg x 40-100	C	01/02/1983
CYCLOBLASTINE	cyclofosfamide	Farnitalia	fl lyoph inject à 200 mg x 10	A	01/02/1983
ERCEFURYL	nifuroxazide	Synthelabo Benelux	90 ml susp or - 220 mg/5 ml	C	01/02/1983
NYSCONITRINE PERCUTANEE	nitroglycérine	Biothera Asperal	80 g pomm à 2%	B	01/02/1983
TAKUS 30	cérolétide	Farnitalia	fl lyoph inject à 30 mcg x 1 + solv	B	01/02/1983
TOLECTIN	tolimétine	Cilag-Chemie	caps à 400 mg x 20-50	B	01/02/1983

Article original

Comparaison de l'effet anxiolytique du prazepam** selon deux schémas d'administration

M. Ansseau*

INTRODUCTION

Les benzodiazépines représentent actuellement les médicaments de premier choix dans la pathologie anxieuse et dans l'insomnie. Leurs avantages sont évidents: une activité clinique démontrée supérieure au placebo dans un grand nombre d'études, et généralement supérieure aux anxiolytiques plus anciens tels les barbituriques ou le méprobamate (pour revue, voir Greenblatt and Shader, 1978a). Les benzodiazépines sont extrêmement peu toxiques, que ce soit en utilisation chronique sur les différents systèmes de l'organisme ou en ingestion aiguë dans un but suicidaire. Les contre-indications à leur emploi sont rares: myasthénie grave et décompensations respiratoires. Les benzodiazépines sont particulièrement bien tolérées. Leurs effets indésirables éventuels se limitent habituellement à une somnolence en début de traitement, surtout si les doses sont importantes, exceptionnellement à des phénomènes ataxiques (pour revue, voir Greenblatt and Shader, 1974). En usage chronique, des troubles mnésiques peuvent parfois être mis en évidence, surtout si la posologie utilisée est élevée (Roth et al., 1980). Exceptionnellement, des réactions paradoxales avec désinhibition ou agressivité peuvent survenir, mais semblent plus en relation avec la suppression du frein que constituait l'anxiété qu'avec un effet spécifique (Hall and Zissok, 1981).

L'étude du métabolisme et de la pharmacocinétique des benzodiazépines s'est particulièrement développée ces dernières années. Elle a permis de mettre en évidence des différences importantes entre les divers produits quant à leur vitesse d'absorption, leur vitesse d'élimination (définie par la demi-vie plasmatique ou délai nécessaire à l'élimination de la moitié de la concentration sanguine) ou la présence de métabolites actifs dont il faut tenir compte pour les effets cliniques de la substance.

* Neuropsychiatre à l'Université de Liège, Unité de Psychopharmacologie, Hôpital Universitaire de Bavière, B-4020 Liège (Belgique).
 ** Lysanxia^R (Laboratoires Substantia).

Sur le plan pharmacocinétique, les benzodiazépines ont pu ainsi être divisées en deux groupes: les benzodiazépines à durée d'action prolongée (dont la demi-vie plasmatique est supérieure à 10 heures) — par exemple, le chlordiazepoxide, le diazepam, le clorazepate et le medazepam — et les benzodiazépines à durée d'action courte — par exemple, l'oxazepam, le lorazepam, le temazepam ou le triazolam — (Committee on the Review of Medicines, 1980). Sur ces bases pharmacocinétiques, il est généralement recommandé d'utiliser les benzodiazépines à demi-vie brève dans le traitement de l'insomnie (afin de diminuer la sédation matinale possible) et de réserver les benzodiazépines à durée d'action prolongée au traitement chronique de l'anxiété, avec possibilité d'une administration unique quotidienne.

En fait, nous ne pensons pas qu'une seule prise par jour soit suffisante dans tous les cas où la pathologie anxieuse est importante. Pour nous, la pharmacocinétique plasmatique ne constitue qu'une approche grossière et éloignée du mécanisme d'action des benzodiazépines. Celles-ci agissent en se fixant à des récepteurs cérébraux spécifiques. C'est l'affinité et la durée de cette liaison qu'il serait nécessaire de mesurer pour des corrélations cliniques rigoureuses. Certaines études préliminaires semblent montrer que la liaison cérébrale est largement indépendante des taux plasmatiques (Haefely and Mohler, 1980).

Le *prazepam* fait partie des benzodiazépines à durée d'action prolongée. Sur le plan métabolique, il se comporte comme un précurseur du desmethyldiazepam. En effet, après administration orale, il subit un effet de «premier passage» au niveau hépatique avec déalkylation presque complète (Greenblatt and Shader, 1978b). Le desmethyldiazepam possède une demi-vie comprise entre 30 et 120 heures (Shader and Greenblatt, 1980). Le *prazepam* présente la particularité qu'après administration orale, l'apparition plasmatique de desmethyldiazepam est particulièrement lente, ce qui réduit les effets sédatifs et supprime l'«effet flash», parfois à la source de toxicomanies (Bliding, 1974; Greenblatt, 1981).

Les propriétés anxiolytiques du *prazepam* ont été particulièrement bien démontrées dans un grand nombre d'études: soit supérieure au placebo (Kingstone et al., 1966; Sugerman et al., 1971; Goldberg and Finnerty, 1977; Rickels et al., 1977; Warnecke, 1977; Weir, 1978), soit au moins égale aux benzodiazépines de référence (Dunlop and Weisberg, 1968; Shaffer et al., 1968; Kingstone et al., 1969; Barbizet, 1979). De nombreuses études ont souligné la bonne tolérance du produit et le niveau particulièrement réduit des effets sédatifs. Demange (1979) n'a pas noté de diminution des performances avec une dose de 20 mg de

prazepam par jour chez des volontaires soumis à des tâches complexes. Caussanel et Ribes (1979) n'ont pas trouvé de différence entre *prazepam* et placebo chez 7 élèves pilotes au cours d'un exercice sur simulateur de vol standardisé. Most et al. (1981) ont démontré l'intérêt de l'utilisation du produit chez des sportifs lors de compétitions car il permettrait de diminuer l'anxiété sans altérer les performances.

Certains effets de «rebond» lors de l'arrêt du traitement ont été décrits avec certaines benzodiazépines, particulièrement à action brève (Kales et al., 1979; Tyrer et al., 1981; Scharf and Jacoby, 1982). Les benzodiazépines à demi-vie prolongée, comme le *prazepam*, n'entraîneraient pas ce désagrément.

Le but de notre étude était triple:

- 1) vérifier l'activité anxiolytique du *prazepam* chez des patients hospitalisés présentant une pathologie anxieuse chronique et sévère;
- 2) comparer l'efficacité de deux schémas d'administration du *prazepam*: soit une dose unique vespérale, soit trois doses réparties au cours de la journée;
- 3) vérifier l'absence d'effet «rebond» lors de l'arrêt de la thérapeutique.

MATERIEL ET METHODE

1. SELECTION DES PATIENTS

L'étude a été entreprise chez 20 patients adultes, des deux sexes, hospitalisés à l'Unité de Psychopharmacologie de l'Hôpital Universitaire de Bavière, Liège. Les patients remplissaient les «Research Diagnostic Criteria» pour «*generalized anxiety disorder*» ou «*panic disorder*» (Spitzer et al., 1978).

La symptomatologie anxieuse devait durer depuis *minimum 1 an* et avoir nécessité depuis lors la prise continue d'anxiolytiques à dose élevée. Les patients devaient également avoir une note d'*au moins 25* à l'échelle d'anxiété de Hamilton (Hamilton, 1959) à l'issue d'une période de sevrage d'une semaine.

Etaient exclus: les alcooliques et autres toxicomanes, les patients présentant une maladie organique mise en évidence par l'examen clinique ou les tests biologiques, les patients hypersensibles aux benzodiazépines, les femmes enceintes ou susceptibles de l'être.

2. DESIGN DE L'ETUDE

Après une semaine de sevrage, les patients remplissant les critères d'inclusion ont été répartis aléatoirement en deux groupes de 10. Dans chaque groupe, les patients recevaient 40 mg/j de prazepam, mais selon deux schémas posologiques différents: dans le premier groupe: 10 mg matin, 10 mg midi et 20 mg le soir (groupe 'divided doses' ou DD); dans le second groupe: placebo matin, placebo midi et 40 mg le soir (groupe 'single dose' ou SD). Les comprimés étaient conditionnés pour chaque patient dans trois flacons numérotés destinés respectivement à la prise du matin, de midi et du soir. Tous les comprimés avaient un aspect identique et l'étude était réalisée en double insu. La dose restait fixe pendant trois semaines, suivie par une semaine de sevrage sous placebo de même aspect. Aucun traitement associé n'était permis pendant l'étude.

3. EVALUATION

Les patients ont été évalués à la fin de la période de sevrage, après une, deux et trois semaines de traitement, et après une semaine d'arrêt de la thérapeutique, par l'échelle d'anxiété de Hamilton et par l'Impression Clinique Globale (Bobon, 1977). L'évaluateur a également coté séparément deux symptômes de 0 à 4 suivant le même principe que pour l'échelle de Hamilton: aggravation vespérale et somnolence matinale. L'évaluation a toujours été réalisée dans la matinée à 10 H. ($\pm 1/2$ heure).

Aux mêmes jours, les patients ont pratiqué une auto-évaluation de l'anxiété sous forme d'une «ligne» (Visual Analogue Scale) de 100 mm où le patient devait se situer entre deux états opposés: «extrêmement détendu» et «extrêmement anxieux» (Bond and Lader, 1974). Cette auto-évaluation était faite deux fois au cours de la même journée: la première fois dans la matinée (ligne AM) à 10 H. ($\pm 1/2$ heure) et la seconde fois en fin d'après-midi (ligne PM) à 17 H. ($\pm 1/2$ heure). La note était quantifiée par la distance en mm à partir du pôle «extrêmement détendu».

4. ETUDE STATISTIQUE

L'étude statistique a été réalisée par l'analyse de variance pour mesures répétées. Cette analyse permet d'étudier l'effet thérapeutique au cours du temps pour les deux groupes (effet temps) et de tester si l'évolution dans un des deux groupes est significativement plus rapide que dans l'autre.

RESULTATS

1. HOMOGENEITE DES DEUX GROUPES

Tableau 1: Caractéristiques de l'échantillon: groupes à doses divisées (DD) et à dose unique (SD).

	GRUPE DD	GRUPE SD	
HOMMES	7	4	N.S.
FEMMES	3	6	N.S.
AGE	42.7	46.5	N.S.
POIDS	65.3	59.3	N.S.
HAMILTON-ANXIETE	32.9	31.4	N.S.

Il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes en ce qui concerne la répartition des sexes, l'âge, le poids et la gravité de l'état clinique appréciée par l'échelle d'anxiété de Hamilton (tab. 1).

2. EFFET THERAPEUTIQUE

a) effet anxiolytique global:

Statistiquement, l'efficacité anxiolytique du traitement par prazepam est hautement significative, qu'elle soit appréciée par le thérapeute par l'échelle de Hamilton ($p < 0.00001$) (fig. 1) ou l'Impression Clinique Globale ($p < 0.0001$) ou par le patient lui-même par le test de la ligne rempli le matin ($p < 0.0001$) ou l'après-midi ($p < 0.0001$) (fig. 2).

b) comparaison entre les deux schémas d'administration:

L'effet anxiolytique obtenu par l'administration de doses fractionnées est significativement meilleur que celui d'une dose unique aussi bien à l'échelle de Hamilton ($p < 0.0005$) (fig. 1) qu'au test de la ligne rempli le matin ($p < 0.01$) et l'après-midi ($p < 0.02$) (fig. 2).

La tolérance est également nettement meilleure lors de l'utilisation de doses fractionnées: la somnolence matinale est significativement plus importante lors de l'utilisation d'une dose unique ($p < 0.0001$).

Tableau 2: Moyennes des notes à la fin du sevrage (S_0), après 1, 2 et 3 semaines de traitement (S_1 , S_2 , S_3) et après 1 semaine d'arrêt de la thérapeutique (S_4) pour les groupes à doses divisées (DD) et à dose unique (SD). L'analyse statistique a testé l'évolution sous traitement (S_0 - S_3) pour l'ensemble des patients (évolution globale) et les différences entre les deux groupes (différence DD vs SD); elle a testé de la même manière l'évolution après une semaine d'arrêt de la thérapeutique par rapport au début du traitement (S_0 - S_4).

	S_0 - S_3					S_0 - S_4			
		S_0	S_1	S_2	S_3	S_4	EVOLUTION GLOBALE	DIFFERENCE DD vs SD	DIFFERENCE DD vs SD
HAMILTON-ANXIETE	DD	32.9	20.1	12.4	10.5	21.9	$p < 0.00001$	$p < 0.0005$	$p < 0.05$
	SD	31.4	22.2	17.1	16.1	25.3			
IMPRESSION CLINIQUE GLOBALE	DD	5.3	3.7	2.4	2.1	4.0	$p < 0.0001$	N.S.	N.S.
	SD	5.3	3.9	3.0	2.9	4.2			
SOMNOLENCE MATINALE	DD	0.0	0.2	0.2	0.3	0.0	$p < 0.0001$	$p < 0.0001$	N.S.
	SD	0.0	2.2	1.4	1.4	0.0			
AGGRAVATION VESPERALE	DD	0.2	0.3	0.1	0.0	0.0	N.S.	$p < 0.0001$	N.S.
	SD	0.0	1.8	1.9	1.8	0.1			
LIGNE AM	DD	94.1	61.0	28.8	27.4	78.3	$p < 0.0001$	$p < 0.01$	N.S.
	SD	92.9	57.0	41.3	45.7	76.5			
LIGNE PM	DD	92.6	64.5	33.0	30.3	78.3	$p < 0.0001$	$p < 0.0002$	N.S.
	SD	91.3	79.7	67.6	61.1	82.4			
DIFFERENCE LIGNE AM - LIGNE PM	DD	1.5	-3.5	-4.2	-2.9	0.0	$p < 0.0001$	$p < 0.005$	$p < 0.03$
	SD	1.6	-22.7	-26.3	-15.4	-5.9			

Fig. 1: Evolution des notes à l'échelle d'anxiété de Hamilton à la fin du sevrage (S_0), après 1, 2 et 3 semaines de traitement (S_1 , S_2 , S_3) et après une semaine d'arrêt de la thérapeutique (S_4) pour les groupes à doses divisées (DD) et à dose unique (SD). L'évolution globale est significative pour l'ensemble des deux groupes ($p < 0.00001$) mais l'évolution du groupe à doses divisées est significativement plus rapide ($p < 0.0005$).

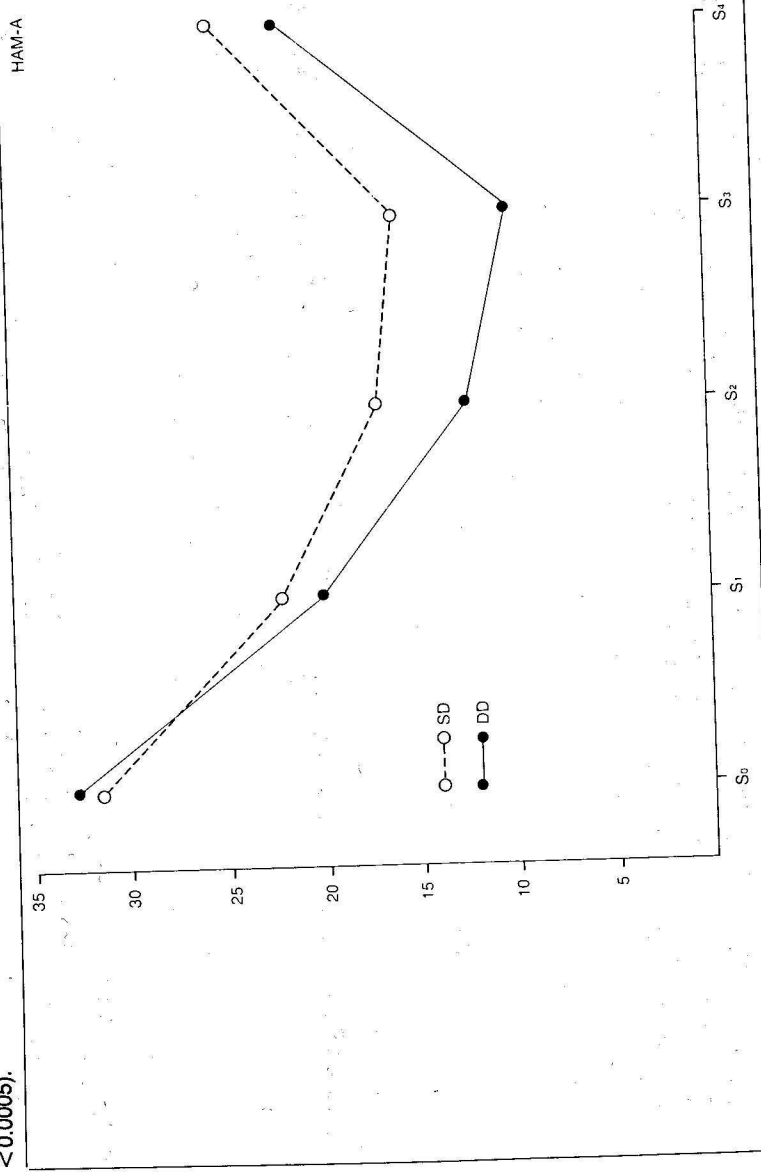
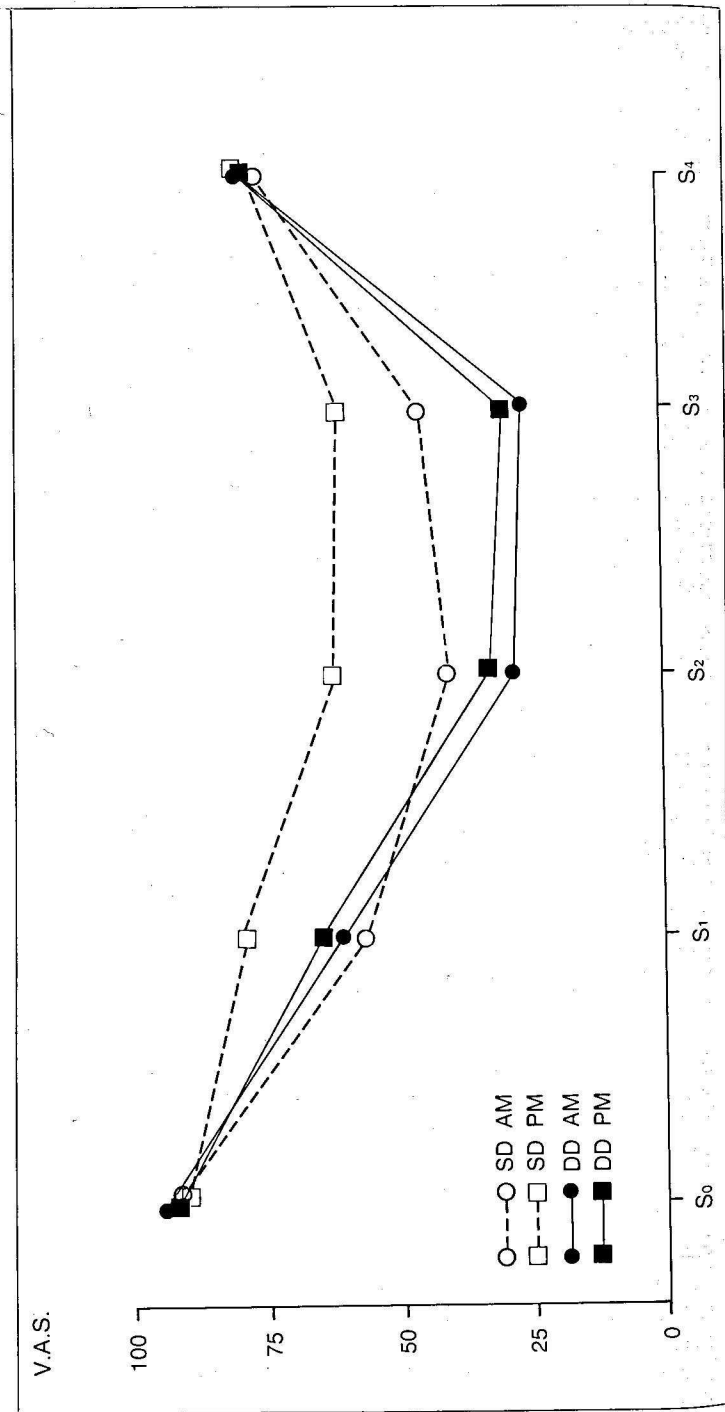


Fig. 2: Evolution des notes aux tests de la ligne (Visual Analogue Scales ou V.A.S.) remplis le matin (AM) et l'après-midi (PM) à la fin du sevrage (S₀), après 1, 2 et 3 semaines de traitement (S₁, S₂, S₃) et après une semaine d'arrêt de la thérapeutique (S₄) pour les groupes à doses divisées (DD) et à dose unique (SD). L'évolution globale est significative pour l'ensemble des deux groupes à la fois pour la ligne AM (p < 0.0001) et la ligne PM (p < 0.0001) mais l'évolution est significativement plus rapide dans le groupe à doses divisées à la fois pour la ligne AM (p < 0.01) et la ligne PM (p < 0.02).



La stabilité de l'effet anxiolytique au cours de la journée est également nettement meilleure lors de l'utilisation de doses fractionnées, que ce soit au niveau de l'appréciation globale de l'aggravation vespérale par l'investigateur (p < 0.0001) ou en étudiant la différence entre les auto-évaluations du patient par les tests de la ligne remplis matin et après-midi (p < 0.005).

c) effet rebond:

Nous n'avons pas noté d'effet de rebond après une semaine d'arrêt de la thérapeutique. En effet, l'amélioration par rapport au début de l'étude reste significative tant à l'échelle de Hamilton (p < 0.0001) (fig. 1) qu'à l'Impression Clinique Globale (p < 0.0001) et aux tests de la ligne remplis le matin (p < 0.0002) ou l'après-midi (p < 0.002) (fig. 2).

DISCUSSION ET CONCLUSION

Les résultats de cette étude permettent de tirer trois conclusions.

1. L'efficacité anxiolytique du prazepam à la dose de 40 mg/j est manifeste chez des patients anxieux chroniques et sévères hospitalisés.
2. Chez des anxieux graves, des doses fractionnées au cours de la journée donnent des résultats meilleurs et plus stables au cours du nyctémère qu'une dose unique le soir. En outre, la somnolence matinale est nettement réduite avec plusieurs prises quotidiennes.
3. L'arrêt du traitement par prazepam n'entraîne pas d'effet «rebond». En effet, la pathologie anxieuse ne s'aggrave pas par rapport à l'état antérieur au début du traitement; bien au contraire, une certaine amélioration persiste.

REMERCIEMENTS

A Mr. R. von Frenckell qui a réalisé l'analyse statistique; au Dr. J. Collard qui a relu notre manuscrit; au Dr. J.L. Boulanger, à Mr. L. Eggermont et à Mr. C. Charles (Laboratoires Substantia, Bruxelles) qui nous ont fourni le matériel nécessaire à l'étude; à Mme CH. Gayetot pour son aide technique.

BIBLIOGRAPHIE

- Barbizet J. Etude comparative prazepam - diazepam en milieu psychiatrique. *Psychol. Méd. (Paris)*, **11**, 1525-1532 (1979).
- Bliding A. Effects of different rates of absorption of two benzodiazepines on subjective and objective parameters. Significance for clinical use and risk of abuse. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, **7**, 201-211 (1974).
- Bobon D.P. La codification de l'impression clinique globale. *Feuil. Psychiat. Liège*, **10**, 339-341 (1977).
- Bond A. and Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Brit. J. Med. Psychol.*, **47**, 211-218 (1974).
- Caussanel P. et Ribes M.Y. Etude du prazepam sur simulateur de vol. *Psychol. Méd. (Paris)*, **11**, 1719-1724 (1979).
- Committee on the Review of Medicines. Systematic review of the benzodiazepines. *Brit. Med. J.*, **280**, 910-912 (1980).
- Demange J. Etude des effets du prazepam sur la vigilance et les performances humaines. *Rev. Int. Serv. Santé Armées*, **52**, 567-571 (1979).
- Dunlop E. and Weisberg J. Double-blind study of prazepam in the treatment of anxiety. *Psychosomatics*, **9**, 75-78 (1968).
- Goldberg H.L. and Finnerty R.J. A double-blind study of prazepam versus placebo in single daily doses in the treatment of anxiety. *Compreh. Psychiat.*, **18**, 147-155 (1977).
- Greenblatt D.J. Etat actuel de l'approche clinique des benzodiazépines. Evolution thérapeutique. *J. Psychiat. Biol. Thérap.*, **1**, 44-46 (1981).
- Greenblatt D.J. and Shader R.I. Benzodiazepines in clinical practice. *New York, Raven Press*, 1974.
- Greenblatt D.J. and Shader R.I. Pharmacotherapy of anxiety with benzodiazepines and β -adrenergic blockers, in M.A. Lipton, A. DiMascio and K.F. Killam (Eds) *Psychopharmacology: A generation of progress*. *New York, Raven Press*, 1978a, pp. 1381-1390.
- Greenblatt D.J. and Shader R.I. Prazepam

- and lorazepam, two new benzodiazepines. *New Engl. J. Med.*, **299**, 1342-1344 (1978b).
- Haefely W. and Mohler H. Mechanism of action of the benzodiazepines. *Roche Research Report*, 1980.
- Hall R.C.W. and Zissok S. Paradoxical reactions to benzodiazepines. *Brit. J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 99S-104S (1981).
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by ratings. *Brit. J. Med. Psychol.*, **32**, 50-55 (1959).
- Kales A., Scharf M.B., Kales J.D. and Soldatos C.R. Rebound Insomnia. A potential hazard following withdrawal of certain benzodiazepines. *JAMA*, **241**, 1692-1695 (1979).
- Kingstone E., Villeneuve A. and Kossatz I. Prazepam in the treatment of anxiety and tension: a clinical study of a new benzodiazepine derivative. *Curr. Ther. Res.*, **8**, 159-163 (1966).
- Kingstone E., Villeneuve A. and Kossatz I. Double-blind evaluation of prazepam, chlordiazepoxide and placebo in non-psychotics with anxiety and tension; some methodological considerations. *Curr. Ther. Res.*, **11**, 106-114 (1969).
- Most Ph., Le Faou M., Dreyfus P. et Goubault Cl. Anxiété précompétitive des athlètes. Essais de traitement par un anxiolytique pur, le Lysanxia. *Sport Méd.*, **10** (1981).
- Rickels K., Sablosky L., Silverman H., Case W.G., Rial W., Mirman M. and Gottlieb S. Prazepam in anxiety: a controlled clinical trial. *Compreh. Psychiat.*, **18**, 239-249 (1977).
- Roth T., Hartse K.M., Saab P.G., Piccione P.M. and Kramer M. The effects of flurazepam, lorazepam and triazolam on sleep and memory. *Psychopharmacology*, **70**, 231-237 (1980).
- Scharf M.B. and Jacoby J.A. Lorazepam-Efficacy, side effects and rebound phenomena. *Clin. Pharmacol. Ther.*, **31**, 175-179 (1982).
- Shader R.I. and Greenblatt D.J. Benzodiazepines: some aspects of their

- clinical pharmacology, in *Ciba Foundation Symposium 74 (Ed) Drug Concentrations in Neuropsychiatry*. Amsterdam, *Excerpta Medica*, 1980, pp. 141-155.
- Shaffer J.W., Yeganeh M.L., Foxwell N.H. and Kurland A.A. A comparison of the effects of prazepam, chlordiazepoxide and placebo in the short-term treatment of convalescing alcoholics. *J. Clin. Pharmacol.*, **6**, 392-399 (1968).
- Spitzer R., Endicott J. and Robins E. Research Diagnostic Criteria. *Arch. Gen. Psychiat.*, **34**, 773-782 (1978).
- Sugerman A.A., Mikszal M.W. and Freymuth H.W. Comparison of prazepam and placebo in the treatment of

convalescing narcotic addicts. *J. Clin. Pharmacol.*, **11**, 383-387 (1971).

Tyrer P., Rutherford D. and Huggett T. Benzodiazepine withdrawal symptoms and propranolol. *Lancet*, **1**, 520-522 (1981).

Warnecke G. Demetrin versus placebo: Über die Wirkung von prazepam bei psychosomatischen und vegetativ funktionellen Beschwerdebildern in der gynäkologischen Sprechstunde. *Therapiewoche*, **27**, 8407-8417 (1977).

Weir J.H. Prazepam in the treatment of anxiety: a placebo-controlled multicenter evaluation. *J. Clin. Psychiat.*, **39**, 841-847 (1978).