

Les troubles anxieux: diagnostic et traitement

par M. Anseau (Liège)

Le diagnostic des troubles anxieux est difficile et impose plusieurs étapes successives afin: 1) d'éliminer une cause médicamenteuse ou toxique; 2) d'exclure une pathologie organique; 3) d'insérer les manifestations dans l'histoire du patient et 4) d'exclure une pathologie dépressive ou psychotique sous-jacente. La démarche thérapeutique doit être prudente et essayer d'abord des moyens non médicamenteux. Lorsqu'un traitement pharmacologique est nécessaire, les benzodiazépines constituent les médicaments de premier choix et nous proposons une représentation «en étoile» permettant d'apprécier leur profil clinique individuel. Il importe de réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement médicamenteux entrepris et de le diminuer puis de l'arrêter dès que la situation le permet afin de limiter le risque de dépendance psychique, trop souvent sous-évalué.

Introduction

Le patient qui consulte pour des troubles anxieux pose au médecin un problème de diagnostic difficile. En effet, le patient ne consulte quasi jamais directement pour son «anxiété» mais pour une symptomatologie somatique aussi polymorphe qu'aspécifique. Les plaintes les plus fréquentes concernent le système cardiovasculaire (palpitations, précordialgies, lipothymies), le système digestif (nausées, gastralgies, diarrhée), le système respiratoire (dyspnée, polypnée) et le système nerveux (vertiges, céphalées, paresthésies). Ces symptômes somatiques sont associés à un vécu psychique anxieux: le patient se sent nerveux, tracassé, irritable, il fait des montagnes de tout, rumine et a des troubles du sommeil, particulièrement à l'endormissement.

Les étapes diagnostiques

En fait, la première étape diagnostique consiste à exclure une cause médicamenteuse ou toxique: abus de boissons contenant de la caféine, sevrage de boissons alcoolisées ou de sédatifs, prise de psychostimulants ou d'anorexigènes.

La deuxième étape consiste à éliminer une pathologie organique. Pour cela, il est important de pratiquer un examen clinique soigneux et si nécessaire certains examens complémentaires (biologie sanguine, électrocardiogramme, gastroscopie). En effet, certaines affections médicales peuvent être difficiles à différencier d'une symptomatologie anxieuse: l'angor, les troubles du rythme cardiaque et l'hyperthyroïdie notamment.

La troisième étape consiste à insérer ces manifestations anxieuses dans l'histoire du patient: a-t-il déjà présenté les mêmes troubles dans le passé, dans quelles circonstances et avec quelle évolution? D'autre part, il faut replacer la symptomatologie dans le cadre de l'environnement actuel du patient: sa situation familiale, conjugale ou professionnelle s'est-elle modifiée ou va-t-elle se modifier prochainement? Est-ce que le patient se trouve aux prises avec des stress particuliè-

rement intenses? Comment voit-il son avenir? Enfin, la personnalité du patient est également à investiguer: il existe de véritables «personnalités anxieuses» qui se caractérisent depuis toujours par l'intensité exagérée des réactions aux stress.

A ce stade, l'étape suivante consiste à exclure une pathologie dépressive ou psychotique sous-jacente. Dépression et anxiété sont souvent associées mais l'intensité respective des deux symptomatologies détermine le choix thérapeutique. Le patient est-il triste, pessimiste, a-t-il perdu le plaisir de vivre, le goût des activités? Lui arrive-t-il de penser au suicide? Afin de rechercher une éventuelle problématique psychotique sous-jacente, particulièrement chez les individus jeunes, il faut évaluer l'adaptation du patient à la réalité, la présence de bizarreries comportementales ou de réactions affectives inadéquates.

La classification des troubles anxieux

Sur le plan nosographique, les troubles anxieux primaires (c'est-à-dire où la symptomatologie anxieuse constitue la partie centrale du tableau clinique) se répartissent en 5 groupes (1):

- l'anxiété généralisée: avec des symptômes de tension motrice, des troubles neurovégétatifs, une attente craintive et une exploration hypervigilante de l'environnement;
- l'anxiété avec crises d'angoisse: sur un fond anxieux, des crises d'angoisse bien délimitées;
- les phobies qui sont divisées en agoraphobies (peur des espaces découverts ou clos), phobies sociales (peur de toute situation où l'on est observé) et phobies simples (peur d'un autre objet);
- les obsessions-compulsions, définies par la présence d'idées obsédantes et de comportements répétitifs destinés à produire ou à empêcher un événement;
- l'anxiété post-traumatique survenant à la suite d'un événement stressant majeur.

D'autre part, l'anxiété secondaire se rapporte à la symptomatologie anxieuse présente dans de nombreuses affections psychiatriques (dépression, schizophrénie, alcoolisme, toxicomanies, troubles de la personnalité) ou somatiques.

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. Ce n'est que lorsque par son intensité ou sa durée l'anxiété devient inhibitrice (empêche tout comportement productif) qu'elle nécessite d'être traitée.

Sur le plan thérapeutique, la première étape 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 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 situation ou d'activités. Par exemple, si la marche a une influence favorable, proposer au patient d'effectuer une petite promenade journalière. 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.

Deux types d'anxiolytiques constituent les traitements de premier choix: les benzodiazépines et les bêta-bloquants.

Les benzodiazépines

Parmi les diverses substances anxiolytiques, les *benzodiazépines* constituent les médicaments les plus utilisés. Leurs qualités sont indéniables: une activité anxiolytique réelle, une toxicité quasi nulle et un remarquable confort d'utilisation. L'effet secondaire le plus fréquent est la somnolence, surtout marquée en début de traitement. Elle est fonction de la dose et du produit utilisé. Un autre effet secondaire moins connu des benzodiazépines est leur effet négatif sur la mémoire et plus spécifiquement sur la mémoire de fixation. Les benzodiazépines, surtout si elles sont utilisées à fortes doses et durant des durées prolongées, perturbent l'acquisition de l'information. Il importe d'avertir le patient de la potentialisation par les benzodiazépines des effets des boissons alcoolisées. En ce qui concerne la conduite automobile, il est préférable de demander au patient de s'abstenir d'utiliser son véhicule durant les premiers jours d'instauration du traitement. Par la suite, après avoir évalué l'état du patient, il est possible de lui permettre de reprendre son véhicule, tout en lui conseillant la plus extrême prudence. En fait, l'écueil le plus sérieux lors du traitement par benzodiazépines est l'induction d'un état de dépendance. Cela est essentiellement dû au fait que le patient qui a expérimenté l'effet bénéfique de ces molécules dans une période d'anxiété acquiert vite la conviction qu'elles lui sont indispensables pour continuer à fonctionner. De plus, quoique exceptionnelle, la dépendance physique aux benzodiazépines est possible. 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 avaient masquée 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, réaction psychotique, hallucinations, troubles sensitivo-sensoriels, intolérance au bruit.

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 nécessaire pour avoir une activité clinique) est directement en relation 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. Une benzodiazépine à résorption rapide sera spécialement indiquée dans toute circonstance où une activité anxiolytique rapide est nécessaire (comme dans la crise d'angoisse aiguë). Cependant, une résorption rapide entraîne plus d'effets sédatifs et a plus tendance à provoquer des effets légèrement euphorisants.

Par contre, 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. 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. De plus, 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 (2, 3).

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» qui évalue l'activité de ces substances sur 5 paramètres (4):

1. action anti-anxiété («anxiété psychique»);
2. action anti-angoisse («anxiété somatique»);
3. action sédatif/hypnotique;
4. action myorelaxante;
5. action anti-épileptique.

Les substances de référence pour chacun des paramètres étaient respectivement: diazépam 10 mg, lorazépam 2,5 mg, flunitrazépam 4 mg, diazépam 10 mg et clonazépam 2 mg. Les propriétés des autres benzodiazépines ont été évaluées en «cross-over» par rapport à ces substances de référence, sauf l'effet anti-épileptique 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 utilisées pour la représentation de l'activité clinique des neuroleptiques.

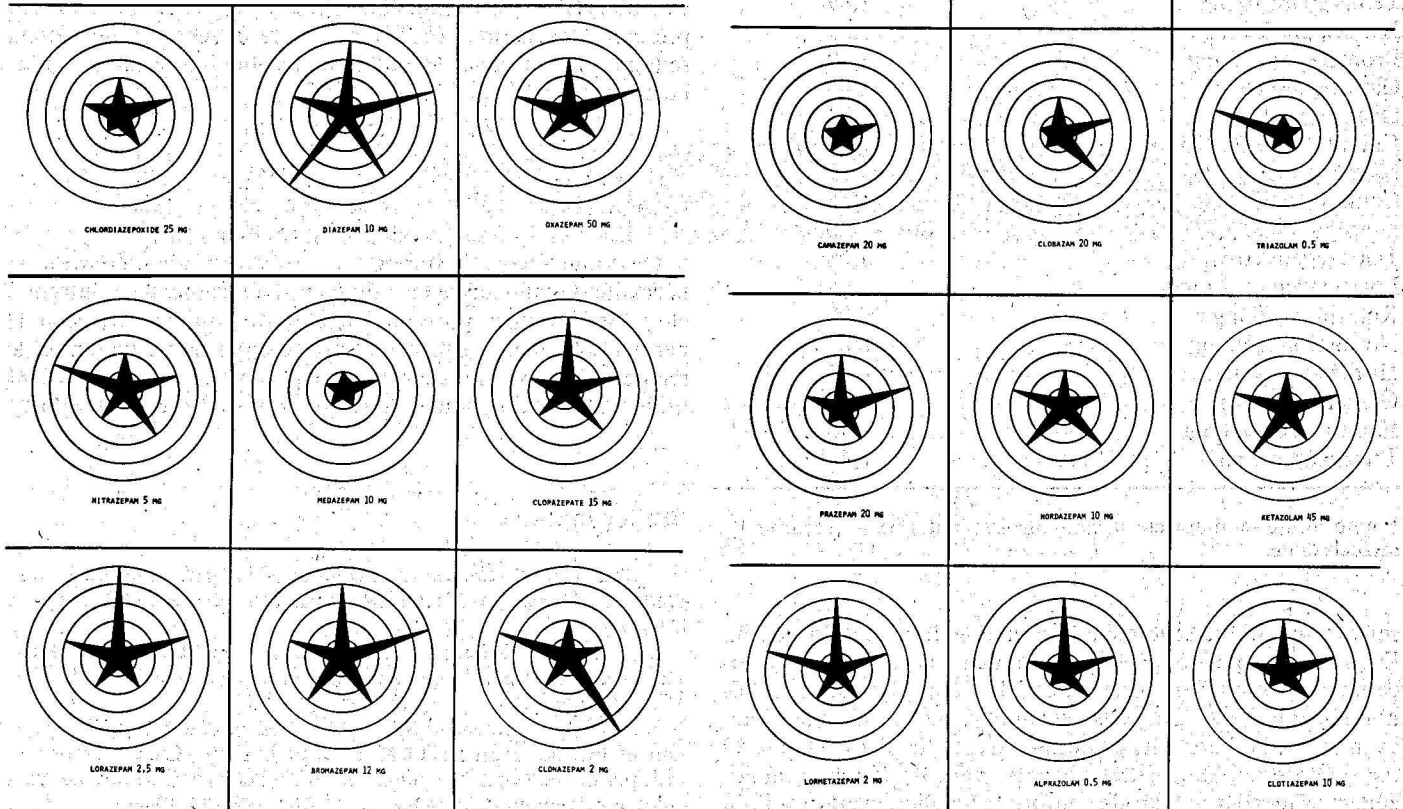
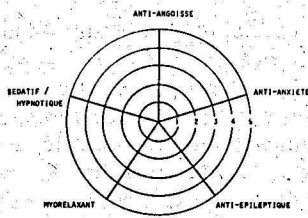


Figure 1. Profil clinique des benzodiazépines commercialisées en Belgique.

Pour cette évaluation, présentée à la figure 1, 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 anti-anxiété et anti-angoisse 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 1.

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.

Il est parfois possible de permettre au patient de moduler lui-même sa prise d'anxiolytiques en fonction des circonstances en lui fixant certaines limites. L'évaluation du nombre de «comprimés» nécessaires d'une consultation à l'autre constitue un baromètre très sensible de l'évolution clinique.

Cependant, lorsque les crises d'angoisse sont bien individualisées ou dans les phobies, les anxiolytiques sont souvent d'une efficacité plus modeste et certains antidépresseurs d'une part, des techniques comportementales d'autre part sont plus indiqués.

Les bêta-bloquants

Par rapport aux benzodiazépines, les *bêta-bloquants*, dont le prototype est le propranolol ont l'avantage d'une absence complète d'effets sédatifs et d'un risque de pharmacodépendance réduit. Globalement, les bêta-bloquants sont indiqués essentiellement lorsque la symptomatologie anxieuse est

Tableau 1. Index anxiolytique* des benzodiazépines commercialisées en Belgique

Prazépam 20 mg	2,32
Alprazolam 0,5 mg	2,26
Clotiazépam 10 mg	2,07
Clobazam 20 mg	2,00
Témazépam 10 mg	1,89
Lorazépam 2,5 mg	1,69
Bromazépam 12 mg	1,59
Clorazépate 15 mg	1,50
Oxazépam 50 mg	1,34
Chlordiazépoxide 25 mg	1,29
Médazépam 10 mg	1,29
Camazépam 20 mg	1,25
Diazépam 10 mg	1,10
Témazépam 20 mg	1,08
Lormétazépam 2 mg	1,05
Kétazolam 45 mg	0,93
Nordazépam 10 mg	0,87
Nitrazépam 5 mg	0,86
Clonazépam 2 mg	0,75
Flunitrazépam 4 mg	0,75
Triazolam 0,5 mg	0,56

* notes brutes anti-anxiété + anti-angoisse/notes brutes sédatif + myorelaxante.

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 pris deux heures avant l'événement anxiogène procureront un état de confort particulièrement propice à une bonne performance sans altération du niveau de vigilance.

Les autres anxiolytiques

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: les antidépresseurs «sédatifs» dans les états anxio-dépressifs; les neuroleptiques «sédatifs» dans l'angoisse psychotique, particulièrement chez

les schizophrènes et les antihistaminiques dans l'anxiété associée à l'allergie ou au prurit.

Par contre, certains agents doivent être exclus du traitement habituel des troubles anxieux: les *barbituriques*, qui présentent une toxicité aiguë importante, sont associés à un risque net de pharmacodépendance et perturbent le métabolisme de nombreux autres médicaments, les *neuroleptiques incisifs*, qui à long terme risquent d'induire des effets extrapyramidaux irréversibles (les dyskinésies tardives) et le *méprobamate*, qui présente une action anxiolytique inférieure pour des effets sédatifs plus marqués et une toxicité plus importante que les benzodiazépines.

Conclusion

De toute façon, il importe de réévaluer régulièrement la nécessité de poursuivre le traitement médicamenteux entrepris et de le diminuer puis de l'arrêter dès que la situation le permet. Ces quelques principes peuvent permettre de limiter le risque d'induire une dépendance psychique chez le patient utilisant les anxiolytiques, un risque trop souvent sous-évalué.

Bibliographie

1. American Psychiatric Association: *DSM-III. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 3rd ed. APA, Washington, D.C., 1980.
2. Ansseau M., Doumont A., von Frenckell R. and Collard J.: A long-acting benzodiazepine is more effective in divided doses. *New Engl. J. Med.* 310, 526, 1984.
3. Ansseau M., Doumont A., von Frenckell R. and 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* 84, 293-298, 1984.
4. Ansseau M. et Diricq St.: Les benzodiazépines. *Upjohn Med. Monographs* 1, 1-38, 1979.

Adresse de l'auteur: Dr M. Ansseau, Unité de psychiatrie biologique et de psychopharmacologie, Centre hospitalier universitaire (B 33), 4000 Liège Sart Tilman, Belgique.

Tiré à part N° 4864

Summary

The diagnosis of anxiety disorders is difficult and should be made according to several successive steps in order: 1) to eliminate a drug-induced or toxic etiology; 2) to exclude an organic pathology; 3) to insert the clinical features in the patient's history; and 4) to exclude an underlying depressive or psychotic illness. The therapeutic approach should be cautious and try first non-pharmacological means. When a drug therapy

is needed, benzodiazepines represent the first choice compounds and we propose a "star" model which evaluates their individual clinical profile. It is capital to reevaluate regularly the need for the drug treatment and to decrease and discontinue it as soon as possible in order to limit the risk for psychic dependence, too often underrated.