

*Certificat de Psychologie et Neurobiologie
Lyon 11 février 2010*

Anxiété et Anxiolytiques



Alain NICOLAS MD, PhD

Unité d'Exploration Hypnologique – INSERM 846

Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie (Pr D'Amato) - CH le Vinatier – Bron (Lyon)





**I. Généralités et définitions
concernant l'anxiété**

**II. Place des anxiolytiques dans la
prise en charge de l'anxiété**

**III. Anxiété, troubles cognitifs et
benzodiazépines**

I. Généralités et définitions concernant l'anxiété



© KURT JONES 2003

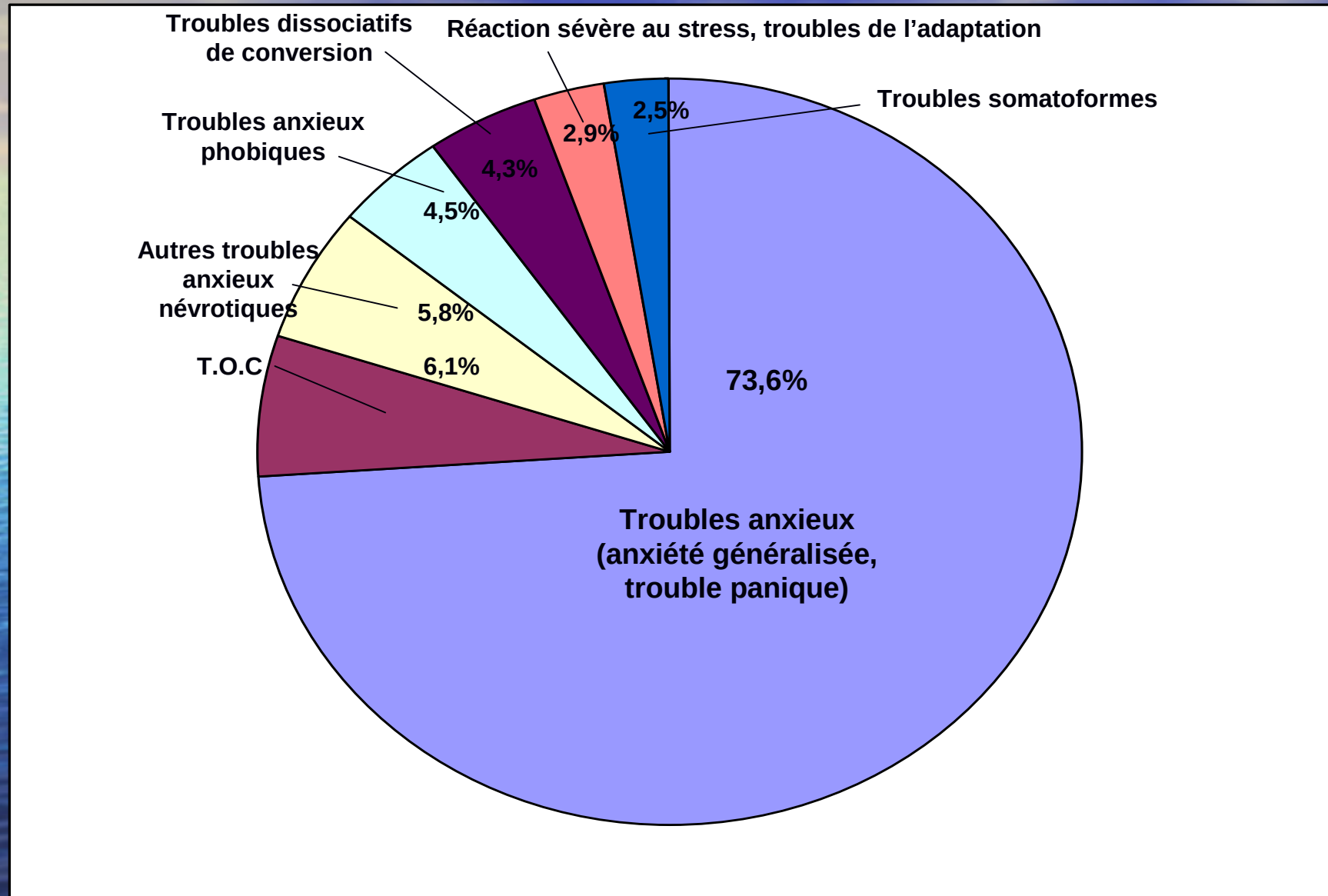
Qu'est-ce que l'anxiété ?

- ✓ Etat émotionnel
- ✓ Sensation déplaisante = situations ressenties comme des dangers
- ✓ En dehors de toute menace objective = “peur sans objet”

L'anxiété : une question de dosage

- ✓ Composante normale de la psychologie humaine
 - ❖ Attire notre attention sur des dangers réels (situations à risque)
 - ❖ Souci et inquiétude = prendre des précautions pour éviter les problèmes
- ✓ Pathologique => désorganisation du fonctionnement intellectuel (inhibition, épuisement...)
- ✓ Manifestations psychiques + manifestations somatiques = ANGOISSE
 - ❖ Cardiovasculaires (tachycardie, palpitations ...)
 - ❖ Digestives (spasmes pharyngés, barre épigastrique ...)
 - ❖ Neurologiques et sensorielles (fatigue, insomnie, céphalée ...)

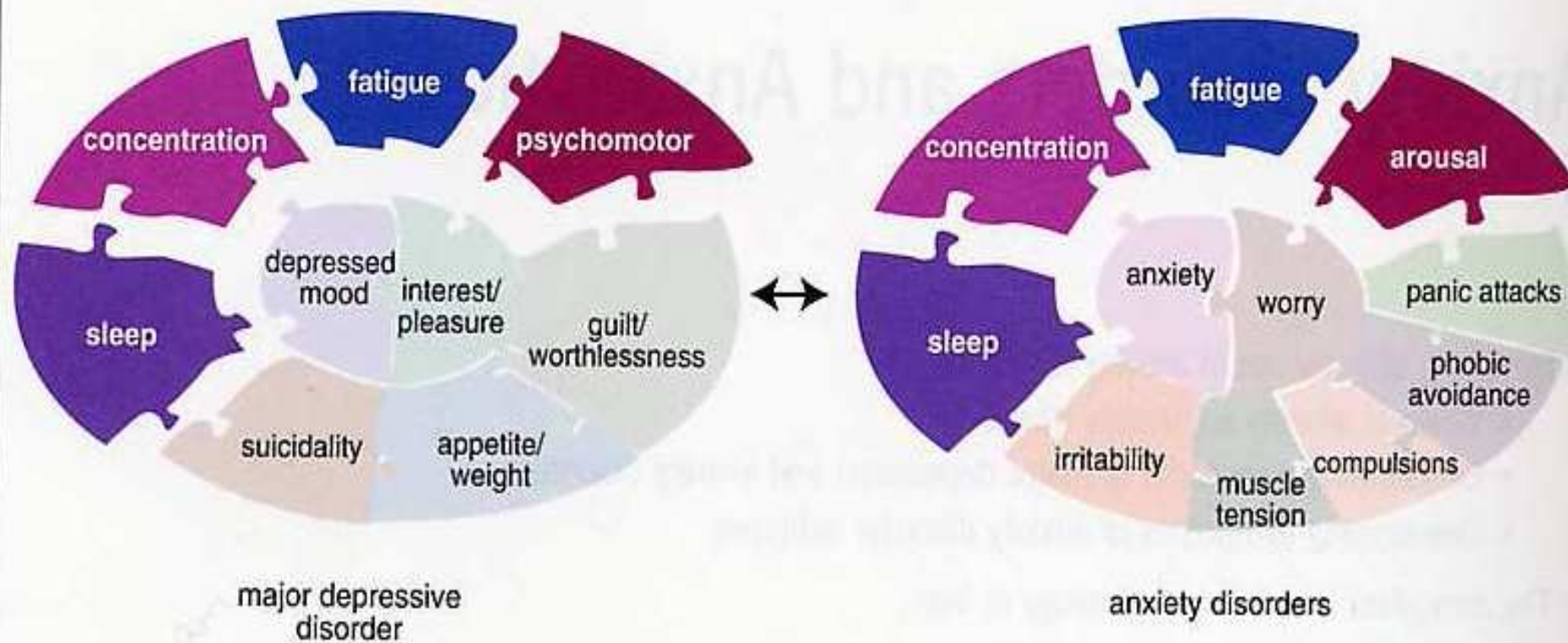
Le spectre de l'anxiété



TROUBLES ANXIEUX

- 8% de la population aux USA
- Les atteintes sub-syndromiques sont beaucoup plus fréquentes
- Autant d'hommes que de femmes, sauf dans le trouble panique (3x plus de femmes)
- Souvent associées à d'autres troubles
 - Psychiatriques : dépression notamment
 - Somatique : digestifs, cardiaques, respiratoires

Overlap of MDD and Anxiety Disorders



ATTAQUE DE PANIQUE

- Episodes de peur intense pendant lesquels au moins 4 des signes surgissent et sont au maximum en 10 mn :
 - Palpitations, tachycardie
 - Sueurs
 - Tremblements
 - Essoufflement
 - Etat de choc
 - Oppression thoracique
 - Nausées
 - Sensation de perte de connaissance imminente
 - Déréalisation ou dépersonnalisation
 - Peur de mourir, de devenir fou, de perdre le contrôle
 - Paresthésies, frissons, bouffées de chaleur

ATTAQUE DE PANIQUE

- Physiopathologie
 - Phénomène respiratoire
 - Hypersensibilité au CO_2
 - Tachypnée
 - Tachycardie
 - Tension musculaire
 - élévation de la tension artérielle
 - Sensation d'étouffement, de perte de connaissance => majoration des signes somatiques

TROUBLE PANIQUE

- Attaques de panique récurrentes
- Inquiétudes et modifications du comportement > 1 mois en rapport avec les AP
- Pas d'abus de toxiques ou de troubles somatiques
- Elimination des autres troubles anxieux

PHOBIE SOCIALE

- Peur intense et persistante de situation sociale ou de mise à l'épreuve
- Exposition ou l'anticipation = anxiété ou AP
- La personne reconnaît que la peur est excessive
- La peur entraîne un évitement récurrent
- Les évitements entravent la vie quotidienne
- Ne correspond pas mieux à une autre trouble psychiatrique
- Pas d'abus de toxiques ou de troubles somatiques

TROUBLE ANXIEUX GENERALISE

- Inquiétude excessive > 6 mois
- Difficultés à contrôler l'inquiétude
- 3 signes associés parmi les 6 :
tension psychique, fatigabilité, troubles de la concentration, irritabilité, tension musculaire, troubles du sommeil
- Sujet d'inquiétude $\neq$ trouble axe I (TOC, PS ...)
- Altération du fonctionnement quotidien
- Indépendant d'un trouble physique ou toxique

TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF

- **Obsessions**
 - pensées, impulsions ou images récurrentes ressenties comme intrusive et inappropriées
 - non limitées aux problèmes quotidiens
 - tentatives de neutralisation par d'autres pensées ou actions
 - reconnues comme étant des productions internes
- **Compulsions**
 - comportements répétitifs en réponse aux obsessions
 - tentatives de réduction de l'anxiété inappropriées et excessives
- **Perturbations de la vie quotidienne**

SYNDROME DE SRESS POST TRAUMATIQUE

- Exposition à un événement menaçant l'intégrité physique (voire psychique)
- Sentiment de détresse et d'horreur
- Intrusions diurne d'images traumatiques (flash-backs)
- Cauchemars récurrents
- Hyper réactivité aux souvenirs
- Evitement massif de la situation
- Hyper éveil généralisé
- Impact psychosocial négatif

AUTRES TROUBLES ANXIEUX

✓ Troubles somatoformes

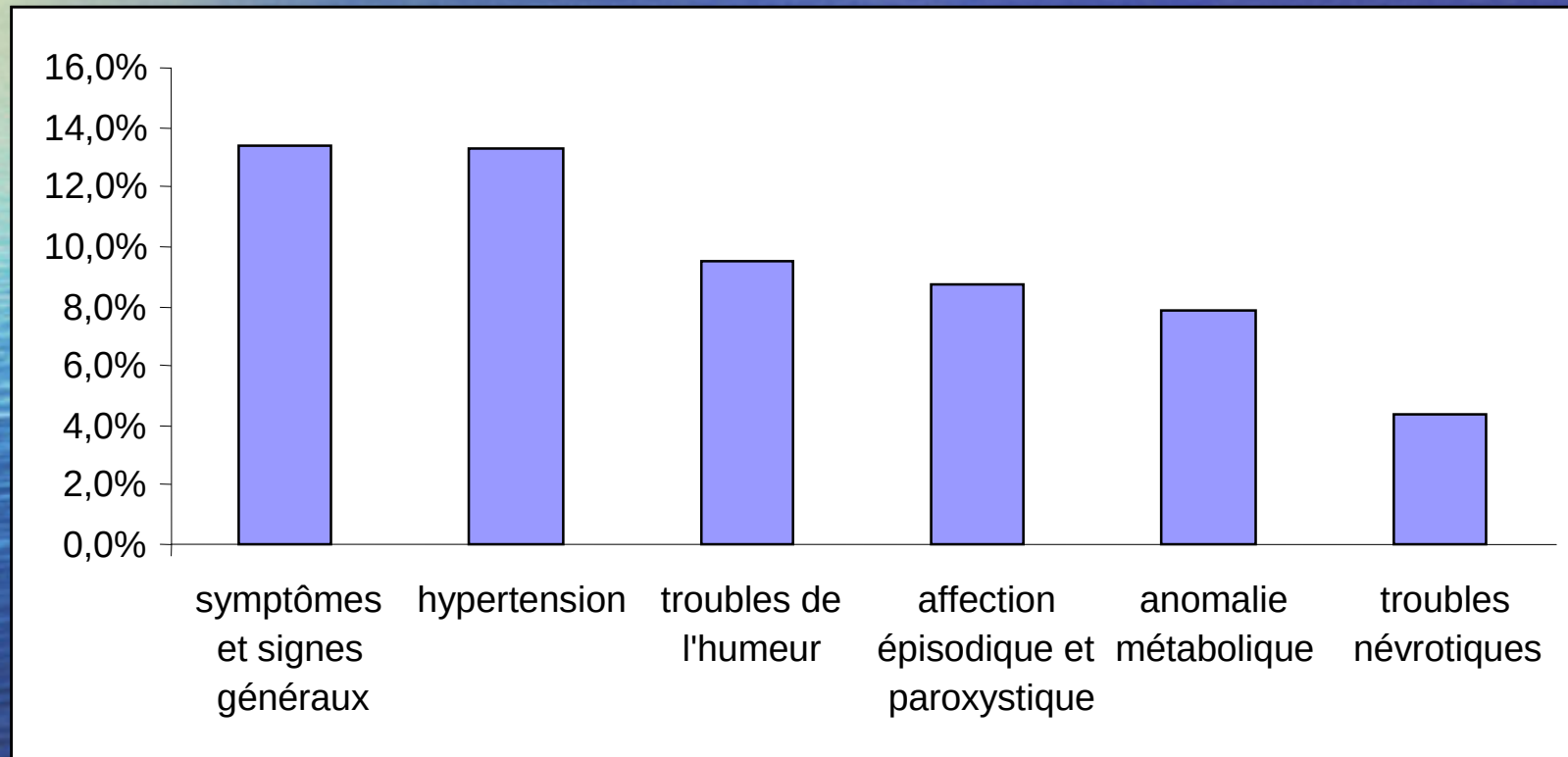
- ❖ Présence de symptômes physiques qui ne peuvent s'expliquer complètement par une affection médicale générale ou par un autre trouble mental

✓ Le trouble de l'adaptation

- ❖ Causé par un / des stress trop importants par rapport à la capacité actuelle de la personne à y faire face

L'anxiété: souvent une co-pathologie

23% des maladies psychiatriques ont une composante anxieuse
Mais aussi en médecine somatique...



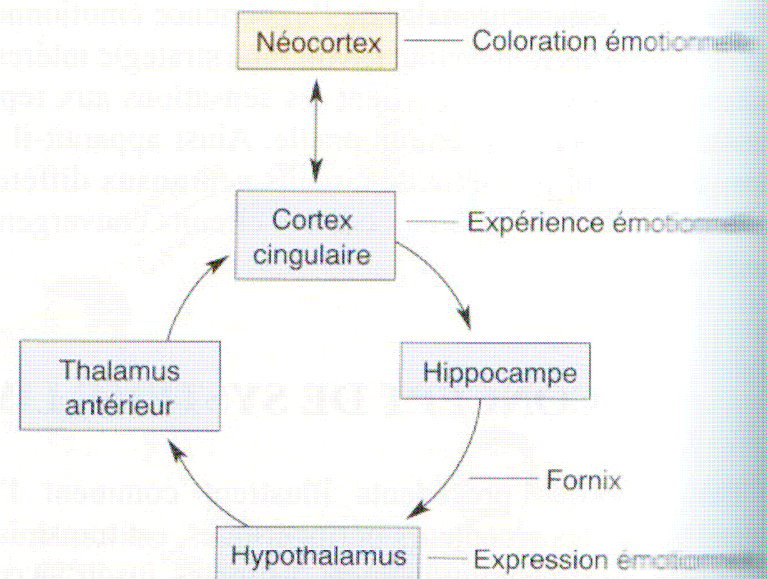
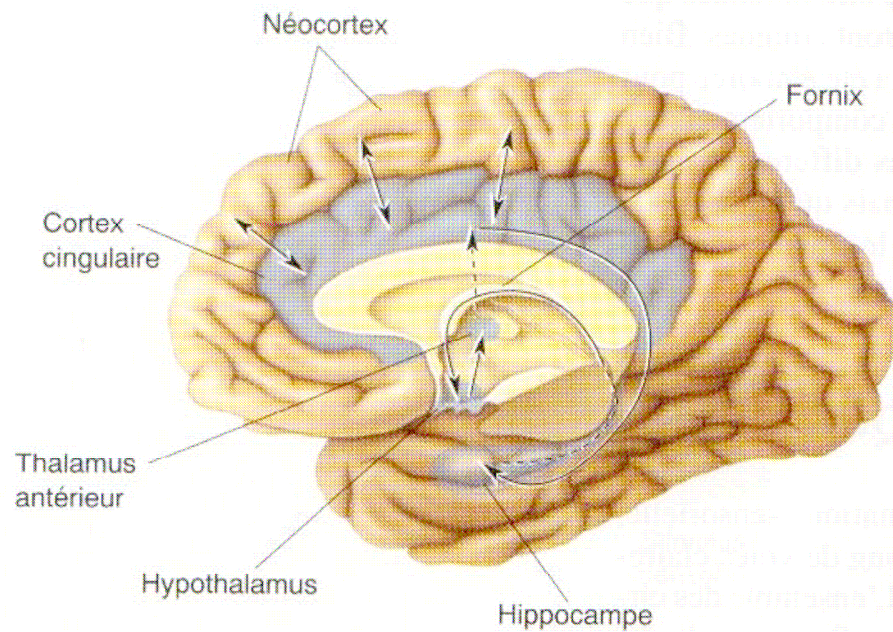
Une pathologie lourde de conséquences

- ✓ Un facteur de risque de dépression secondaire élevé
- ✓ Un risque d'addiction (notamment à l'alcool)
- ✓ Complications somatiques (cardio-vasculaires....)

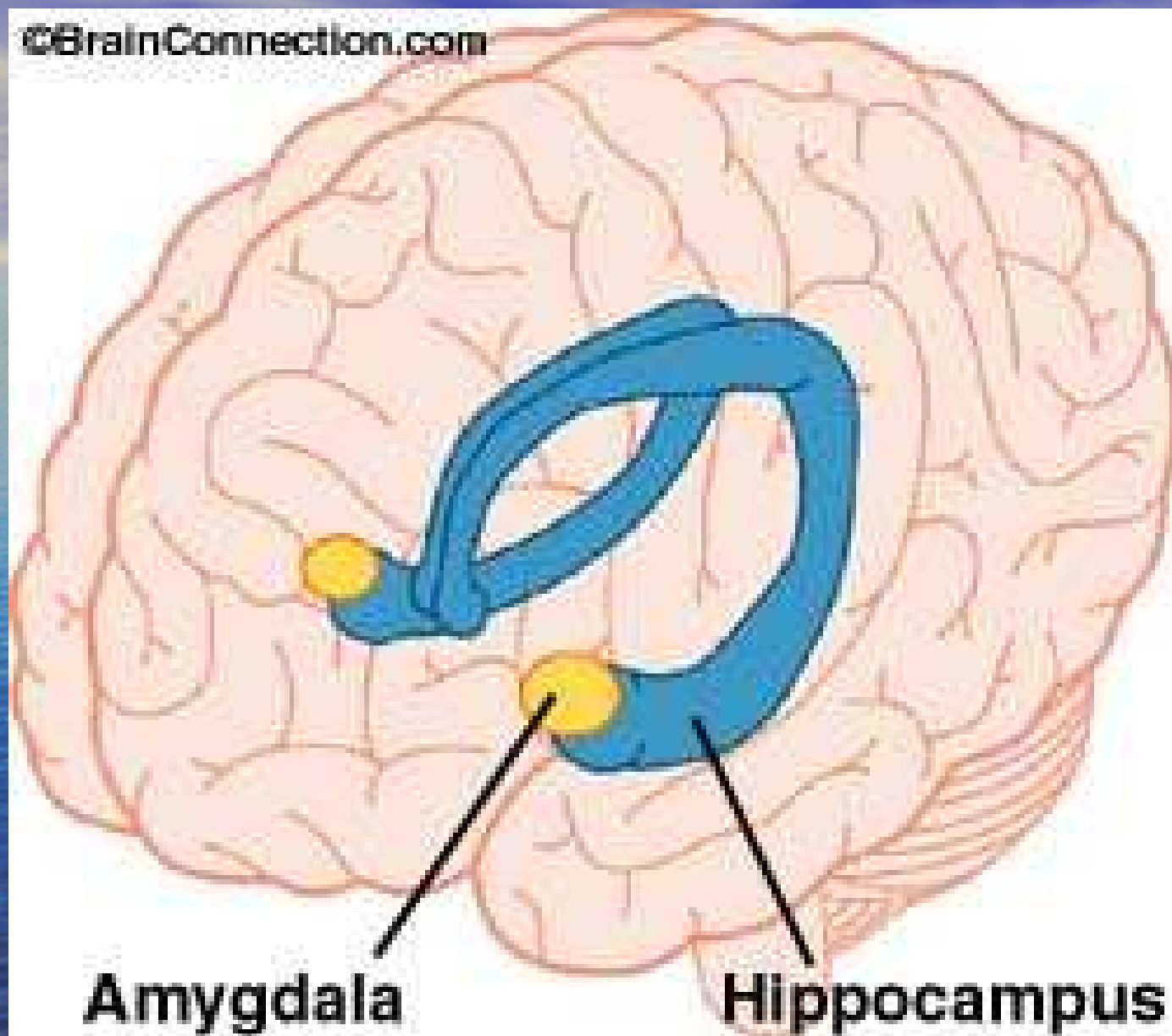
Physiopathologie

- ✓ Elle est complexe
- ✓ Différents NT impliqués (5HT, NA, GABA...)
- ✓ Différents composés chimiques (lactate, CO₂, CCK...)
- ✓ Un dysfonctionnement de ces systèmes
 - ✓ Hypersensibilité au stress
 - ✓ Apparition de craintes : symptômes d'anxiété

Le cerveau émotionnel

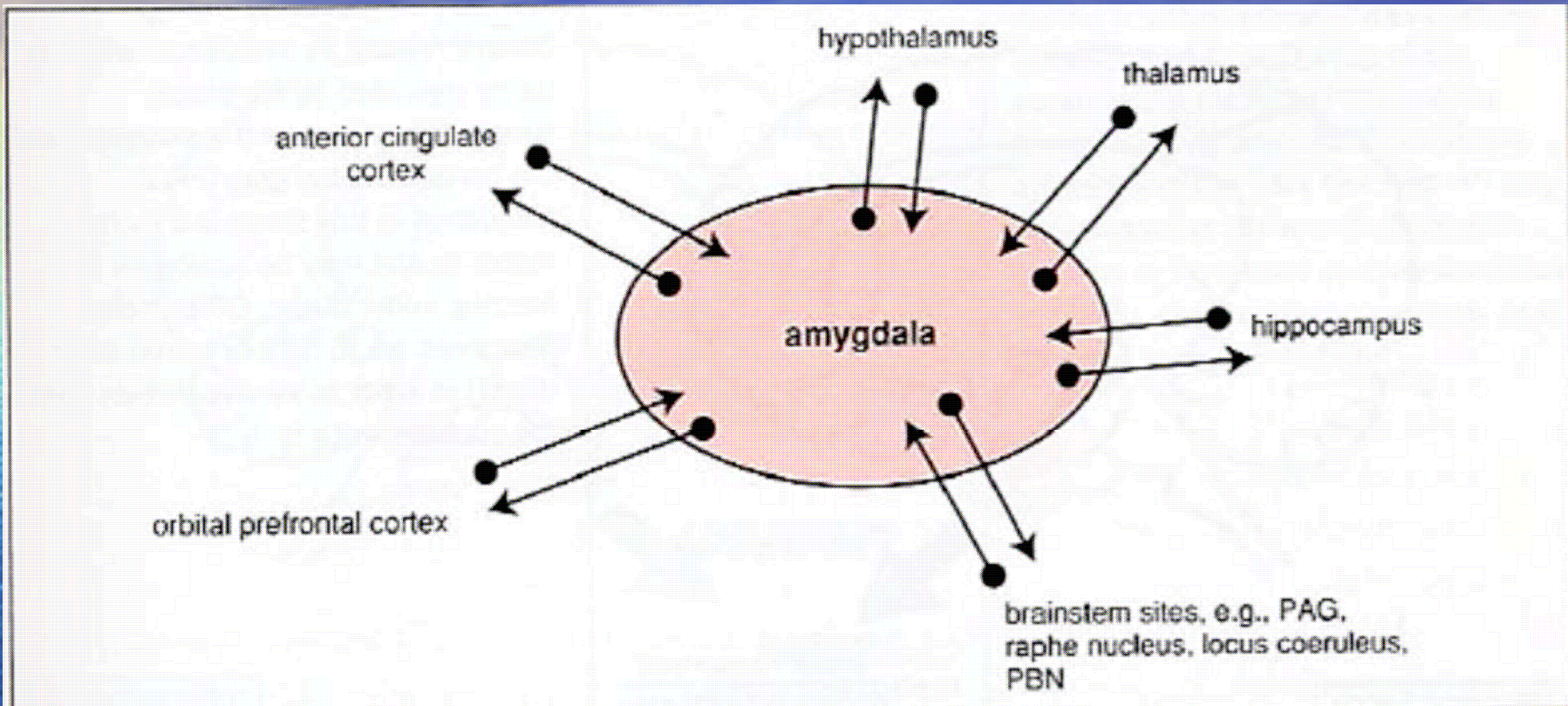


©BrainConnection.com



Amygdala

Hippocampus



Affect of Fear

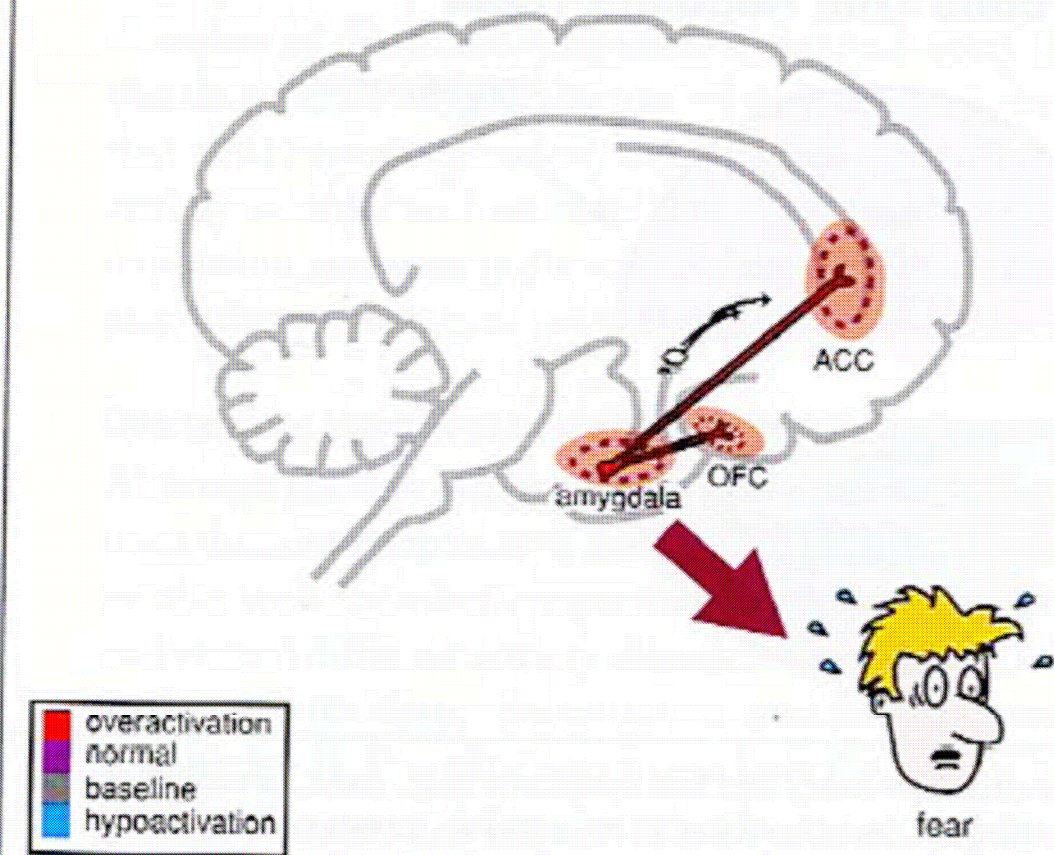


FIGURE 14-10 Affect of fear. Feelings of fear are regulated by reciprocal connections between the amygdala and the anterior cingulate cortex (ACC) and the amygdala and the orbitofrontal cortex (OFC). Specifically, it may be that overactivation of these circuits produces feelings of fear.

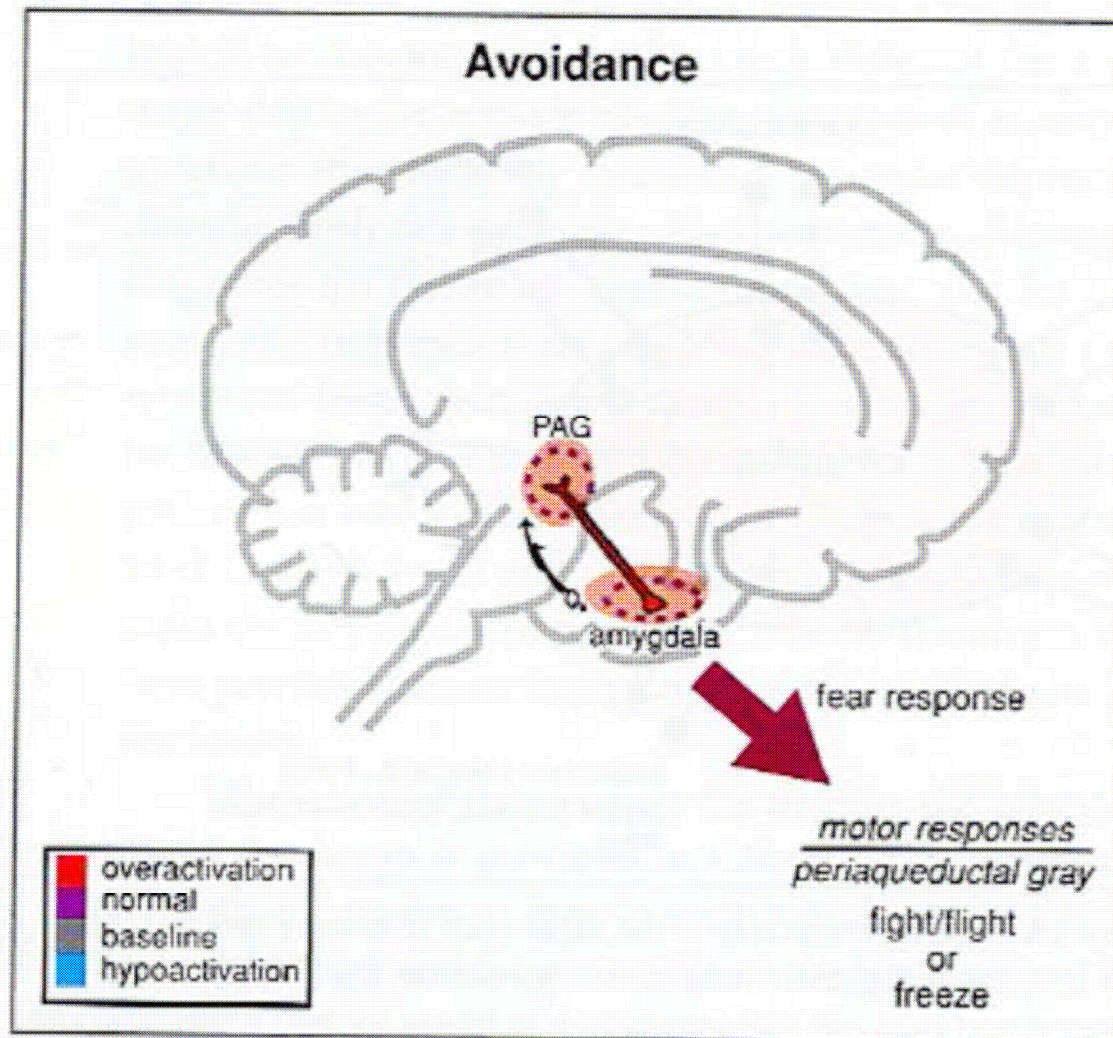


FIGURE 14-11 Avoidance. Feelings of fear may be expressed through behaviors such as avoidance, which is partly regulated by reciprocal connections between the amygdala and the periaqueductal gray (PAG). Avoidance in this sense is a motor response and may be analogous to freezing under threat. Other motor responses are to fight or to run away (flight) in order to survive threats from the environment.

Endocrine Output of Fear

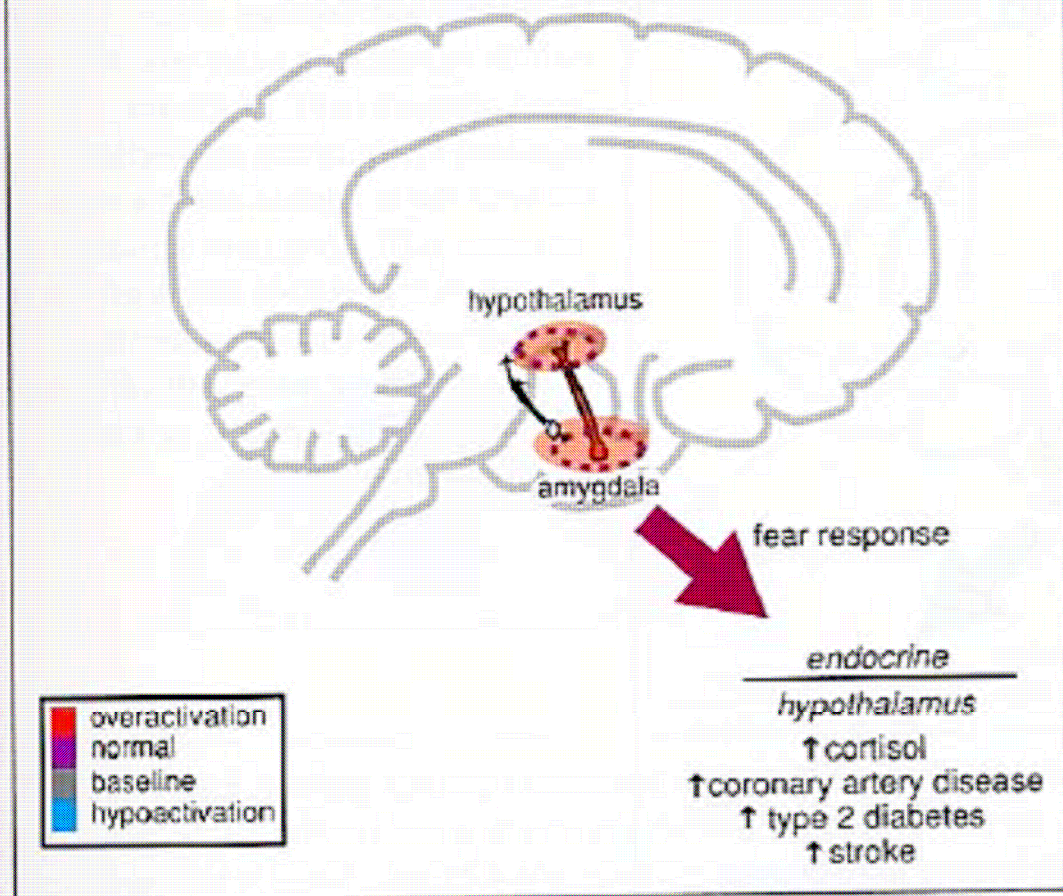
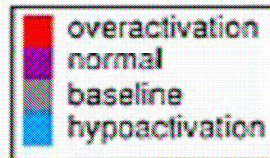
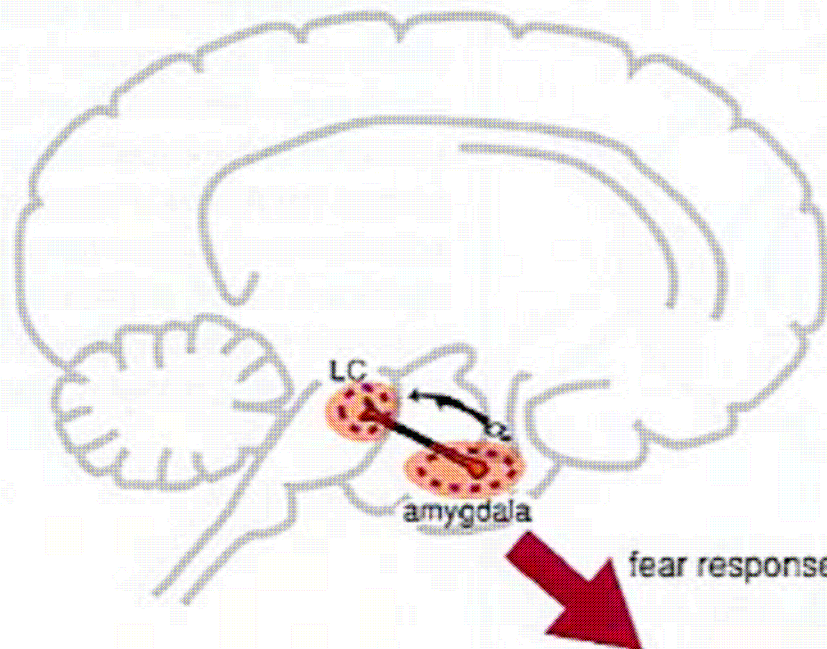


FIGURE 14-12 Endocrine output of fear. The fear response may be characterized in part by endocrine effects such as increases in cortisol, which occur because of amygdala activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis. Prolonged HPA activation and cortisol release can have significant health implications, such as increased risk of coronary artery disease, type 2 diabetes, and stroke.

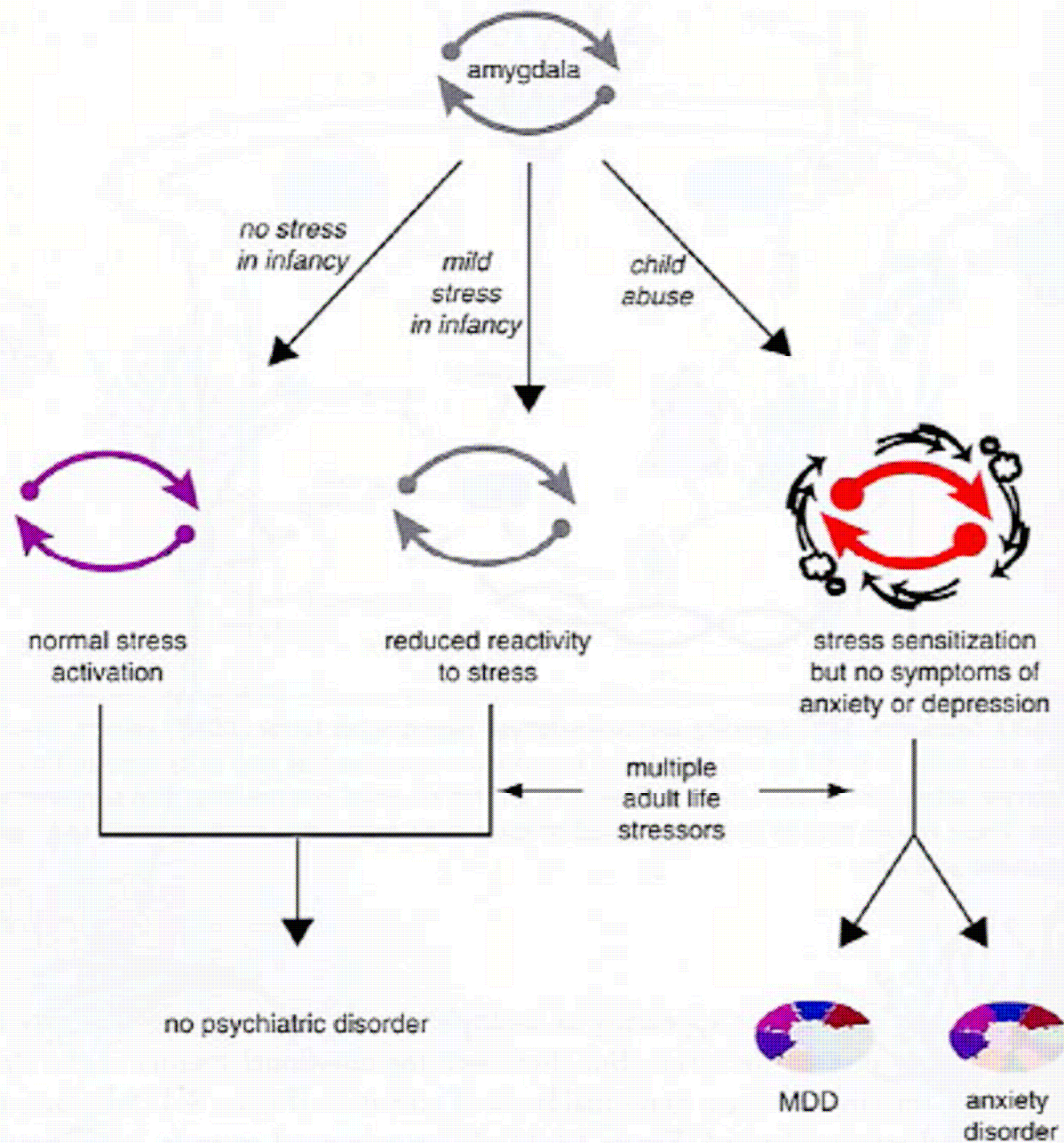
Autonomic Output of Fear



cardiovascular
locus coeruleus
 ↑ atherosclerosis
 ↑ cardiac ischemia
 ↑ BP
 ↓ HR variability
 ↑ MI
 sudden death

FIGURE 14-14 Autonomic output of fear. Autonomic responses are typically associated with feelings of fear. These include increases in heart rate (HR) and blood pressure (BP), which are regulated by reciprocal connections between the amygdala and the locus coeruleus (LC). Long-term activation of this circuit may lead to increased risk of atherosclerosis, cardiac ischemia, change in BP, decreased HR variability, myocardial infarction (MI), or even sudden death.

Child Abuse Sensitizes Circuits to Adult Stressors



GABA Is Produced

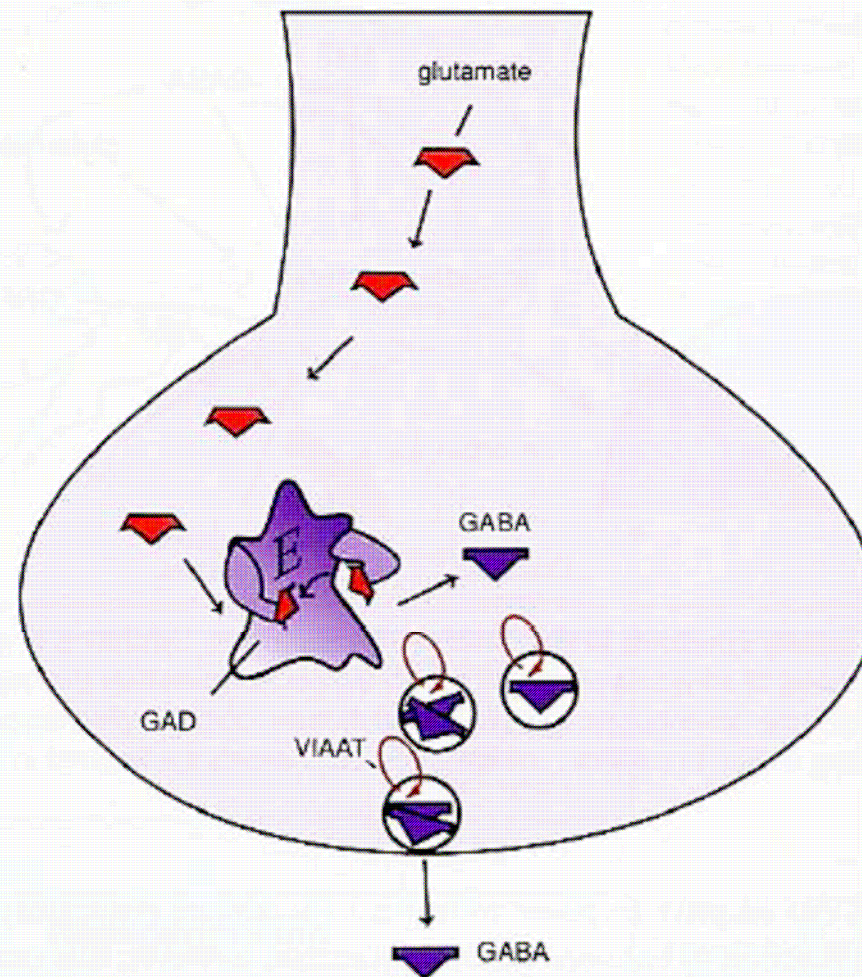


FIGURE 14-17 Gamma-aminobutyric acid (GABA) is produced. The amino acid glutamate, a precursor to GABA, is converted to GABA by the enzyme glutamic acid decarboxylase (GAD). After synthesis, GABA is transported into synaptic vesicles via vesicular inhibitory amino acid transporters (VIAATs) and stored until its release into the synapse during neurotransmission.

GABA Action Is Terminated

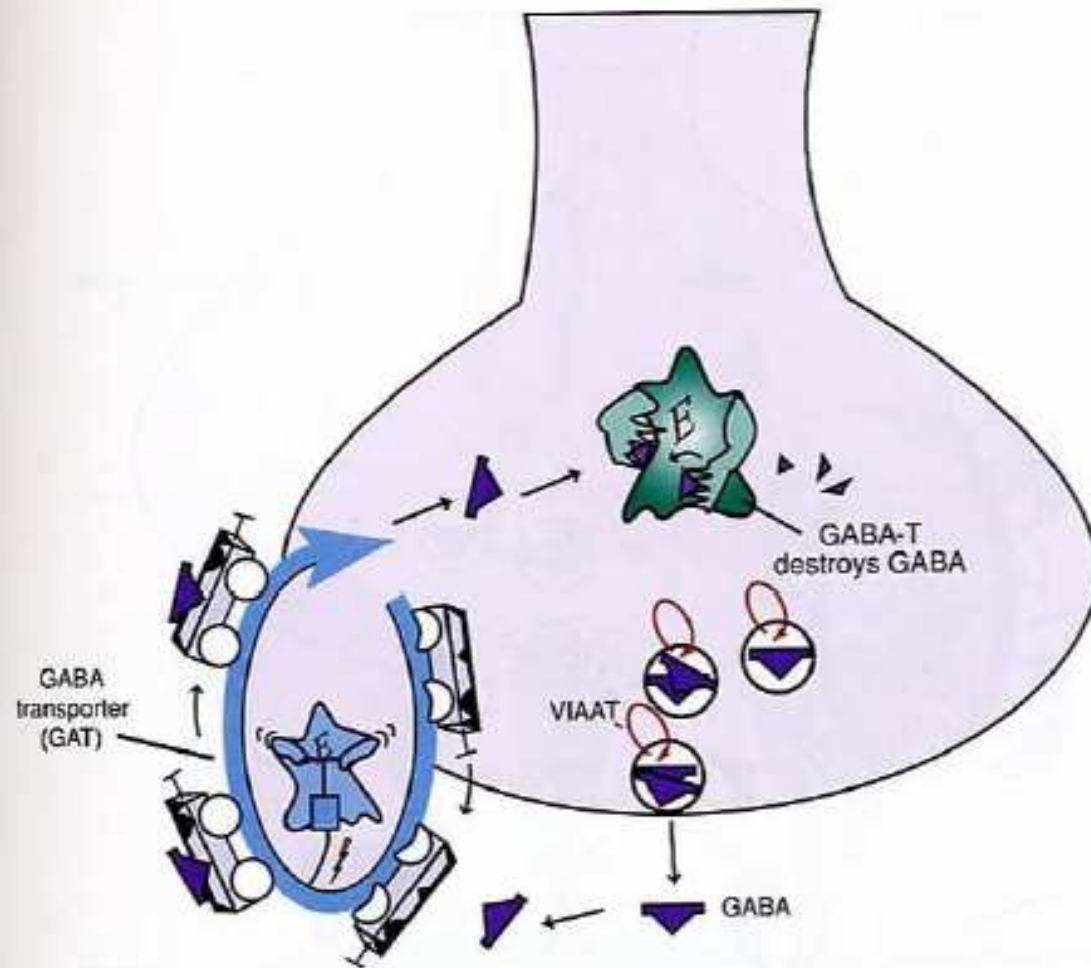
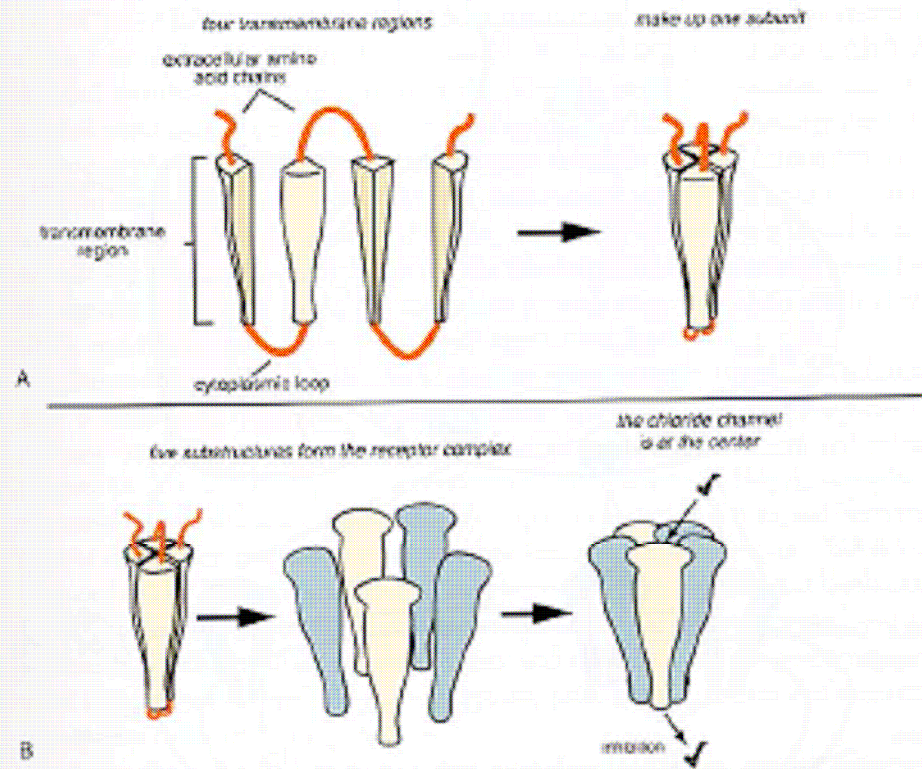
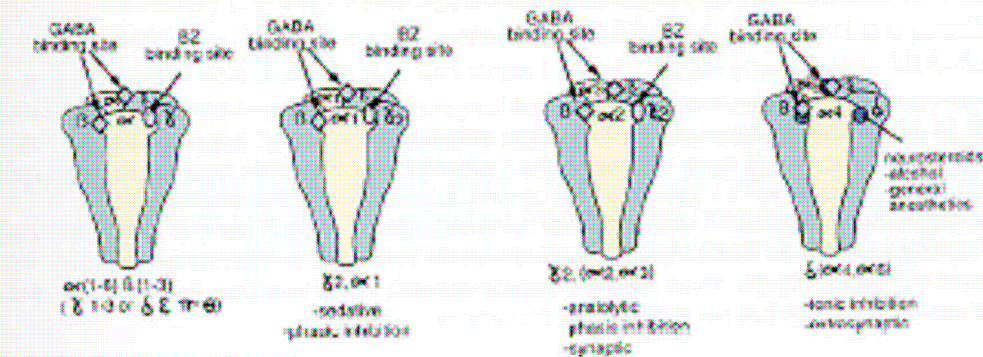


FIGURE 14-18 Gamma-aminobutyric acid (GABA) action is terminated. GABA's action can be terminated through multiple mechanisms. GABA can be transported out of the synaptic cleft and back into the presynaptic neuron via the GABA transporter (GAT), where it may be repackaged for future use. Alternatively, once GABA has been transported back into the cell, it may be converted into an inactive substance via the enzyme GABA transaminase (GABA-T).

Structure of GABA-A Receptors



Major Subtypes of GABA-A Receptors



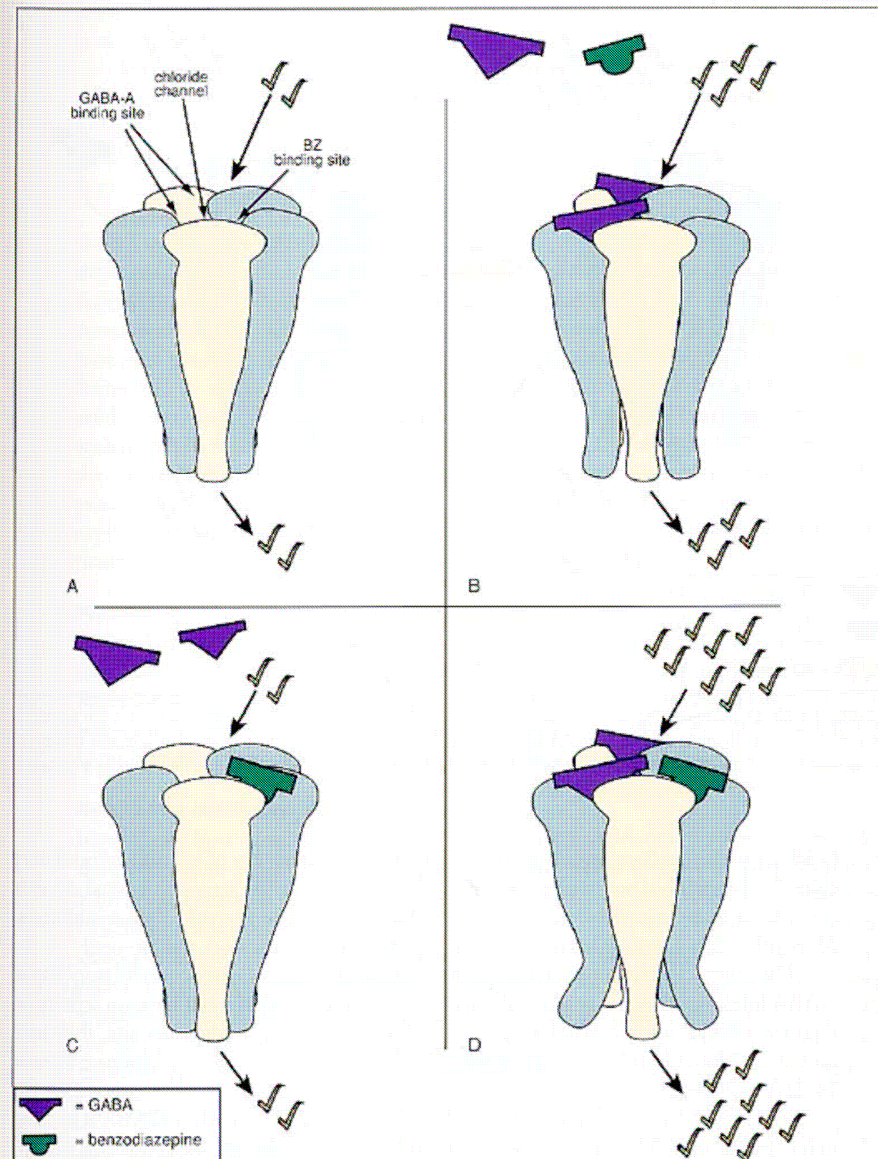


FIGURE 14-22A, B, C, and D Positive allosteric modulation of GABA-A receptors. (A) Benzodiazepine-sensitive GABA-A receptors, like the one shown here, consist of five subunits with a central chloride channel and have binding sites not only for GABA but also for positive allosteric modulators (e.g., benzodiazepines). (B) When GABA binds to its sites on the GABA-A receptor, it increases the frequency of opening of the chloride channel and thus allows more chloride to pass through. (C) When a positive allosteric modulator such as a benzodiazepine binds to the GABA-A receptor in the absence of GABA, it has no effect on the chloride channel. (D) When a positive allosteric modulator such as a benzodiazepine binds to the GABA-A receptor in the presence of GABA, it causes the channel to open even more frequently than when GABA alone is present.

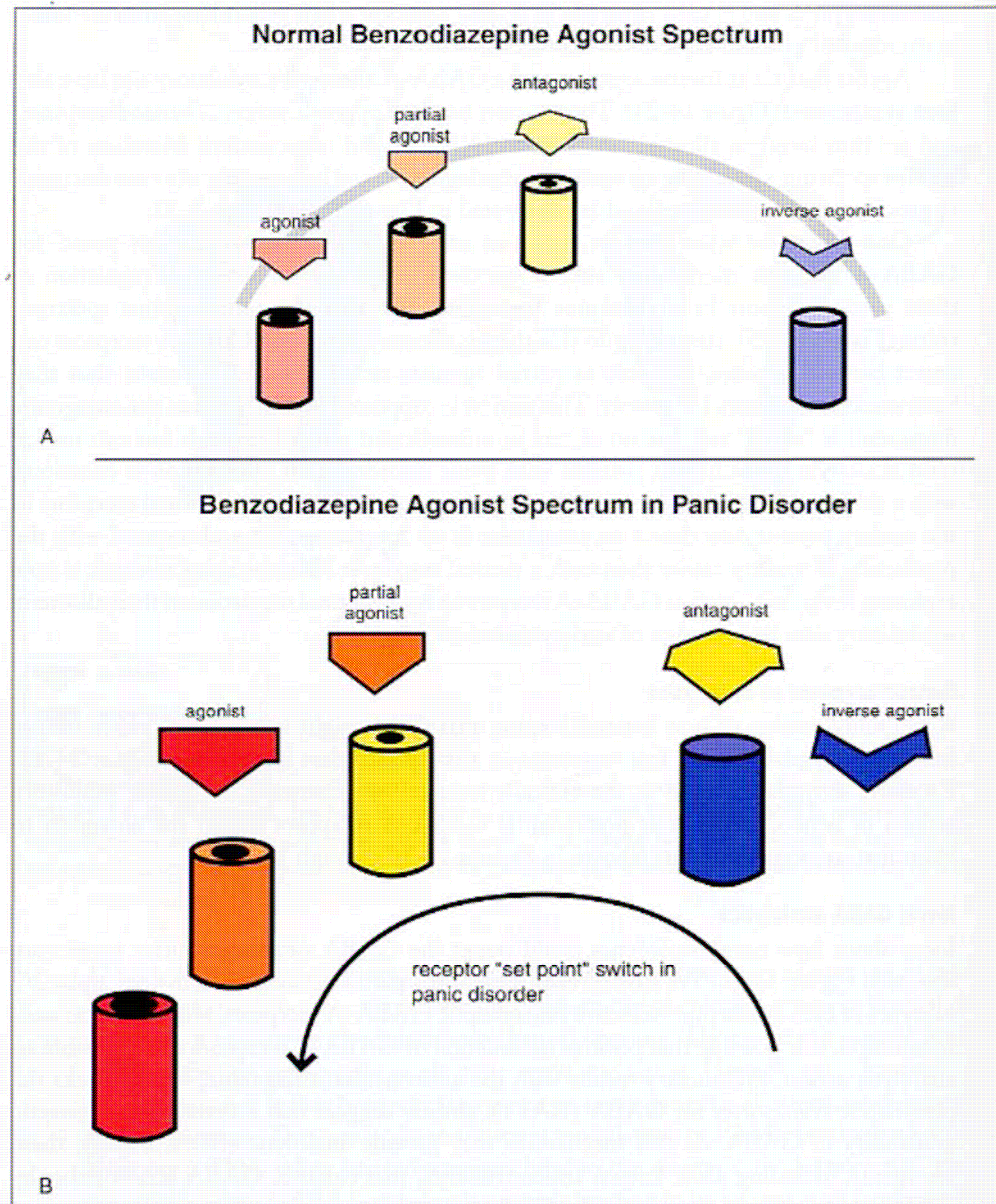


FIGURE 14-24A and B Benzodiazepine agonist spectrum in panic disorder. A theory about the biological basis of anxiety disorders, and particularly panic disorder, is that there is an abnormality in the set point for benzodiazepine receptors. Perhaps the normal sensitivity of these receptors (A) is switched to the left in this spectrum (B), rendering the receptors less sensitive to full agonists and experiencing antagonists as inverse agonists.

Comment évaluer l'anxiété ?

Echelle d'appréciation de l'anxiété de Hamilton - HARS

1. HUMEUR ANXIEUSE

Inquiétude - attente du pire - appréhension (anticipation avec peur) – irritabilité

2. TENSION

Sensation de tension - fatigabilité - impossibilité de se détendre - réactions de sursaut - pleurs faciles - tremblements - sensations d'être incapable de rester en place

3. PEURS

Du noir - des gens qu'on ne connaît pas - d'être abandonné seul - des gros animaux - de la circulation - de la foule

4. INSOMNIE

Difficultés d'endormissement - sommeil interrompu - sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - rêves pénibles - cauchemars - terreurs nocturnes

5. FONCTIONS INTELLECTUELLES (COGNITIVES)

Difficultés de concentration - mauvaise mémoire

6. HUMEUR DEPRESSIVE

Perte des intérêts - ne prend plus de plaisir à ses passe-temps - dépression - insomnie du matin - variations de l'humeur dans la journée

7. SYMPTOMES SOMATIQUES GENERAUX (musculaires) Douleurs et courbatures dans les muscles - raideurs musculaires - sursauts musculaires - secousses cloniques - grincement des dents - voix mal assurée

8. SYMPTOMES SOMATIQUES GENERAUX (sensoriels)

Tintement d'oreilles - vision brouillée - bouffée de chaleur ou de froid - sensation de faiblesse - sensations de picotements

9. SYMPTOMES CARDIOVASCULAIRES

Tachycardie - palpitations - douleurs dans la poitrine - battements des vaisseaux - sensations syncopales - extrasystoles

10. SYMPTOMES RESPIRATOIRES

Poids sur la poitrine ou sensation de constriction - sensation d'étouffement - soupirs - dyspnée

11. SYMPTOMES GASTRO-INTESTINAUX

Difficultés pour avaler - vents - dyspepsie - douleur avant/après le repas - sensation de brûlure - ballonnements - pyrosis - nausées - vomissements - creux à l'estomac - coliques abdominales - perte de poids - constipation

12. SYMPTOMES GENITO-URINAIRES

Aménorrhée - ménorragie - apparition d'une frigidité - mictions fréquentes - urgence de la miction - éjaculation précoce - absence d'érection - impuissance

13. SYMPTOMES DU SYSTEME NERVEUX AUTONOME

Bouche sèche - accès de rougeur - pâleur - tendance à la sudation - vertiges - céphalée de tension - horripilation

14. COMPORTEMENT LORS DE L'ENTRETIEN

Général

Tendu, non à l'aise - agitation nerveuse des mains - tripote ses doigts - serre les poings - tics - serre son mouchoir - instabilité va-et-vient - tremblement des mains - front plissé - faciès tendu - augmentation du tonus musculaire - respiration haletante - pâleur faciale

Psychologique

Avale sa salive - éructations - tachycardie au repos - rythme respiratoire à plus de 20/mn – réflexes tendineux vifs - tremblement - dilatation pupillaire - exophtalmie - sudation – battements de paupières



LES MEDICAMENTS ANXIOLYTIQUES

LES MEDICAMENTS UTILISES DANS L'ANXIETE

- ✓ **Médicaments à visée anxiolytique d'action rapide**
 - ❖ **Benzodiazépines (LYSANXIA)**
 - ❖ **Carbamates (EQUANIL)**
 - ❖ **Antihistaminiques H₁ (ATARAX)**
 - ❖ **Neuroleptiques sédatifs (TERCIAN)**

- ✓ **Traitements de fond de l'anxiété :**
 - ❖ **Antidépresseurs sérotoninergiques**
 - ❖ **Buspirone (BUSPAR)**

- ✓ **Médicaments traitant les conséquences de l'anxiété**
 - ❖ **β bloquants (manifestations somatiques) (AVLOCARDYL)**

BENZODIAZEPINES (BZD) : mode d'action

✓ Les récepteurs

- ❖ Le récepteur aux benzodiazépines est associé au récepteur GABA
- ❖ Le GABA est un neurotransmetteur qui inhibe le fonctionnement des neurones sérotoninergiques et noradrénergiques

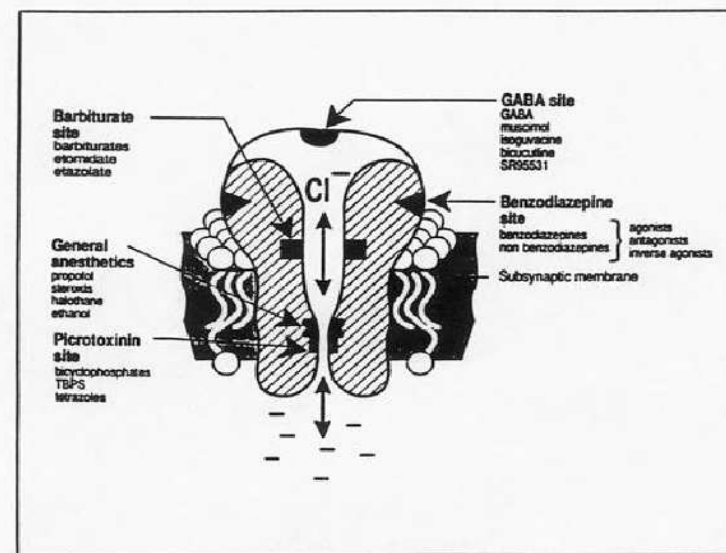


Figure 2. GABA_A receptor in a perpendicular section through the membrane. The localization of the various binding sites is purely hypothetical.

© 1993 J. Psychopharmacol. 17(4): 38-44

Propriétés pharmacologiques

Toutes les BZD sont :

- Anxiolytiques**
- Sédatives**
- Anticonvulsivantes**
- Myorelaxantes**

... à différents degrés

Indications

✓ **Psychiatrie :**

- **fond anxieux (états névrotiques)**
- **crise anxieuse**
- **syndrome de sevrage (toxicomanie)**

- ✓ **Neurologie :**

- **épilepsie**
- **état spastique**

- ✓ **Anesthésiologie :**

- **prémédications**

- ✓ **MG :**

- **anxiété**
- **insomnie**
- **pathologies « psychosomatiques »**

BENZODIAZEPINES : COMMENT CA MARCHE ?

Pharmacocinétique

Les caractéristiques pharmacocinétiques des BZD expliquent en grande partie les différences d'activité et d'utilisation en clinique

1. Absorption

- ✓ **Voie orale (per os) +++**
- ✓ **Voie IV / IM : en cas d'agitation ou de refus de traitement**

2. Distribution

Les BZD sont lipophiles :

- ✓ **Bonne pénétration tissulaire**
- ✓ **Passe la barrière placentaire (attention femmes enceintes)**
- ✓ **Passe la barrière hémato-encéphalique**
- ✓ **Fixation aux protéines plasmatiques 75 à 95 %**

BENZODIAZEPINES : COMMENT CA MARCHE ?

BZD à demi-vie courte

- ✓ **Concentration plasmatique élevée rapidement**
 - somnolence, sédation, baisse de vigilance
 - comme un « shoot » : risque de dépendance
- ✓ **Élimination rapide**
 - risque de phénomène de rebond accru
 - risque de problème de sevrage

BENZODIAZEPINES : COMMENT CA MARCHE ?

BZD à demi-vie longue

✓ **Concentration plasmatique augmentant progressivement**

→ moins de somnolence, de sédation, de baisse de vigilance

→ pas d'effet « shoot » donc moins de risque de dépendance

✓ **Élimination lente**

→ baisse du risque de phénomène de rebond

→ baisse du risque de sevrage

→ risque d'effet rémanent

→ risque d'accumulation

BENZODIAZEPINES : COMMENT CA MARCHE ?

Les BZD à demi-vie courte

Principe actif	Nom commercial	t_{1/2}
Alprazolam	XANAX	10-20 h
Bromazepam	LEXOMIL	10-20h
Clobazam	URBANYL	10-20 h
Clotiazepam	VERATRAN	4 h
Lorazepam	TEMESTA	10-20 h
Oxazepam	SERESTA	8 h

BENZODIAZEPINES : COMMENT CA MARCHE ?

Les BZD à demi-vie longue

Principe actif	Nom commercial	t_{1/2}
Prazépam	LYSANXIA	30-150 h (moy : 65 h)
Clorazépate dipotassique	TRANXENE	30-150 h
Nordazépam	NORDAZ	30-150 h
Loflazépate d'éthyle	VICTAN	77 h

BENZODIAZEPINES

Effets indésirables

- ✓ **Somnolence, sédation (le plus courant) : lié à l'effet flash**
Cet effet s'estompe avec le temps
- ✓ **Dépendance et syndrome de sevrage (lié à la vitesse d'élimination et à l'effet flash)**
Nécessité d'arrêter le traitement progressivement surtout pour les BZD à demi-vie courte ou moyenne afin d'éviter un effet de rebond
- ✓ **Hypotonie musculaire**
- ✓ **Effets psychiques**
 - ❖ **Amnésie antérograde (mémoire rapprochée)**
 - ❖ **Désinhibition**
 - ❖ **Réaction paradoxale**

BENZODIAZEPINES

➤ Contre-indications

Absolue : **myasthénie**
 insuffisance respiratoire sévère
 allergie
 syndrome d'apnées du sommeil

Relative : **femme enceinte**
 femme allaitante

➤ Intoxications

Souvent rencontrées lors d'intoxications aiguës mais elles sont rarement responsables de décès

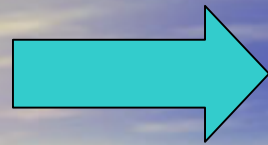
Antidote : l'ANEXATE (flumazenil) qui se fixe sur les mêmes récepteurs que les BZD

LES AUTRES ANXIOLYTIQUES

CLASSE THERAPEUTIQUE ET NOM	DCI	UTILISATION	DIFFERENCE AVEC LES BZD
CARBAMATE (EQUANIL)	méprobamate	anxiété, anxiété sévère, sevrage alcoolique	risque plus important de dépendance physique et psychique avec syndrome de sevrage
BUSPIRONE (BUSPAR)	Buspirone	anxiété réactionnelle, traitement appoint anxiété au cours de névroses, anxiété associée à affection somatique, anxiété généralisée (idem BZD)	pas d'effet anti convulsivant ni myorelaxant, délai d'action plus long
ANTI-HISTAMINIQUE H1 (ATARAX)	hydroxyzine	manifestations mineures de l'anxiété	action sédatrice
IRS (DEROXAT)	paroxétine	trouble anxieux généralisé	action anxiolytique différée
STRESAM gel	Etifoxine	manifestations psychosomatiques de l'anxiété	-----
COVATINE cpé	Captodiamine	anxiété et manifestation somatique	-----



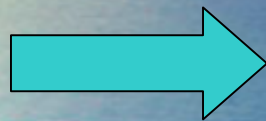
EN PRATIQUE...



Avant toute prescription

- ✓ **Faire une évaluation clinique de la situation**
- ✓ **Rechercher d'éventuels facteurs étiologiques à traiter**
- ✓ **Envisager des moyens non médicamenteux**

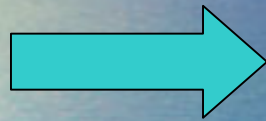
Approches non médicamenteuses du traitement de l'anxiété



Mesures d'hygiène de vie

- ✓ **Rythme de vie régulier (sommeil, repas, détente)**
- ✓ **Eviter les excitants (tabac, alcool, café...)**
- ✓ **Alimentation équilibrée**
- ✓ **Activité physique régulière, choisie en fonction des goûts**

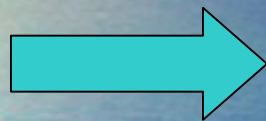
Approches non médicamenteuses du traitement de l'anxiété



Gestion du stress

- ✓ **Planification du travail et des temps de repos**
- ✓ **Exercices de détente et de respiration au cours de la journée**
- ✓ **Plages de loisirs et de détente obligatoires toutes les semaines**
- ✓ **Techniques de relaxation**

Approches non médicamenteuses du traitement de l'anxiété



Approches psychologiques

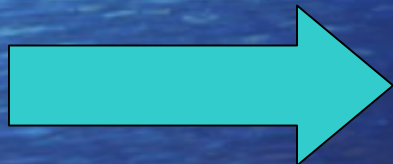
- ✓ **Techniques de relaxation et de contrôle respiratoire**
- ✓ **Thérapies comportementales et cognitives**
- ✓ **Autres psychothérapies**

Les benzodiazépines

✓ **Après échec des mesures psychologiques**

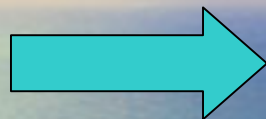
✓ **Si la crise est intense et prolongée**

un traitement médicamenteux sera envisagé



**La voie orale est préférée
car c'est elle qui permet
l'absorption la plus rapide**

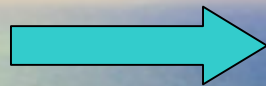
Les benzodiazépines



Choix de la molécule

- ✓ **Absence de recommandations consensuelles**
- ✓ **Les paramètres pharmacologiques et les formes galéniques peuvent être des critères de choix selon les symptômes et le profil du patient**
- ✓ **Eviter les problèmes de dépendance et de sevrage**
 - ❖ **Pic d'effet plutôt lent**
 - ❖ **Demi-vie d'élimination plutôt longue**

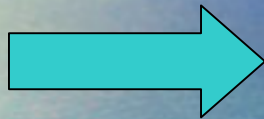
Les benzodiazépines en situation d'urgence



Indications

- ✓ **Attaques de panique**
- ✓ **Angoisse ou stress aigu en réponse à un événement perturbateur**
- ✓ **Angoisse survenant au décours des troubles psychiatriques**
- ✓ **Etats anxieux accompagnant les décompensations organiques (douleurs aiguës; accident cardiaque, respiratoire ou neurologique)**

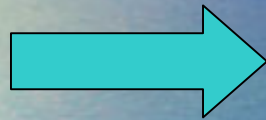
Les benzodiazépines en traitement prolongé



Indications

- ✓ **Troubles de l'adaptation avec anxiété**
- ✓ **Exacerbation douloureuse et gênante d'un trouble anxieux généralisé**
- ✓ **Anxiété non spécifique associée à un autre trouble psychiatrique**
- ✓ **Anxiété non spécifique surajoutée à une affection organique**

Les benzodiazépines en traitement prolongé



Règles de prescription

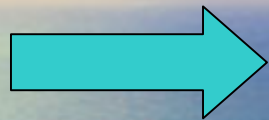
- ✓ **Traitement de 4 à 6 semaines, renouvelable une seule fois**
- ✓ **Accompagné de mesures non médicamenteuses**
- ✓ **Réévaluation clinique précoce à la recherche d'un état dépressif ou d'un autre syndrome psychiatrique sous-jacent**

Les benzodiazépines

Effets secondaires potentiels

- ✓ **Sédation excessive**
- ✓ **Troubles mnésiques touchant la mémoire antérograde**
- ✓ **Troubles de l'équilibre et de la marche**
- ✓ **Effets comportementaux paradoxaux**
 - ❖ **Agitation**
 - ❖ **Agressivité**
 - ❖ **Activités automatiques suivies d'amnésie**

Les benzodiazépines

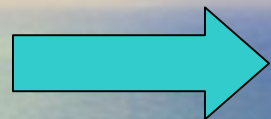


Contre-indications

Les contre-indications absolues sont peu nombreuses

- ✓ **Insuffisance respiratoire décompensée**
- ✓ **Insuffisance hépatique sévère**
- ✓ **Syndrome d'apnée du sommeil**
- ✓ **Allergie spécifique**
- ✓ **Myasthénie**

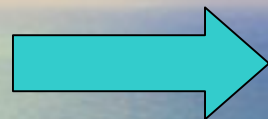
Les benzodiazépines



Précautions d'emploi

- ✓ Sujets âgés à risque de chute
- ✓ Sujets âgés sensibles aux effets confusionnels / mnésiques
- ✓ Antécédents d'addiction
- ✓ Antécédents d'effets paradoxaux sous benzodiazépines
- ✓ Grossesse et allaitement

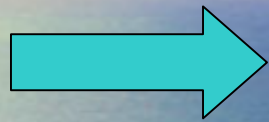
Les benzodiazépines



Association aux antidépresseurs

La co-prescription systématique de benzodiazépines en début de traitement antidépresseur, anciennement préconisée, n'est pas justifiée car la prévention du risque suicidaire, lorsqu'elle est nécessaire, relève d'autres moyens, notamment l'hospitalisation

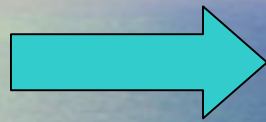
Les facteurs de risque de dépendance



Relatifs au patient

- ✓ **Antécédents addictifs**
- ✓ **Trouble anxieux sévère**
- ✓ **Trait de personnalité phobique et dépendante**

Les facteurs de risque de dépendance



Relatifs au médicament

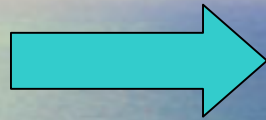
✓ **BZD à demi-vie courte**

Syndromes de sevrage plus brutaux

✓ **Molécules d'absorption rapide**

Facilitent « l'accrochage » aux effets positifs

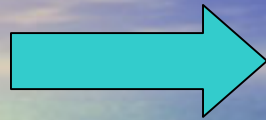
Les facteurs de risque de dépendance



Relatifs aux modalités de traitement

- ✓ **Posologie initiale élevée**
- ✓ **Traitement continu sur une longue durée**
- ✓ **Absence d'accompagnement psychologique**
- ✓ **Prises anarchiques successives avec arrêts brutaux**

Les facteurs de risque de dépendance



Précautions à prendre

- ✓ **Prévoir d'emblée une durée de traitement limitée**
- ✓ **Informer le patient du risque de dépendance et le prévenir de ne pas modifier les posologies lui-même ni d'arrêter brutalement son traitement**
- ✓ **Eviter de prescrire une BZD aux patients chez lesquels on pressent un risque élevé de dépendance**
- ✓ **Toujours procéder à un sevrage progressif sur une période dont la durée est proportionnelle à celle du traitement complet et à la posologie initiale**

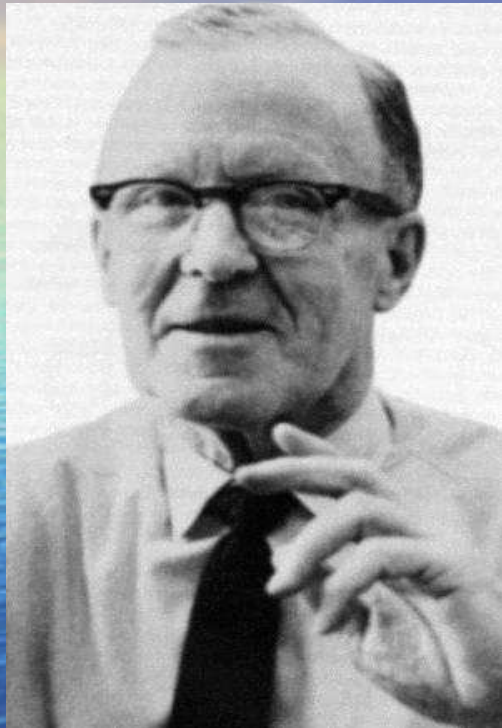


III. Anxiété, troubles cognitifs et benzodiazépines

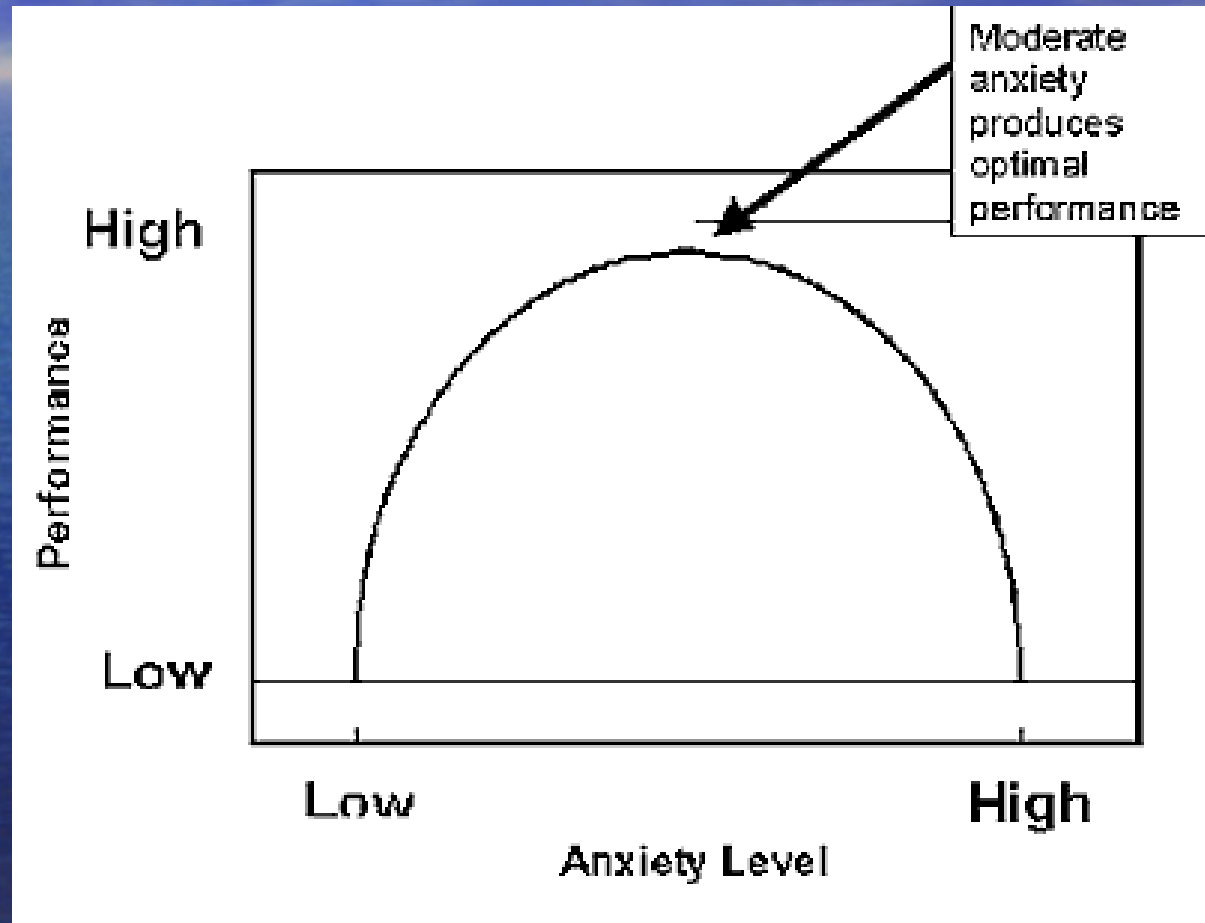
Les troubles « cognitifs »

- **Troubles de l'attention**
- **Troubles de la mémoire**
- **Troubles des fonctions exécutives**

Anxiété et performances cognitives



**D. Hebb
(1955)**



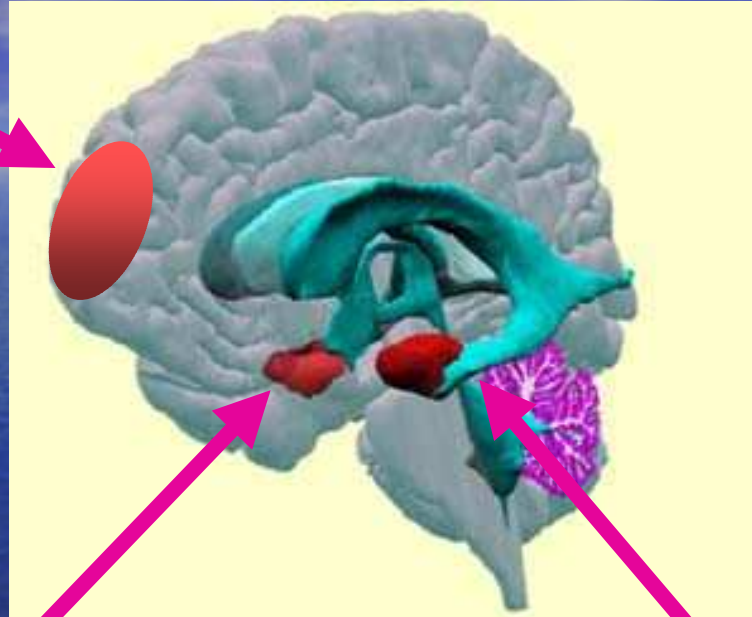
Anxiété et cognition

- ✓ **Troubles attentionnels**
- ✓ **Diminution de la concentration**
- ✓ **Altération de la mémoire de travail (situation de « double tâche »)**

Atteintes morphologiques

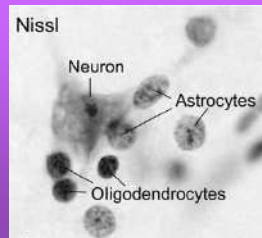
Cortex préfrontal

- Densité gliale
- Taille neuronale
- Densité grand neurones
- Densité petits neurones
- Atrophie



Amygdale

- Densité gliale
- Hyper puis Atrophie



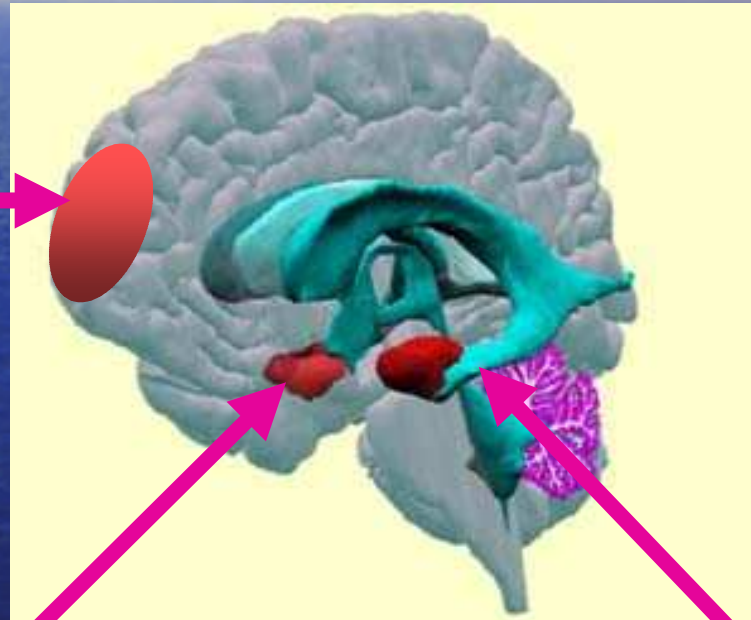
Hippocampe

- Densité gliale
- Taille soma neuronal
- Atrophie

Bowley 2002; Ongur 1997; Lange et al., 2004 Manji et al. 2001; Rajkowska, 2000 ; Harrison 2002; Jansenn 2004

Impact sur la cognition et l'émotion

- Contrôle exécutif, attention, raisonnement ...
- Expression, modulation émotionnelle



Attribution
émotionnelle

Mémorisation

Effets bénéfiques des antidépresseurs sur la neurogenèse et les facteurs neurotrophiques

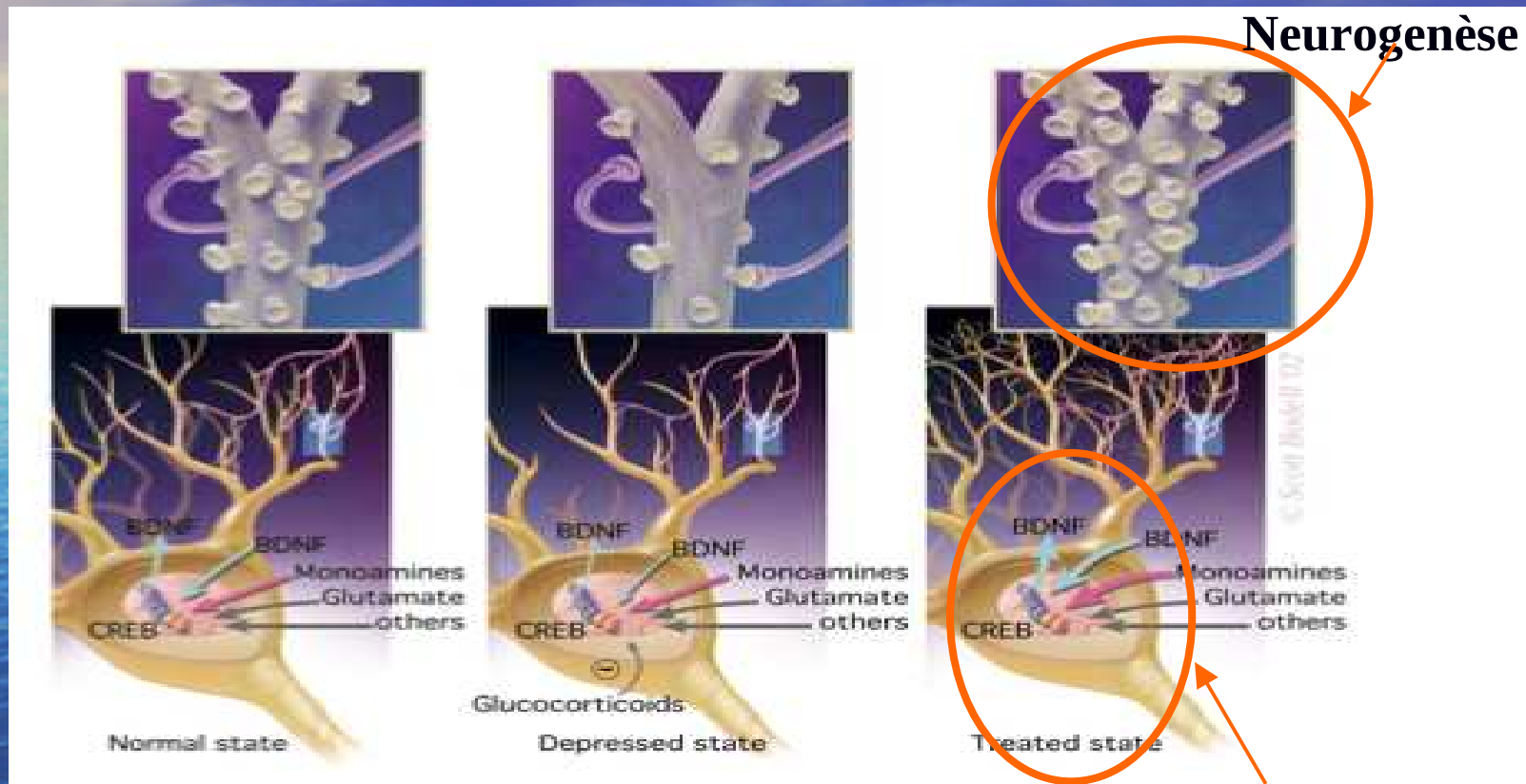


Figure 3. Neurotrophic Mechanisms in Depression

The panel on the left shows a normal hippocampal pyramidal neuron and its innervation by glutamatergic, monoaminergic, and other neurons. Its regulation by BDNF (derived from hippocampus or other brain areas) is also shown. Severe stress causes several changes in these neurons including a reduction in their dendritic arborizations, and a reduction in BDNF expression (which could be one of the factors mediating the dendritic effects). The reduction in BDNF is mediated partly by excessive glucocorticoids, which could interfere with the normal transcription mechanisms (e.g., CREB) that control BDNF expression. Antidepressants produce the opposite effects: they increase dendritic arborization and BDNF expression of these hippocampal neurons. The latter effect appears to be mediated by activation of CREB through the types pathways shown in Figure 4. By these actions, antidepressants may reverse and prevent the actions of stress on the hippocampus, or ameliorate certain symptoms of depression.

BZD et cognition

- ✓ Les BZD ont un effet amnésiant
- ✓ Cet effet est indépendant de l'action anxiolytique
- ✓ L'action des BZD sur les fonctions cognitives peut différer d'une molécule à l'autre
- ✓ Moindre altération des capacités d'apprentissage ⁽¹⁾ et du niveau de vigilance ⁽²⁾ du prazépam comparé à l'alprazolam et au lorazépam

(1) The Canadian Journal of Diagnosis/Février 2002

(2) David et al. N Engl J Med 1987; 317:722-8

Conclusions

En pratique

- ✓ **Information**

- ❖ **Sur la conduite des véhicules**

- ❖ **Sur les risques d'interaction avec l'alcool**

- ✓ **Nécessité de limiter dans le temps la prescription du fait du risque de dépendance (respect des RMO)**



Merci de votre attention !

alain.nicolas@ch-le-vinatier.fr