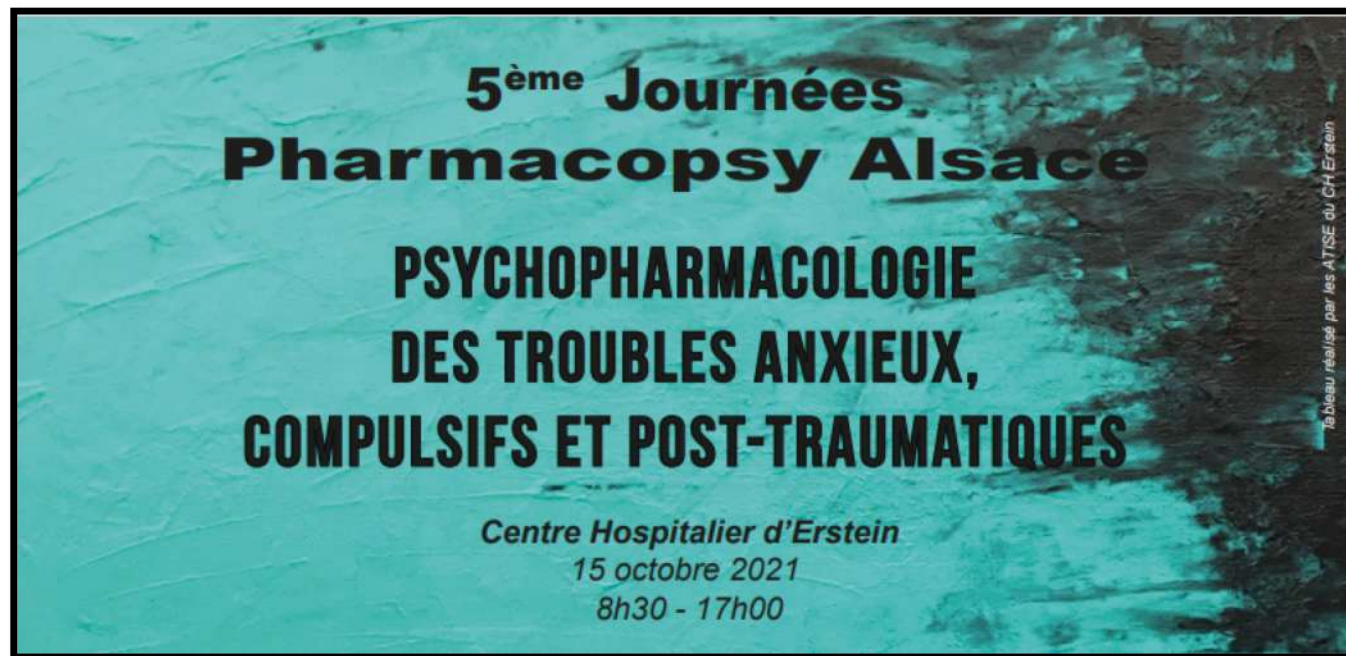




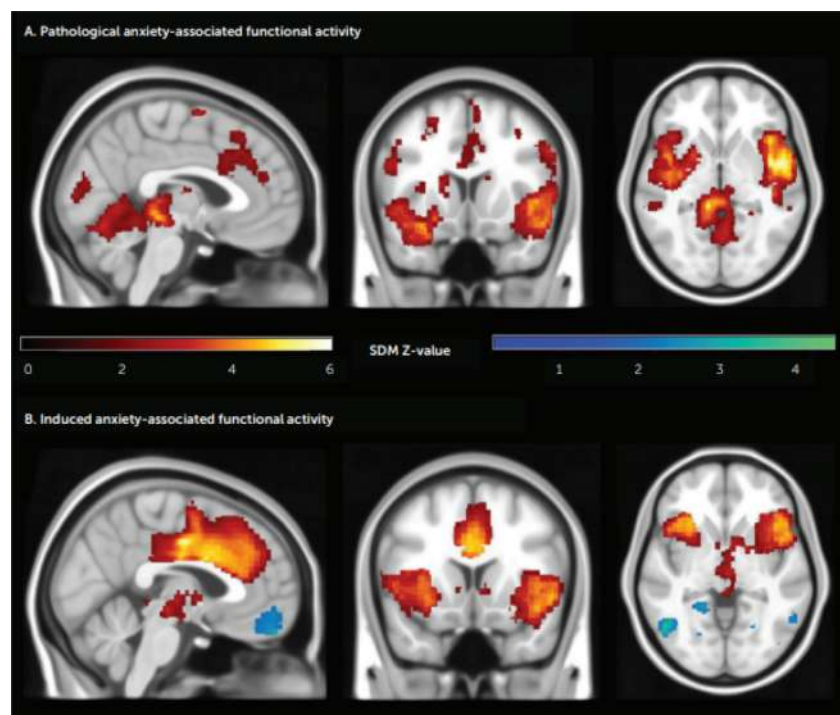
**Troubles anxieux, compulsifs et post-traumatiques
Introduction générale et recommandations internationales**

Troubles anxieux

21 % des adultes
touchés au cours de la vie



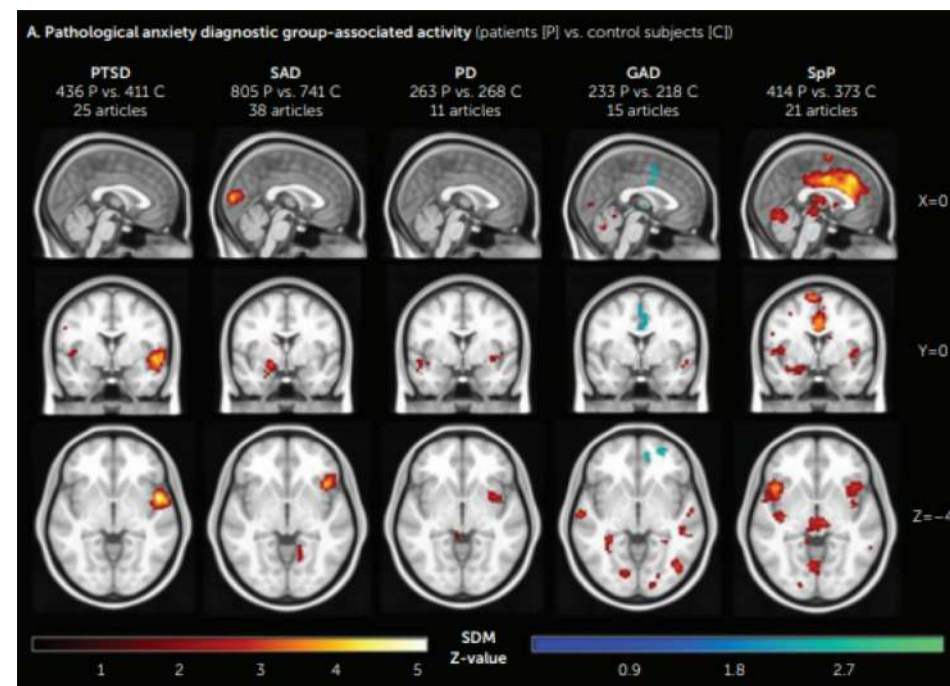
Les **femmes** sont
jusqu'à **2 fois plus affectées**
que les hommes

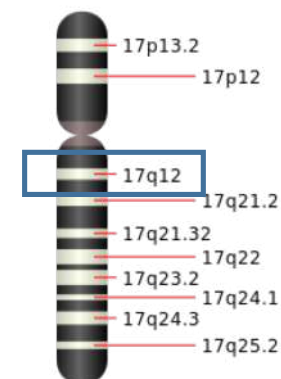
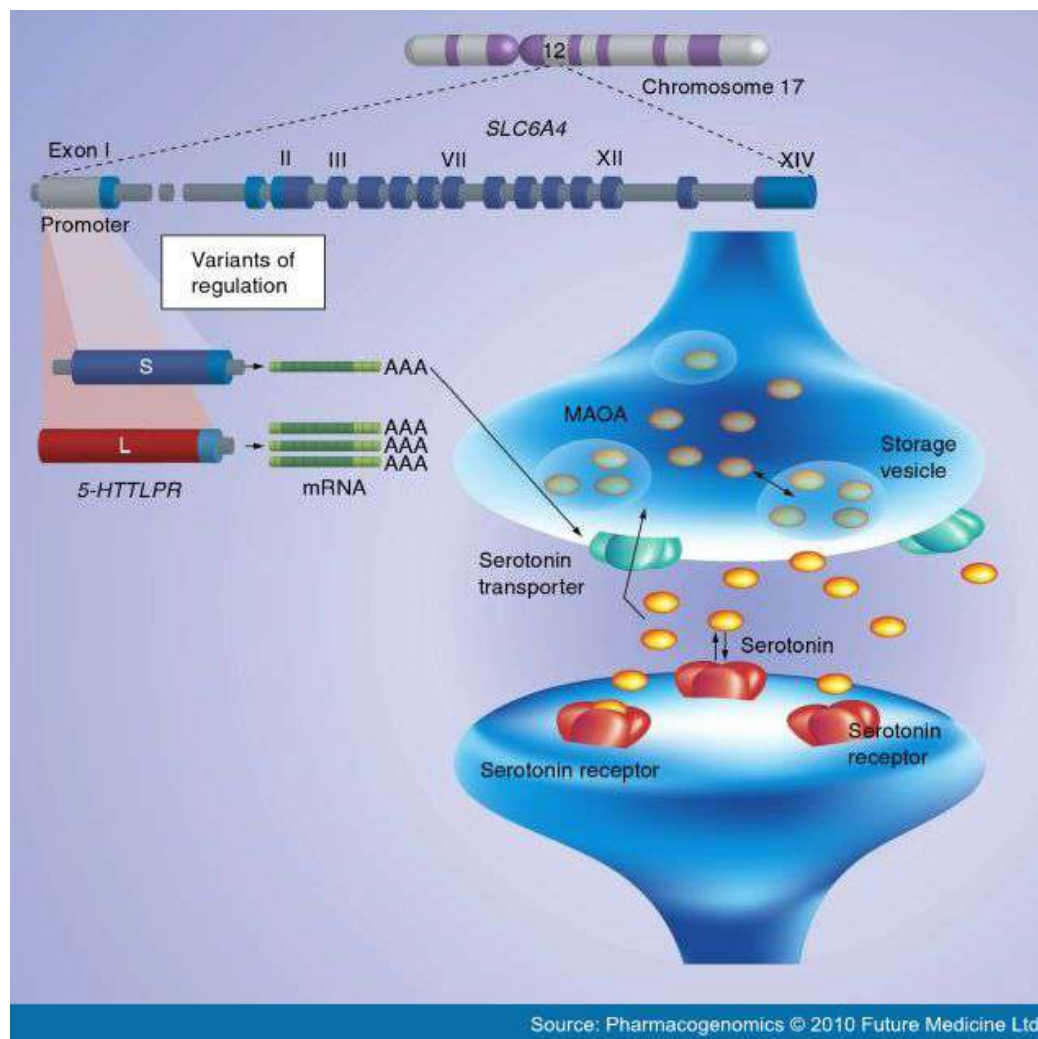


The Overlapping Neurobiology of Induced and Pathological Anxiety: A Meta-Analysis of Functional Neural Activation

Alice V. Chavanne, B.Sc., Oliver J. Robinson, Ph.D.

Am J Psychiatry. 2021





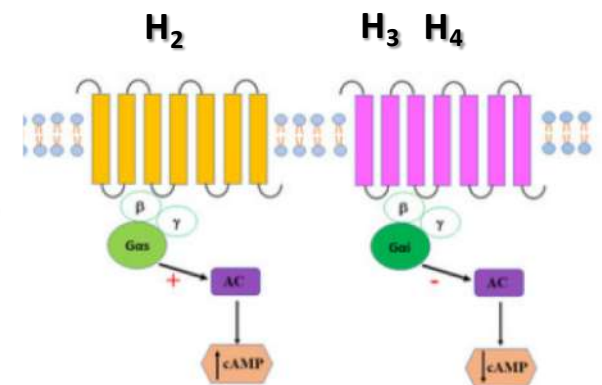
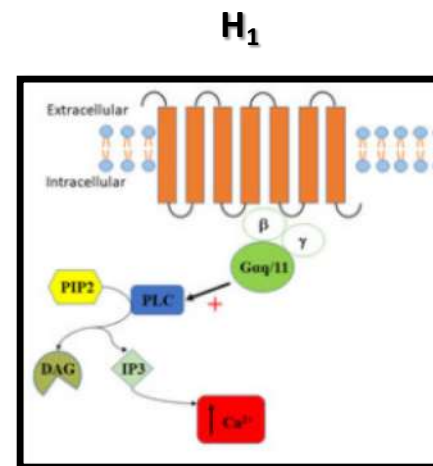
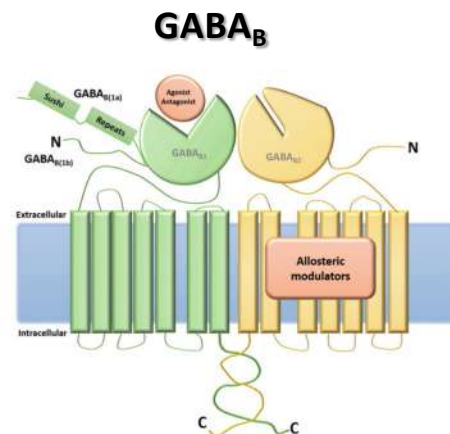
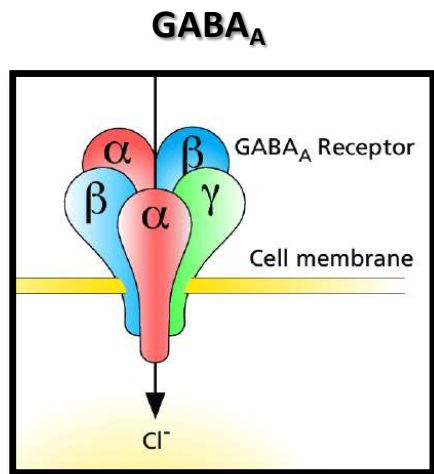
Caspi A et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 2003;301(5631):386-9.

Karg K et al. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR), stress, and depression meta-analysis revisited: evidence of genetic moderation. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(5):444-54.

Culverhouse et al. Collaborative meta-analysis finds no evidence of a strong interaction between stress and 5-HTTLPR genotype contributing to the development of depression. *Mol Psychiatry*. 2018;23(1):133-142.

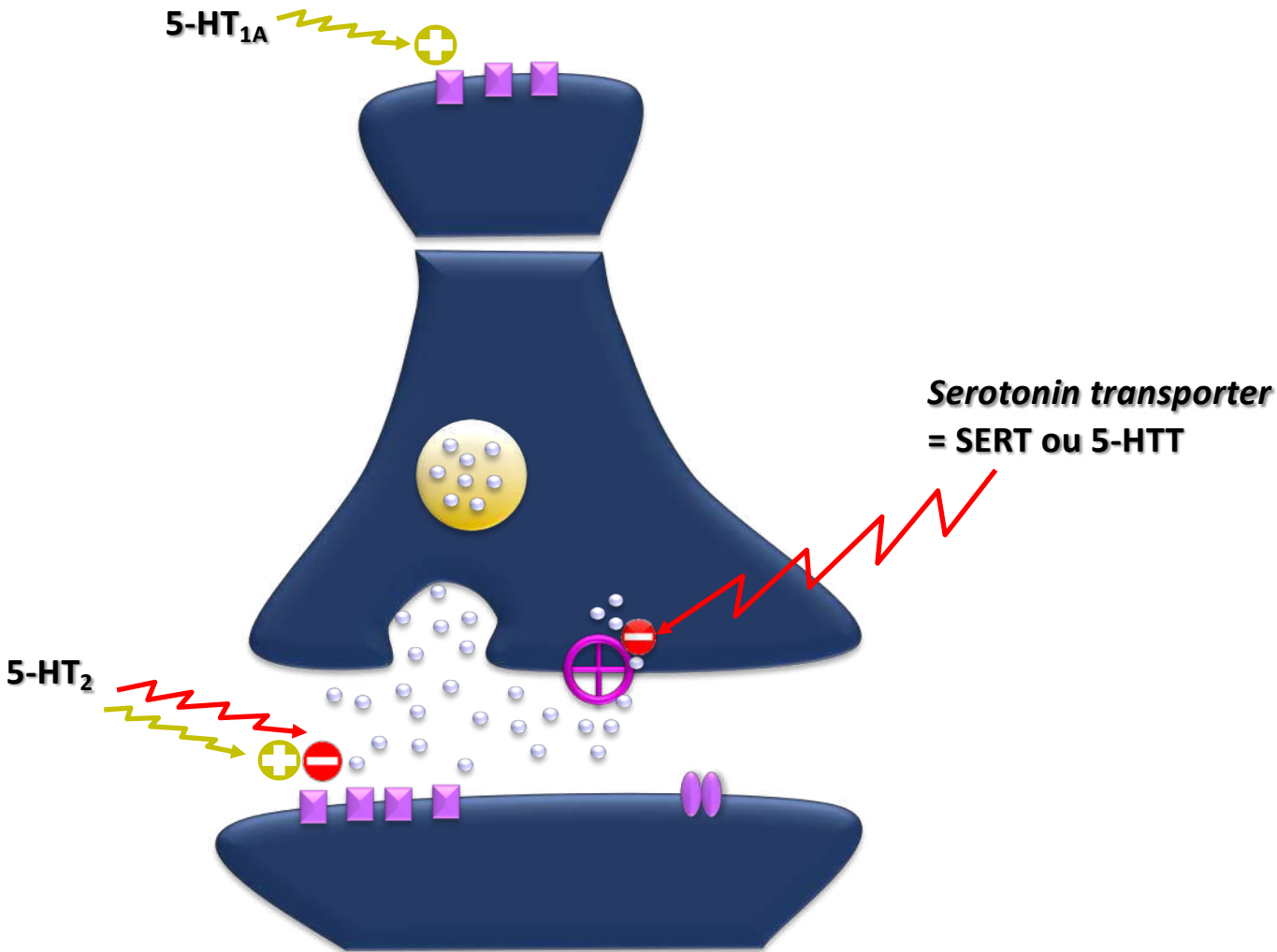
PHARMACO-ANXIOLYSE versus PHARMACO-ANXIO-SEDATION

Anxio-sédation en aigu



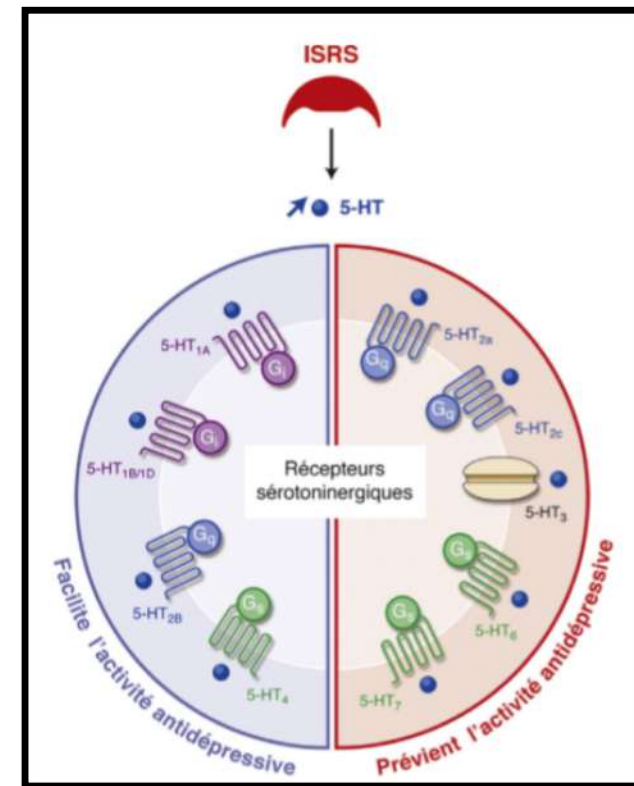
PHARMACO-ANXIOLYSE

Anxiolyse en chronique



Extrapolable à l'anxiolyse ?

Récepteurs	Modulation induisant un effet antidépresseur
5HT _{1A} 5HT _{1B/D} 5HT _{2B} 5HT ₄	Agonisme
5HT _{2A} 5HT _{2C} 5HT ₃ 5HT ₆ 5HT ₇	Antagonisme



ANXIOLYTIQUES #BENZODIAZEPINES

2012

Review



Feature Review

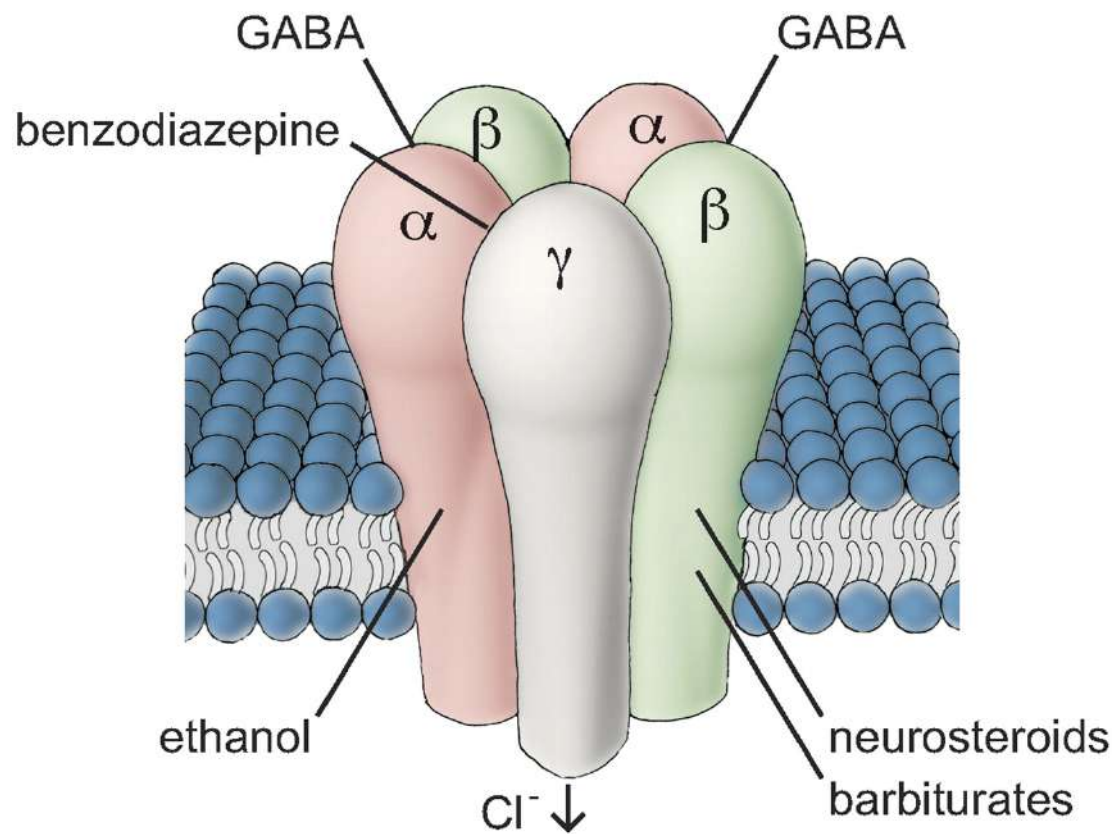
Anxiolytic selective anxiolytics: on a quest for the Holy Grail

Phil Skolnick

Division of Pharmacotherapies and Medical Consequences of Drug Abuse, National Institute on Drug Abuse, National Institutes of Health, 6001 Executive Boulevard, Suite 4123, Bethesda, MD 20892, USA

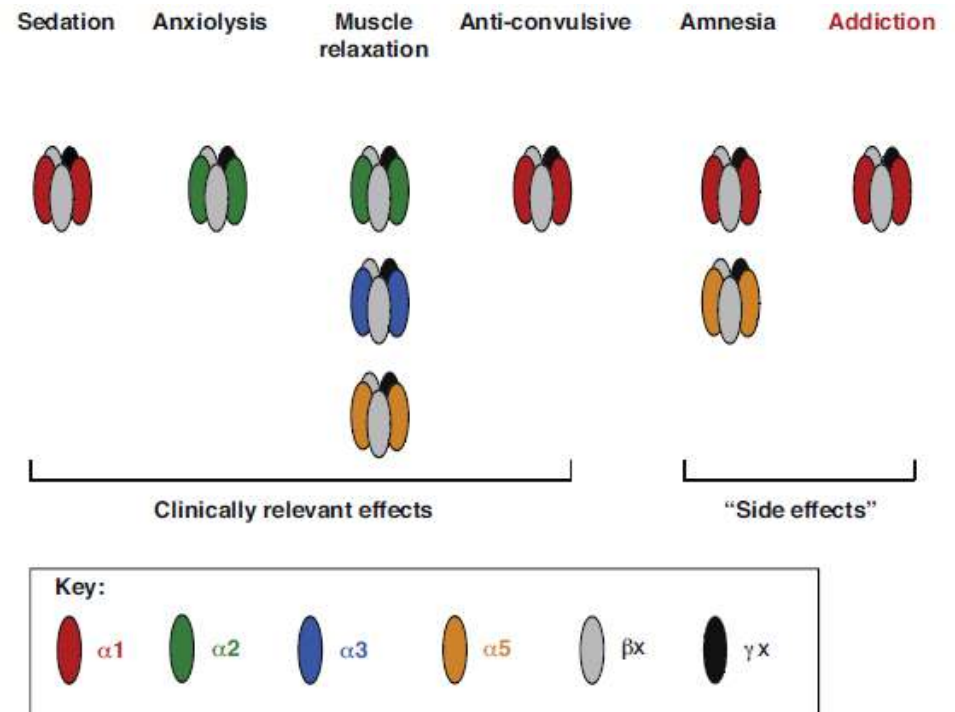
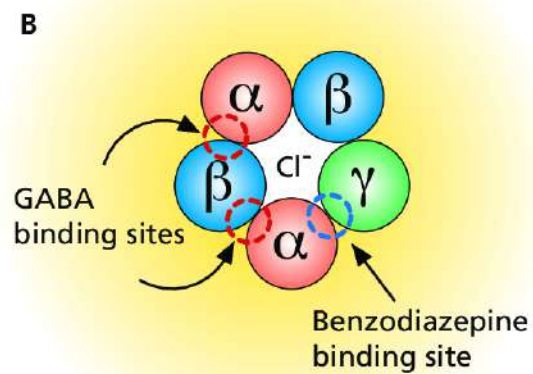
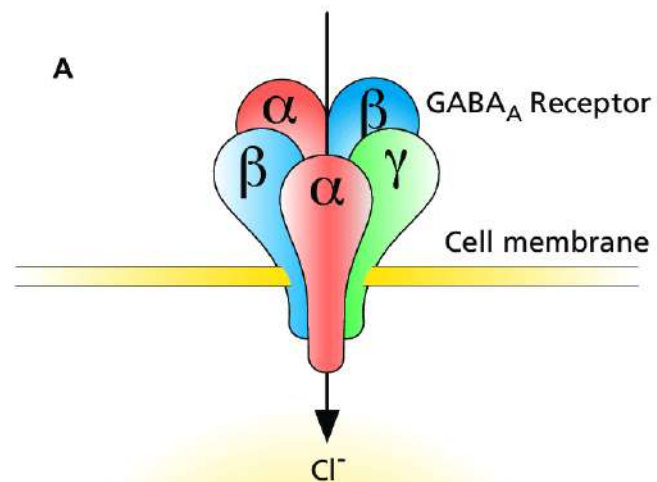


Récepteurs GABA_A = hétérodimères de 5 sous-unités $\alpha_2\beta_2\gamma_1$



Benzodiazépines

= modulateurs allostériques positifs
des récepteurs GABA_A

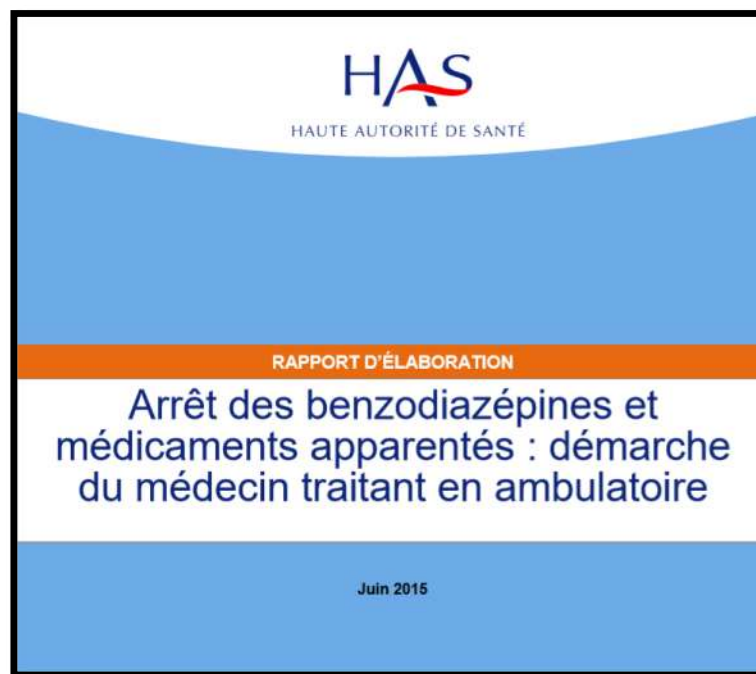


TRENDS in Neurosciences

SEVRAGE BENZOS (HAS, 2007 et 2015)



↘ initiale ≈ 25% de la poso 1^{ère} sem.
= ex de ↘ pour arrêt ambulatoire sur
4 à 10 semaines



↘ : 5 à 10 % toutes les 1 à 2 semaines
compris entre 8 à 12 semaines



Prise en charge lors de l'arrêt des BZD ± substitution / diazépam

- **Sans substitution par le diazépam**

- **L'arrêt doit être progressif**

= règle des 5 à 10 % toutes les 1 à 2 semaines

ou 1/8ème de la dose toutes les 2 semaines

& réduction + faible aux faibles doses

= durée : 8 à 12 semaines, + long jusqu'à 6 mois ou + dans le cas d'un échec à l'arrêt précédent.



- **Avec substitution par le diazépam**

- Avantages : ½ vie longue + sol buv

- L'arrêt avec substitution peut être envisagé chez les personnes :

- prenant des molécules à action brève (oxazépam, alprazolam, lorazépam) ou ne permettant de réaliser une réduction de poso très progressive (MOGADON, HAVLANE, NOCTAMIDE)
- et/ou connaissant des difficultés à l'arrêt en raison d'une forte dépendance (échecs antérieurs)

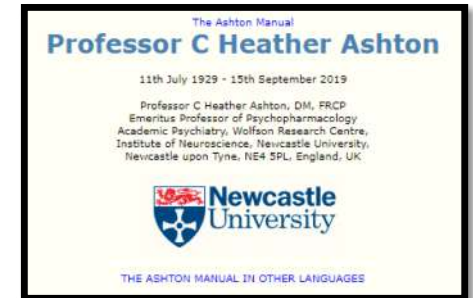
Prise en charge lors de l'arrêt des BZD

- Les co-prescriptions à visée de sevrage (cf Argumentaire HAS 2007)
 - Évaluations sur la base d'étude avec paroxétine, imipramine et buspirone
 - Bénéfice co-prescription ?
- **Rien de systématique en raison du rapport B/R** (ex paroxétine et syndrome d'arrêt)
MAIS :
 - Pas d'arrêt si pas de co-prescription adaptée dans le cadre d'un trouble anxieux chronique
 - Globalement dans une **période de relative stabilité**
 - Psychique
 - Des co-prescriptions +++

Sevrage...en pratique

- <https://www.benzo.org.uk/bzequiv.htm>

Dispo Fr



benzo.org.uk

Index • Contenu • Introduction • Chapitre I • Chapitre II • Programmes de Sevrage • Chapitre III
Déni Médical • Professor Ashton Index • Original English Version • Autres Langues


The Institute of Neuroscience

Professor Heather Ashton


CHAPITRE II: PROGRAMMES DE SEVRAGE LENT

Les Benzodiazépines: Comment agissent-elles et comment s'en sevrer ?

- PROTOCOLE   SUIVRE LORS DU SEVRAGE DES BENZODIAZÉPINES
- Information sur la recherche médicale effectuée lors du sevrage clinique des benzodiazépines

Professeure C Heather Ashton DM, FRCP, 2002

- Index
- Contenu
- Introduction
- Chapitre I: Comment fonctionnent-elles dans notre organisme ?
- Chapitre II: Comment se sevrer des benzodiazépines après un usage prolongé ?
- Chapitre II: Programmes de sevrage lent
- Chapitre III: Les symptômes aigus et prolongés du sevrage

CHAPITRE II

PROGRAMMES DE SEVRAGE LENT

Des programmes lents de sevrage de plusieurs benzodiazépines sont illustrés dans les pages suivantes. Ces programmes ont réussi avec des patients mais vous devrez probablement les adapter à vos besoins personnels. La référence au **Tableau 1**, Chapitre I, laquelle indique les concentrations équivalentes des différentes benzodiazépines devrait vous permettre d tablir votre propre programme et de l'adapter au sevrage des benzodiazépines comme le praz pam (Centrax, Lysanxia), le quaz pam (Doral) ainsi que d'autres qui ne sont pas illustrées.

Selon mon expérience, la seule exception à la règle générale d'une réduction lente est le triazolam (Halcion). Cette benzodiazépine est éliminée tellement rapidement (une demi-vie de 2 heures) que vous êtes pratiquement en manque tous les jours, au bout d'une dose prise la nuit précédente. C'est pour cette raison, que le triazolam peut être arrêté brusquement et sans substitution d'une benzodiazépine à long terme. Si des symptômes de sevrage apparaissent, vous pourrez aborder un programme à court terme de diazépam dont le dosage au départ sera de 10 mg, et diminuer le dosage comme indiqué dans le programme #2. La même méthode de sevrage s'applique aussi aux non-benzodiazépines zolpidem et zaleplon lesquelles ont une courte durée active, soit de deux heures seulement.

- 1. Sevrage d'une dose quotidienne élevée de 6mg d'alprazolam (Xanax) avec une substitution au diazépam
- 2. Sevrage simple d'une dose quotidienne de 40mg de diazépam
- 3. Sevrage d'une dose quotidienne de 6mg de lorazépam (Ativan, T mesta) avec une substitution au diazépam
- 4. Sevrage d'une dose de 10mg, le soir, de nitraz pam (Mogadon) avec une substitution au diazépam
- 5. Sevrage d'une dose quotidienne de 1.5mg de clonazépam (Klonopin, Rivotril) avec une substitution au diazépam
- 6. Sevrage d'une dose quotidienne de 3mg de clonazépam (Klonopin, Rivotril) avec une substitution au diazépam
- 7. Sevrage d'une dose quotidienne de 4mg d'alprazolam (Xanax) avec une substitution au diazépam
- 8. Sevrage d'une dose quotidienne de 3mg de lorazépam (Ativan, T mesta) avec une substitution au diazépam
- 9. Sevrage d'une dose de 30mg, le soir, de t maz pam (Restoril) avec une substitution au diazépam
- 10. Sevrage d'une dose quotidienne de 60mg d'oxazépam (Serax, S resta) avec une substitution au diazépam
- 11. Sevrage d'une dose quotidienne de 75mg de chlordiazépoxide (Librium)
- 12. Sevrage d'une dose quotidienne de 15mg zolpidone (Zimovane) avec une substitution au diazépam
- 13. Tableau des antidépresseurs et des programmes de sevrage



- Echecs multiples : la « norme »
- Surtout
 - Si profil addicte à d'autres toxiques
 - Si haut niveau d'attachement au produit (ECAB)
 - Si habitude de consommation ancienne
- Mais échec globalement si « trop rapide » et application du principe d'équivalence de façon « brutale »

ANXIOLYTIQUES #« ANTIDEPRESSEURS »

Traitements avec indications mixtes EDM & troubles anxieux

		TO C	Trouble panique (AP / TP)	Trouble « anxiété sociale » (phobie sociale)	TAG	SSPT	Autres indications
ISRS	Paroxétine						
	Citalopram						
	Escitalopram						
	Fluoxétine						*
	Fluvoxamine						
	Sertraline						
IRSNa	Venlafaxine						
	Duloxétine						
Imipraminiques	Clomipramine						**

* **Boulimie** en complément d'une psychothérapie, indiqué dans la diminution de la fréquence des crises de boulimie et des vomissements ou prise de laxatifs.

** **Certains états dépressifs apparaissant lors des schizophrénies**, en association avec un traitement neuroleptique + **douleurs neuropathiques** de l'adulte

ANXIOLYTIQUES #« AUTRES » ?



L'étoile « **monoaminergique** » aveuglante ?



- **Histamine**
- Catécholamines :
 - Dopamine
 - Noradrénaline
 - Adrénaline
- Tryptamines:
 - **Sérotonine**
 - Mélatonine



- **GABA**
- Glutamate
- Endorphines
- Acétylcholine



- Adénosine,
- Anandamide,
- **Neuropeptides**
(substance P, neuropeptide Y, ...)
- **Neurostéroïdes**
(allopregnanolone)
- Etc...

REVIEWS

Neuropeptide receptor ligands as drugs for psychiatric diseases: the end of the beginning?

Guy Griebel¹ and Florian Holsboer²

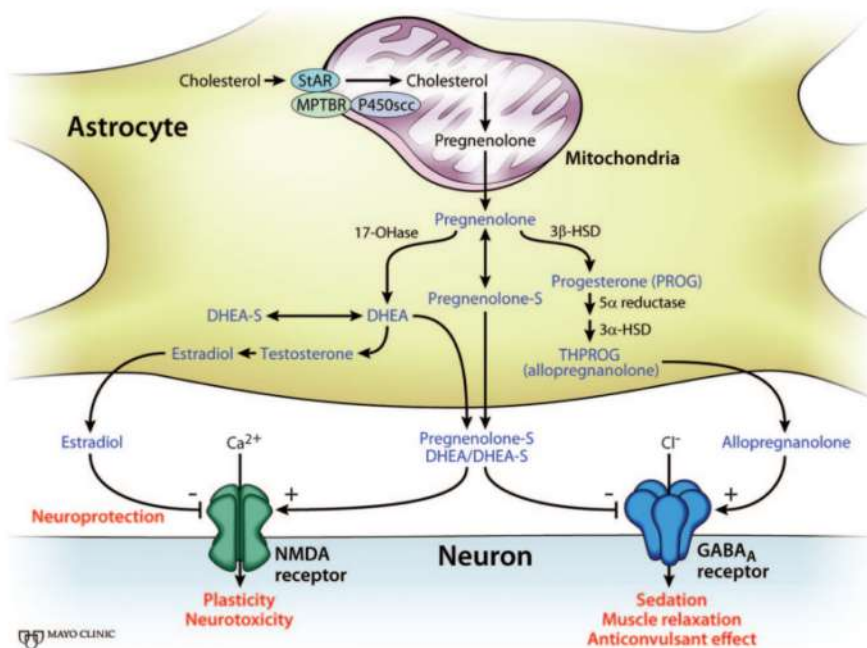
2012

Griebel G, Holsboer F. Neuropeptide receptor ligands as drugs for psychiatric diseases: the end of the beginning? *Nat Rev Drug Discov.* 2012;11(6):462-78.

NATURE REVIEWS | DRUG DISCOVERY

VOLUME 11 | JUNE 2012 |

2007



Benarroch EE. Neurosteroids: endogenous modulators of neuronal excitability and plasticity. *Neurology.* 2007;68(12):945-7.

TABLE 4.1 An Overview of Endogenous Neurosteroids.

Neurosteroid	Mechanism of Action	Neurophysiological Role
Allopregnanolone (AP) (Brexanolone)	GABA-A receptor (+) modulator	Sedative Anxiolytic anticonvulsant Antistress Neurogenesis Neuroprotection
Allotetrahydrodeoxycorticosterone (THDOC)	GABA-A receptor (+) modulator	Sedative Anxiolytic anticonvulsant Antistress Neuroprotection
Androstenediol (AD)	GABA-A receptor (+) modulator	Anxiolytic anticonvulsant Neuroprotection
Pregnenolone sulfate (PS)	GABA-A receptor (–) modulator NMDA receptor (+) modulator	Anxiogenic Proconvulsant Memory enhancer neuroprotection
Dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS)	GABA-A receptor (–) modulator NMDA receptor (+) modulator	Anxiogenic Proconvulsant Memory enhancer Neurogenesis Neuroprotection

Neurosteroids: Biosynthesis, Molecular Mechanisms, and Neurophysiological Functions in the Human Brain

Doodipala Samba Reddy, Kushal Bakshi

Department of Neuroscience and Experimental Therapeutics, College of Medicine, Texas A&M University Health Science Center, Bryan, TX, United States

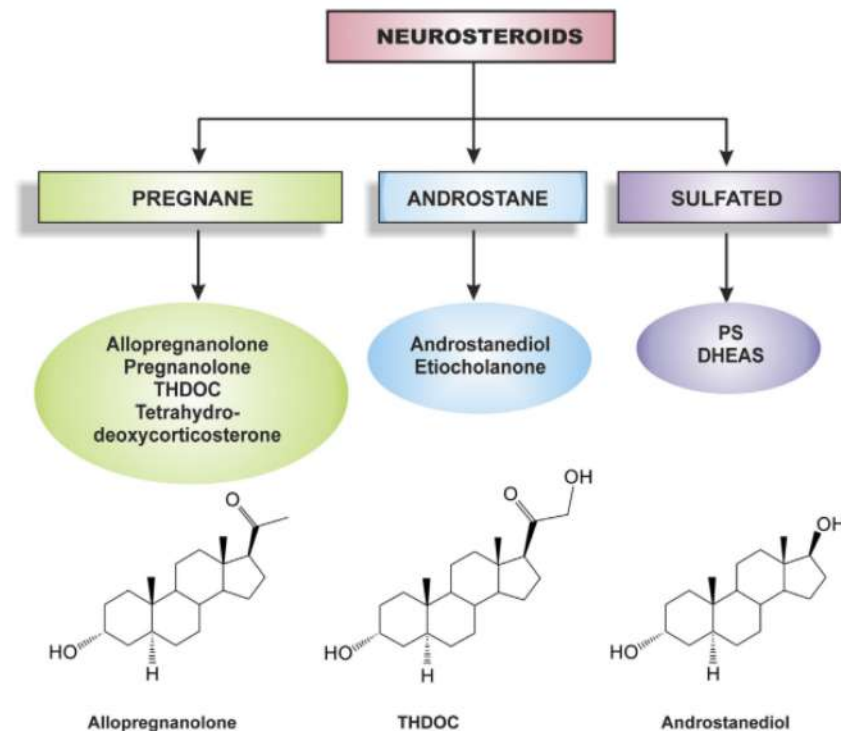
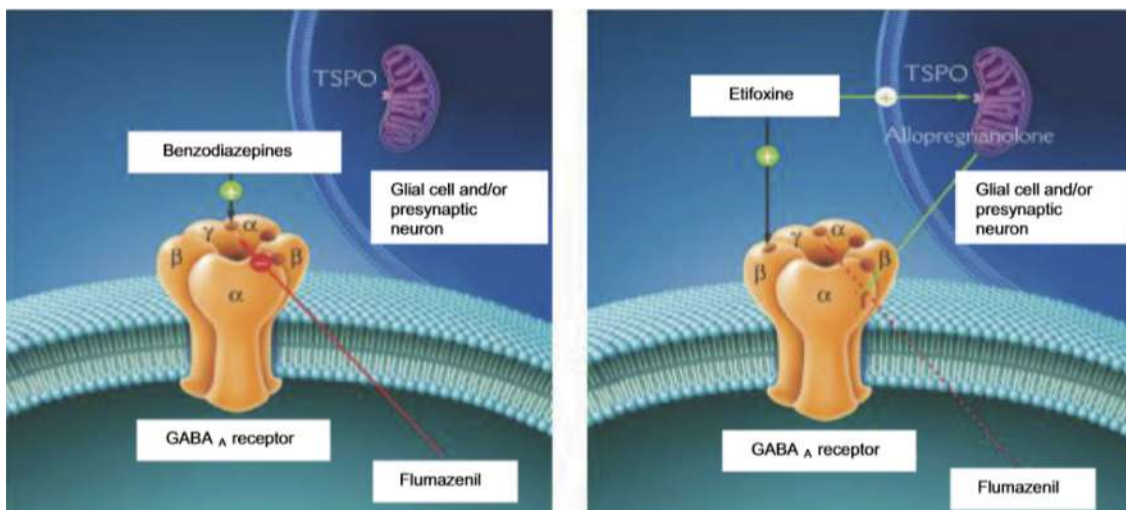


FIGURE 4.1 Classification and chemical structures of neurosteroids. DHEAS, dehydroepiandrosterone sulfate; PS, pregnenolone sulfate; THDOC, allotetrahydrodeoxycorticosterone.



Etifoxine (STRESAM®)

Nuss P, Ferreri F, Bourin M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1781-1795.

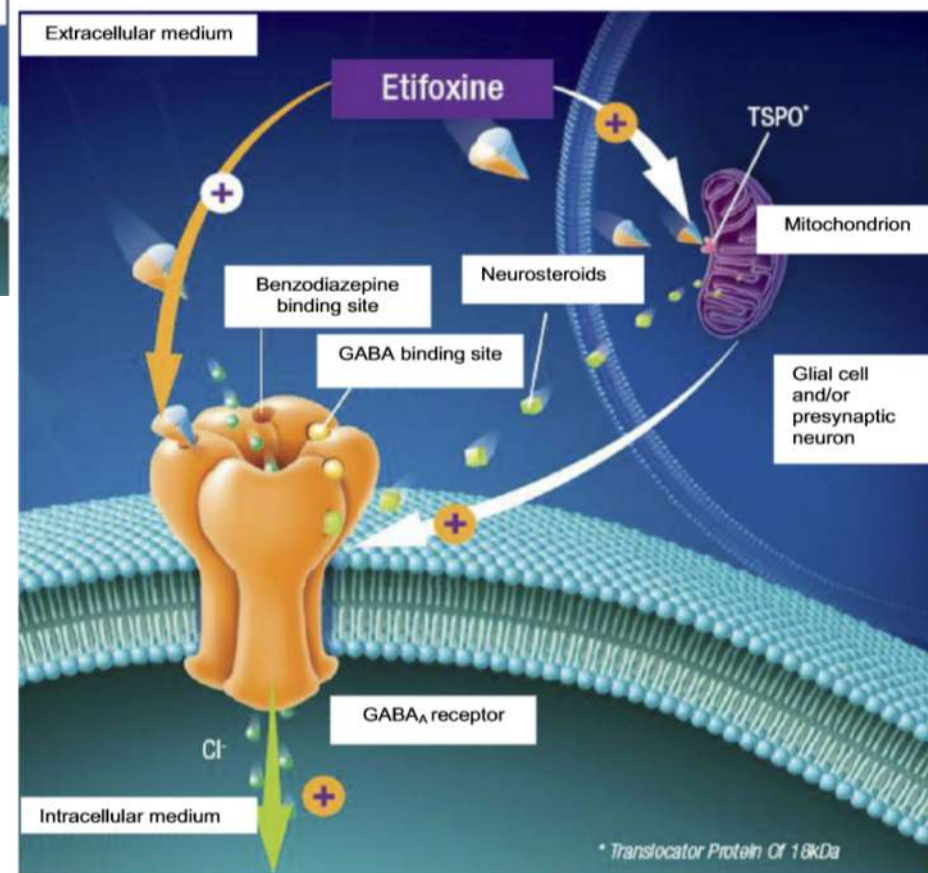


Figure 2 Mechanism of action of etifoxine. Etifoxine stimulates GABAergic transmission through two complementary mechanisms. Firstly, etifoxine binds directly to the β_2/β_3 subunits of the GABA_A receptor. Secondly, etifoxine reinforces GABAergic transmission via an indirect mechanism by binding to the TSPO receptor on mitochondria, thus facilitating the synthesis of neurosteroids, which are powerful positive allosteric modulators of the GABA_A receptor. Reproduced with kind permission from Biocodex.



ELSEVIER

Available online at www.sciencedirect.com



ScienceDirect

Current Opinion in
Pharmacology

SSRIs act as selective brain steroidogenic stimulants (SBSSs) at low doses that are inactive on 5-HT reuptake

Graziano Pinna, Erminio Costa and Alessandro Guidotti

Current Opinion in Pharmacology 2009, 9:24–30 - Neurosteroidogenetic action of SSRIs

Doses de fluoxétine nécessaires pour normaliser l'action de l'allopreganolone
= 10 à 50 x < celles requises pour induire une activité ISRS



Autres traitements anxiolytiques (HAS, 2007 et BdD Vidal®)

Traitements	Indications
Buspirone (ex BUSPAR®) 15 et 20 mg également répartis dans la journée, en 2 ou 3 prises → 60mg/j	· Anxiété réactionnelle, notamment les troubles de l'adaptation avec humeur anxieuse et l'anxiété post-traumatique. · Traitement d'appoint de l'anxiété au cours des névroses, (notamment hystérie, hypocondrie, phobie). · Anxiété associée à une affection somatique sévère ou douloureuse. · Anxiété généralisée.
Prégabaline (LYRICA®) TAG : 150 à 600 mg par jour, en deux ou en trois prises	Trouble anxieux généralisé
Hydroxyzine (ATARAX®) 50 à 100 mg par jour	· manifestations mineures de l'anxiété chez l'adulte, · prémédication à l'anesthésie générale,
Etifoxine (STRESAM®) 3 à 4 gél (50mg) par jour en 2 ou 3 prises	Manifestations psycho-somatiques de l'anxiété.
Sulpiride (DOGMATIL®) 50 à 150 mg pendant 4 semaines au maximum	Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
Cyamémazine (TERCIAN®) 25 à 100 mg pendant 4 semaines au maximum	Traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété de l'adulte en cas d'échec des thérapeutiques habituelles.
Propranolol (AVLOCARDYL®) Titration prog., moyenne 40 mg, 60 à 90 minutes avant chaque situation stressante	Manifestations fonctionnelles cardiaques à type de tachycardie et de palpitations au cours des situations émotionnelles transitoires

REVIEW ARTICLE

Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive–compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care

BORWIN BANDELOW¹, LEO SHER², ROBERTAS BUNEVICIUS³, ERIC HOLLANDER², SIEGFRIED KASPER⁴, JOSEPH ZOHAR⁵, HANS-JÜRGEN MÖLLER⁶, WFSBP TASK FORCE ON MENTAL DISORDERS IN PRIMARY CARE^a AND WFSBP TASK FORCE ON ANXIETY DISORDERS, OCD AND PTSD^b

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University of Göttingen, Göttingen, Germany, ²Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, New York City, NY, USA, ³Institute of Psychophysiology and Rehabilitation, Lithuanian University of Health Sciences, Palanga, Lithuania, ⁴Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, ⁵Division of Psychiatry, Chaim-Sheba Medical Center, Tel-Hashomer, Ramat Gan, Israel, and ⁶Department of Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

WFSBP

Table I. Categories of evidence and recommendation grades (Table III gives the categories of evidence for all recommended drugs). For a detailed definition of the evidence and recommendation grades, see [1].

Category of evidence	Description
A	Full evidence from controlled studies
B	Limited positive evidence from controlled studies
C	Evidence from uncontrolled studies or case reports/expert opinion
C1	Uncontrolled studies
C2	Case reports
C3	Based on the opinion of experts in the field or clinical experience
D	Inconsistent results
E	Negative evidence
F	Lack of evidence
Recommendation grade	Based on:
1	Category A evidence <i>and</i> good risk-benefit ratio
2	Category A evidence <i>and</i> moderate risk-benefit ratio
3	Category B evidence
4	Category C evidence
5	Category D evidence

		TOC	Trouble panique	Trouble « anxiété sociale »	TAG	SSPT
ISRS	Paroxétine	A/I	A/I	A/I	A/I	A/I
	Citalopram		A/I	B/3		
	Escitalopram	A/I	A/I	A/I	A/I	
	Fluoxétine	A/I	A/I			A/I
	Fluvoxamine	A/I	A/I	A/I		
	Sertraline	A/I	A/I	A/I	A/I	A/I
IRSNa	Venlafaxine		A/I	A/I	A/I	A/I*
	Duloxétine				A/I	
Imipraminiques	Clomipramine	A/2	A/2			
	Amitriptyline					B/3
	Imipramine		A/2			B/3
Gabapentinoïdes	Prégabaline				A/I	
	Gabapentine			B/3		
IMAOs	Phénelzine		B/3	A/2		
Benzodiazépines	Alprazolam		A/2			
	Clonazépam		A/2	B/3		
	Diazépam		A/2		A/2	
	Lorazépam		A/2		A/2	
Antipsychotiques	Quétiapine				A/I	
	Rispéridone					B/3
Autres	Mirtazapine	B/3				B/3
	Hydroxyzine				A/2	
	Opipramol		B/3			

EN PRATIQUE



- SSPT ?
- TOC ?
- Populations spécifiques ?