

**THESE  
POUR LE DIPLOME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 30 mai 2024  
Par Madame PIERRONT Astrid**

---

**Le Trouble anxieux généralisé : traitements pharmacologiques  
et rôle du pharmacien d'officine**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Dine Thierry, professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille UFR3S et praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

**Directeur, conseiller de thèse :** Monsieur Gressier Bernard, professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille UFR3S et praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Assesseur :** Madame Champion Agnès, Pharmacien inspecteur de santé publique, sous-directrice inspection contrôle ARS.



## Université de Lille

Président  
Premier Vice-président  
Vice-présidente Formation  
Vice-président Recherche  
Vice-président Ressources humaines  
Directrice Générale des Services

Régis BORDET  
Etienne PEYRAT  
Corinne ROBACZEWSKI  
Olivier COLOT  
Bertrand DÉCAUDIN  
Anne-Valérie CHIRIS-FABRE

## UFR3S

Doyen  
Premier Vice-Doyen, Vice-Doyen RH, SI et Qualité  
Vice-Doyenne Recherche  
Vice-Doyen Finances et Patrimoine  
Vice-Doyen International  
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires  
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie  
Vice-Doyen Territoire-Partenariats  
Vice-Doyen Santé numérique et Communication  
Vice-Doyenne Vie de Campus  
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX  
Hervé HUBERT  
Karine FAURE  
Damien CUNY  
Vincent DERAMECOURT  
Sébastien D'HARANCY  
Caroline LANIER  
Thomas MORGENROTH  
Vincent SOBANSKI  
Anne-Laure BARBOTIN  
Valentin ROUSSEL

## Faculté de Pharmacie

Doyen  
Premier Assesseur et  
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement  
Assesseur à la Vie de la Faculté et  
Assesseur aux Ressources et Personnels  
Responsable des Services  
Représentant étudiant  
Chargé de mission 1er cycle  
Chargée de mission 2eme cycle  
Chargé de mission Accompagnement et Formation à la Recherche  
Chargé de mission Relations Internationales  
Chargée de Mission Qualité  
Chargé de mission dossier HCERES

Delphine ALLORGE  
  
Anne GARAT  
  
Emmanuelle LIPKA  
Cyrille PORTA  
Honoré GUISE  
Philippe GERVOIS  
Héloïse HENRY  
Nicolas WILLAND  
Christophe FURMAN  
Marie-Françoise ODOU  
Réjane LESTRELIN

### Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie et Santé publique	81
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie	82
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	DINE	Thierry	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie	82
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie - Virologie	82
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	ODOU	Pascal	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	POULAIN	Stéphanie	Hématologie	82
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
M.	STAELS	Bart	Biologie cellulaire	82

### Professeurs des Universités (PU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Biophysique - RMN	85
M.	BERLARBI	Karim	Physiologie	86
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie	87
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie	87
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques	87
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Biophysique - RMN	85
Mme	DEPREZ	Rebecca	Chimie thérapeutique	86
M.	DEPREZ	Benoît	Chimie bioinorganique	85

M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie	86
M.	ELATI	Mohamed	Biomathématiques	27
M.	FOLIGNÉ	Benoît	Bactériologie - Virologie	87
Mme	FOULON	Catherine	Chimie analytique	85
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie et Santé publique	86
M.	GOOSSENS	Jean-François	Chimie analytique	85
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie	86
M.	LEBEGUE	Nicolas	Chimie thérapeutique	86
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques	26
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie cellulaire	87
Mme	LESTRELIN	Réjane	Biologie cellulaire	87
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie analytique	85
Mme	MELNYK	Patricia	Chimie physique	85
M.	MILLET	Régis	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	MUHR-TAILLEUX	Anne	Biochimie	87
Mme	PERROY	Anne-Catherine	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	RIVIÈRE	Céline	Pharmacognosie	86
Mme	ROMOND	Marie-Bénédicte	Bactériologie - Virologie	87
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie	86
M.	SERGHERAERT	Éric	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie industrielle	85
M.	WILLAND	Nicolas	Chimie organique	86

#### Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	CUVELIER	Élodie	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	81
Mme	DANEL	Cécile	Chimie analytique	85

Mme	DEMARET	Julie	Immunologie	82
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie et Santé publique	81
Mme	GENAY	Stéphanie	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
M.	GRZYCH	Guillaume	Biochimie	82
Mme	HENRY	Héloïse	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
M.	LANNOY	Damien	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	80
Mme	MASSE	Morgane	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	81
Mme	ODOU	Marie-Françoise	Bactériologie - Virologie	82

### Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	ALIOUAT	Cécile-Marie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	ANTHÉRIEU	Sébastien	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie	87
M.	BANTUBUNGI-BLUM	Kadiombo	Biologie cellulaire	87
M.	BERTHET	Jérôme	Biophysique - RMN	85
M.	BOCHU	Christophe	Biophysique - RMN	85
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie	86
M.	BOSC	Damien	Chimie thérapeutique	86
Mme	BOU KARROUM	Nour	Chimie bioinorganique	
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie	87
Mme	CARON-HOUDE	Sandrine	Biologie cellulaire	87
Mme	CARRIÉ	Hélène	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	CHARTON	Julie	Chimie organique	86
M.	CHEVALIER	Dany	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie - Biologie animale	87
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques	85
M.	DHIFLI	Wajdi	Biomathématiques	27

Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire	87
M.	EL BAKALI	Jamal	Chimie thérapeutique	86
M.	FARCE	Amaury	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	FLIPO	Marion	Chimie organique	86
M.	FRULEUX	Alexandre	Sciences végétales et fongiques	
M.	FURMAN	Christophe	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie	87
Mme	GOOSSENS	Laurence	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie et Santé publique	86
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques	26
Mme	HAMOUDI-BEN YELLES	Chérifa-Mounira	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie et Santé publique	86
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie	86
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie	87
M.	KAMBIA KPAKPAGA	Nicolas	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	86
M.	KARROUT	Younes	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie	87
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie analytique	85
Mme	LEHMANN	Hélène	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	LELEU	Natascha	Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol	86
M.	LIBERELLE	Maxime	Biophysique - RMN	
Mme	LOINGEVILLE	Florence	Biomathématiques	26
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie	86
M.	MENETREY	Quentin	Bactériologie - Virologie	
M.	MOREAU	Pierre-Arthur	Sciences végétales et fongiques	87
M.	MORGENROTH	Thomas	Droit et Economie pharmaceutique	86
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle	85
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie et Santé publique	86

Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques	85
M.	PIVA	Frank	Biochimie	85
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie et Santé publique	86
M.	POURCET	Benoît	Biochimie	87
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques / Innovations pédagogiques	85
Mme	RAVEZ	Séverine	Chimie thérapeutique	86
Mme	ROGEL	Anne	Immunologie	
M.	ROSA	Mickaël	Hématologie	
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie	86
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie	87
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie - Virologie	87
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie - Biologie animale	87
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie	87
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Chimie organique	86
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques	87
M.	YOUS	Saïd	Chimie thérapeutique	86
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques	85

#### Professeurs certifiés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
Mme	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mme	KUBIK	Laurence	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

### Professeurs Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DAO PHAN	Haï Pascal	Chimie thérapeutique	86
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Maîtres de Conférences Associés

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	COUSEIN	Etienne	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques	85
M.	DUFOSSEZ	François	Biomathématiques	85
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	85
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique	86
M.	MITOUMBA	Fabrice	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	86
M.	PELLETIER	Franck	Droit et Economie pharmaceutique	86

### Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	BOUDRY	Augustin	Biomathématiques	
Mme	DERAMOUDT	Laure	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
Mme	GILLIOT	Sixtine	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	
M.	GISH	Alexandr	Toxicologie et Santé publique	
Mme	NEGRIER	Laura	Chimie analytique	

### Hospitalo-Universitaire (PHU)

	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
M.	DESVAGES	Maximilien	Hématologie	
Mme	LENSKI	Marie	Toxicologie et Santé publique	

### Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement	Section CNU
Mme	BERNARD	Lucie	Physiologie	
Mme	BARBIER	Emeline	Toxicologie	
Mme	COMAPGNE	Nina	Chimie Organique	
Mme	COULON	Audrey	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique	
M.	DUFOSSEZ	Robin	Chimie physique	
Mme	KOUAGOU	Yolène	Sciences végétales et fongiques	
M.	MACKIN MOHAMOUR	Synthia	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière	

### Enseignant contractuel

Civ.	Nom	Prénom	Service d'enseignement
M.	MARTIN MENA	Anthony	Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique
Mme	NDIAYE-BOIDIN	Maguette	Anglais
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques

## ***UFR3S-Pharmacie***

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.**



# Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Monsieur le Professeur Bernard Gressier, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de m'accompagner dans l'écriture de cette thèse. Merci pour votre temps consacré, vos précieux conseils et votre implication depuis le début du projet qui m'ont permis d'aboutir à ce travail.

Je tiens également à remercier sincèrement Monsieur le Professeur Thierry Dine, c'est un honneur que vous me faites de présider ce jury. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

Un grand merci au Docteur Agnès Champion, d'avoir accepté de participer au jury. Je vous remercie également pour votre disponibilité, vos conseils et votre bienveillance.

Au terme de ce parcours, je tiens également à remercier toutes les personnes m'ayant accompagnée et soutenue tout au long de mes études :

À mes parents, Maman, Papa, un énorme merci pour tout. Pour votre soutien depuis toujours, votre dévouement sans lesquels je n'en serais pas là aujourd'hui. Vous êtes et serez toujours une véritable source de motivation pour moi.

À ma grande-sœur, Ingrid, merci d'avoir toujours été là pour moi. Je sais que nous pourrons toujours compter l'une sur l'autre. Je suis fière d'être ta petite-sœur.

À mes grands-parents, Mémé, Pépé, merci pour votre amour parce qu'il m'a permis dans les moments difficiles de continuer à avancer. J'espère vous rendre fiers, peu importe d'où.

À Thomas, mon binôme de vie, merci pour ta « force tranquille », ton soutien au quotidien et encore plus pendant les périodes d'examens où tu as été un vrai réconfort.

À Justine, merci de m'avoir accompagnée à travers les événements de la vie depuis le collège et d'être encore auprès de moi aujourd'hui.

À Léonie, merci pour ton amitié irremplaçable et ton soutien malgré la distance qui nous sépare depuis 2 ans.

À Louis, mon jumeau ou presque, merci pour ces belles années d'études passées ensemble, d'avoir été mon compagnon de galères mais, surtout, merci d'être tout simplement toi.

À la SDL éternelle, Anne-Sophie, Aurore, Camille, Charlyne, Florent, Julie, Louis, Pierre-Nicolas, Tom, merci pour tous ces bons moments passés ensemble, ces années de fêtes, de rigolades qui ont égayé ma vie étudiante.

À tout l'équipe de la Pharmacie des Arcades, Déborah, Chanel, Mélody, pour votre soutien, votre bonne humeur chaque jour à la pharmacie, c'est un réel plaisir de travailler avec vous.

# Table des matières

Remerciements .....	12
Table des matières .....	13
Index des figures .....	18
Index des tableaux .....	20
Liste des abréviations utilisées .....	21
Introduction.....	24
Partie 1 : Caractéristiques du trouble anxieux généralisé.....	25
I- Données générales.....	25
1- Définitions.....	25
a- Définition du Trouble anxieux généralisé.....	25
b- Définitions et Classifications internationales (3,4).....	25
2- Historique du Trouble anxieux généralisé (5–7) .....	27
3- Données épidémiologiques .....	30
a- Généralités .....	30
c- Enquêtes épidémiologiques du trouble anxieux généralisé dans la population générale .....	31
II- Etiologie.....	35
1- Facteurs environnementaux : .....	35
a- Caractéristiques socio-démographiques.....	35
b- Evènements de vie .....	35
c- Les problèmes familiaux.....	36
d- Modes de relations intrafamiliales.....	36
2- Facteurs psychologiques .....	36
3- Facteurs génétiques .....	37
a- Génétique du TAG.....	37
b- Génétique du neuroticisme (15,22).....	38
III- Physiopathologie .....	38
1- Mécanismes neurobiologiques mis en jeu dans le TAG .....	38
a- Apport de la neuroimagerie dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques du TAG .....	38
i. Mécanisme de la peur : le rôle de l'amygdale .....	39
ii. Mécanisme de l'inquiétude : la boucle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC) .....	40
b- Les neurotransmetteurs impliqués dans le TAG .....	40
i. Généralités sur la neurotransmission.....	41
ii. GABA (24,25).....	41
iii. Sérotonine (24,26) .....	43

iv.	La noradrénaline (24)	46
c-	Symptômes	49
i.	Psychiques et cognitifs	49
ii.	Somatiques	49
IV-	Diagnostic du trouble anxieux généralisé	50
1-	Le diagnostic	50
2-	Instruments d'évaluations	50
a-	Echelle d'anxiété d'Hamilton	50
b-	Penn state worry questionnaire	50
c-	GAD-7	51
V-	Diagnostic différentiel (2,31)	51
1-	Pathologies psychiatriques	51
2-	Pathologies non psychiatriques	51
3-	Troubles anxieux induits par des substances psychoactives	52
VI-	Comorbidités et complications	52
1-	Comorbidités psychiatriques	52
2-	Comorbidités conduites addictives (34)	53
a-	Alcool	53
b-	Benzodiazépines	53
c-	Opiacés	54
3-	Comorbidités somatiques	54
VII-	Evolution	54
VIII-	Impact social	55
Partie 2 : Traitements pharmacologiques du TAG		56
I-	Stratégie thérapeutique	56
II-	Antidépresseurs	57
1-	Aspect historique	57
2-	Généralités sur les antidépresseurs	57
3-	ISRS	57
a-	Présentation des ISRS	57
b-	Place des ISRS dans le TAG : Essais cliniques	58
c-	Mécanisme d'action commun des ISRS	60
i.	Propriétés pharmacologiques propres à la paroxétine	60
ii.	Propriétés pharmacologiques propres à l'Escitalopram	60
d-	Délai d'action des ISRS	61
e-	Effets secondaires des ISRS (52)	62
4-	IRSNA	65

a-	Présentation des IRSN <sub>A</sub> .....	65
b-	Place des IRSN <sub>A</sub> dans le TAG : essais cliniques (54).....	65
c-	Mécanisme d'action des IRSN <sub>A</sub> (51) .....	67
i.	Particularités pharmacologiques de la Venlafaxine.....	68
ii.	Particularités pharmacologiques de la Duloxétine.....	69
d-	Effets secondaires des IRSN <sub>A</sub> : (24).....	69
5-	Tricycliques.....	70
a-	Présentation des antidépresseurs tricycliques.....	70
b-	Essais cliniques .....	70
c-	Mécanisme d'action .....	70
d-	Effets indésirables .....	71
6-	Durée de traitement avec les antidépresseurs (15,38) .....	71
III-	Antiépileptiques .....	72
1-	Essai clinique : .....	72
2-	Mécanisme d'action .....	72
3-	Effets indésirables .....	73
4-	Durée de traitement.....	74
IV-	Antipsychotiques .....	74
1-	Généralités .....	74
2-	Place des antipsychotiques dans la prise en charge du TAG : essais cliniques.....	75
3-	Mécanisme d'action.....	75
a-	Particularités pharmacologiques de la quétiapine.....	77
b-	Particularités pharmacologiques de l'olanzapine .....	77
c-	Particularités pharmacologiques de la risperidone .....	78
4-	Effets indésirables .....	78
5-	Durée du traitement.....	78
V-	Anxiolytiques .....	79
1-	Benzodiazépines .....	79
a-	Mécanisme d'action.....	79
b-	Choix des benzodiazépines dans le TAG .....	80
i.	Inconvénients .....	80
ii.	Avantages .....	82
c-	Paramètres pharmacologiques des BZD (15,67).....	83
d-	Règles de prescription des benzodiazépines .....	84
i.	Durée de traitement par benzodiazépine .....	85
ii.	Comment arrêter un traitement aux BZD ? .....	85

2-	Anxiolytiques non-benzodiazépines.....	85
a-	Buspirone .....	85
b-	Hydroxyzine .....	86
Partie 3 : Rôle du pharmacien d'officine .....		87
I-	Cas cliniques .....	87
1-	Les différents cas cliniques.....	87
a-	Cas clinique 1 : switch d'antidépresseurs .....	87
b-	Cas clinique 2 : une initiation de traitement .....	88
c-	Cas clinique 3 : des troubles du sommeil .....	89
d-	Cas clinique 4 : sevrage d'alprazolam .....	90
2-	Les conseils pharmaceutiques adaptés aux différents cas cliniques .....	91
a-	Expliquer.....	91
i.	Cas clinique 1 : switch d'antidépresseurs .....	92
ii.	Cas clinique 2 : une initiation de traitement.....	94
iii.	Cas clinique 3 : des troubles du sommeil.....	94
iv.	Cas clinique 4 : sevrage d'alprazolam.....	95
b-	Simplifier .....	96
i.	Cas clinique 1 : switch d'antidépresseurs .....	96
ii.	Cas clinique 2 : une initiation de traitement.....	97
iii.	Cas clinique 3 : des troubles du sommeil.....	98
iv.	Cas clinique 4 : sevrage d'alprazolam.....	99
c-	Suivre .....	100
i.	Cas clinique 1 : switch d'antidépresseurs .....	100
ii.	Cas clinique 2 : une initiation de traitement.....	102
iii.	Cas clinique 3 : des troubles du sommeil.....	102
iv.	Cas clinique 4 : sevrage d'alprazolam.....	103
II-	Promouvoir le bon usage du médicament .....	103
1-	Législation .....	104
a-	Les anxiolytiques .....	104
b-	Les hypnotiques.....	104
c-	Prégabaline .....	106
d-	Délivrance : la conduite à tenir du pharmacien d'officine (78) .....	106
2-	Prévention du risque iatrogénique .....	108
a-	Connaissance des interactions médicamenteuses (80–82).....	108
i.	Contre-indications .....	108
ii.	Associations déconseillées .....	109
b-	Vigilance dans l'automédication.....	110

i.	Médicaments en vente libre .....	111
ii.	Phytothérapie .....	111
iii.	Micronutriments.....	112
iv.	Alimentation .....	112
3-	Addictovigilance.....	112
III-	Rôle dans la prise en charge.....	114
1-	Rôle d'écoute (89,90) .....	114
2-	Conseils hygiéno-diététiques (95,96).....	114
3-	Orienter vers une prise en charge psychothérapeutique .....	116
a-	Origines de la TCC .....	116
b-	Place de la TCC dans la prise en charge du TAG .....	116
c-	Principe de la TCC.....	116
d-	Rôle du pharmacien d'officine .....	117
IV-	Amélioration de la prise en charge du patient souffrant de TAG : approches nécessaires à l'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient	118
1-	Définitions .....	118
2-	Objectifs.....	118
3-	Elaboration d'un programme d'ETP .....	119
4-	La place de l'entretien pharmaceutique dans l'éducation thérapeutique	121
	Conclusion.....	123
	Annexe 1 : Principaux médicaments torsadogènes (81) .....	124
	Annexe 2 : Principaux médicaments inhibiteurs du CYP3A4 (81) .....	125
	Bibliographie.....	126

## Index des figures

Figure 1 : Prévalences et évolutions des indicateurs de santé mentale et des problèmes de sommeil d'après l'étude Coviprev en France métropolitaine, 2022-2023 (13) .....	34
Figure 2 : Voies efférentes de l'amygdale responsables du mécanisme de la peur (15) .....	39
Figure 3 : Circuit de l'inquiétude/obsession : la boucle CSTC (23).....	40
Figure 4 : Schéma général d'une synapse montrant la médiation chimique de la transmission de l'activité électrique d'un neurone à l'autre (24) .....	41
Figure 5 : Les voies de biosynthèse du GABA (24) .....	42
Figure 6 : Répartition synaptique des récepteurs au GABA (24) .....	42
Figure 7 : Synthèse et catabolisme de la sérotonine (24).....	44
Figure 8 : Répartition synaptique des récepteurs sérotoninergiques (24) .....	45
Figure 9 : Fonctions physiologiques cérébrales régulées par la sérotonine (24) .....	46
Figure 10 : synthèse de la noradrénaline (24) .....	47
Figure 11 : Projection des efférences du locus coeruleus (24).....	47
Figure 12 : Répartition synaptique des récepteurs noradrénergiques (24) .....	48
Figure 13 : Prise en charge du trouble anxieux généralisé. (38) .....	56
Figure 14 : Graphique représentant l'évolution de l'échelle d'anxiété d'Hamilton(HRSA), symptômes somatiques, en fonction du temps (43) .....	58
Figure 15 : Graphique représentant l'évolution de l'échelle d'anxiété d'Hamilton(HRSA), symptômes psychique, en fonction du temps (43) .....	59
Figure 16 : Enantiomères R et S du citalopram (51).....	60
Figure 17 : Mécanisme d'action des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) lors d'une administration unique (26) .....	62
Figure 18 : Mécanisme d'action des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) lors d'une administration chronique. (26) .....	62
Figure 19 : graphique représentant l'évolution sur le score total de l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAMA) par semaine de traitement [mesures répétées avec modèle mixte (MMRM)] et à la fin [semaine 10, dernière observation reportée (LOCF)]. (54).....	66
Figure 20 : Changement moyen depuis le début jusqu'à la fin concernant le facteur psychique de l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAMA) par semaine de traitement [mesures répétées avec modèle mixte (MMRM)] et à la fin [semaine 10, dernière observation reportée (LOCF)]. (54) .....	66
Figure 21 : Changement moyen depuis le début jusqu'à la fin concernant le facteur somatique de l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAMA) par semaine de traitement [mesures répétées avec modèle mixte (MMRM)] et à la fin [semaine 10, dernière observation reportée (LOCF)]. (54) .....	66
Figure 22 : Blocage des transporteurs de la noradrénaline et de la dopamine dans le cortex préfrontal (51) .....	68
Figure 23 : Schéma symbolisant le profil pharmacologique de la Venlafaxine (51)..	68
Figure 24 : Schéma symbolisant le profil pharmacologique de la Duloxétine (51)....	69
Figure 25 : Action pharmacologique de la prégabaline. (23) .....	73
Figure 26 : anatomie fonctionnelle des voies dopaminergiques modifiées par les antipsychotiques (63) .....	76

Figure 27 : Schéma du mécanisme d'action des BZD : potentialisation du GABA qui, en se fixant sur ses récepteurs, provoque l'ouverture du canal chlore et la dépolarisation de la cellule (15).....	80
Figure 28 : Pictogrammes signalant le niveau de risque lié à la conduite lors de la prise du médicament. (72).....	93
Figure 29 : Carte de communication du 3114, numéro national de prévention du suicide. (75).....	101
Figure 30 : Modèle de prescription de médicament sur ordonnance sécurisée (78) .....	105
Figure 31 : Histogramme représentant les dix médicaments les plus cités dans l'enquête OSIAP 2021 et leur taux de citation (%) (79) .....	107

## Index des tableaux

Tableau 1 : Comorbidités du Trouble anxieux généralisé selon le DSM-5 en population générale dans le monde (études menées par le WMHSI) (11) .....	32
Tableau 2 : Prévalence sur douze mois et prévalence au cours de la vie des troubles psychiatriques en France en fonction du sexe (études menées par le WMHSI) (12)	32
Tableau 3: Prévalence du Trouble Anxieux généralisé selon le DSM-5 en population générale (études menées par le WMHSI) (11) .....	33
Tableau 4 : Association (OR et IC à 95%) entre les troubles mentaux de 12 mois dans la population générale des pays européens dans le projet ESEMeD (32) .....	52
Tableau 5 : Posologies des antidépresseurs dans la prise en charge du TAG .....	72
Tableau 6 : Temps de demi-vie et Tmax des principales BZD utilisées dans le TAG84	
Tableau 7 : Guide interrogatoire pour le diagnostic éducatif (adapté de d'Ivernois J-F. et Gagnayre R). (106).....	119

## Liste des abréviations utilisées

**ADH** : Anti diuretic hormone

**AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdien

**AL** : Amygdale latérale

**AMM** : Autorisation de mise sur le marché

**ANSM** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

**AOD** : Anticoagulants oraux direct

**APA** : Antipsychotiques atypiques

**AVK** : Antivitamines K

**BDNF** : Brain derived neurotrophic factor

**BPM** : Bilan Partagé de Médication

**BZD** : Benzodiazépine

**CCVD** : Canal calcique voltage dépendant

**CE** : Noyau central de l'amygdale

**CEIP** : Centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance

**CIM** : Classification internationale des maladies et des problèmes de santé connexes

**COMT** : Catechol-O-méthyl-transférase

**CPFDL** : Cortex préfrontal dorso-latéral

**CPF** : Cortex préfrontal

**CSP** : Code de la santé publique

**CSTC** : Boucle cortico-striato-thalamo-corticale

**CTZ** : Chemoreceptive trigger zone

**DA** : Dopamine

**DAT** : Transporteur de la dopamine

**DCI** : Dénomination commune internationale

**DSM** : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

**DP** : Dossier pharmaceutique

**ECG** : Electrocardiogramme

**ECR** : Etudes cliniques randomisées

**EP** : Entretien pharmaceutique

**ETP**: Education thérapeutique du patient

**ESEMeD**: European study of the epidemiology of mental disorders

**FFM** : Five Factor Model

**GABA** : Acide-γ-aminobutyrique

**GAD** : Glutamate decarboxylase

**GAT** : GABA transporter type

**HAMA** : Echelle d'anxiété d'Hamilton

**HAS** : Haute autorité de santé

**HTTLPR** : Hydroxytryptamine transporter linked polymorphic region

**IDM** : Infarctus du myocarde

**IRSNa** : Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline

**ISRS** : Inhibiteur sélectif de la Recapture de la Sérotonine

**LI** : Libération immédiate

**LP** : Libération prolongée

**MAMDC** : MAM domain containing

**MAO** : Monoamine oxydase

**MAOA** : Monoamine oxydase A

**MHPG** : 3- méthoxy- 4-hydroxyphénylglycol

**NCS-R** : National comorbidity survey replication

**NAT** : Transporteur de la noradrénaline

**NEO-PI-R** : Inventaire de Personnalité Révisé NEO

**NA** : Noradrénaline

**NAT** : Transporteur de la noradrénaline

**NM** : Neuromédiateur

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ORL** : Oto-rhino-laryngologie

**OSIAP** : Ordonnances suspectes indicateur d'abus possible

**PAG** : Substance grise périaqueducule

**PDA** : Préparation des doses à administrer

**PCPA** : Parachloro-phénylalanine

**PGB** : Prégabaline

**PSWQ** : Penn State Worry Questionnaire  
**RGS2** : Régulateur de G-protein signaling 2  
**RMO** : Références médicales opposables  
**SEP** : Symptômes extrapyramidaux  
**SERT** : Transporteur de la sérotonine  
**SFPC** : Société française de pharmacie clinique  
**SNC** : Système nerveux central  
**SMPG** : Santé mentale en population générale  
**TAG** : Trouble anxieux généralisé  
**TCA** : Antidépresseur tricyclique  
**TCC** : Thérapie cognitivo-comportementale  
**WHO-CIDI** : World health organization-composite international diagnostic interview  
**WMHSI** : World mental health survey initiative  
**XR** : Extended-release

## Introduction

Le Trouble anxieux généralisé est un trouble psychiatrique ancien dont le concept fut décrit pour la première fois par le médecin romain Caelius Aurelianus. Pourtant ce n'est qu'à partir des années 1960 que les recherches scientifiques ont avancé et ont permis que le TAG soit considéré comme une pathologie distincte avec des critères diagnostiques précis. L'avancée des nouvelles connaissances notamment neurobiologiques a entraîné le développement de nouveaux traitements pharmacologiques et d'une prise en charge thérapeutique de ce trouble.

Le TAG entraîne des conséquences au niveau individuel en ayant des effets importants sur la vie quotidienne des patients et à un niveau plus large en ayant un impact socio-économique. Il fait partie des troubles anxieux les plus fréquents avec une prévalence élevée de 6% sur la vie entière dans la population française. La prise en charge de ces patients à l'officine fait, aujourd'hui, partie de notre pratique professionnelle et le pharmacien est confronté dans la vie de tous les jours à des patients souffrants de ce trouble.

Le but de ce travail est de mieux comprendre d'une part le trouble anxieux généralisé qui est moins connu que d'autres troubles psychiatriques, et d'autre part la prise en charge pharmacologique de ce trouble tout en s'intéressant au rôle que le pharmacien d'officine peut avoir auprès de ces patients.

Nous verrons dans une première partie les caractéristiques du trouble anxieux généralisé. Dans une seconde partie, les traitements pharmacologiques possibles dans la prise en charge en illustrant chaque classe par des études cliniques. Dans une troisième et dernière partie, nous aborderons des cas cliniques de patients souffrant de TAG afin d'apprécier les différentes stratégies thérapeutiques utilisées et nous étudierons le rôle du pharmacien d'officine et de ses missions de santé publique.

# Partie 1 : Caractéristiques du trouble anxieux généralisé

## I- Données générales

### 1- Définitions

#### a- Définition du Trouble anxieux généralisé

Face à une menace réelle, l'anxiété est une émotion normale et même nécessaire de l'être humain. Au-delà d'un danger réel, si son intensité ainsi que sa durée sont excessives et qu'elle interfère avec le fonctionnement normal de la personne, l'anxiété devient alors pathologique. On parle alors de troubles anxieux qui sont un ensemble de troubles psychologiques dont le trouble anxieux généralisé en fait partie.

L'anxiété peut être polymorphe, ce qui est le cas dans le trouble anxieux généralisé car elle ne concerne pas une préoccupation particulière. (1)

Le Trouble anxieux généralisé (TAG) est défini par un état d'inquiétude constant, durable (plus de 6 mois), difficilement contrôlable, envahissant et concernant au moins deux thèmes différents. Les thèmes les plus fréquents sont : la famille, l'argent et le travail. La personne a des appréhensions profondes, des craintes quasi permanentes avec une anticipation de la survenue d'événements éventuellement négatifs.

Ces inquiétudes sont caractérisées par une disproportion des risques par rapport à la réalité. La personne est donc en état de vigilance extrême vis-à-vis de son entourage et de son environnement.

Souvent le patient reconnaît l'excessivité de ses inquiétudes ainsi que son impuissance à pouvoir les contrôler.

On l'appelle parfois la « maladie des inquiétudes ». (2)

Le TAG est souvent confondu avec les autres troubles anxieux et la dépression. Le différencier peut être compliqué, par la possible présence de symptômes communs et d'une comorbidité fréquente avec d'autres troubles psychiatriques notamment la dépression, rendant le diagnostic parfois approximatif et difficile. La comorbidité étant la présence simultanée de plusieurs pathologies chez un même individu.

#### b- Définitions et Classifications internationales (3,4)

Il existe actuellement deux grandes classifications internationales des troubles mentaux :

Le DSM 5 « *Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders* » publié par l'association psychiatrique américaine. La 5<sup>ème</sup> version ne diffère de la 4<sup>ème</sup> uniquement par la réorganisation des chapitres afin d'être compatible avec la CIM-11

(Classification Internationale des Maladies et des problèmes de santé connexes) de l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé).

C'est la deuxième classification internationale dont la onzième version est entrée en vigueur au cours de l'année 2022.

La notion d'anxiété regroupe plusieurs pathologies. Dans la nosographie actuelle (le DSM 5) on trouve 7 troubles anxieux :

- Trouble anxieux généralisé
- L'agoraphobie
- Le trouble panique
- Phobie spécifique
- Trouble d'anxiété sociale (phobie sociale)
- L'anxiété de séparation.
- Le mutisme sélectif

La classification dans la CIM-11 comprend l'anxiété et le trouble dépressif mixte en plus des troubles anxieux énumérés ci-dessus.

Dans ces classifications actuelles, les troubles anxieux dont le TAG sont définis par des critères diagnostiques précis.

La définition du TAG dans le CIM 11 est la suivante :

*« Le trouble d'anxiété généralisée se caractérise par des symptômes d'anxiété marqués qui persistent pendant au moins plusieurs mois, la plupart du temps, se manifestant sous la forme soit d'une appréhension générale (c.-à-d. 'anxiété flottante') soit d'une crainte excessive focalisée sur plusieurs événements du quotidien, concernant le plus souvent la famille, la santé, les finances et l'école ou le travail, accompagnés de symptômes supplémentaires tels qu'une tension musculaire ou une agitation motrice, une suractivité du système autonome sympathique, une expérience subjective de nervosité, des difficultés de concentration, une irritabilité ou des troubles du sommeil. Les symptômes entraînent une détresse importante ou une déficience significative dans les domaines personnel, familial, social, scolaire, professionnel ou d'autres domaines de fonctionnement importants. Les symptômes ne sont pas une manifestation d'une autre affection médicale et ne sont pas dus à l'effet d'une substance ou d'un médicament sur le système nerveux central. » (4)*

Les critères du TAG dans le DSM-5 sont les suivants :

*« A. Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tel le travail ou les performances scolaires).*

*B. La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation.*

*C. L'anxiété et les soucis sont associés à trois (ou plus) des six symptômes suivants (dont au moins certains symptômes présents la plupart du temps durant les 6 derniers mois) :*

- agitation ou sensation d'être survolté ou à bout,
- fatigabilité,
- difficultés de concentration ou trous de la mémoire,
- irritabilité,
- tension musculaire,
- Perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu agité et non satisfaisant).

*D. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une détresse ou une altération cliniquement significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.*

*E. La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple substance donnant lieu à abus, médicament) ou d'une autre affection médicale (par exemple hyperthyroïdie).*

*F. La perturbation n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental [par exemple anxiété ou souci d'avoir une autre attaque de panique dans le trouble panique, évaluation négative dans l'anxiété sociale (phobie sociale), contamination ou d'autres obsessions dans le trouble obsessionnel compulsif, séparation des figures d'attachement dans l'anxiété de séparation, souvenirs d'événements traumatiques dans le trouble stress post-traumatique, prise de poids dans l'anorexie mentale, plaintes somatiques dans le trouble à symptomatologie somatique, défauts d'apparence perçus dans l'obsession d'une dysmorphie corporelle, avoir une maladie grave dans la crainte excessive d'avoir une maladie, ou teneur de croyances délirantes dans la schizophrénie ou le trouble délirant]. » (3)*

## **2- Historique du Trouble anxieux généralisé (5–7)**

Un concept s'approchant du TAG fut décrit pour la première fois par le médecin romain Caelius Aurelianus (Vème siècle) qui en s'intéressant à l'étymologie des termes médicaux, remarqua des descriptions, par certains de ses confrères grecs, de patients ayant peur de tout. Ces derniers utilisaient pour ce fait le terme « pantophobique » signifiant « la peur de tout ». Il fut utilisé jusqu'au début du 20ème siècle.

Le TAG fut décrit par plusieurs auteurs depuis le 18<sup>ème</sup> siècle.

François Boissier de Sauvage (1706-1767), médecin, est le fondateur de la première nosologie médicale française. Il a subdivisé les troubles mentaux appelés « Vesaniae » en quatre catégories : Hallucinations, Morositates, Deliria, et Folie anormales. La catégorie concernant l'anxiété est le Morositates incluant la panaphobie. Dans cette nosologie, la panaphobie est subdivisée en plusieurs sous types. Le premier sous-type s'apparente aux terreurs nocturnes. Les autres sous-types se rapprochent plus de la définition des troubles anxieux actuelle. Notamment le sous-type *panophobia phrontis*, également appelé souci, les patients se présentent avec une inquiétude constante. Ils pouvaient par ailleurs se plaindre de tensions corporelles et de douleurs. C'est la catégorie qui se rapproche le plus du TAG.

D'avantage acceptée comme catégorie diagnostique à l'époque, la neurasthénie a été décrite par Georges M. Beard en 1869. D'après ce dernier, la neurasthénie est le produit de la société industrielle où les classes aisées étaient surmenées par leur mode de vie. « *C'est une maladie de la rue ou une pathologie de la vie quotidienne. L'idée d'une énergie nerveuse qui repose sur un point de vue vitaliste et somatique comme la théorie de l'arc réflexe ou les troubles fonctionnels locaux sont transmis aux autres organes via le nerf sympathique.* » (5) Cette nouvelle entité nosographique aura un succès immense et durable puisqu'il se maintiendra pendant presque un siècle. Elle est, en effet, mentionnée dans le DSM II (1968) et dans l'ICD 9 (1975). Le terme « pantaphobia » est resté et fait partie des manifestations diverses de la neurasthénie.

En 1895, Freud parle pour la première fois de « angstneurose » ou « névrose d'angoisse » associée à un deuxième symptôme qu'il appelle « l'anticipation anxieuse » terme encore utilisé de nos jours et un des critères pour le TAG. Actuellement, ce dernier rejoint la définition de l'état panophobique étant l'un des symptômes les plus proéminents. Le concept diagnostique de la « névrose d'angoisse » d'après Freud est beaucoup plus large que l'actuel mais comprend certains symptômes familiers qui vont demeurer dans les critères diagnostiques actuels du TAG. On y trouve : irritabilité générale, anticipation anxieuse, crise d'angoisse, équivalent de crise d'angoisse (transpiration, vertige, paresthésie), terreur nocturne, vertige, phobie typique ou agoraphobie, nausée, diarrhée, paresthésie et douleur articulaire.

De même, Régis et Pitres donnent en 1897 une définition qui semble assez éloquente de la panophobie : « *C'est une condition où le patient est effrayé par tout, où l'anxiété, à la place d'être fixée sur le même objet flotte comme dans un rêve, se fixe juste pour un instant au gré des circonstances aléatoires passant d'un objet à l'autre* ». Pour Régis et Pitres, la panophobie et le concept de névrose d'angoisse de Freud sont synonymes.

Les idées freudiennes ont connu une rapide diffusion même si elles n'étaient pas forcément totalement acquises. Par exemple Janet ne plaçait pas l'angoisse au cœur de l'organisation des névroses comme le suggérait Freud.

Janet a réalisé une étude remarquable dans l'histoire de la classification de l'anxiété, en fondant une classification de la psychasthénie en 3 types : les pensées obsédantes, les mouvements irrépressibles et l'anxiété viscérale. Dans le dernier type on retrouve l'anxiété généralisée. Janet retrouve un point commun chez tous ses patients, l'état psychasthénique qui est un trouble du fonctionnement psychologique et qui se présente sous 3 formes : un sentiment d'incomplétude, une baisse ou une perte de la fonction du réel. D'après lui, la qualité du fonctionnement psychologique est déterminée par la tension psychologique qui est corrélée à l'énergie nerveuse (ce qui rejoint la théorie de Freud et Beard). Si la psychasthénie regroupe un nombre important de phénomènes qui seraient inclus aujourd'hui dans la catégorie des troubles anxieux, l'état psychasthénique est déterminé par la rupture du plus haut niveau de fonctionnement psychique.

L'organicisme de l'anxiété évolue lors de progrès des travaux de la neurophysiologie et, notamment sur les déterminants hypothalamus-pituitaro-cortico-surrénaux du stress. On voit cette évolution à travers les classifications internationales :

Dans le DSM I, on ne parle pas encore du TAG mais uniquement de l'anxiété en général qui est vue comme un signal de danger perçu et produit à partir d'une menace venant de la partie consciente de la personnalité du patient. La définition de l'anxiété dans ce DSM se base sur le concept des schémas de réactions développé par Adolf Meyer.

Dans le DSM 2 ces « *réactions* » ont été renommées névrose avec l'anxiété au cœur de celles-ci. La catégorie des « *névroses d'angoisse* » a alors fait place à « *anxiété disproportionnée pouvant aller jusqu'à la panique et fréquemment associée avec des symptômes somatiques* ». (7)

C'est en 1962 que le concept du TAG prend naissance, suite aux hypothèses concernant le rôle de la sérotonine dans l'anxiété. En effet, les modifications pharmacologiques, qui augmentent le tonus sérotoninergique facilitent l'anxiété et à l'inverse, celles qui diminuent ce tonus ont tendance à diminuer l'anxiété. C'est en se basant sur cette réponse différentielle des agents pharmacologiques que D. Klein a isolé le trouble panique du TAG.

Ainsi à partir du DSM 3 en 1980 le diagnostic du TAG voit le jour après la séparation de la névrose d'angoisse en TAG et trouble panique.

À la suite d'une étude menée par Barlow et al, un nouveau débat a pris cours proposant que le trouble anxieux généralisé du DSM III correspondrait davantage à des symptômes résiduels étant donné que des patients ayant d'autres troubles anxieux du DSM III présentaient également les critères du TAG. De ce fait, deux formes de TAG ont été proposées par Barlow et al : une forme résiduelle englobant les appréhensions caractérisant les autres troubles anxieux et une forme distincte caractérisée par une inquiétude, un souci chronique et qui représenterait un trouble indépendant.

Entre le DSM III et IV, il fut évoqué que le TAG devrait être considéré comme une vulnérabilité, du fait que les patients souffrant de TAG présentaient très tôt dans leur existence un niveau d'anxiété excessif par rapport au reste de la population.

Des réflexions sur les symptômes somatiques associés au TAG ont abouti à la réduction du nombre de critères de TAG dans le DSM IV passant de 18 à 6 avec un appui sur le caractère incontrôlable de l'inquiétude.

Quant au DSM 5, c'est la comorbidité entre le TAG et l'épisode dépressif caractérisé qui a posé problème suscitant l'hypothèse d'une étiologie commune à ces 2 troubles. La proposition de fusionner ces 2 pathologies en un spectre de troubles anxieux et de l'humeur a été rejetée du fait des facteurs de risque différents pour les 2 troubles.

Une autre proposition a été de renommer le TAG en trouble de l'inquiétude généralisée assistant sur le fait que l'inquiétude est au cœur de cette pathologie.

La définition et les critères diagnostics du TAG ont subi de nombreux remaniements selon les éditions du DSM.

### **3- Données épidémiologiques**

#### **a- Généralités**

L'épidémiologie consiste en l'étude de la fréquence et de la répartition d'une maladie dans les populations humaines ainsi que des facteurs qui influencent cette distribution. Historiquement, l'épidémiologie était appliquée uniquement aux maladies infectieuses, elle a ensuite été appliquée aux maladies chroniques dont les maladies mentales.

L'épidémiologie est donc en phase avec les classifications CIM et DSM. De plus, l'intégration de certains diagnostics dans ces classifications peut s'appuyer sur des données épidémiologiques démontrant, par exemple, la fréquence d'un ensemble de symptômes et la pertinence de créer un diagnostic les décrivant. L'épidémiologie peut aussi mesurer l'influence qu'auront les modifications de critères sur la prévalence des problèmes.

Parmi les indicateurs épidémiologiques, les plus couramment utilisés, figurent les taux de prévalence et les taux d'incidence.

La prévalence d'une maladie représente le nombre de sujets atteint par cette maladie dans une population à un instant donné. Elle s'exprime comme une proportion et est sans unité. Les taux de prévalence sont souvent calculés pour une période qui, en psychiatrie, varie typiquement de 1 à 12 mois.

Un type de période de prévalence utilisé souvent en épidémiologie psychiatrique est la prévalence sur la vie, qui représente le nombre de sujets atteints au cours de leur vie dans une population jusqu'au moment de l'enquête. Cette mesure est utilisée en épidémiologie psychiatrique car elle ne dépend pas d'une date précise du début des troubles qui est particulièrement difficile à obtenir pour la plupart des troubles psychiatriques.

L'incidence est une mesure qui reflète la force de la morbidité d'une maladie dans les populations humaines. Elle est calculée en rapportant le nombre de nouveaux cas de la pathologie qui ont été observés pendant une période donnée au nombre de personnes indemnes au début de la période. L'incidence s'exprime soit sous forme d'un taux par personne et par unité de temps, soit sous la forme d'un risque. (8)

Les troubles anxieux sont la forme la plus fréquente des troubles psychiatriques dans la population générale et dans le monde entier. Le TAG est un des troubles anxieux dont les critères diagnostics se sont définis que tardivement, un retard dans le cumul des données épidémiologiques s'est donc effectué. Néanmoins, des données sont apparues au cours du 21<sup>ème</sup> siècle notamment depuis que le TAG fut introduit dans le DSM III attirant l'attention au niveau des recherches scientifiques.

### c- Enquêtes épidémiologiques du trouble anxieux généralisé dans la population générale

Il n'y a pas d'enquête épidémiologique spécifique sur le TAG mais uniquement sur l'ensemble des troubles anxieux. Seuls, les indicateurs du TAG seront évoqués dans cette thèse.

L'étude de prévalence la plus citée dans le monde est la NCS-R (National Comorbidity Survey Replication) américaine. Elle a été réalisée sur un échantillon représentatif de la population générale américaine de février 2001 à avril 2003. Le questionnaire WHO-CIDI (World Health Organization-Composite International Diagnostic Interview) basé sur les critères du DSM IV a été utilisé. Le taux de prévalence au cours des 12 derniers mois de l'anxiété généralisée estimé par cette étude était de 3% et celui au cours de la vie était de 5,6%. (9,10)

En France, ce sont l'ESEMeD (European Study of the Epidemiology of Mental Disorders) et la SMPG (Santé mentale en Population générale) qui ont été les premières études épidémiologiques nationales complètes incluant les troubles anxieux dans les troubles mentaux.

Seule l'ESEMeD permet la comparaison des indicateurs au niveau international car d'autres études ont été réalisées dans une trentaine d'autres pays. C'est le WMHSI (World mental Health Survey Initiative) qui en a pris l'initiative sous l'égide de l'organisation mondiale de la santé OMS.

Il s'agit d'une enquête transversale réalisée entre 2001 et 2002 avec un échantillon représentatif de la population générale en France. Le même entretien standardisé a été utilisé par utilisation du questionnaire WMH-CIDI fondé sur les critères diagnostiques du DSM IV et de la CIM-10.

De récentes publications scientifiques permettent l'utilisation de cette étude avec la DSM 5 notamment la publication « *Cross-sectional comparison of the epidemiology of DSM-5 generalized Anxiety Disorder Across the Globe* ». En effet, ils ont utilisé les données de l'OMS de l'ensemble des enquêtes transversales réalisées entre 2001 et 2012.

Selon les résultats de cette étude le taux de réponse moyen pondéré des enquêtes a été de 46 % pour la France et de 69,5 % pour l'ensemble des pays.

Dans l'ensemble des enquêtes, le TAG selon le DSM-5, présente une prévalence au cours de la vie de 3,7 % et une prévalence sur 12 mois de 1,8 %.

La prévalence estimée du TAG varie considérablement d'un pays à l'autre et est d'autant plus élevée que le niveau de revenu du pays est important.

Le TAG commence généralement à l'âge adulte et persiste au fil du temps, bien qu'il se manifeste plus tard et que l'évolution clinique soit plus persistante dans les pays à faible revenu. La comorbidité au cours de la vie est élevée 81,9 % en particulier avec d'autres troubles anxieux 51,7 %.

DSM-IV Disorder	Lifetime GAD		12-mo GAD	
	No. (%) [SE] <sup>b</sup>	OR (95% CI) <sup>c</sup>	No. (%) [SE] <sup>d</sup>	OR (95% CI) <sup>e</sup>
<b>Anxiety disorder</b>				
Panic disorder	699 (12.3) [0.7]	9.8 (8.6-11.2)	328 (11.8) [0.9]	15.8 (13.3-18.8)
Agoraphobia	506 (9.4) [0.5]	7.0 (6.1-8.0)	246 (9.0) [0.7]	11.3 (9.3-13.7)
Social phobia	1303 (26.1) [0.9]	9.2 (8.4-10.2)	561 (22.6) [1.2]	12.3 (10.7-14.0)
Specific phobia	1171 (25.6) [0.8]	4.4 (4.0-4.8)	546 (25.2) [1.2]	5.6 (4.9-6.4)
Posttraumatic stress disorder	1208 (21.0) [0.7]	9.2 (8.4-10.2)	415 (14.4) [0.8]	10.8 (9.4-12.4)
Childhood-onset separation anxiety disorder <sup>f</sup>	201 (8.6) [0.7]	4.9 (4.0-6.0)		
Adult-onset separation anxiety disorder	390 (15.5) [0.8]	6.1 (5.3-7.1)	94 (6.9) [0.8]	8.2 (6.2-10.7)
Any anxiety disorder	2929 (51.7) [0.9]	8.0 (7.4-8.7)	1257 (44.0) [1.2]	9.3 (8.5-10.3)
<b>Mood disorder</b>				
Major depressive disorder	3055 (52.6) [0.9]	10.6 (9.7-11.4)	1173 (40.9) [1.3]	16.3 (14.6-18.2)
Bipolar spectrum disorder <sup>g</sup>	544 (11.4) [0.6]	7.6 (6.7-8.7)	267 (10.8) [0.8]	11.5 (9.6-13.8)
Any mood disorder <sup>h</sup>	3657 (63.0) [0.9]	13.4 (12.3-14.4)	1467 (51.1) [1.3]	19.6 (17.6-21.8)
<b>Disruptive behavior disorder</b>				
Oppositional defiant disorder	190 (10.7) [0.9]	4.4 (3.5-5.4)	34 (3.5) [0.7]	8.9 (5.5-14.2)
Conduct disorder	142 (7.8) [0.8]	4.3 (3.4-5.4)	11 (1.0) [0.3]	3.6 (1.8-7.2)
Intermittent explosive disorder	342 (15.0) [1.1]	5.7 (4.7-6.8)	149 (12.1) [1.4]	7.1 (5.5-9.3)
Attention-deficit/hyperactivity disorder	158 (7.5) [0.8]	4.6 (3.7-5.8)	68 (5.8) [0.9]	8.3 (6.0-11.5)
Bulimia nervosa	115 (3.8) [0.4]	5.8 (4.5-7.5)	33 (2.4) [0.5]	9.5 (6.0-15.1)
Binge eating disorder	150 (6.1) [0.6]	4.4 (3.5-5.5)	53 (4.3) [0.8]	6.8 (4.6-10.1)
Any disruptive behavior disorder	566 (10.1) [0.6]	4.0 (3.5-4.4)	122 (8.1) [0.8]	6.2 (5.2-7.4)
<b>Substance-related disorder</b>				
Alcohol abuse	1004 (19.6) [0.8]	2.5 (2.2-2.7)	149 (5.8) [0.6]	2.9 (2.3-2.6)
Alcohol dependence	490 (8.9) [0.5]	4.6 (3.9-5.3)	106 (4.4) [0.6]	6.0 (4.5-8.1)
Drug abuse	459 (10.5) [0.6]	3.9 (3.4-4.5)	71 (3.6) [0.6]	6.9 (4.8-9.8)
Drug dependence	245 (5.3) [0.4]	5.9 (4.8-7.2)	52 (2.5) [0.5]	10.5 (6.8-16.2)
Any substance-related disorder	1141 (22.5) [0.8]	2.7 (2.5-3.0)	221 (9.1) [0.8]	3.9 (3.2-4.7)
Any mental disorder	4627 (81.9) [0.7]	12.3 (11.2-13.6)	1998 (70.8) [1.2]	14.9 (13.2-16.7)

Tableau 1 : Comorbidités du Trouble anxieux généralisé selon le DSM-5 en population générale dans le monde (études menées par le WMHSI) (11)

En France, la prévalence au cours des douze derniers mois et au cours de la vie était respectivement de 2,1 % et 6,0 %, avec un taux plus élevé chez les sujets de sexe féminin.

	Prévalence sur 12 mois % (IC 95 %)			Prévalence au cours de la vie % (IC 95 %)		
	Total	Hommes	Femmes	Total	Hommes	Femmes
<b>Troubles dépressifs</b>	<b>6,7 (5,8-7,6)</b>	<b>4,7 (3,6-5,8)</b>	<b>8,5 (7,1-9,9)</b>	<b>24,1 (22,5-25,6)</b>	<b>15,9 (14,0-17,9)</b>	<b>31,5 (29,2-33,8)</b>
Dysthymie	1,6 (1,2-2,1)	1,1 (0,5-1,6)	2,1 (1,4-2,9)	7,9 (7,0-8,9)	4,7 (3,6-5,8)	10,9 (9,4-12,5)
EDM	6,0 (5,2-6,9)	4,5 (3,4-5,6)	7,4 (6,1-8,8)	21,4 (19,9-22,9)	14,9 (13,1-16,8)	27,3 (25,1-29,6)
<b>Troubles anxieux</b>	<b>9,8 (8,7-10,9)</b>	<b>5,0 (3,8-6,1)</b>	<b>14,2 (12,4-15,9)</b>	<b>22,4 (20,9-23,9)</b>	<b>15,6 (13,7-17,5)</b>	<b>28,7 (26,4-31,0)</b>
Agoraphobie	0,6 (0,3-0,8)	0,3 (0-0,6)	0,8 (0,3-1,2)	1,8 (1,3-2,3)	1,2 (0,7-1,8)	2,3 (1,6-3,1)
TAG	2,1 (1,5-2,6)	1,6 (0,9-2,2)	2,5 (1,7-3,3)	6,0 (5,1-6,8)	4,8 (3,7-6,0)	7,0 (5,7-8,3)
Trouble panique	1,2 (0,8-1,6)	0,8 (0,3-1,3)	1,6 (0,9-2,2)	3,0 (2,4-3,6)	2,6 (1,7-3,4)	3,4 (2,5-4,3)
ESPT	2,2 (1,6-2,7)	0,7 (0,2-1,1)	3,5 (2,6-4,5)	3,9 (3,2-4,6)	1,5 (0,9-2,1)	6,0 (4,8-7,2)
Phobie sociale	1,7 (1,3-2,2)	0,9 (0,4-1,4)	2,5 (1,7-3,3)	4,7 (3,9-5,5)	2,6 (1,8-3,5)	6,6 (5,4-7,9)
Phobie spécifique	4,7 (3,9-5,5)	1,7 (1,1-2,4)	7,4 (6,1-8,7)	11,6 (10,4-12,8)	6,8 (5,5-8,1)	16,0 (14,1-17,8)
<b>Troubles liés à l'alcool</b>	<b>0,8 (0,4-1,1)</b>	<b>1,5 (0,8-2,1)</b>	<b>0,1 (0-0,3)</b>	<b>5,7 (4,9-6,5)</b>	<b>9,3 (7,8-10,9)</b>	<b>2,4 (1,6-3,1)</b>
Abus d'alcool	0,5 (0,2-0,8)	1,0 (0,5-1,6)	-	4,1 (3,4-4,8)	7,3 (5,9-8,7)	1,1 (0,6-1,7)
Dépendance alcoolique	0,3 (0,1-0,5)	0,4 (0,1-0,8)	0,1 (0-0,3)	1,6 (1,2-2,1)	2,1 (1,3-2,8)	1,2 (0,7-1,8)
<b>Au moins un trouble mental*</b>	<b>14,5 (13,2-15,8)</b>	<b>9,7 (8,1-11,2)</b>	<b>18,9 (17,0-20,9)</b>	<b>38,4 (36,6-40,2)</b>	<b>31,1 (28,7-33,6)</b>	<b>45,1 (42,6-47,6)</b>

EDM : épisode dépressif majeur ; TAG : trouble anxieux généralisé ; ESPT : état de stress post-traumatique. \*Au moins un des troubles suivants : trouble dépressif, trouble anxieux ou trouble lié à l'alcool.

Tableau 2 : Prévalence sur douze mois et prévalence au cours de la vie des troubles psychiatriques en France en fonction du sexe (études menées par le WMHSI) (12)

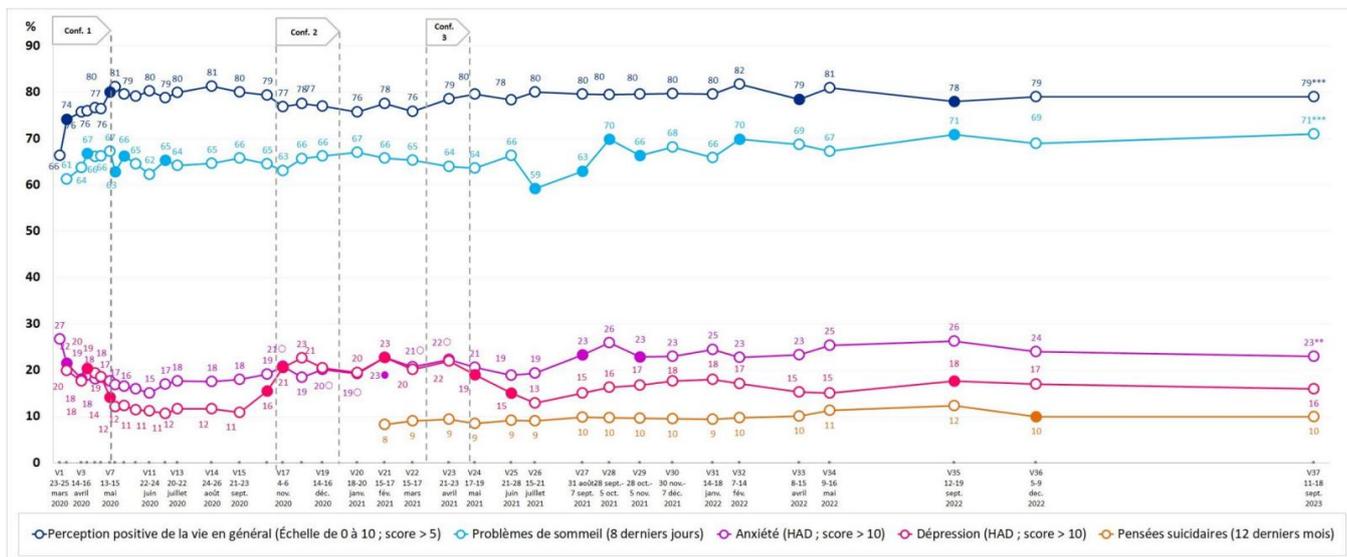
La prévalence des troubles anxieux sur douze mois est plus importante en France que dans l'ensemble des pays ESEMeD, notamment pour le TAG dont la prévalence sur douze mois est deux fois plus élevée. (11,12)

Country	Prevalence, No. (%) [SE] <sup>a</sup>				Total Sample, No.
	Lifetime Prevalence	12-mo Prevalence	30-d Prevalence	12-mo Prevalence Among Lifetime Cases	
Low income	596 (1.6) [0.1]	345 (0.9) [0.1]	186 (0.5) [0.1]	345 (59.5) [2.4]	36 498
Colombia	84 (1.9) [0.3]	39 (1.0) [0.2]	17 (0.4) [0.1]	39 (53.8) [7.7]	4426
Iraq	220 (5.0) [0.6]	131 (3.0) [0.4]	82 (2.0) [0.3]	131 (61.3) [4.4]	4332
Nigeria	8 (0.1) [0]	1 (0.0) [0]	0	1 (32.9) [24.0]	6752
Peru	40 (1.1) [0.1]	17 (0.5) [0.1]	2 (0.1) [0]	17 (44.2) [6.7]	3930
PRC Beijing/Shanghai	60 (1.0) [0.1]	36 (0.6) [0.1]	15 (0.3) [0.1]	36 (61.1) [7.1]	5201
PRC Shenzhen	19 (0.2) [0.1]	14 (0.1) [0.1]	0	14 (76.9) [11.3]	7132
Ukraine	165 (3.3) [0.3]	107 (2.1) [0.2]	70 (1.3) [0.1]	107 (63.1) [3.7]	4725
Middle income	875 (2.8) [0.1]	507 (1.6) [0.1]	231 (0.7) [0.1]	507 (56.1) [2.1]	28 927
Brazil	280 (5.1) [0.4]	187 (3.3) [0.3]	100 (1.8) [0.2]	187 (63.4) [3.8]	5037
Bulgaria	125 (2.3) [0.2]	57 (1.2) [0.1]	23 (0.5) [0.1]	57 (49.5) [4.8]	5318
Colombia (Medellín)	127 (3.8) [0.5]	73 (2.1) [0.3]	31 (0.9) [0.2]	73 (56.2) [5.6]	3261
Lebanon	71 (2.3) [0.3]	47 (1.5) [0.3]	22 (0.6) [0.2]	47 (64.5) [7.5]	2857
Mexico	78 (1.1) [0.2]	44 (0.6) [0.1]	19 (0.3) [0.1]	44 (48.8) [7.7]	5782
Romania	27 (1.0) [0.3]	9 (0.2) [0.1]	8 (0.2) [0.1]	9 (24.5) [8.9]	2357
South Africa	167 (3.6) [0.4]	90 (1.9) [0.3]	28 (0.6) [0.1]	90 (53.5) [4.8]	4315
High income	4417 (5.0) [0.1]	2031 (2.3) [0.1]	850 (0.9) [0]	2031 (45.9) [0.9]	81 836
Australia	710 (8.0) [0.5]	312 (3.6) [0.3]	128 (1.5) [0.2]	312 (45.4) [2.7]	8460
Belgium	75 (2.8) [0.5]	27 (0.9) [0.3]	10 (0.3) [0.1]	27 (31.2) [7.1]	2419
France	190 (6.2) [0.5]	61 (2.1) [0.3]	20 (0.6) [0.2]	61 (33.7) [3.7]	2894
Germany	58 (1.5) [0.2]	22 (0.5) [0.1]	6 (0.2) [0.1]	22 (34.8) [7.5]	3555
Israel	216 (4.4) [0.3]	148 (3.1) [0.3]	50 (1.1) [0.2]	148 (70.7) [3.1]	4859
Italy	100 (2.1) [0.3]	28 (0.6) [0.1]	9 (0.2) [0.1]	28 (28.4) [5.2]	4712
Japan	105 (2.6) [0.3]	53 (1.2) [0.2]	8 (0.2) [0.1]	53 (47.6) [5.0]	4129
New Zealand	1084 (7.9) [0.3]	441 (3.1) [0.2]	187 (1.2) [0.1]	441 (38.5) [2.0]	12 790
Northern Ireland	334 (6.4) [0.4]	150 (2.8) [0.3]	82 (1.5) [0.2]	150 (44.2) [3.2]	4340
Poland	90 (0.9) [0.1]	52 (0.5) [0.1]	25 (0.3) [0.1]	52 (58.4) [5.1]	10 081
Portugal	269 (6.1) [0.5]	145 (3.3) [0.3]	45 (1.1) [0.2]	145 (53.0) [3.2]	3849
Spain	131 (1.9) [0.2]	59 (0.8) [0.2]	33 (0.4) [0.1]	59 (43.8) [6.3]	5473
Spain (Murcia)	193 (7.0) [0.9]	111 (4.3) [0.7]	77 (3.0) [0.6]	111 (61.3) [3.3]	2621
The Netherlands	110 (3.6) [0.4]	28 (1.0) [0.2]	13 (0.4) [0.1]	28 (28.2) [5.8]	2372
United States	752 (7.8) [0.3]	394 (4.0) [0.2]	157 (1.6) [0.2]	394 (52.1) [1.8]	9282
All countries	5888 (3.7) [0.1]	2883 (1.8) [0.1]	1267 (0.8) [0]	2883 (48.8) [0.8]	147 261
Comparison between individual countries <sup>b</sup>	85.8	42.7	29.0	6.7	
Comparison between country income groups <sup>c</sup>	311.3	106.5	21.7	20.4	

Tableau 3: Prévalence du Trouble Anxieux généralisé selon le DSM-5 en population générale (études menées par le WMHSI) (11)

Ensuite, plusieurs enquêtes épidémiologiques ont été réalisées en France afin de surveiller l'épidémiologie des troubles de la santé mentale et donc du TAG mais uniquement chez les actifs. On peut citer les enquêtes « Sumer » et « Constances » par exemple.

Depuis la crise sanitaire liée à la Covid-19, l'OMS a alerté de l'augmentation significative de la prévalence mondiale de l'anxiété. Santé publique France a mis en œuvre des études épidémiologiques spécifiques et a renforcé la surveillance de la santé mentale des Français. On peut citer l'étude « Coviprev » qui permet de suivre la santé mentale par des bulletins hebdomadaires de surveillance il y a également d'autres études réalisées sur des populations plus spécifiques telles que les enfants et adolescents, femmes enceintes, travailleurs et population vulnérabilisée. (13)



**Notes de lecture.** Évolutions testées entre échantillons comparables en termes de sexe, âge, CSP, taille d'agglomération et région d'habitation. Lorsqu'une marque (ronde) est pleine, la proportion est significativement différente de celle de la vague précédente, test de Wald ajusté,  $p < 0,05$ . Lorsque la dernière proportion de la série est associée à une étoile, cette proportion est significativement différente de celle du premier point de la série (vague 1 ou 2 selon l'indicateur), test de Wald ajusté, \*:  $p < 0,05$ ; \*\*:  $p < 0,01$ ; \*\*\*:  $p < 0,001$ . HAD : Hospital Anxiety and Depression scale

Figure 1 : Prévalences et évolutions des indicateurs de santé mentale et des problèmes de sommeil d'après l'étude Coviprev en France métropolitaine, 2022-2023 (13)

## II- Etiologie

L'étiologie du TAG est complexe et multifactorielle, impliquant à la fois des facteurs environnementaux, psychologiques, génétiques et biologiques. Les causes exactes du TAG ne sont pas encore clairement identifiées mais voici quelques facteurs pouvant contribuer à sa mise en place et son maintien :

### 1- Facteurs environnementaux :

Certains facteurs de risque environnementaux ont été avancés afin de mieux comprendre l'étiologie du TAG.

#### a- Caractéristiques socio-démographiques

Les caractéristiques socio-démographiques sont un facteur responsable du développement du TAG. Comme il a été notifié dans l'épidémiologie du TAG, la prévalence du TAG est plus élevée chez les femmes que chez les hommes et apparaît rarement chez les adolescents.

D'après l'étude ESEMeD, les TAG sont plus fréquents chez les personnes ayant des statuts qui peuvent être qualifiés de « désavantagés », c'est-à-dire chez les divorcés, veufs, chez les personnes vivant seules, avec ou sans enfants, un faible revenu, sans emploi, au foyer et chez les personnes de groupe ethnique minoritaire.

Le TAG se retrouve davantage chez les personnes vivant en milieu urbain qu'en milieu rural. Une augmentation de la prévalence du TAG en fonction de la densité de population du milieu habité, allant du milieu rural au centre urbain de petite et grande taille, a été montré. (11)

#### b- Evènements de vie

Les évènements de vie négatifs jugés importants ou traumatisants tels que des difficultés liées au travail, une accumulation de responsabilités, le décès d'un proche, des problèmes de santé, augmenteraient le risque de développer un TAG. En effet, une grande proportion des personnes ayant un TAG associe le début de leur trouble à un événement de vie précis. (14)

### **c- Les problèmes familiaux**

Les problèmes familiaux récurrents, pouvant entraîner un stress chronique sont également un des facteurs environnementaux contribuant au développement d'un TAG. Cela peut être l'abus continu (verbaux, physique ou sexuels), la toxicomanie des parents, la perte ou la séparation des parents pendant l'enfance. (14)

### **d- Modes de relations intrafamiliales**

Pour finir, les modes de relations intrafamiliales ont aussi leur rôle à jouer. Un profil de *parenting* (éducation parentale) négatif, comme le rejet, la froideur ou la surprotection, a également été associé au développement des symptômes du TAG. De plus, le processus de *modeling* qui consiste en l'observation par l'enfant de l'anxiété chez l'adulte entraîne un apprentissage des comportements anxieux. (14,15)

## **2- Facteurs psychologiques**

Parmi les facteurs psychologiques, l'analyse des facteurs de personnalité d'un individu est importante pour la compréhension de la mise en place d'un TAG.

Un modèle a considérablement influencé la recherche sur la personnalité : le modèle à cinq facteurs (FFM ou Big five) de Robert McCrae et de Paul Costa. Cette théorie scientifique modélise les traits de personnalité en s'intéressant à cinq dimensions :

- Névrosisme (= neuroticisme)
- Introversiion
- Ouverture
- Agréabilité
- Caractère consciencieux

Initialement conçu pour caractériser la personnalité normale chez l'adulte, il a été démontré à travers plusieurs études que l'analyse des différentes dimensions du modèle est également efficace pour décrire les aspects pathologiques de la personnalité adulte.

L'inventaire NEO-PI-R basé sur le modèle FFM est un outil diagnostique qui a prouvé son efficacité dans le diagnostic des troubles de la personnalité. Cet outil approfondit l'analyse de chaque domaine de personnalité en les divisant en six sous-dimensions, appelées "facettes".

Même si le TAG n'est pas classé parmi les troubles de la personnalité, de nombreuses études ont établi un lien entre les échelles de l'inventaire NEO-PI-R et diverses conditions psychologiques telles que la dépression, la schizophrénie, et les troubles anxieux. (16)

D'après les scores NEO-PI R relevés dans une méta-analyse regroupant 33 études le facteur de personnalité prédisposant à l'apparition du TAG est le névrosisme. (17)

Un fort névrosisme est associé à une tendance à construire un monde mental rempli de sentiments négatifs caractérisés par de l'inquiétude, de la culpabilité, de l'insatisfaction et une faible estime de soi. Ces personnes sont émotionnellement réactives et s'émeuvent face à des événements qui n'affectent pas la plupart des gens ou beaucoup moins. Les frustrations même mineures sont souvent ressenties de manière exacerbée, ce qui peut conduire à une humeur généralement négative et à une détresse prolongée. Leur capacité à raisonner efficacement, à prendre des décisions ou à faire face aux situations stressantes peut être entravée en raison de cette tendance à vivre des émotions négatives de manière intense et durable. (18)

### **3- Facteurs génétiques**

#### **a- Génétique du TAG**

Plusieurs recherches soutiennent une étiologie génétique dans les troubles anxieux et donc du TAG. Globalement, d'après les études, il est estimé que les parents de premier degré ont un risque quatre à six fois plus élevé de développer le trouble anxieux du probant.

Des études sur les jumeaux ont été réalisées afin de distinguer les influences génétiques et environnementales sur les troubles anxieux. Ces études comparent la concordance des troubles entre jumeaux monozygotes (identiques) et dizygotes (non identiques), ce qui aide à estimer l'héritabilité.

L'héritabilité a été estimée environ à 40 %. Toutefois, cela ne permet pas de préciser le nombre et l'impact des gènes concernés, ce qui complique l'identification de gènes de susceptibilité spécifiques. (19)

Cependant même s'il n'y a pas de « gènes de l'anxiété » en tant que tels, certains seraient impliqués dans le risque de l'émergence de TAG chez les individus :

- le polymorphisme génétique 5-HTTLPR (5-hydroxytryptamine transporter linked polymorphic region) situé dans la région promotrice du gène du transporteur de la sérotonine,
- le polymorphisme du gène RGS2 (régulateur de G-protein signaling 2) impliqué dans l'activité limbique (insula et amygdale) (19),
- le polymorphisme du gène MAOA (monoamine Oxydase A) impliqué dans la dégradation des amines intracellulaires (20),
- le polymorphisme du gène de GAD 1 (glutamate décarboxylase 1),
- des variations dans le gène COMT (catéchol-O-méthyltransférase) impliqué dans la régulation de la dopamine (DA),

- le polymorphisme du gène du récepteur 1A à la sérotonine, d'après des études récentes, semble impliqué dans l'émergence à la fois de l'état dépressif majeur et du TAG. (21)

### **b- Génétique du neuroticisme (15,22)**

Il y a une probabilité d'une composante génétique du trait de personnalité neuroticisme pouvant prédisposer au développement d'un TAG. Des études de jumeaux ont estimé l'héritabilité du trait entre 30 et 60%. Il est donc fort probable que le trait de personnalité neuroticisme soit héritable. D'après les études d'association de génétique moléculaire du neuroticisme les gènes les plus étudiés sont :

- Le gène du transporteur de la Sérotonine 5-HTT
- le gène codant le BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor)
- le polymorphisme 5-HTTLPR
- le gène MAMDC1 (MAM Domain Containing 1)

## **III- Physiopathologie**

Jusqu'à présent, la compréhension des processus pathologiques sous-jacents aux TAG reste limitée. Étant donné que les traitements pharmacologiques interagissent avec les neurotransmetteurs, la recherche s'est surtout concentrée sur l'étude de ces mécanismes neurobiologiques pendant ces 30 dernières années.

### **1- Mécanismes neurobiologiques mis en jeu dans le TAG**

Au cours de la dernière décennie la compréhension des bases neurobiologiques du TAG a rapidement progressé grâce à la recherche sur la neurobiologie de la peur et de l'inquiétude.

#### **a- Apport de la neuroimagerie dans la compréhension des mécanismes neurobiologiques du TAG**

L'amélioration des techniques en neuro-imagerie en résolution spatiale et temporelle ont permis de clarifier les circuits neuroanatomiques responsables de la peur et de l'inquiétude, et donc, de l'anxiété.

## i. Mécanisme de la peur : le rôle de l'amygdale

L'acquisition et le conditionnement à la peur, consiste en l'apprentissage de la peur durant des expériences stressantes associées à un traumatisme émotionnel et influencé par la prédisposition génétique de chacun.

La zone cérébrale responsable de l'acquisition et de l'expression du conditionnement de la peur est l'amygdale. Elle est située dans le lobe médian temporal près de l'hippocampe. Trois des treize noyaux de l'amygdale : l'amygdale basale, l'amygdale latérale et les noyaux centraux, sont impliqués dans les circuits de la réponse de la peur.

Le circuit est le suivant : les informations reçues par le thalamus sensoriel sont transmises à l'amygdale latérale (AL), puis transférées aux noyaux centraux (CE). Les signaux sont également envoyés du cortex sensoriel, de l'insula et du cortex frontal à l'amygdale latérale.

Des CE, les informations projettent aux sites effecteurs dans le tronc cérébral et l'hypothalamus, qui produisent les manifestations autonomes et comportementales de la réponse de peurs aiguë.

Lorsque la peur est initialement conditionnée, elle est ensuite consolidée. C'est également l'amygdale latérale (AL) qui est le secteur responsable de la consolidation de la mémoire et de la plasticité dans le conditionnement de la peur.

Les voies efférentes du noyau central de l'amygdale sont donc ciblées vers :

- le noyau parabrachial produisant l'augmentation de la fréquence respiratoire
- le noyau latéral de l'hypothalamus activant le système sympathique
- le locus coeruleus aboutissant à l'activation du système noradrénergique et à l'augmentation de la tension artérielle et du rythme cardiaque
- le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus, provoquant l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien et ainsi la sécrétion de cortisol
- la substance grise péri-aqueducule (PAG) responsable des comportements défensifs comme celui de la réponse, « combattre ou fuir » et la réponse de freezing ou « gel postural ». (15,23)

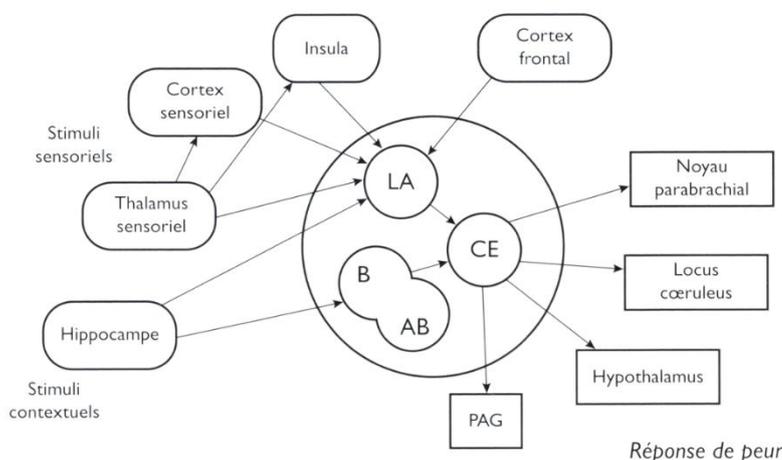


Figure 2 : Voies efférentes de l'amygdale responsables du mécanisme de la peur (15)

ii. Mécanisme de l'inquiétude : la boucle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC)

Le deuxième symptôme clef du TAG est l'inquiétude. Cela implique un autre circuit particulier : la boucle de rétrocontrôle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC). Cette boucle est située au niveau du cortex pré-frontal. Elle commence et se termine dans le CPFDL (cortex préfrontal dorso-latéral). L'hyperactivation de celle-ci amène à l'inquiétude ou à des obsessions. Certains experts émettent l'hypothèse que des boucles de rétrocontrôle similaire régulent les symptômes de rumination qu'on retrouve également dans le TAG. (23)

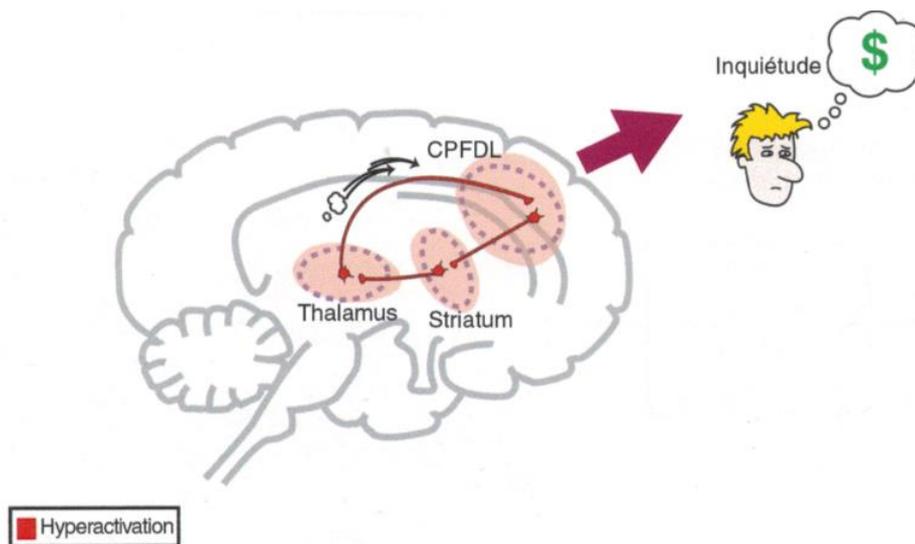


Figure 3 : Circuit de l'inquiétude/obsession : la boucle CSTC (23)

**b- Les neurotransmetteurs impliqués dans le TAG**

Le rôle des différents neurotransmetteurs dans le TAG est d'une importance fondamentale pour l'utilisation et le développement des traitements pharmacologiques.

Des tests de provocation pharmacologique ont été utilisés afin d'induire de l'anxiété expérimentalement, dans le but d'étudier les conséquences physiologiques et psychologiques. Ces tests, impliquant des substances qui agissent soit comme stimulateurs (agonistes) soit comme bloqueurs (antagonistes) des récepteurs de certains neurotransmetteurs, ont révélé des réactions anormales chez les patients atteints de TAG. De plus, l'évolution des techniques d'imagerie moléculaire permet désormais d'observer directement les récepteurs cérébraux en action. Aujourd'hui, ces techniques sont combinées avec les tests de provocation pharmacologique pour mieux évaluer le fonctionnement de différents systèmes neuronaux.

## i. Généralités sur la neurotransmission

La neurotransmission est le phénomène par lequel une information électrique peut être transmise d'un neurone à l'autre par un messager chimique (les neurotransmetteurs), afin de pallier l'absence d'interaction physique directe entre les neurones. Le phénomène se produit au niveau de la synapse, espace de quelques nanomètres qui séparent les axones et dendrites des neurones connectés entre eux.

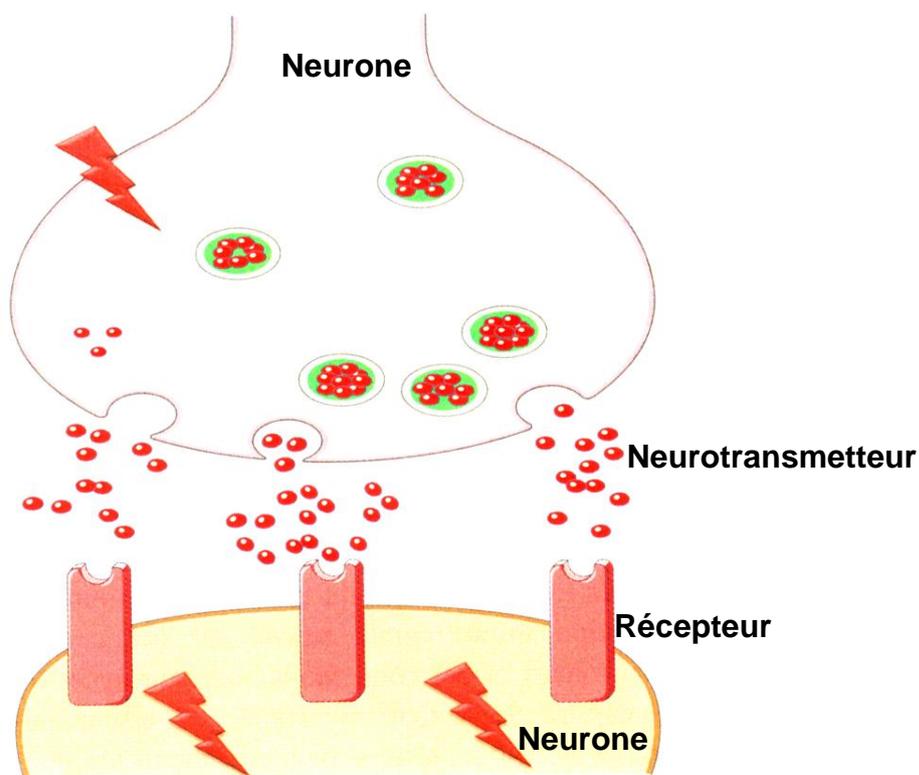


Figure 4 : Schéma général d'une synapse montrant la médiation chimique de la transmission de l'activité électrique d'un neurone à l'autre (24)

## ii. GABA (24,25)

Le GABA (acide- $\gamma$ -aminobutyrique) est un des neurotransmetteurs clefs, impliqués dans le TAG. Il est le principal neurotransmetteur inhibiteur dans le cerveau en s'opposant au tonus exciteur de base (principalement glutamatergique). Il joue un important rôle de régulateur en diminuant l'activité de nombreux neurones notamment ceux de l'amygdale et des boucles CSTC.

Le GABA, synthétisé à partir de glutamate par l'enzyme GAD, est stocké par la suite dans des vésicules synaptiques jusqu'à sa libération lors d'une neurotransmission inhibitrice. Il va agir sur ses récepteurs spécifiques et une partie qui est libérée va être recaptée au niveau synaptique par les transporteurs GAT1 et GAT4 et une autre partie par les cellules gliales (GAT2 et GAT3).

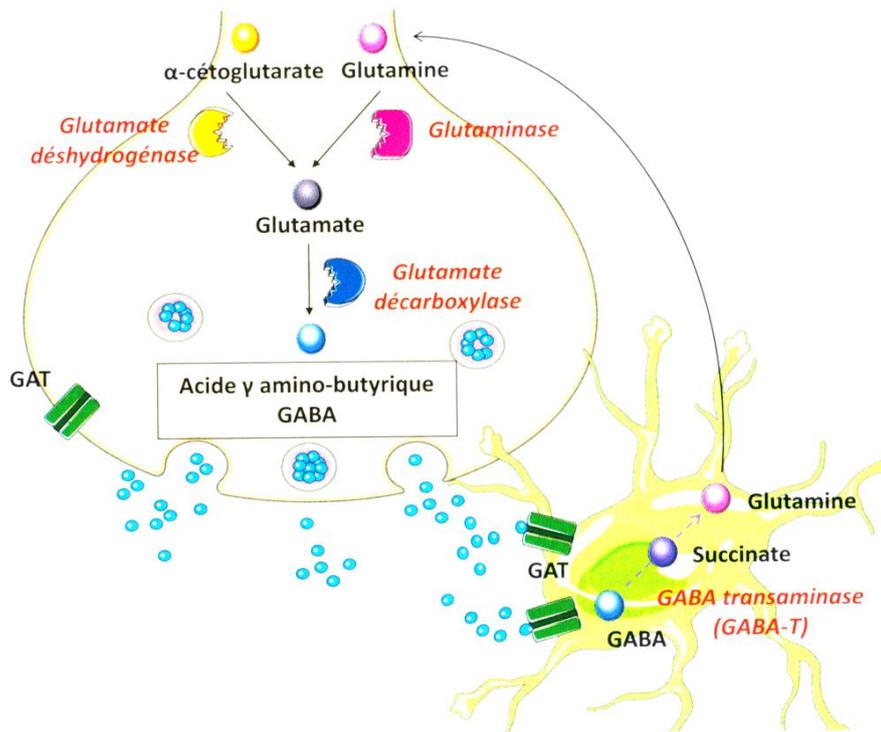


Figure 5 : Les voies de biosynthèse du GABA (24)

Le GABA agit par deux principaux types de récepteurs :

- des récepteurs d'action rapide GABA<sub>A</sub> et GABA<sub>C</sub> qui sont des canaux ioniques (ionotropiques) composés de 5 sous-unités, chaque sous-unité a 4 domaines transmembranaires qui contribuent à la formation du canal
- des récepteurs GABA<sub>B</sub> plus lents couplés aux protéines G « métabotropiques »

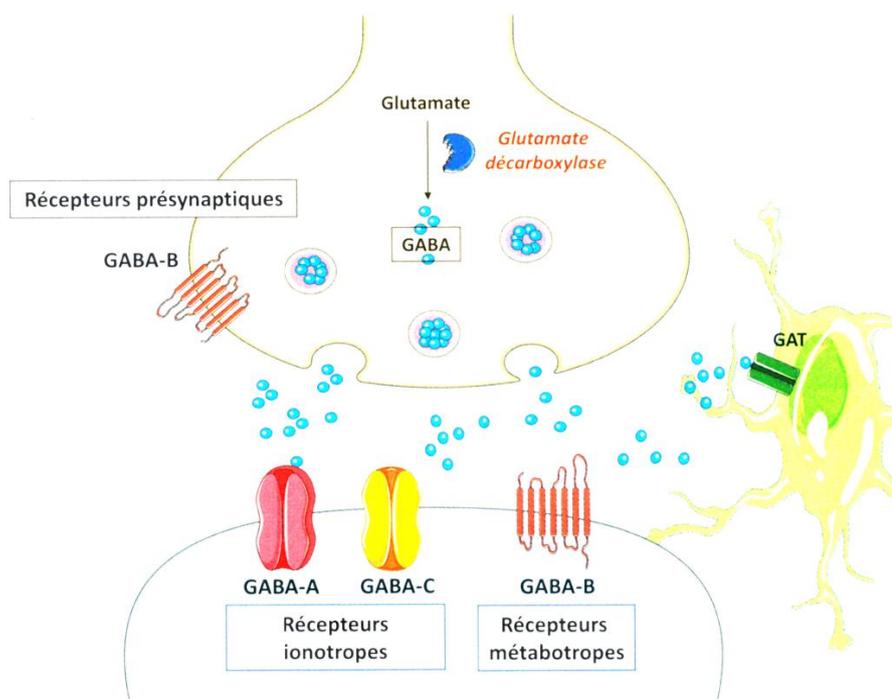


Figure 6 : Répartition synaptique des récepteurs au GABA (24)

Le récepteur GABA<sub>A</sub> est le type prépondérant dans le cerveau, il joue un rôle clef dans la régulation du tonus excitateur de nombreux autres types de neurones, incluant les neurones dopaminergiques, cholinergiques et sérotoninergiques.

⇒ Effets du GABA<sub>A</sub> :

L'ouverture de ce récepteur canal chlore est commandée directement par le GABA. Son ouverture nécessite la fixation de 2 molécules de GABA, suivi par une pénétration des ions Cl<sup>-</sup> et une hyperpolarisation cellulaire. Un excès de GABA peut désensibiliser le récepteur.

L'augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore entraîne un effet inhibiteur :

- anxiolytique
- sédatif
- anticonvulsivant

La diminution de la fréquence d'ouverture du canal chlore entraîne un effet stimulant :

- anxiogène
- convulsivant

Le récepteur GABA<sub>A</sub> a un site de modulation allostérique. Lors de la fixation d'une molécule agoniste sur ce site (telles que les benzodiazépines), la fréquence d'ouverture du canal chlore est encore plus élevée qu'avec le GABA seul.

### iii. Sérotonine (24,26)

La sérotonine (5-hydroxytryptamine) est synthétisée en périphérie dans les cellules entero-chromaffine intestinales et dans le système nerveux central au niveau des neurones sérotoninergiques pré-synaptiques, ceux-ci sont issus des noyaux du raphé (corps cellulaires).

Le précurseur de la sérotonine est le tryptophane qui est un acide aminé apporté par l'alimentation. Celui-ci est hydroxylé par une 5-tryptophane hydroxylase pour donner le 5-hydroxytryptophane. Ce dernier est converti par une décarboxylase en présence de vitamine B6 en 5-hydroxytryptamine (sérotonine).

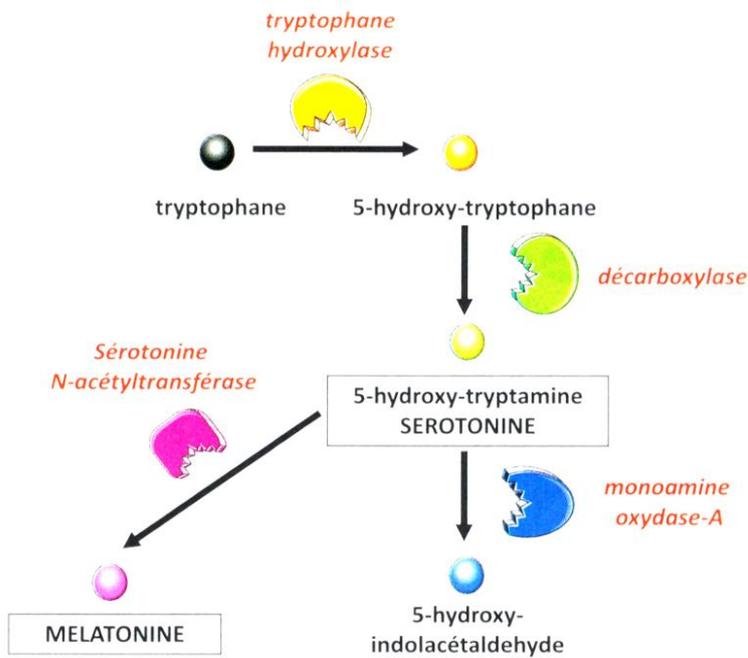


Figure 7 : Synthèse et catabolisme de la sérotonine (24)

Lors d'une dépolarisation, les ions calciques entrent par des canaux calciques voltages dépendants, entraînant une libération de la sérotonine qui va se fixer sur ses nombreux récepteurs spécifiques. Une partie va être recaptée par des transporteurs (ex : SERT). Cette recapture diminue la retransmission sérotoninergique et cela met fin à l'effet synaptique de la sérotonine.

Il y a 7 types de récepteurs sérotoninergiques (R 5HT). D'un point de vue moléculaire, ils sont tous des récepteurs membranaires couplés à une protéine G sauf un type : le 5HT3 qui est un récepteur canal sodique.

Le récepteur 5-HT1A a été particulièrement lié aux troubles anxieux. Il est couplé négativement au deuxième messager AMPc et est à la fois un récepteur post et pré-synaptique dans le raphé dorsal, régulant les décharges du raphé.

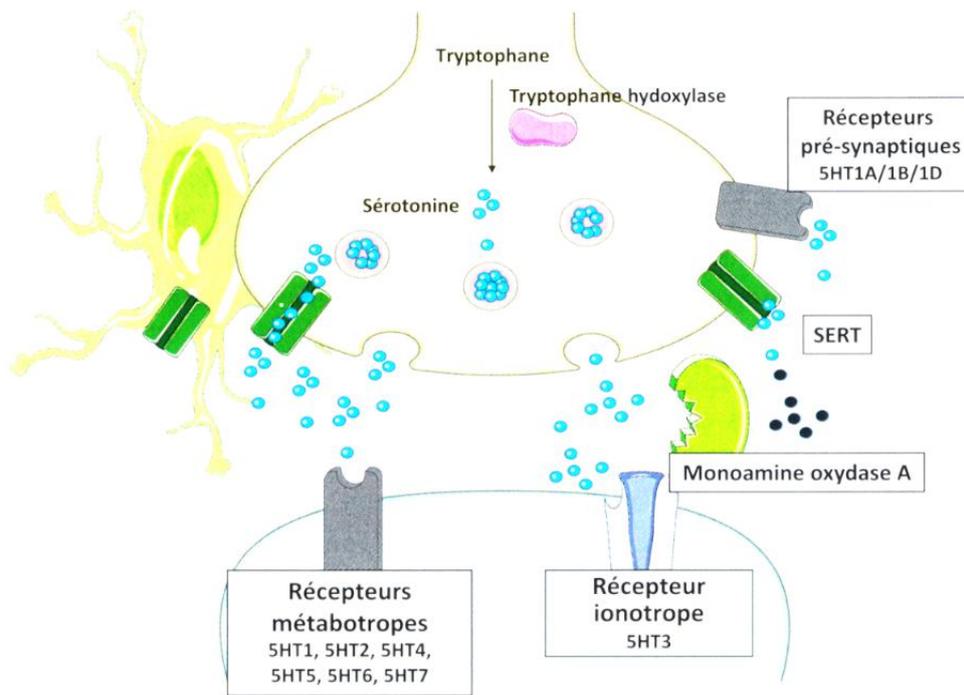


Figure 8 : Répartition synaptique des récepteurs sérotoninergiques (24)

Il existe de nombreux effets de la sérotonine :

- effets anorexigènes : perte d'appétit chez le sujet. Il y a des essais sur la lorcaserine, agoniste de 5HT2 (essai clinique pour la perte de poids).
- action anti dépressive : agit sur l'humeur
- inhibe la transmission de la douleur au niveau de la moelle épinière
- intervention dans le sommeil (la destruction des voies sérotoninergiques chez l'animal déclenche des insomnies).
- stimulation des 5HT1a présynaptiques entraîne un effet anxiolytique.
- stimulation des 5HT2 postsynaptiques donne un effet anxiogène.
- une hyperstimulation des 5HT2 peut favoriser l'apparition de symptômes de schizophrénie. Il existe une molécule : le LSD (diéthyl lysergamide : agoniste 5HT2) qui donne des hallucinations.

La diversité de ces effets peut être expliquée par la distribution importante des projections sérotoninergiques et de ses multiples récepteurs.

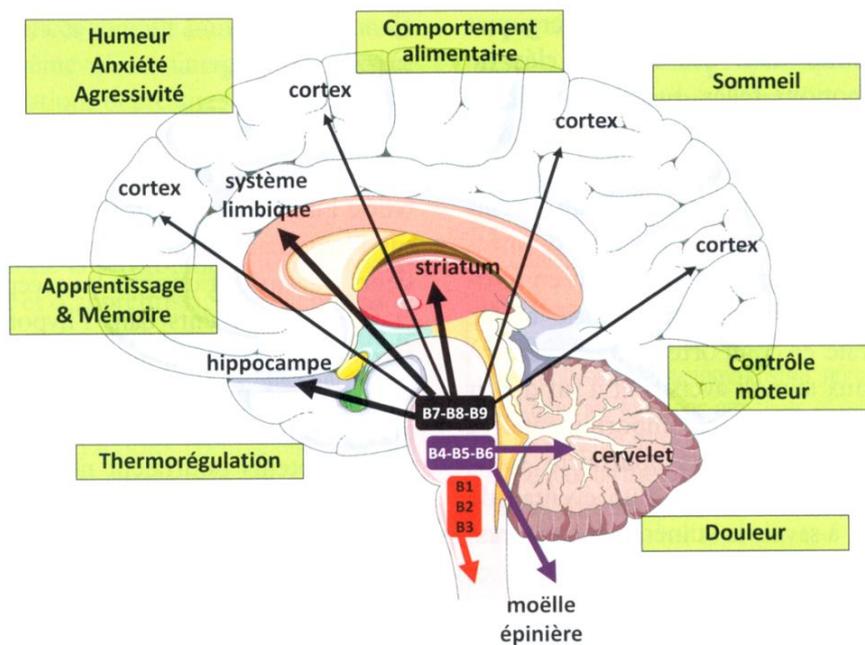


Figure 9 : Fonctions physiologiques cérébrales régulées par la sérotonine (24)

Le rôle de la sérotonine dans la pathogénie du TAG reste cependant peu clair.

Il existe deux théories :

- la théorie de l'excès de la sérotonine. Des études ont mis en évidence une augmentation de l'anxiété, lors d'une augmentation des métabolites de la sérotonine chez les individus anxieux et les individus sains à la suite d'une administration d'ISRS ou de clomipramine en aigu. La théorie de l'excès de sérotonine propose que des récepteurs post-synaptiques hypersensibles soient responsables des symptômes anxieux
- La théorie du déficit de la sérotonine. Une hypoactivité de la sérotonine a été mise en évidence dans l'anxiété généralisée après administration de l'inhibiteur de la synthèse de la sérotonine, le parachloro-phénylalanine (PCPA) et également de l'efficacité de la prise chronique des ISRS.

Ainsi la relation entre les niveaux de sérotonine et de l'anxiété reste, elle, problématique. (27)

#### iv. La noradrénaline (24)

La noradrénaline (NA) est le principal neurotransmetteur catécholaminergique dans le cerveau. Elle est synthétisée par l'hydroxylation de la DA par la dopamine- $\beta$ -hydroxylase. Après sa libération, la NA est activement transportée dans les neurones via des transporteurs spécifiques. Dans ces neurones, elle est catabolisée par la Monoamine-Oxydase (MAO) pour former le 3- méthoxy- 4-hydroxyphénylglycol (MHPG). La NA peut également être catabolisée dans les cellules gliales par la COMT pour former la normétanéphrine.

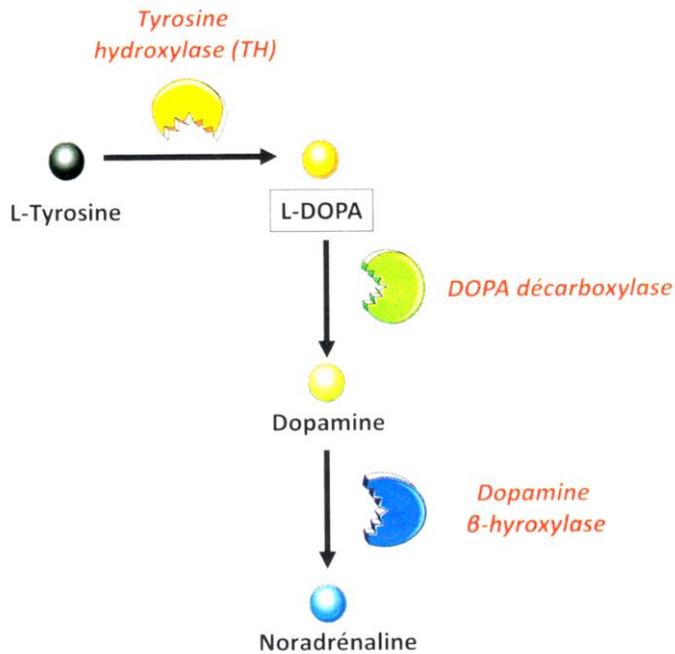


Figure 10 : synthèse de la noradrénaline (24)

La plupart des neurones noradrénergiques émanent du locus coeruleus dans le tronc cérébral et se projettent abondamment dans tout le prosencéphale.

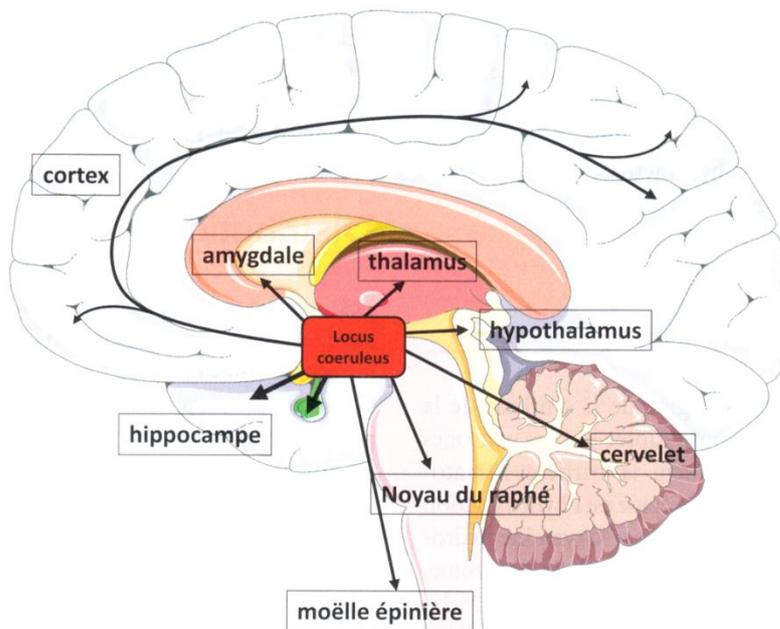


Figure 11 : Projection des efférences du locus coeruleus (24)

Il y a 2 principaux récepteurs de l'adrénaline :

- Les récepteurs  $\alpha$
- Les récepteurs  $\beta$

Ils ont chacun des sous-types (par exemple  $\alpha_1$  ou  $\alpha_2$ ) qui ont leur propre sous-type.

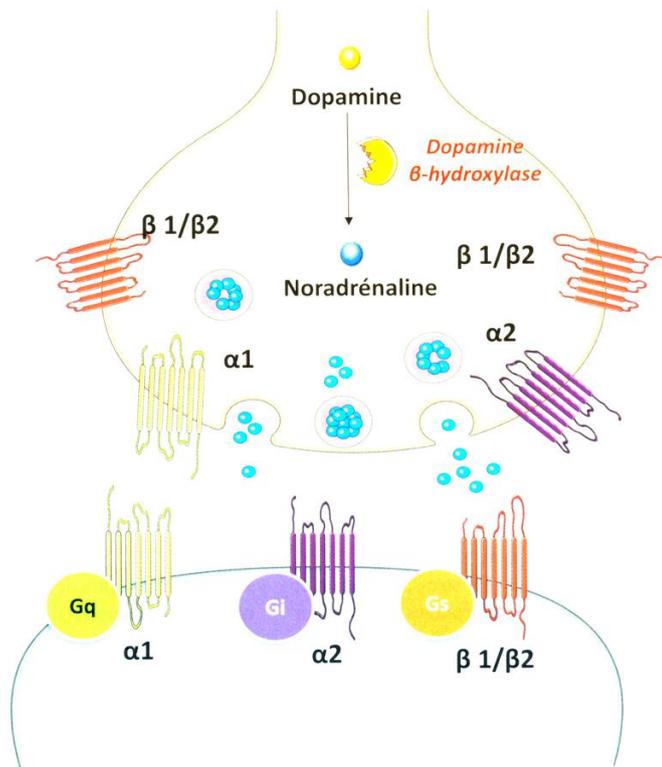


Figure 12 : Répartition synaptique des récepteurs noradrénergiques (24)

Ce sont les récepteurs  $\alpha_2$  qui sont les plus impliqués dans les troubles anxieux. Ce sont des récepteurs à la fois pré et post-synaptiques. Les récepteurs  $\alpha_2$  présynaptiques agissent comme des auto récepteurs qui inhibent la libération continue de la NA. Ils sont aussi présents sur le versant pré-synaptique des neurones sérotoninergiques et dopaminergiques, où ils agissent comme des hétérorécepteurs inhibiteurs. Les récepteurs  $\alpha_1$  sont post-synaptiques et impliqués dans la régulation de la tension artérielle et l'éveil.

Plusieurs études ont trouvé que le TAG était associé à une élévation des taux de NA et à une down-regulation des récepteurs  $\alpha_2$ -adrénergique post-synaptique en accord avec une hyperactivité du système noradrénergique. Cependant, ces résultats peuvent être la conséquence du TAG et ne pas indiquer qu'une fonction noradrénergique anormale soit à l'origine du trouble. Ces données, couplées avec l'efficacité des antidépresseurs tricycliques tels que l'imipramine dans le traitement du TAG, impliquent que le système noradrénergique pourrait jouer un rôle en perpétuant les symptômes du trouble.

Les récepteurs  $\beta$  périphériques interviendraient également en provoquant les effets périphériques autonomes de l'anxiété, comme l'accélération du rythme cardiaque, les tremblements et la transpiration.

## c- Symptômes

### i. Psychiques et cognitifs

Le critère principal du TAG est cognitif par la présence de préoccupations excessives, répétitives et incontrôlables concernant plusieurs événements ou activités. Les autres symptômes cognitifs sont les difficultés de concentration, l'indécision, les pensées catastrophiques, les troubles de mémoires et les troubles du sommeil.

Les autres symptômes sont psychiques et peuvent être de l'irritabilité, la fatigue, la sensation de nervosité et l'anxiété persistante.

### ii. Somatiques

Les manifestations physiques sont la principale plainte et le premier motif de consultation des patients anxieux en clinique. Ces symptômes sont variables selon leur intensité, leur durée, leur fluctuation et leur répartition, donnant des tableaux très différents, soit assez diffus, soit au contraire focalisés sur un symptôme. Dans le TAG, c'est la tension musculaire qui est au centre du tableau clinique. En dehors de la tension musculaire, il peut y avoir des tremblements, des douleurs ou des endormissements musculaires. De nombreux patients souffrant de TAG ressentent également d'autres symptômes somatiques tels que les mains froides et humides, une transpiration excessive, des nausées ou diarrhées, une pollakiurie, une difficulté pour avaler ou « boule » dans la gorge ou une réponse de sursaut exagérée. Il peut aussi y avoir des symptômes d'hyperactivité neurovégétative comme une augmentation de la fréquence cardiaque, un souffle court, des vertiges mais ils sont moins importants dans le TAG que dans d'autres troubles anxieux. Ils restent cependant non négligeables, surtout dans certaines formes somatisées. Certains auteurs suggèrent que la présence de manifestations physiologiques détermine deux types de troubles, l'un plus proche des troubles anxieux et l'autre qui s'apparente plus à un trouble de l'humeur. Pour expliquer cette différence, ils mettent en avant l'hétérogénéité des symptômes physiologiques dans le TAG. Ils plaident en faveur de sous-type diagnostic TAG avec ou sans manifestation d'éveil physiologique. (15,28)

## IV- Diagnostic du trouble anxieux généralisé

### 1- Le diagnostic

Le diagnostic du TAG repose sur les critères du TAG décrits dans le DSM-5 :

- la présence de soucis excessifs difficiles à contrôler
- des symptômes physiques et de perturbations des fonctions physiologiques de base (appétit, sommeil) ;
- une durée des symptômes  $\geq 6$  mois ;
- une souffrance cliniquement significative ou une altération au niveau social, professionnel ou dans un autre domaine important du fonctionnement ;
- l'absence d'effet d'une substance ou d'une autre pathologie.

### 2- Instruments d'évaluations

Lors du diagnostic du TAG, plusieurs instruments d'évaluations permettent au praticien d'évaluer l'intensité de l'anxiété ou les tracés pathologiques.

#### a- Echelle d'anxiété d'Hamilton

L'échelle d'anxiété d'Hamilton (HAMA) est une évaluation initialement utilisée pour mesurer la sévérité de la névrose d'angoisse. Elle se compose de quatorze items chacun noté de 0 à 4 permettant d'obtenir une note d'anxiété psychique (7 items), une note d'anxiété somatique (7 items) et une note totale.

Une note totale de 14 ou plus est considérée comme indicatrice d'une anxiété cliniquement significative. Cette échelle est particulièrement sensible au changement du niveau d'anxiété des patients et elle est d'ailleurs systématiquement utilisée dans les études cliniques des médicaments anxiolytiques. Il existe également une version raccourcie de l'échelle, la clinical anxiety scale qui inclut six items de la HAMA. (29)

#### b- Penn state worry questionnaire

Le Penn State Worry Questionnaire (PSWQ) est un questionnaire d'auto-évaluation composé de seize items qui évalue la fréquence et l'intensité des symptômes d'inquiétude excessive, symptôme principal du TAG. Chaque item est évalué de 0 à 5 selon une échelle de Likert. Ce questionnaire est recommandé pour l'évaluation de la gravité de l'inquiétude pathologique et de son évolution. Il est particulièrement recommandé afin de détecter l'inquiétude pathologique, mais il ne peut diagnostiquer spécifiquement le TAG dans des populations car l'inquiétude peut être en relation avec de nombreux troubles. (29)

### **c- GAD-7**

Le GAD-7 est également une auto-évaluation qui se compose de 7 items évalués chacun de 0 à 3 selon leur fréquence afin d'estimer l'anxiété, les soucis, les difficultés à se détendre, l'agitation, l'irritabilité et la crainte que quelque chose de terrible puisse arriver. Elle évalue partiellement les critères diagnostics du TAG. (30)

## **V- Diagnostic différentiel (2,31)**

Le TAG est caractérisé par son diagnostic difficile. Il est possible de retrouver une majorité de ses symptômes dans d'autres troubles psychiatriques et conditions.

### **1- Pathologies psychiatriques**

Il est crucial dans un premier temps de distinguer l'anxiété normale et réactionnelle par rapport au TAG. Celle-ci est contrôlée et moins envahissante. De plus les soucis se font sur un seul thème contrairement au TAG et les symptômes physiques sont très rarement observés.

Le TAG peut également avoir des symptômes communs avec d'autres troubles psychiatriques notamment le trouble stress post-traumatique ou le trouble de l'adaptation avec anxiété. Cependant, à la différence de ces troubles « réactionnels au stress », le TAG se caractérise par des inquiétudes constantes, indépendantes de tout événement stressant spécifique.

Il présente également des similitudes avec le trouble panique et le trouble obsessionnel compulsif. Et bien que l'hypochondrie soit distincte, des préoccupations liées à la santé sont couramment observées dans le TAG. De plus, un épisode dépressif peut être un diagnostic différentiel, tout en ayant la capacité de compliquer un TAG constitué.

### **2- Pathologies non psychiatriques**

Devant toute pathologie psychiatrique, avant de poser le diagnostic du TAG, les causes non psychiatriques doivent être éliminées. Les pathologies cardiovasculaire (troubles du rythme), les pathologies endocriniennes (hyperthyroïdie, phéochromocytome, hypoglycémie), les pathologies respiratoires et les pathologies neurologiques (épilepsie, sclérose en plaque, crises migraineuses) peuvent mimer des symptômes du TAG et sont donc à écarter.

### 3- Troubles anxieux induits par des substances psychoactives

Il est également essentiel de rechercher l'utilisation de médicaments anxiogènes comme les hormones thyroïdiennes ou les vasoconstricteurs ainsi que l'abus de substances tel que la caféine, le cannabis, l'alcool. Le sevrage à certaines substances peut également conduire à des symptômes du TAG notamment le sevrage aux benzodiazépines (BZD) ou à l'alcool.

La prise et le sevrage de substances psychoactives peuvent entraîner des symptômes anxieux mais qui ne présentent pas tous les critères diagnostiques d'un trouble. Ceux-ci peuvent faire l'objet du diagnostic différentiel d'un « trouble anxieux induit par une substance » dans le DSM-5.

## VI- Comorbidités et complications

### 1- Comorbidités psychiatriques

Le TAG présente des niveaux de comorbidités très élevés, à la fois entre les différents types de troubles anxieux et aussi avec les troubles psychiatriques. La comorbidité la plus fréquente est celle entre le TAG et la dépression majeure. D'après les résultats de l'étude ESEMeD, le TAG à un risque très élevé de dépression majeure avec un odds ratio de 33,7. (32) Cette comorbidité particulièrement élevée pour le TAG et la dépression majeure est confirmée dans l'étude NCS où 62% des personnes souffrant d'un TAG présentaient également une dépression majeure sur la vie entière. (9)

La comorbidité est également élevée entre les différents types de troubles anxieux. Avec le TAG, par ordre d'importance, il y a l'agoraphobie, le trouble panique, la phobie sociale et l'ESPT selon l'étude ESEMED, les odds ratios allant de 13,5 pour la phobie sociale et 15,1 pour le ESPT à 25,7 pour l'agoraphobie et 20,3 pour le trouble panique. (32)

Table 3. Associations (OR and 95% CI) between 12-month mental disorders in the general population of the European countries in the ESEMeD project

	Major depression	Dysthymia	GAD	Social phobia	Specific phobia	PTSD	Agoraphobia	Panic disorder
Major depression	> 99.9* (> 99.9-> 99.9)							
Dysthymia	33.7* (23.2-49.1)	17.6 (10.4-29.7)						
GAD	10.2* (6.9-15.1)	5.4 (2.6-11.5)	13.5* (7.7-23.5)					
Social phobia	6.2* (4.7-8.1)	3.5 (2.1-5.8)	6.7* (4.2-10.7)	9.7 (6.3-15.1)				
Specific phobia	20.7* (13.8-30.9)	18.4 (10.6-31.9)	15.1* (8.1-28.3)	9.6 (5.1-18.0)	3.5* (2.1-5.9)			
PTSD	25.8* (14.8-45.0)	29.4 (14.1-61.3)	25.7* (12.9-51.0)	21.6 (10.5-44.5)	24.2* (13.9-42.3)	12.5* (5.1-30.3)		
Agoraphobia	29.4* (19.9-43.4)	10.0 (5.5-18.2)	20.3* (11.4-36.0)	11.6 (5.7-23.5)	7.8* (4.7-12.9)	17.6* (8.8-34.9)	25.8 (11.5-57.9)	
Panic disorder	2.6* (1.8-3.9)	1.7 (0.7-4.5)	2.5* (1.3-5.1)	2.7 (1.5-4.7)	2.0* (1.3-3.2)	1.9* (1.0-3.6)	2.9 (1.2-6.6)	3.3 (1.8-5.8)
Alcohol abuse	6.7* (3.1-14.3)	2.2 (0.6-8.3)	11.2* (3.8-32.9)	2.7 (0.6-12.3)	3.3* (1.3-8.4)	3.1* (1.0-9.5)	10.7 (3.0-38.5)	6.8 (2.2-21.1)
Alcohol dependence								

\*Significant gender difference was found after adjusting the raw *P*-value to the number of comparisons performed by Hochberg method at *P* < 0. 0002.

*Tableau 4 : Association (OR et IC à 95%) entre les troubles mentaux de 12 mois dans la population générale des pays européens dans le projet ESEMeD (32)*

Le niveau élevé de comorbidité entre le TAG, les autres troubles anxieux et dépressifs trouvés dans des études cliniques utilisant le DSM III a conduit à l'extension de la durée requise des symptômes d'un à six mois dans le DSM IV et le DSM-5.

L'étude NCS a également révélé des données sur la comorbidité du TAG avec le trouble bipolaire. Entre 86 et 92% des patients souffrant de trouble bipolaire avaient un trouble anxieux comorbide, dont 42,4% étaient des cas de TAG. La présence d'un trouble anxieux peut poser des défis thérapeutiques, notamment en raison de l'effet néfaste des antidépresseurs prescrits pour les troubles anxieux sur l'évolution du trouble bipolaire. (33)

## **2- Comorbidités conduites addictives (34)**

### **a- Alcool**

Il existe une forte comorbidité entre le TAG et les troubles liés à l'alcool (abus et dépendance). Le risque relatif selon l'étude ESEMeD a été estimé à 11,2.(32) Cette association est liée aux effets anxiolytiques et désinhibiteurs à court terme mais aussi aux effets anxiogènes de l'alcool à long terme. Sur le plan pharmacologique, en cas de prise répétée, l'alcool entraînerait une diminution du nombre de récepteurs GABA à l'origine d'une hyperexcitation neuronale ainsi qu'une augmentation de l'activité sur système noradrénergique dans les situations de sevrage.

Faire la distinction entre trouble primaire et trouble secondaire pour le clinicien est très difficile en cas de comorbidité avec l'alcool. Les problèmes d'alcool peuvent précéder, apparaître simultanément ou suivre un TAG. Ils compliquent la prise en charge et constituent un facteur de gravité.

### **b- Benzodiazépines**

L'utilisation des BZD dans le TAG est efficace et est recommandée dans les bonnes pratiques, mais, la durée de prescription est réglementée et limitée à 12 semaines. A plus long terme, l'utilisation des BZD devient inefficace et est associée à la fois à un risque d'abus et d'addiction, de dépendance et de réactions de sevrage. Malgré ces risques, la majorité des patients souhaitent être traités et maintenus sous BZD pour des durées supérieures à celles recommandées augmentant ainsi le risque de dépendance, d'autant plus s'il existe un TAG associé. D'après l'étude européenne ESEMeD, sur un volet réalisé en France chez 4425 patients usagers chronique de BZD, c'est-à-dire un usage régulier pendant 6 mois ou plus, suivi en médecine générale, 85% d'entre eux présentaient un diagnostic actuel de troubles anxieux, dont 61% de TAG et dans cette population d'usagers chroniques, la moitié présentait une dépendance aux BZD. (35)

### **c- Opiacés**

L'association entre TAG et addiction aux opiacés est fréquente et doit être recherchée systématiquement. La distinction entre trouble primaire et trouble secondaire doit être évaluée par le clinicien afin d'adapter la prise en charge. Chez ces patients l'utilisation de BZD doit être évitée le plus possible car le risque de dépendance est élevé dans cette population.

### **3- Comorbidités somatiques**

Le TAG est souvent associé à des pathologies chroniques, par exemple, les symptômes anxieux pourraient accroître le risque de développer de l'hypertension artérielle, des maladies coronariennes et d'augmenter le risque de décès après un infarctus du myocarde (IDM). L'inverse est aussi vrai, les pathologies somatiques pourraient précipiter ou exacerber un TAG. La présence d'un TAG complique souvent le diagnostic et le traitement des patients ayant des pathologies somatiques et vice versa. Souvent, les patients souffrant de TAG présentent des symptômes somatiques qui peuvent parfois mimer certaines maladies physiques entraînant la réalisation d'examens inutiles et donc un non-diagnostic ou un diagnostic tardif du trouble anxieux. Les troubles anxieux dont le TAG sont donc souvent retrouvés dans des troubles fonctionnels dont les limites diagnostiques sont encore imprécises. Le trouble d'anxiété généralisée (TAG), par exemple, est courant en médecine générale, surtout chez les patients se plaignant de symptômes somatiques inexpliqués, tels que des douleurs thoraciques ou des colites. Un lien avec le syndrome de fatigue chronique est également fréquent. (36)

## **VII- Evolution**

Le trouble anxieux généralisé (TAG) est une pathologie chronique. Son évolution peut varier d'une personne à l'autre et dépend de facteurs telles que la gravité des symptômes et les comorbidités associées.

Malgré la chronicité, le TAG peut évoluer de manière fluctuante en fonction du parcours de vie des patients, avec des périodes d'exacerbation entraînant des conséquences dysfonctionnelles, alternant avec des périodes de rémission où les inquiétudes et les ruminations bien que toujours présentes, n'interfèrent pas avec leur vie quotidienne.

## VIII- Impact social

Les troubles anxieux représentent une charge économique significative pour la société due à la prise en charge médicale et sociale de ces troubles (coûts directs). Mais, une grande partie du poids économique est liée à la diminution de la capacité à travailler et à l'absentéisme au travail (coûts indirects). Cette dépense liée aux troubles anxieux varie considérablement d'un pays à l'autre en fonction de nombreux paramètres dont l'organisation et le coût des soins. De ce fait, il est difficile de comparer.

En Europe le TAG est le trouble anxieux le plus coûteux, avec en moyenne une dépense par patient et par an de 1804€ allant de 531,00€ pour l'Estonie à 3238€ pour la Suisse, soit 32,7% des coûts engendrés par les troubles anxieux. Les nombreuses comorbidités psychiatriques et somatiques associées au TAG s'ajoutent à la charge économique élevée du TAG.

Une étude française réalisée en 1994 chez des patients souffrant de TAG estime la dépense totale en l'absence et en présence de comorbidités à 2927,00€ et 4853€ par patient et par an respectivement. Soit une augmentation de 65 %. Cette augmentation touche aussi bien et dans les mêmes proportions les coûts directs qu'indirects.

Concernant le type de coûts, une étude allemande rapporte des coûts indirects supérieurs aux coûts directs pour certains troubles anxieux mais pas pour le TAG. Ici, comme dans beaucoup d'études, les coûts indirects sont toutefois sous-estimés car l'incapacité fonctionnelle des personnes non actives, étudiants, chômeurs, retraités, personnes au foyer n'est pas prise en compte. (37)

## Partie 2 : Traitements pharmacologiques du TAG

### I- Stratégie thérapeutique

L'arbre décisionnel de prise en charge du TAG, ci-dessous, permet de décrire les différentes possibilités pouvant être mis en place chez un patient souffrant de TAG (figure 13). Les traitements de 1<sup>ère</sup> ligne reposent essentiellement sur deux facteurs non pharmacologiques :

- La psychoéducation qui rassemble les informations sur le TAG, les règles d'hygiène de vie, la genèse de la pathologie, les conséquences et les différentes techniques thérapeutiques envisageables.
- La psychothérapie : il est souvent recommandé de pratiquer une thérapie cognitive comportementale (TCC) en 1<sup>ère</sup> intention dans la prise en charge d'un TAG.

Ces stratégies thérapeutiques seront associées à un ou des traitements pharmacologiques si nécessaire. A la suite d'une évaluation de réponse au traitement mis en place (classiquement 3 mois), une escalade thérapeutique peut être envisagée.

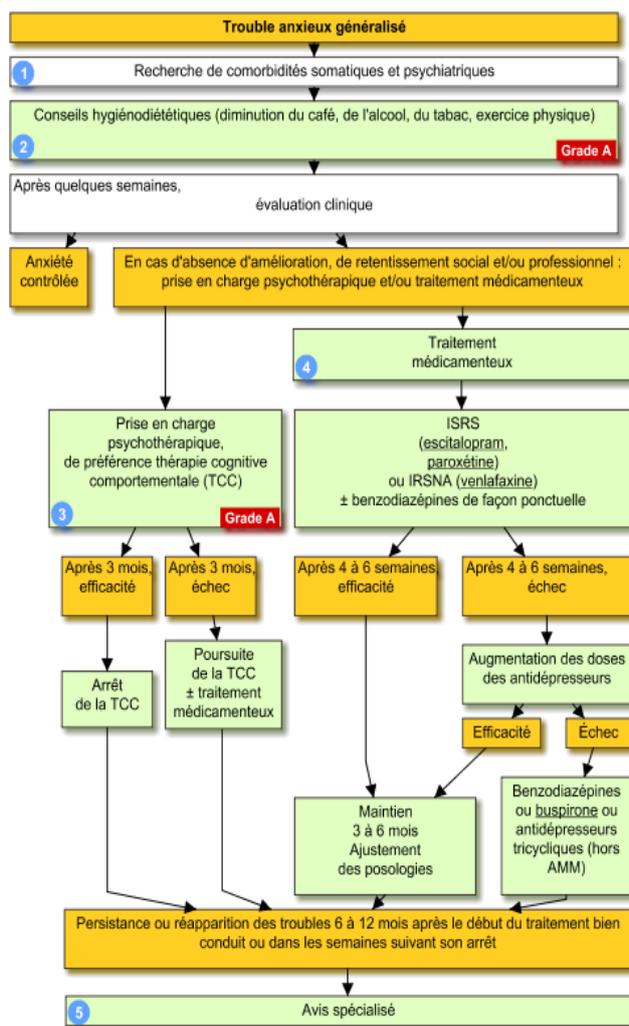


Figure 13 : Prise en charge du trouble anxieux généralisé. (38)

1. Comorbidités somatiques et psychiatriques. Un état dépressif, un alcoolisme ou une anxiété liée à une affection médicale nécessitent un traitement spécifique ; 2. Règles hygiéno-diététiques à suivre en cas de TAG ; 3. Prise en charge psychothérapique. Les TCC sont à privilégier en 1<sup>ère</sup> intention. Elles incluent de plus en plus dans les TAG des programmes de méditation basée sur la pleine conscience ; 4. Prise en charge médicamenteuse. Dans les formes graves, elle peut être instaurée d'emblée. Dans les autres cas, elle est initiée en cas d'échec des règles hygiéno-diététiques et de la psychothérapie. L'association BZD et antidépresseur est fréquente mais non recommandée sur la durée : l'antidépresseur doit demeurer l'unique traitement de fond ; 5. Avis spécialisé pour un nouveau plan de soins. Reprise éventuelle d'une psychothérapie ou d'un traitement médicamenteux pour des durées supérieures à 1 an.

## **II- Antidépresseurs**

### **1- Aspect historique**

La première mention de l'utilisation des antidépresseurs dans la prise en charge du TAG remonte aux années 1980 par le biais de deux études, celle de Johnstone et al réalisée en Grande Bretagne (39) et celle de Kahn et al réalisée aux Etats-Unis. (40) Ces études contrôlées contre placebo, ont été réalisées chez une catégorie de patients qualifiés à cette époque de « névrotiques » avec une symptomatologie anxio-dépressive. Plus tard, la population de ces études a été étudiée de nouveau afin de différencier les patients avec une symptomatologie anxieuse prévalente des autres patients. Cela a permis de démontrer l'efficacité supérieure de l'amitriptyline et du diazépam à celle du placebo sur l'anxiété.

Ces études ont permis d'enclencher le développement des nouvelles indications pour les antidépresseurs dans la plupart des troubles anxieux. (41)

### **2- Généralités sur les antidépresseurs**

Les antidépresseurs, selon la classification de Delay-Deniker, sont des médicaments psychotropes dits psychoanaleptiques, c'est à dire qu'ils « stimulent » l'humeur. Ils modifient le psychisme et le comportement en améliorant l'humeur, l'insomnie, le ralentissement psychomoteur, l'anxiété et le risque suicidaire.

Les antidépresseurs sont également utilisés dans d'autres pathologies psychiatriques.

Cependant, dans cette thèse, ils ne seront évoqués que dans le cadre de la prise en charge du TAG chez l'adulte.

Les antidépresseurs sont généralement les premiers médicaments prescrits pour le TAG en tant que traitement de fond. Ils sont sûrs et efficaces, ils n'engendrent pas de dépendance et aucun effet indésirable à long terme n'a été détecté. Leurs inconvénients sont les effets secondaires durant le traitement. Généralement les bienfaits de ces médicaments compensent ces effets indésirables mais ces derniers sont plus précoces que les bienfaits.

### **3- ISRS**

#### **a- Présentation des ISRS**

Les ISRS (inhibiteur de la recapture de la sérotonine) en raison de leur bonne tolérance et de leur meilleure maniabilité, ils font parties des traitements de première intention dans le TAG.

C'est une classe médicamenteuse apparue comme une avancée thérapeutique majeure en psychopharmacologie dont l'usage est international et conséquent.

On trouve actuellement sur le marché français les six molécules suivantes :

- Citalopram, SEROPRAM®
- Escitalopram, SEROPLEX®
- Fluoxétine, PROZAC®
- Fluvoxamine, FLOXYFRAL®
- Paroxétine, DEROXAT® DIVARIUS®
- Sertraline, ZOLOFT®

A court terme aucune différence d'efficacité significative entre les différentes molécules n'a été clairement démontrée. La paroxétine et l'escitalopram sont les deux seuls ISRS bénéficiant d'une AMM dans l'indication du TAG. (42)

### **b- Place des ISRS dans le TAG : Essais cliniques**

Les essais cliniques centrés spécifiquement sur le TAG sont relativement limités :

- **Paroxétine** : Des études cliniques initiales, comme celle de Rocca et al., ont permis de montrer l'efficacité de la paroxétine en comparant son effet sur les symptômes du TAG par rapport à la prise de BZD et d'imipramine. Ce qui est ressortit de ces études est que la BZD avait un effet immédiat dans l'amélioration des symptômes somatiques de l'anxiété mais que la paroxétine entraînait une amélioration plus importante sur les symptômes psychiques après la quatrième semaine de traitement. (43)

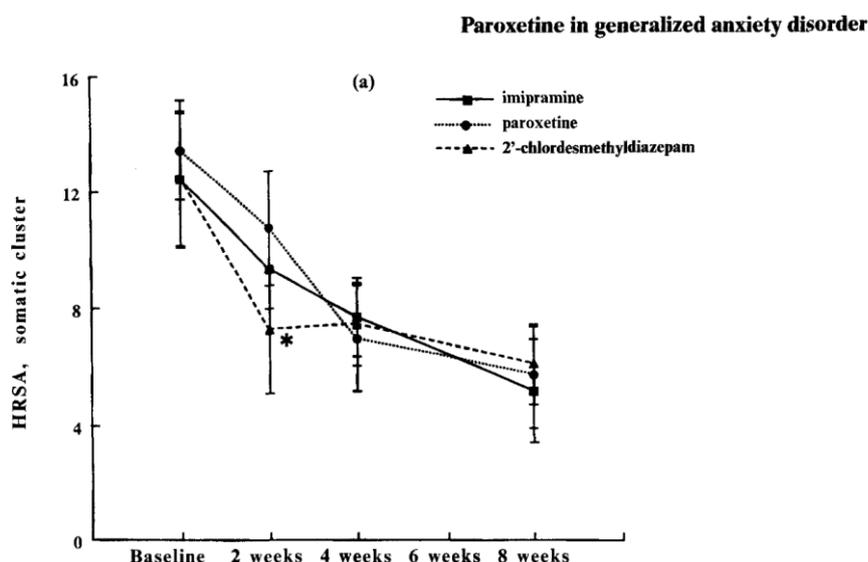


Figure 14 : Graphique représentant l'évolution de l'échelle d'anxiété d'Hamilton(HRSA), symptômes somatiques, en fonction du temps (43)

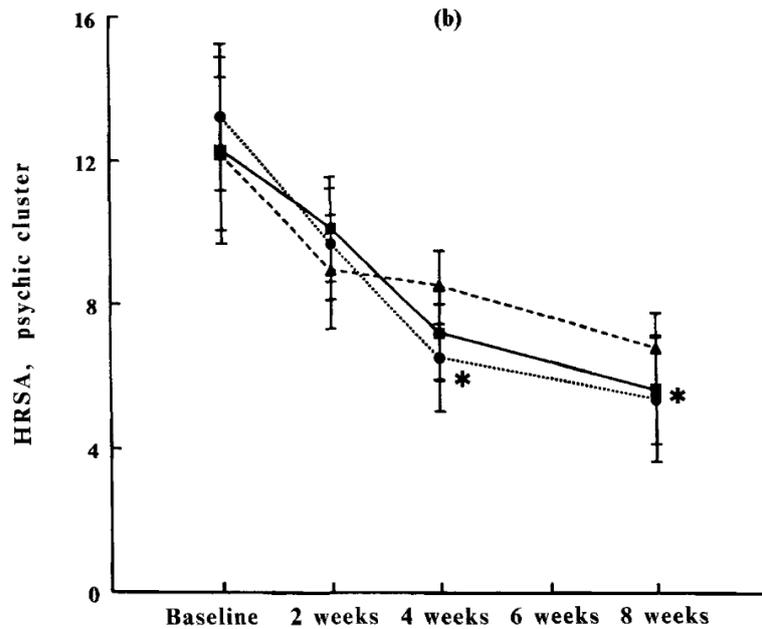


Figure 15 : Graphique représentant l'évolution de l'échelle d'anxiété d'Hamilton (HRSA), symptômes psychique, en fonction du temps (43)

D'autres essais cliniques ont confirmé l'efficacité de la paroxétine dans le traitement du TAG, y compris pour des traitements allant jusqu'à 6 mois. (44)

- **Escitalopram** : Trois études cliniques en double-aveugle de 8 semaines contre placebo ont été menées sur l'escitalopram dans le TAG modéré à sévère (critères DSM-IV). Cela a montré qu'une dose de 10 mg par jour entraîne une amélioration significative dès les premières semaines de traitement. (45)

Les patients de ces essais cliniques ont eu la possibilité de participer à une étude, à dose flexible, de 24 semaines d'escitalopram. Le traitement à long terme a conduit à une amélioration continue sur tous les scores d'anxiété et de qualité de vie. (46)

De plus, après un traitement initial de 12 semaines, le risque de rechute était nettement plus faible avec l'escitalopram qu'avec un placebo d'après l'étude de prévention des rechutes d'Allgulander et al. (47)

Enfin, lors d'une étude comparant l'escitalopram à la paroxétine (20–50 mg/j), l'escitalopram (10–20 mg/j) s'est avéré aussi efficace et mieux toléré. (48)

- **Sertraline** : Une étude a démontré son efficacité pour le TAG après 12 semaines de traitement, par rapport au placebo. Une autre étude sur 10 semaines a confirmé cette efficacité, bien que les différences avec le placebo soient moins prononcées. Cependant, la sertraline n'a pas encore reçu d'AMM pour le traitement du TAG en France. (49,50)

En somme, alors que les ISRS sont largement disponibles, leur utilisation spécifique pour le TAG est soutenue par un nombre limité d'essais cliniques, et seuls certains d'entre eux ont reçu l'approbation officielle en France pour cette indication.

### c- Mécanisme d'action commun des ISRS

Les ISRS sont des thymoanaleptiques à effets sélectifs.

En effet, leur mécanisme d'action entraîne une inhibition très sélective et puissante de la recapture de la sérotonine au niveau des neurones pré-synaptiques.

Plus précisément, ils inhibent le transporteur de la sérotonine (SERT), dépendant du sodium, situé sur la membrane pré-synaptique, entraînant une augmentation de la sérotonine (5-hydroxy tryptamine ou 5-HT) dans la fente synaptique.

Cependant, c'est l'augmentation de la neurotransmission sérotoninergique et donc l'activation des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques qui est responsable de l'effet antidépresseur. Les ISRS sont donc, des agonistes indirects des récepteurs sérotoninergiques postsynaptiques.

#### i. Propriétés pharmacologiques propres à la paroxétine :

Les ISRS dans leur même classe pharmacologique ont des particularités qui leurs sont propres à chacun.

La paroxétine est dotée d'effets anticholinergiques (M1) qui seraient calmants, voire sédatifs mais cela peut également entraîner une mauvaise tolérance. Elle a également de faibles propriétés inhibitrices du transporteur de la noradrénaline (NAT). (51)

#### ii. Propriétés pharmacologiques propres à l'Escitalopram :

L'escitalopram est composé uniquement de l'énantiomère actif S du citalopram. Cela a permis de supprimer les effets antihistaminiques. L'escitalopram est donc l'ISRS le mieux toléré avec le moins d'interactions parce qu'il inhibe uniquement le SERT.

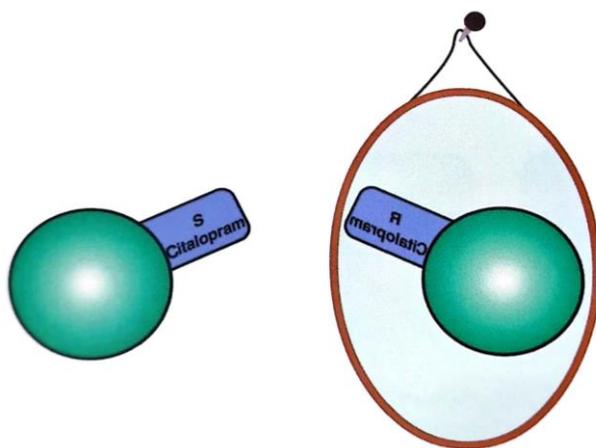


Figure 16 : Enantiomères R et S du citalopram (51)

#### **d- Délai d'action des ISRS**

Les ISRS nécessitent un long délai d'administration d'au moins deux à quatre semaines pour que les effets bénéfiques se manifestent et cela suggère un mécanisme d'action plus complexe.

En effet, suite au blocage du SERT par l'ISRS, l'augmentation de la 5-HT endogène dans la fente synaptique entraîne une suractivation des autorécepteurs somatodendritiques 5-HT<sub>1A</sub> et 5-HT<sub>1B</sub> présents sur les neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé du mésencéphale en raison d'un important blocage du SERT à cette localisation et peu dans les terminaisons axonales.

Lorsque les niveaux de sérotonine augmentent dans la zone somatodendritique, ils stimulent ces récepteurs situés à proximité.

Ces actions immédiates peuvent expliquer les effets secondaires des ISRS lorsque le traitement est initié.

Ces récepteurs étant couplés à une protéine Gi (inhibitrice) activant un canal potassique, leur activité freine alors l'activité électrique, puis la synthèse et la libération de 5-HT dans les régions cérébrales limbiques.

Ainsi, la présence de ces autorécepteurs semble limiter la capacité des ISRS à augmenter les concentrations extra-cellulaires de 5-HT, notamment dans les premiers jours de traitement et donc à exercer leur activité.

Après 3 à 6 semaines de traitement, L'administration chronique d'un ISRS provoque une désensibilisation fonctionnelle progressive des autorécepteurs pré-synaptique 5-HT<sub>1A</sub>.

Une fois ces récepteurs désensibilisés, la 5-HT ne peut plus inhiber efficacement sa propre libération, le neurone sérotoninergique est donc désinhibé. Il en résulte une vague de libération de 5-HT au niveau axonal.

Cette augmentation de 5HT au niveau synaptique entraîne une *down-regulation* des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> et donc une diminution de leur expression s'associe à l'effet thérapeutique recherché. (26,51)

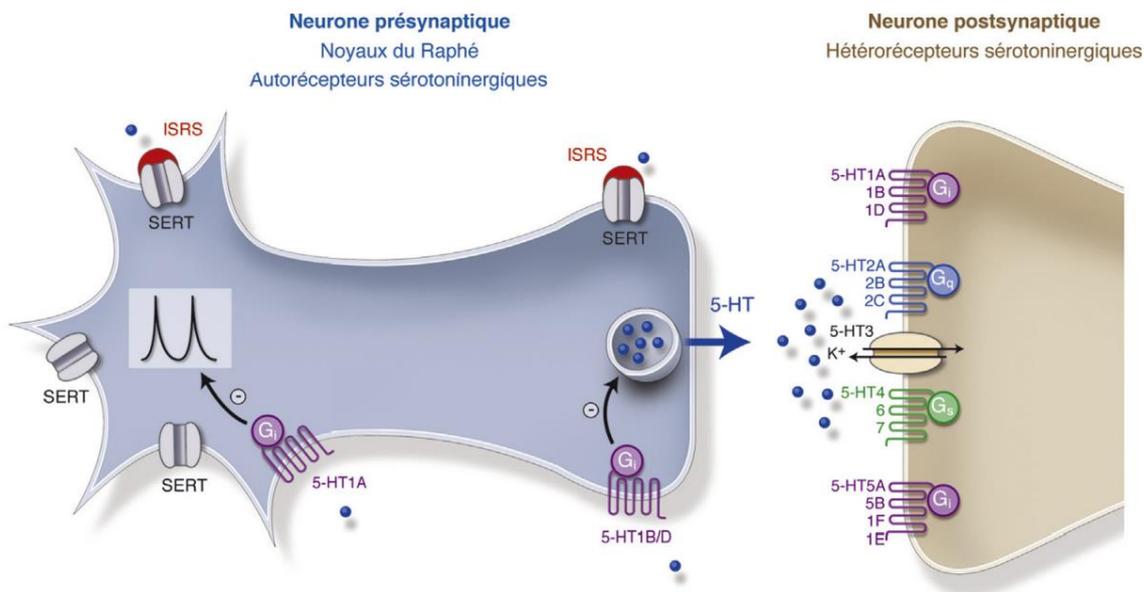


Figure 17 : Mécanisme d'action des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) lors d'une administration unique (26)

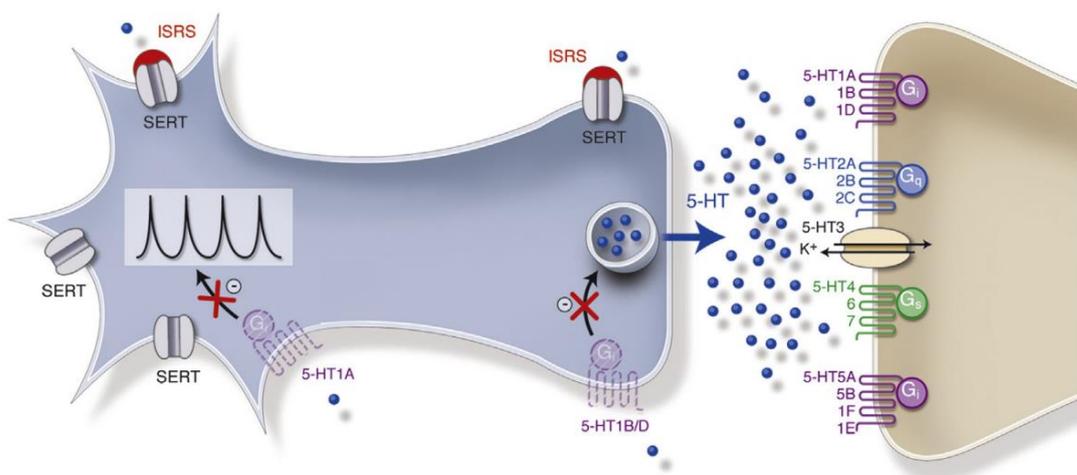


Figure 18 : Mécanisme d'action des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) lors d'une administration chronique. (26)

### e- Effets secondaires des ISRS (52)

Les ISRS ont l'avantage, par rapport aux autres classes d'antidépresseurs comme les tricycliques, d'être mieux tolérés. Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets indésirables. Si le blocage du SERT par tous les ISRS explique des effets indésirables communs, leurs caractéristiques pharmacologiques particulières à chacun, peuvent entraîner des effets indésirables sensiblement différents. Dans cette thèse, nous allons

recenser uniquement les effets indésirables des deux ISRS indiqués dans le TAG : la paroxétine et l'escitalopram.

- Effets gastro-intestinaux

Les troubles gastro-intestinaux, en particulier les nausées et les vomissements, sont des effets secondaires courants. Ces derniers peuvent être précoces, ce qui entraîne souvent l'arrêt du traitement par les patients parce qu'ils surviennent pour la plupart lors de la période d'initiation.

Ils sont principalement causés par la stimulation de la zone chémoréceptrice (CTZ) située dans le plancher du quatrième ventricule, une région du cerveau qui n'est pas protégée par la barrière hémato-encéphalique. Au niveau de cette zone se trouve de nombreux types de récepteurs, dont les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>3</sub>.

- Troubles sexuels

Les effets indésirables sexuels liés à la prise de paroxétine et d'escitalopram peuvent impacter la qualité de vie du patient. Parmi les différentes causes de non-observance aux antidépresseurs, les dysfonctions sexuelles occupent l'une des premières causes. Les femmes semblent être plus affectées que les hommes, bien que certains effets soient observés dans les deux sexes. Les baisses de libido est la dysfonction sexuelle retrouvée avec ces ISRS sont liés à la stimulation du récepteur cérébral 5-HT<sub>2</sub> qui provoque une diminution de la fonction sexuelle dans les deux sexes.

- Effets neurologiques :

Des insomnies sont décrites au cours des traitements par paroxétine et escitalopram. En effet, naturellement la sérotonine devrait être active pendant l'éveil et inactive pendant le sommeil, jouant un rôle crucial dans le cycle veille/sommeil.

La paroxétine quand a elle entraîne une baisse de la vigilance et une somnolence par son effet sédatif.

D'autres effets neurologiques ont été rapportés avec ces ISRS tel que des céphalées et des accès hypersudatifs.

- Effets endocriniens :

La paroxétine et l'escitalopram peuvent entraîner un gain de poids lors du traitement. Le blocage des récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>2C</sub> et histaminergiques H<sub>1</sub> est lié à la prise de poids. Les récepteurs liés à la sérotonine 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> et 5-HT<sub>2C</sub> jouent un rôle important dans la régulation de l'homéostasie énergétique, et notamment dans la régulation de l'appétit. L'activité histaminergique, notamment l'affinité d'une molécule pour le récepteur H<sub>1</sub>, est également un indicateur de prise de poids. On retrouve cet effet avec la paroxétine. En effet la prise de poids est plus importante avec la paroxétine que l'escitalopram.

Une hyponatrémie peut être provoquée par la prise d'ISRS. La sérotonine aurait un rôle dans la sécrétion d'ADH, or la fonction pharmacologique des ISRS est, d'augmenter la concentration et de bloquer la recapture de la sérotonine au niveau central entraînant une sécrétion inappropriée d'ADH.

- Réaction de sevrage :

Lors d'un arrêt brutal, particulièrement après de fortes doses utilisées au long cours, une réaction de sevrage peut être induite. Cela se manifeste par des effets de type akathisies, impatiences, troubles gastro-intestinaux, vertiges, frissons. Cela est dû aux propriétés inhibitrices du SERT donc tous les ISRS sont concernés mais il y a également la contribution anticholinergique supplémentaire en cas d'arrêt rapide. La paroxétine est donc plus à risque d'induire cette réaction que les autres ISRS.

- Effets anticholinergiques :

Il peut y avoir un peu d'effet anticholinergique avec la paroxétine mais beaucoup moins important qu'avec les imipraminiques. Les effets sont liés à une action sur les récepteurs muscariniques

D'autres effets indésirables beaucoup plus rares mais graves peuvent survenir :

- Le syndrome sérotoninergique

Ce syndrome survient notamment en cas d'interactions pharmacodynamiques. Il est provoqué par une trop forte hyperstimulation de la neurotransmission sérotoninergique. Ce syndrome sérotoninergique se manifeste par l'apparition parfois brutale, simultanée ou séquentielle d'un ensemble de symptômes pouvant nécessiter une hospitalisation. Il peut entraîner exceptionnellement le décès. Les principaux symptômes sont d'ordre :

- Digestif : diarrhée
- Psychique : agitation, confusion
- Moteur : tremblement, convulsion
- Végétatif : hypotension ou hypertension, tachycardie, frissons, sueur, hyperthermie.

- Allongement QT et des torsades de pointes

Plus récemment, il a été signalé des risques d'anomalie de la repolarisation ventriculaire, notamment avec l'escitalopram. Cet effet indésirable survient surtout chez les patients de sexe féminin, ceux présentant une hypokaliémie, un allongement de l'intervalle QT préexistant ou d'autres pathologies cardiaques. Ainsi, toutes anomalies électrolytiques (hypokaliémie ou hypomagnésémie qui augmentent le risque d'arythmie) doivent être corrigées et si un patient présentant une pathologie cardiaque doit être traité avec l'escitalopram, un électrocardiogramme (ECG) devra être réalisé avant le début du traitement. (53)

- Risque hémorragique

Des cas d'hémorragies digestives hautes ont été décrites mais le risque reste faible. Il est majoré en cas de pathologies sous-jacentes ou des interactions médicamenteuses.

## 4- IRSNA

### a- Présentation des IRSNA

Parmi la classe des inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA), trois ont obtenus une AMM en France :

- Milnacipran IXEL®
- Venlafaxine EFFEXOR®
- Duloxétine CYMBALTA®

La venlafaxine et la duloxétine sont les deux IRSNA ayant une AMM dans le TAG.

### b- Place des IRSNA dans le TAG : essais cliniques (54)

Plusieurs études cliniques ont été réalisées démontrant l'efficacité de la venlafaxine et de la duloxétine dans le traitement des adultes souffrant de TAG tels que : Rickels et al. 2000 ; Hartford et al. 2007 ; Koponen et al. 2007.

Un essai clinique de 2008 a été conçu pour être presque identique à l'étude précédente (Hartford et al. 2007) afin de permettre la combinaison des données pour une comparaison de non-infériorité entre la duloxétine à 60-120 mg/jour et le traitement à la venlafaxine XR à 75-225 mg/jour. Le but était également d'évaluer l'efficacité et la tolérabilité de la duloxétine à 20 mg/jour, 60-120 mg/jour et de la venlafaxine XR à 75-225 mg/jour par rapport à un placebo dans le traitement aigu des patients souffrant de TAG.

Il s'agit d'une étude de 10 semaines, en double aveugle, comparant la duloxétine et la venlafaxine XR, contrôlée par placebo. L'efficacité du traitement a été évaluée avec l'échelle d'anxiété de Hamilton, et la tolérabilité a été mesurée par l'apparition d'événements indésirables et les taux d'arrêt du traitement.

Les trois traitements actifs ont montré des améliorations significatives par rapport au placebo, selon le score HAMA. La duloxétine à 60-120 mg et la venlafaxine XR ont démontré des améliorations plus importantes que le placebo pour les symptômes somatiques, alors que la duloxétine à 20 mg n'a pas montré de différence significative. Il n'y avait pas de différences notables dans le taux d'arrêt du traitement en raison d'événements indésirables entre les groupes.

Le résultat des analyses de non-infériorité a montré que la duloxétine répondait aux critères cliniques et statistiques de non-infériorité par rapport à la venlafaxine XR.

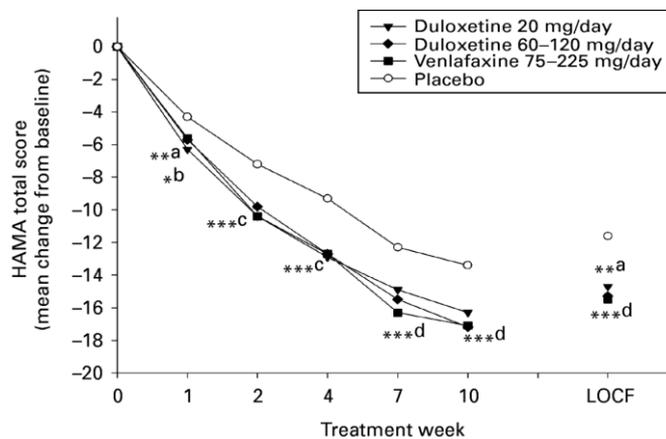


Figure 19 : graphique représentant l'évolution sur le score total de l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAMA) par semaine de traitement [mesures répétées avec modèle mixte (MMRM)] et à la fin [semaine 10, dernière observation reportée (LOCF)]. (54)

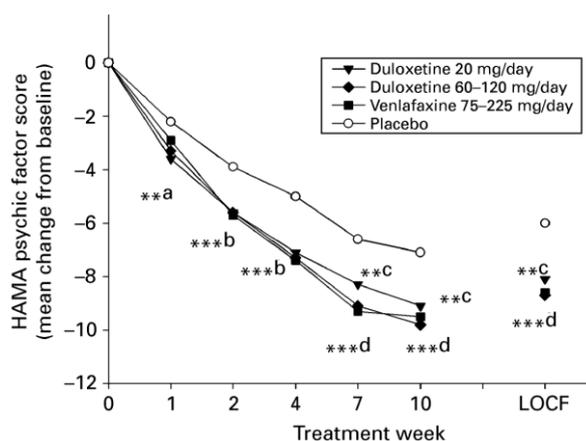


Figure 20 : Changement moyen depuis le début jusqu'à la fin concernant le facteur psychique de l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAMA) par semaine de traitement [mesures répétées avec modèle mixte (MMRM)] et à la fin [semaine 10, dernière observation reportée (LOCF)]. (54)

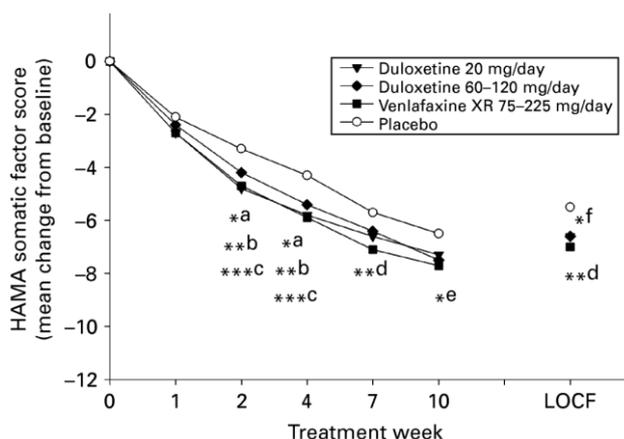


Figure 21 : Changement moyen depuis le début jusqu'à la fin concernant le facteur somatique de l'échelle d'évaluation de l'anxiété de Hamilton (HAMA) par semaine de traitement [mesures répétées avec modèle mixte (MMRM)] et à la fin [semaine 10, dernière observation reportée (LOCF)]. (54)

### **c- Mécanisme d'action des IRSNa (51)**

Les IRSNa agissent à la fois en inhibant SERT des ISRS et NAT. Théoriquement, l'inhibition du NAT en plus de celle du SERT présente des avantages, en renforçant l'effet des antidépresseurs sur davantage de systèmes de neurotransmission monoaminergiques dans différentes zones du cerveau.

Il est dit des IRSNa qu'ils ont une action double. Ce sont des molécules qui entraînent un troisième effet sur la DA du cortex préfrontal uniquement. Dans cette région du cerveau SERT et NAT sont abondamment présents au niveau des terminaisons nerveuses sérotoninergiques et noradrénergiques respectivement, tandis qu'il y a très peu de transporteurs de la dopamine (DAT) sur les terminaisons dopaminergiques. La conséquence est que, lorsque la DA est libérée, elle se dirige hors de la synapse.

La diffusion de la DA dans le cortex préfrontal est donc plus large que celle de la noradrénaline (NA).

Cela augmente l'importance régulatrice de la DA dans le fonctionnement du cortex préfrontal, car la DA interagit dans cette partie du cerveau avec les récepteurs DA non seulement sur ses propres synapses, mais aussi à distance, ce qui augmente la capacité de la DA à réguler la cognition dans une aire entière correspondant à son rayon de défusion et non simplement au niveau de la synapse.

La DA continue de se diffuser jusqu'à ce qu'elle soit dégradée par l'enzyme COMT, ou jusqu'à ce qu'elle rencontre la pompe de recapture de la Noradrénaline NAT qui l'a fait entrer dans le neurone NA.

Le NAT a une plus grande affinité pour la DA que pour la NA et il recapture donc la DA aussi bien que la NA dans les terminaisons noradrénergiques, ce qui met fin à l'action des deux.

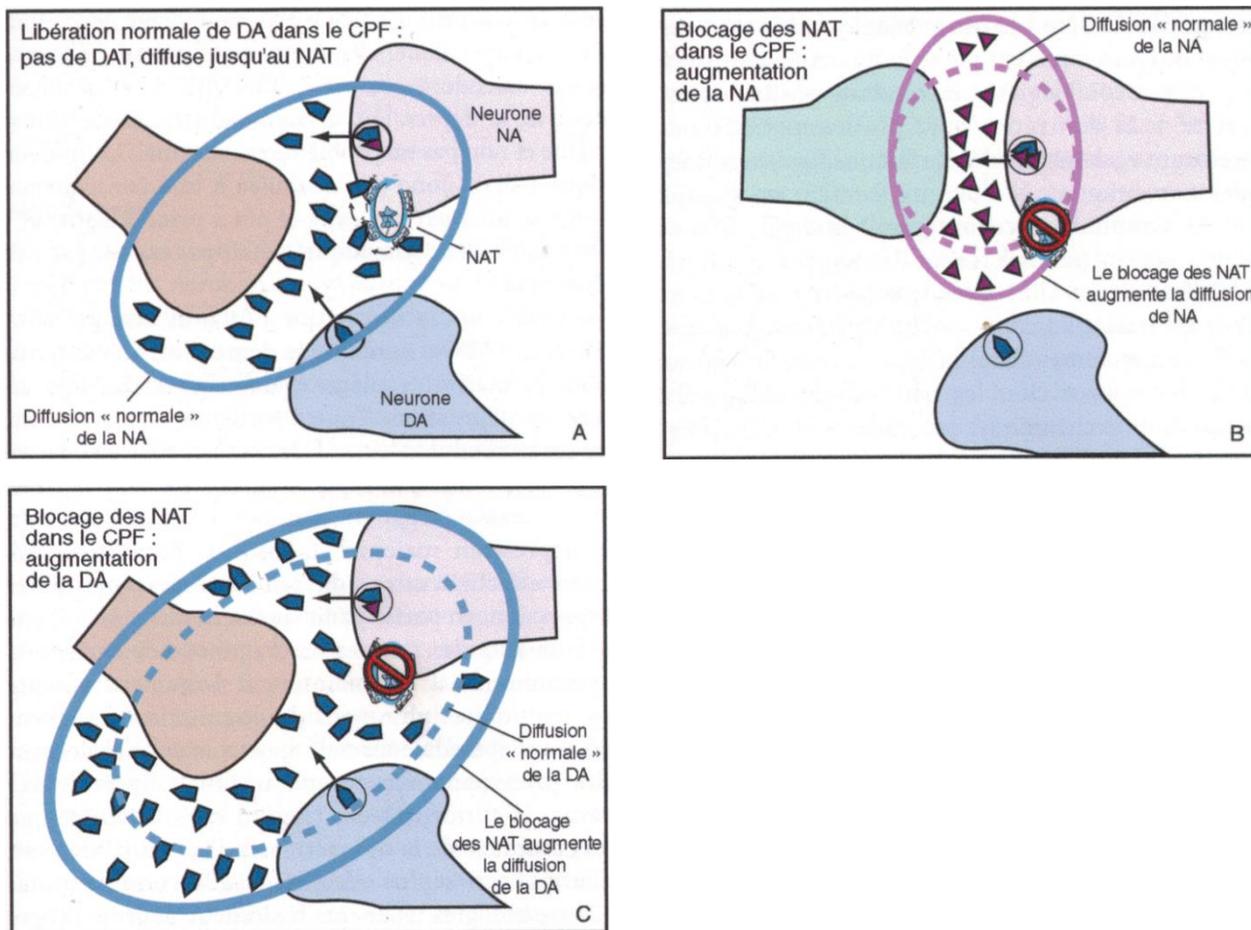


Figure 22 : Blocage des transporteurs de la noradrénaline et de la dopamine dans le cortex préfrontal (51)

i. Particularités pharmacologiques de la Venlafaxine

En fonction de la dose, la venlafaxine inhibe à différents degrés la recapture de la 5-HT. Les effets sérotoninergiques sont présents à faible dose, tandis que les effets noradrénergiques augmentent progressivement avec la posologie.

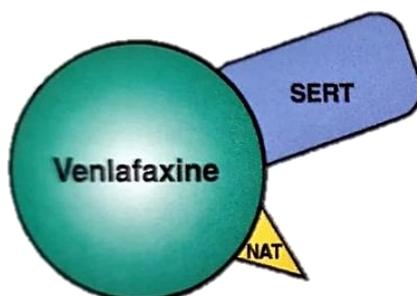


Figure 23 : Schéma symbolisant le profil pharmacologique de la Venlafaxine (51)

## ii. Particularités pharmacologiques de la Duloxétine

Cet IRSNA est caractérisé pharmacologiquement par une inhibition des SERT légèrement plus puissante que celle NAT.

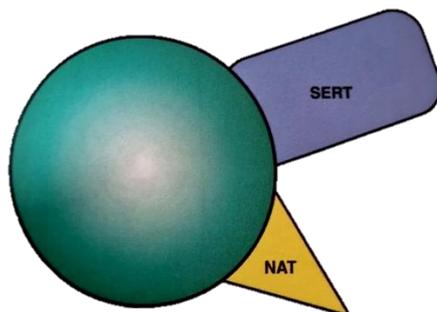


Figure 24 : Schéma symbolisant le profil pharmacologique de la Duloxétine (51)

### **d- Effets secondaires des IRSNa : (24)**

Les IRSNA ont les mêmes caractéristiques et le même mécanisme d'action que les ISRS mais en plus d'agir sur les transporteurs sérotoninergiques, ils vont agir sur les transporteurs noradrénergiques et légèrement sur ceux impliqués pour la DA.

Les effets indésirables sont donc semblables aux ISRS :

- Effets gastrointestinaux : nausées, vomissements
- Troubles sexuels : troubles de l'érection
- Effets endocriniens : prise de poids, hyponatrémie
- Effets neurologiques : somnolence, Accès hypersudatifs, vertiges, céphalées, levée d'inhibition psychomotrice (risque suicidaire)
- Effets anticholinergiques : sécheresse buccale, dysurie
- Réaction de sevrage : plus important avec la venlafaxine qu'avec la Duloxétine
- Syndrome sérotoninergique

On peut tout de même ajouter quelques effets cardiovasculaires avec une tachycardie, et des possibilités d'hypertension, cela est dû à l'effet noradrénergique périphérique). On retrouve également un risque d'allongement de l'espace QT avec la venlafaxine.

## 5- Tricycliques

### a- Présentation des antidépresseurs tricycliques

Les antidépresseurs tricycliques (TCA) ou imipraminiques ont été ainsi nommés parce que leur structure chimique contient trois anneaux cycliques.

Les antidépresseurs imipraminiques commercialisés en France sont nombreux : amitriptyline (Laroxyl®, Elavil®), clomipramine (Anafranil®), trimipramine (Surmontil®), dosulépine (Prothiaden®), doxépine (Quitaxon®), imipramine (Tofranil®), maprotiline (Ludiomil®).

Aucun parmi eux n'a une AMM dans le TAG. Uniquement l'imipramine peut être prescrite hors-AMM en cas de non-réponse aux traitements de premières lignes. Elle est donc non-remboursée dans cette indication.

### b- Essais cliniques

Aucune étude clinique sur l'efficacité des TCA dans le TAG a été réalisée récemment. L'imipramine est le seul TCA avec des données cliniques et semble être efficace pour réduire l'anxiété globale, en particulier les symptômes psychiques.

En 1988, Hoehn-Saric et al ont comparé son efficacité avec d'autres médicaments comme l'alprazolam et ont montré que, bien qu'elle soit initialement plus efficace, cette différence n'est pas toujours maintenue à long terme. Une autre étude en 1993 a montré que l'imipramine avait des effets positifs soutenus dans le traitement du TAG par rapport au placebo et à d'autres médicaments. Malgré son efficacité, son utilisation est souvent limitée en raison d'effets secondaires très fréquents. (55)

### c- Mécanisme d'action

Ils agissent en inhibant de façon non sélective la recapture de la NA en bloquant les pompes NAT et les pompes de la recapture de la sérotonine SERT. Cela entraîne une augmentation des concentrations en monoamines cérébrales dans la fente synaptique et potentialise leur action post-synaptique.

Certains TCA ont une puissance égale ou supérieure pour l'inhibition des SERT par rapport à l'inhibition des NAT, ce qui est le cas de l'imipramine. D'autres sont plus sélectifs pour l'inhibition des NAT.

Par ailleurs, avec ces antidépresseurs, on observe une diminution des récepteurs bêta centraux.

#### **d- Effets indésirables**

La principale limite à l'utilisation des TCA en général n'est pas causée par un manque d'efficacité de cette classe thérapeutique, mais aux effets indésirables. Toutes les molécules partagent au moins 4 autres actions pharmacologiques indésirables par le blocage des : récepteurs cholinergiques muscariniques, récepteurs histaminiques H1, récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ , canaux sodium voltages dépendants.

Le blocage des récepteurs histaminiques H1 (action antihistaminique) provoque la sédation et peut entraîner un gain de poids. Le blocage des récepteurs cholinergiques muscariniques (action anticholinergique) provoque une xérostomie, un flou visuel, une rétention urinaire, une constipation. Le blocage des récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$  provoque une hypotension orthostatique et des vertiges.

De plus, les antidépresseurs tricycliques bloquent faiblement les canaux sodium voltage dépendant dans le cœur et le cerveau et en cas de surdosage, cette action semble être la cause de coma et de convulsion, en raison d'une action sur le système nerveux central ainsi que des arythmies cardiaques, un arrêt cardiaque et la mort en raison d'actions cardiaques périphériques.

### **6- Durée de traitement avec les antidépresseurs (15,38)**

Le délai d'action des antidépresseurs est de 1 à 3 semaines.

La réponse clinique apparaît après 4 à 6 semaines de traitement. Elle peut être évaluée après 2, 4, 6 et 12 semaines de traitement. Si le soulagement des symptômes n'est pas suffisant après 4 à 6 semaines la posologie peut être augmentée. Avant de conclure à une inefficacité, le traitement avec un antidépresseur doit être poursuivi au moins pendant 12 semaines. Ensuite, une substitution par un autre antidépresseur ou une autre classe pharmacologique doit être envisagée en respectant les recommandations officielles de prise en charge.

Il faut savoir que la rémission de tous les symptômes chez les patients TAG qui prennent un ISRS ou un IRSNa peut être plus lente à se mettre en route que dans d'autres pathologies psychiatriques telles que la dépression et peut nécessiter un délai de 6 mois ou plus.

Famille	DCI	Posologie initiale (mg/j)	Fourchette posologique (mg/j)
ISRS	Paroxétine	20	20-50
	Escitalopram	10	5-20
IRSNa	Venlafaxine	75	75-150
	Duloxétine	30	30-120
Antidépresseurs tricycliques	Imipramine (hors-AMM)	75	75-150

Tableau 5 : Posologies des antidépresseurs dans la prise en charge du TAG

### III- Antiépileptiques

Les antiépileptiques sont une classe thérapeutique dense, très riche et très hétérogène, d'un point de vue chimique et pharmacologique.

Ce sont des médicaments à faible marge thérapeutique, ils sont difficiles à manier, provoquent de nombreux effets indésirables et sont source d'interactions médicamenteuses.

Dans la prise en charge du TAG, seule la prégabaline (Lyrica®) a fait l'objet d'une AMM.

#### 1- Essai clinique :

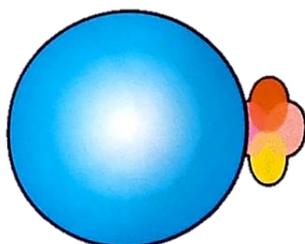
La gabapentine et le lévétiracetam ont fait l'objet de quelques rapports de cas, mais uniquement la prégabaline (PGB) a fait l'objet d'études cliniques randomisées.

Une étude visant à évaluer l'efficacité de la PGB pour le traitement du TAG a été menée en 2018. Après avoir analysé huit essais contrôlés randomisés comprenant 2 299 patients, il a été constaté que la PGB était plus efficace que le placebo pour réduire les symptômes du TAG. Le taux d'abandon des patients n'était pas significativement différent entre la PGB et le placebo, et la PGB avait des taux d'abandon plus faibles que les BZD tout en offrant une efficacité clinique comparable. (56)

#### 2- Mécanisme d'action

La PGB est un médicament qui va agir sur la neurotransmission GABAergique. Elle est classée parmi les antiépileptiques de 2<sup>nd</sup> génération mais est aussi classée en tant que ligand  $\alpha_2\delta$ . En effet cette molécule est un GABA mimétique indirect, elle va augmenter la concentration de GABA au niveau des synapses GABAergiques en se liant sélectivement et avec une forte affinité au site  $\alpha_2\delta$  des canaux calcium voltage dépendant (CCVD) pré-synaptique N et P/Q. Il apparaît que le blocage de ces CCVD,

quand ils sont ouverts et fonctionnels, provoquent une amélioration sur plusieurs composantes et notamment l'anxiété. Autrement dit le blocage, fonction dépendant des CCVD, empêche la libération de neurotransmetteurs excitateurs tels que le glutamate dans les voies de l'anxiété.



CCVD  
Site  $\alpha_2\delta$

Figure 25 : Action pharmacologique de la prégabaline. (23)

Les ligands  $\alpha_2\delta$  ont un mécanisme d'action clairement différent de celui des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ou des BZD et peuvent donc être utiles aux patients ne répondant pas bien aux ISRS/IRSNa ou aux BZD. De plus, l'association de ces ligands  $\alpha_2\delta$  aux ISRS/IRSNA ou aux BZD peut être bénéfique pour les patients ne répondant que partiellement ou qui ne sont pas en rémission. (23)

### 3- Effets indésirables

Les effets secondaires les plus souvent notifiés sont des troubles neuropsychiques liés à la réduction de l'activité des neurotransmetteurs excitateurs et une augmentation de la concentration de GABA au niveau du système nerveux central (SNC). Cela peut être de la somnolence, des sensations vertigineuses, des troubles visuels, une confusion, des hallucinations, une euphorie. Ces derniers effets pouvant être à l'origine d'un détournement en toxicomanie.

Des troubles métaboliques notamment une prise de poids a été rapportée. Cela serait la conséquence d'une augmentation de l'appétit chez les patients liés à la modulation des neurotransmetteurs dans le SNC notamment au niveau des centres de l'appétit du cerveau. De plus la sédation aurait un impact sur la diminution de l'activité physique.

Les effets indésirables graves les plus souvent rapportés sont des troubles hématologiques (leucopénie avec un risque augmenté d'infection, thrombopénie) et des troubles cardiorespiratoires (problèmes ORL et hypertension). Les mécanismes impliqués pour ces derniers n'ont pas encore été totalement élucidés.

De plus, un risque tératogène est possible lors de la prise de PGB. Un risque pour le fœtus a été démontré lorsqu'ils ont été testés sur des animaux, mais il n'y a pas suffisamment d'études chez l'homme pour confirmer ce risque. (38,57)

## 4- Durée de traitement

D'après la Haute Autorité de santé (HAS), le rapport efficacité/effets indésirables de la PGB est considéré comme modeste. Il s'agit d'un traitement de fond de 3<sup>ème</sup> intention du TAG en France.

Il doit être instauré à la dose de 150 mg par jour. La réponse clinique étant rapide (3 à 7 jours) la dose peut être augmentée à 300 mg par jour après une semaine, à 450 mg la semaine suivante, et enfin à 600 mg maximum une semaine après si cela est nécessaire pour le patient.

La PGB est efficace à court terme (4 à 8 semaines) mais pour la plupart des patients souffrant de TAG un traitement plus long est bénéfique (jusqu'à 6 mois ou plus) du fait de la rémission longue de cette pathologie. Cependant, il est essentiel que le traitement par PGB soit réévalué et qu'une recherche de dépendance ou d'abus soit effectuée régulièrement. Les modalités de prescription et de délivrance de cette molécule sont maintenant particulières. En effet, la PGB fait maintenant partie des assimilés stupéfiants afin d'en limiter le mésusage. Les conditions de prescriptions et de délivrance particulières sont abordées dans la partie 3. (38)

## IV- Antipsychotiques

### 1- Généralités

Depuis la découverte de la chlorpromazine en 1952, les antipsychotiques ont joué un rôle essentiel dans le traitement de divers troubles mentaux. Connus également sous le nom de neuroleptiques, ces médicaments, notamment la nouvelle génération d'antipsychotiques atypiques, sont utilisés non seulement pour la psychose mais aussi dans la prise en charge d'autres troubles de manière non officielle tels que le TAG. (58)

Cependant, il existe une absence de données solides en faveur de la sécurité d'emploi des neuroleptiques dans le TAG. C'est pour cela que pour l'instant aucun antipsychotique a obtenu une AMM dans cette indication.

## **2- Place des antipsychotiques dans la prise en charge du TAG : essais cliniques**

Quelques études cliniques ont été réalisées sur les antipsychotiques dans la prise en charge du TAG. L'antipsychotique de deuxième génération, la quétiapine a démontré la plus grande efficacité dans le traitement du TAG. D'après une méta-analyse réalisée en 2023 trois études cliniques randomisées (ECR) ont été inclus avec un total de 2248 patients utilisant des dosages à libération prolongée de 50 à 300 mg par jour. Le taux de réponse et le taux de rémission avec seulement 50 et 150 mg/jour de quétiapine-LP (libération prolongée) étaient meilleurs que ceux du placebo. Leurs taux de réponse et de rémission étaient comparables aux ISRS. Les taux d'abandon global cumulés et d'abandon en raison d'événements indésirables de la quétiapine-LP étaient supérieurs au placebo. Le taux d'abandon global de la quétiapine-LP à 50 et 150 mg/jour et le taux d'abandon en raison d'événements indésirables de la quétiapine-LP à 50 mg/jour étaient comparables aux ISRS. (59)

De plus, certaines données de quelques petites ECR en double-aveugle permettent de penser que l'addition d'antipsychotiques atypiques (APA) tels que la rispéridone, l'olanzapine et la quétiapine puissent potentialiser les effets d'un traitement insuffisamment efficace par les traitements de premières lignes dans le cas de troubles anxieux généralisés résistants. (60–62)

Même si les résultats de ces ECR ont été positifs, l'utilisation d'APA dans le traitement du TAG ne se fait qu'en tant que traitement adjuvant hors-AMM dans les cas réfractaires et la balance bénéfices/risques doit être éclairée. Seule la quétiapine, l'APA le plus étudié pour le TAG, peut être utilisée en monothérapie hors-AMM dans les cas réfractaires. (15)

## **3- Mécanisme d'action**

Les antipsychotiques présentent probablement les mécanismes pharmacologiques les plus complexes comparés à tous les autres médicaments appartenant au champ de la psychopharmacologie.

Les APA ont une action antipsychotique équivalente aux antipsychotiques conventionnels mais génèrent moins de symptômes extrapyramidaux et d'hyperprolactinémie.

Ils sont donc « atypiques » par rapport à ce que l'on attend d'un antipsychotique classique conventionnel, de première génération. D'un point de vue pharmacologique, l'« atypicité » des APA a souvent été attribuée à l'association d'un antagonisme des récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2A</sub> et à un antagonisme D<sub>2</sub>.

Il y a également d'autres actions pharmacologiques associées telles qu'un agonisme partiel des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> et des récepteurs D<sub>2</sub>. Ce dernier est à l'origine de la faible

incidence de syndromes extrapyramidaux (SEP) et d'hyperprolactinémie tout en maintenant une action anti psychotique comparable.

Plus précisément, au niveau mésocortical/nigrostrié/tubéro-infundibulaire, les APA vont agir au niveau pré-synaptique empêchant la sérotonine d'exercer son activité anti-dopamine. Donc on aura une augmentation de la libération de DA. Les APA vont entraîner également une stimulation des récepteurs 5HT<sub>1A</sub> du raphé augmentant de même la libération de DA.

Dans la voie mésolimbique, la présence d'un interneurone glutamatergique, stimulé par la sérotonine, amplifie normalement la libération de DA. Cependant, la combinaison d'une activité antagoniste 5HT<sub>2</sub> et D<sub>2</sub> diminue l'effet excitateur du glutamate, aboutissant à un puissant effet anti-dopaminergique.

Les récepteurs D<sub>2</sub>/D<sub>4</sub> sont également antagonisés au niveau mésolimbique par les APA. De plus, une distinction majeure entre les neuroleptiques et les APA réside dans ce mode d'action spécifique :

Les neuroleptiques ont une fixation étroite et durable sur les récepteurs D<sub>2</sub> post-synaptiques, notamment au niveau mésolimbique, ils possèdent une constante d'affinité plus importante. Les APA ont une constante de dissociation élevée pour les récepteurs D<sub>2</sub> (affinité moindre). Cela entraîne une occupation des récepteurs D<sub>2</sub> transitoire et donc moins d'effets indésirables

Ensuite on a une réduction des effets extra-pyramidaux par blocage du contrôle inhibiteur de la sérotonine dans la voie mésocorticale/nigrostriée/tubéro-infundibulaire ce qui permet une action plus limitée sur la voie nigrostriée (le blocage 5HT<sub>2</sub> lève le contrôle inhibiteur de la 5HT sur les voies nigrostriées dopaminergiques). Cependant il peut y avoir une perte de la sélectivité si la dose est trop forte. Pour l'olanzapine, il y a une action anticholinergique puissante qui « autocorrige » ses effets extra-pyramidaux.

Leurs propriétés de fixation à de multiples récepteurs sont hypothétiquement responsables des actions cliniques additionnelles de ces molécules : effets anti maniaques, effets antidépresseurs, risque cardio métabolique et sédation. (63)

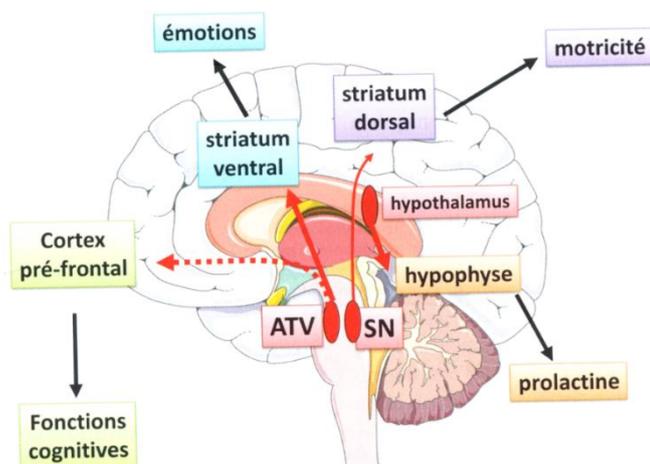


Figure 26 : anatomie fonctionnelle des voies dopaminergiques modifiées par les antipsychotiques (63)

### **a- Particularités pharmacologiques de la quétiapine**

La quétiapine présente plusieurs propriétés pharmacologiques qui la différencie des autres APA. Les actions pharmacologiques de la quétiapine sont actuellement dues à la combinaison des actions pharmacologiques non seulement de la quétiapine elle-même (décrites ci-dessus), mais aussi de son métabolite actif, la norquétiapine.

La norquétiapine possède des propriétés pharmacologiques uniques comparées à la quétiapine, en particulier une inhibition du NAT (c'est-à-dire une inhibition de la recapture de la NA), mais aussi des actions antagonistes 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> et  $\alpha_2$  aussi bien qu'agoniste partiel 5-HT<sub>1A</sub> ; toutes peuvent contribuer au profil clinique général de la quétiapine, en particulier ses effets antidépresseurs importants recherchés dans le traitement de fond du TAG.

Selon les posologies et la forme galénique, elle agit comme plusieurs médicaments différents. Elle existe sous une forme à libération immédiate (LI) non disponible en France et sous une forme LP.

À la dose de 50 mg, la quétiapine, surtout en forme LI, est essentiellement sédativo-hypnotique, agissant principalement via ses propriétés antihistaminiques. Elle n'a pas d'efficacité notable en tant que traitement de fond dans le TAG ni sa place en tant que traitement de crise compte tenu de ses effets indésirables supérieurs aux autres possibilités thérapeutiques dans cette indication.

À la dose de 300 mg, la quétiapine a montré une efficacité notable comme antidépresseur. Les deux formes galéniques, LI et LP semblent avoir une efficacité. La forme LP entraîne une occupation à la fois des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub> et du NAT tout au long de la journée, et aussi des autres récepteurs clés. Ainsi l'association de quétiapine à d'autres antidépresseurs entraînerait une triple action sur les monoamines en augmentant la sérotonine, la DA et la NA. Cela permet d'avoir une dernière possibilité hors-AMM dans le traitement de fond face à un TAG réfractaire. (63)

### **b- Particularités pharmacologiques de l'olanzapine**

L'olanzapine présente plusieurs différences au niveau pharmacologique. Elle est « atypique » en ce qu'elle est généralement dénuée de SEP, pas seulement à dose moyenne, mais également à de plus fortes doses. Elle peut être sédativo-hypnotique chez certains patients en raison de ses propriétés antagonistes au niveau des récepteurs muscariniques M<sub>1</sub>, Histaminique H<sub>1</sub> et  $\alpha_1$ adrénergique. (63)

### **c- Particularités pharmacologiques de la rispéridone**

Elle possède des propriétés antipsychotiques atypiques à faible dose uniquement, puisque à haute dose des SEP peuvent survenir. On l'utilise donc uniquement à faibles doses en tant que traitement adjuvant dans le TAG réfractaire. (63)

#### **4- Effets indésirables**

Les APA peuvent induire des troubles métaboliques. Tous les APA partagent des avertissements de classe concernant prise de poids et d'obésité, de dyslipidémie, de diabète et de maladies cardiovasculaires.

L'olanzapine fait partie des APA ayant le plus grand risque cardiométabolique connu en raison de l'augmentation importante des taux de triglycérides et de l'insulino-résistance. Cela est causée par un mécanisme pharmacologique encore inconnu actif pour certains antipsychotiques atypiques tel que la rispéridone mais dans une moindre mesure. Une prise de poids importante peut survenir également avec l'olanzapine et la quétiapine ainsi qu'avec la rispéridone mais dans une moindre mesure. Les récepteurs associés à la prise de poids sont les récepteurs histaminergiques H1 et les récepteurs sérotoninergiques 5HT<sub>2C</sub>. Quand ces récepteurs sont bloqués, en particulier simultanément, les patients peuvent prendre du poids.

Les trois molécules citées précédemment peuvent provoquer des troubles cognitifs tels que des effets extrapyramidaux aigus (dyskinésie, syndrome parkinsoniens) et des dyskinésies tardives (mouvement de mâchonnement). Cela est lié au blocage de la transmission dopaminergique dans les régions frontales. Même si l'absence d'effet anticholinergique et certaines propriétés pharmacodynamiques accessoires sur les récepteurs sérotoninergique (5 HT<sub>1A</sub> en particulier) peuvent en limiter la portée.

Au niveau cardiaque, tous les antipsychotiques exposent à un risque d'allongement du QT, ainsi qu'un risque de syndrome malin des neuroleptiques caractérisés par une prostration et une hypertonie qui est une urgence vitale en raison du dérèglement neuro végétatif (variations tensionnelles, troubles du rythme cardiaque, dysrégulation thermique). (24,63)

#### **5- Durée du traitement**

Faute d'informations précises dans les référentiels officiels concernant le dosage et la durée du traitement pour ces APA dans le TAG (car leur utilisation dans ce contexte est hors AMM et il manque de données robustes afin de formuler des recommandations officielles), les cliniciens s'appuient sur les données issues des études cliniques. Les doses étudiées de quétiapine LP en monothérapie sont de 25 mg à 300 mg par jour sur une durée de 8 semaines, il n'y a pas de données sur des plus longues durées de traitement.

Dans le cas d'adjonction d'APA aux antidépresseurs, d'après les études cliniques, cela doit être réalisée plutôt à des doses faibles ou moyennes. Pour la quétiapine la dose recommandée est entre 150 et 400 mg par jour, pour la rispéridone elle est généralement prescrite entre 0,5 et 2 mg par jour et l'olanzapine entre 5 et 10 mg par jour. Les études ont également été réalisées sur de courtes périodes (6 à 12 semaines).

La décision de la prescription, de la durée de mise en place et du dosage du APA est prise par le psychiatre en fonction des caractéristiques de la réponse individuelle de chaque patient. La prescription des APA étant hors-AMM dans l'indication du TAG le patient ne pourra pas bénéficier du remboursement. (59,61,62)

## V- Anxiolytiques

Les anxiolytiques forment une classe thérapeutique regroupant les BZD et les autres anxiolytiques non benzodiazépiniques.

### 1- Benzodiazépines

#### a- Mécanisme d'action

Les BZD anxiolytiques utilisées dans le TAG sont : alprazolam, bromazéпам, clobazam, clorazéпate, clotiazéпam, diazéпam, loflazéпate, lorazéпam, nordazéпam, oxazéпam, prazéпam.

C'est en 1977 que le mécanisme d'action des BZD a été élucidé par la mise en évidence de récepteurs spécifiques : les récepteurs GABA-A. Ce sont des canaux ioniques ligands dépendants et font partie d'un complexe macromoléculaire qui forme un canal chlore inhibiteur.

Les BZD sont des modulateurs allostériques positifs de ces récepteurs GABA-A. Ils agissent en se fixant sur le site allostérique benzodiazépine situé à l'interface des sous unités  $\gamma_2$  et  $\alpha_{1,2,3}$  ou 5 entraînant une potentialisation de l'effet inhibiteur du GABA (acide- $\gamma$ -aminobutyrique). Cela se réalise par l'augmentation de la fréquence d'ouverture du canal chlore qui résulte en une dépolarisation du neurone et donc une moindre excitabilité de ce dernier.

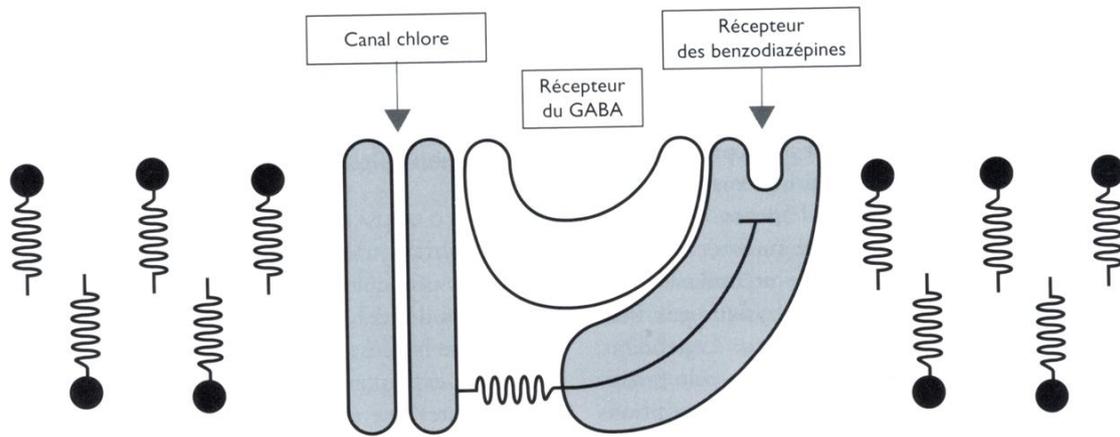


Figure 27 : Schéma du mécanisme d'action des BZD : potentialisation du GABA qui, en se fixant sur ses récepteurs, provoque l'ouverture du canal chlore et la dépolarisation de la cellule (15)

Ces récepteurs sensibles aux BZD sont largement distribués dans le système nerveux central, expliquant leurs profils pharmacologiques multiples comprenant des propriétés anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, anti convulsivantes, myorelaxantes et amnésiantes. Leurs structures chimiques leur permettent d'une part de ne pas activer directement le récepteur GABA-A et d'autre part de restreindre leur action à une sous-population de récepteurs GABA<sub>A</sub> plus limitée.

## **b- Choix des benzodiazépines dans le TAG**

Les BZD ont largement démontré leur efficacité par de nombreux essais contrôlés dans le traitement du TAG mais elles continuent à faire l'objet d'une importante controverse concernant leur usage.

D'après une méta-analyse de 2019 incluant des essais cliniques randomisés, les BZD sont un des traitements le plus efficace selon l'échelle de HAM-A avec une apparition précoce de l'amélioration (score de l'anxiété amélioré dès la première semaine dans la plupart des études) mais il a été notifié que les patients affectés de manière aléatoire aux BZD étaient plus susceptibles d'interrompre les essais comparativement au placebo. De plus leur tolérance était médiocre par rapport au placebo. (64)

### **i. Inconvénients**

L'utilisation des BZD en monothérapie et/ou au long cours est source de controverse. Il est généralement recommandé de les réserver pour des traitements à court terme. En effet l'utilisation des BZD en France est actuellement limitée par les indications de la Commission d'AMM au « *traitement symptomatique des manifestations anxieuses, sévères et, ou invalidantes* », et par les limites temporaires imposées par les

références médicales opposables (RMO) soit 12 semaines au maximum sevrage progressif inclus pour le traitement des troubles anxieux. (65)

Entre un tiers et la moitié des patients ne parviennent pas à une rémission complète avec une BZD seule. De plus, l'arrêt du traitement peut entraîner un risque de récurrence plus élevé comparé à d'autres types d'anxiolytiques.

Certains patients peuvent également ressentir des effets secondaires telles que la sédation, l'effet le plus fréquent des BZD. Elle se manifeste souvent en début de traitement, mais a tendance à diminuer, voire à disparaître par la suite par des mécanismes d'adaptation centraux. Cette somnolence est fonction de la molécule utilisée, de la dose prescrite et de la sensibilité individuelle. Elle impose de toujours commencer un traitement par des doses faibles afin de tester la sensibilité du sujet. Cette somnolence initiale implique une grande prudence dans la conduite automobile ou au maniement des machines dangereuses. Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets sédatifs des BZD et cela impose une prudence dans le choix des doses utilisées du fait de ralentissement de leur élimination avec l'âge. En cas de surdosage, les personnes âgées peuvent même présenter des troubles de l'équilibre.

Des troubles mnésiques secondaires au traitement sont mentionnés. Les BZD 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.

Certains individus peuvent expérimenter des réactions paradoxales avec des inhibitions, agressivité ou affects dépressifs pouvant entraîner des actes hétéros ou auto agressifs. Elles apparaissent essentiellement chez des personnalités pathologiques de type antisocial. Ça impose une grande prudence dans la prescription de BZD chez des personnalités agressives, impulsives et instables.

Ensuite, il y a l'inconvénient de la pharmacodépendance qui est, le danger le plus sérieux lié à l'utilisation des BZD. Ces molécules sont surconsommées et surtout de façon trop prolongée.

On peut définir la dépendance par le fait de ne pas être capable d'arrêter le médicament lorsque celui-ci est devenu inutile. On distingue habituellement deux phénomènes dans la dépendance : la dépendance psychologique et la dépendance physique avec des symptômes de sevrage.

Concernant les BZD, il s'agit d'abord d'un problème de dépendance psychologique. La personne qui a expérimenté les effets bénéfiques de ces médicaments dans une période de crise psychologique à la conviction que ces derniers sont indispensables à son équilibre. Cette liaison « médicament=bien-être, pas de médicament=souffrance » est la base de la prolongation inutile de nombreux traitements, la prise de médicaments devient alors un « rituel » nécessaire à ces patients.

Et en cas de traitement de longue durée par BZD (plus de 12 semaines) si un arrêt brutal est réalisé le sujet est exposé à un risque de sevrage qui peut se manifester par de nombreux symptômes différents tel que de l'irritabilité, des insomnies, de l'agitation, une fatigue, des myalgies, des nausées, des distorsions sensorielles.

Le mécanisme d'induction d'un état de dépendance physique aux BZD est mal connu. Cependant, deux facteurs relatifs aux conditions d'utilisation jouent un rôle favorisant une importance capitale dans l'installation d'une pharmacodépendance : la durée prolongée du traitement et les fortes doses.

Ces médicaments nécessitent donc une utilisation prudente, en particulier chez les populations à risque comme les personnes âgées ou les personnes ayant préalablement une dépendance à une ou des substances ce qui est fréquent chez les personnes souffrant de TAG.

Pour les personnes âgées en particulier, ces médicaments ne sont généralement pas considérés comme le traitement de première ligne, car ils peuvent augmenter le risque de chutes et provoquer une somnolence diurne excessive.

## ii. Avantages

Les BZD présentent tout de même des avantages telle que leur activité puissante et relativement spécifique. L'action symptomatique est rapide et notable en 20 minutes après une prise orale, elle est vécue comme très confortable et reproductible par le sujet anxieux.

Les contre-indications à l'utilisation des BZD sont rares. Elles ont peu de toxicité que ce soit en traitement chronique sur les différents systèmes de l'organisme (hépatique, rénale, endocrinien, cardiovasculaire) ou en intoxication aiguë. Les quelques contre-indications aux BZD sont les suivantes : insuffisance respiratoire, syndrome d'apnée du sommeil, myasthénie et insuffisance hépatique sévère aiguë ou chronique pour les BZD fortement métabolisées : seul l'oxazépam est utilisable pour les patients cirrhotiques.

Elles demeurent donc bien un traitement dans la prise en charge du TAG. mais uniquement en traitement de crise et comme thérapie complémentaire en début de traitement, avant que l'efficacité de l'antidépresseur commence à se manifester adéquatement parce qu'une BZD utilisée en monothérapie entraîne un risque de rechute à l'arrêt de traitement chez 50 à 80% des patients.

Les personnes susceptibles de tirer le meilleur parti d'un traitement à l'aide d'une BZD sont celles ayant des symptômes somatiques aigus chez qui il est nécessaire d'obtenir un effet anxiolytique rapide. De plus, la diversité des propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des BZD permet de choisir la plus adaptée à chaque patient. Par exemple, alors que le diazépam agit rapidement, le clonazépam est souvent privilégié pour sa demi-vie prolongée, ce qui réduit l'anxiété rebond. (15,41,66)

### **c- Paramètres pharmacologiques des BZD (15,67)**

Toutes les BZD sont d'efficacité semblable dans le traitement du TAG mais le choix d'une BZD repose sur leur différence au niveau de leurs paramètres pharmacologiques.

Ainsi la lipophilie de la BZD détermine sa rapidité d'action dans le système nerveux central. Les molécules hautement lipophiles comme le diazépam ou le clorzépate agissent rapidement. Toutefois, leur métabolisation en métabolites actifs à longue demi-vie peut conduire à une accumulation, provoquant les effets indésirables cités précédemment.

Pour réduire ces effets secondaires, on préfère les BZD avec une liposolubilité modérée et une demi-vie d'élimination inférieure à 24 heures tels que le lorazépam et l'alprazolam. En revanche, l'oxazépam et le prazépam, avec leur absorption plus lente, sont moins recommandés pour le TAG. Cependant, leur durée d'action prolongée peut être bénéfique pour certains patients.

Bien que certaines données soient controversées, ces facteurs de risque relatifs à la BZD utilisée doivent être pris en considération :

- La durée de la demi-vie d'élimination plasmatique : plus cette demi-vie plasmatique est prolongée, plus les effets de sevrage sont retardés, limités.
- La rapidité d'apparition de l'effet clinique après la prise orale. Les molécules résorbées rapidement ont tendance à provoquer plus fréquemment un effet « Flash » inducteur de toxicomanie.

Les valeurs de ces paramètres pour les principales BZD utilisées dans le TAG sont reprises dans le tableau. La meilleure connaissance de ces facteurs favorisants peut permettre de diminuer le risque d'induire une pharmacodépendance.

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Nom commerciaux	Temps de demi-vie (T ½)	Tmax
<b>Durée d'action courte à intermédiaire</b>			
<b>Alprazolam</b>	XANAX®	10-20h	30 min-1h30
<b>Bromazépam</b>	LEXOMIL®	20h	30 min-4h
<b>Lorazépam</b>	TEMESTA®	10-20h	30 min-4h
<b>Oxazépam</b>	SERESTA®	8h	2h
<b>Clotiazépam</b>	VERATRAN®	4h	1h
<b>Durée d'action longue</b>			
<b>Clobazam</b>	URBANYL®	20-60h	2h
<b>Clorazéate dipotassique</b>	TRANXENE®	30 à 150h	1h
<b>Nordazépam</b>	NORDAZ®	65h	1h30
<b>Prazépam</b>	LYSANXIA®	65h	4-6h
<b>Diazépam</b>	VALIUM®	30-150h	30 min-1h30
<b>Loflazéate d'éthyle</b>	VICTAN®	75h	1h30

Tableau 6 : Temps de demi-vie et Tmax des principales BZD utilisées dans le TAG

#### **d- Règles de prescription des benzodiazépines**

- ⇒ Du bon sens :
  - Si on peut éviter de les débiter, autant éviter
  - Eviter les associations de BZD
  - Eviter les Tmax rapides chez les patients à risque de développer une addiction.
  - Éviter les demi-vies courtes chez les patients qui sont à l'affût de leurs symptômes, ils risquent de ressentir une recrudescence anxieuse en fin de dose.
- ⇒ Prévenir le patient du risque d'addiction :
  - Qui débute par une tolérance et se poursuit par des symptômes de sevrage.
- ⇒ Éviter les traitements en si besoin, il vaut mieux prescrire une dose fixe.
- ⇒ Utiliser les BZD à la dose minimale, efficace, adaptée individuellement.
- ⇒ Ne prescrire de BZD qu'aux patients capables d'une bonne observance et ne pas prescrire de BZD en ambulatoire chez les patients alcooliques où toxicomanes aux sédatifs, aux stimulant ou aux analgésiques.
- ⇒ Revoir le patient régulièrement afin d'évaluer la nécessité de poursuivre le traitement. Ne pas renouveler la prescription sans réévaluation de la symptomatologie et du contexte.

⇒ Ne jamais dépasser les posologies maximales recommandées, si ce n'est pour des périodes très brèves. (15,67,68)

i. Durée de traitement par benzodiazépine

Il y a peu de données sur la durée de traitement optimale du TAG par une BZD, mais elle ne doit pas être utilisée sur le long terme afin d'éviter la dépendance. Elle devrait être utilisée pour couvrir uniquement la période où l'antidépresseur n'a pas encore atteint sa pleine efficacité, c'est-à-dire idéalement 1 mois, théoriquement moins de 3 mois. Il est possible cependant que certains patients n'arrivent pas à cesser de prendre la BZD. Une thérapie intermittente avec une interruption de traitement toutes les 6 à 8 semaines, peut alors être envisagée pour éviter la dépendance aux BZD. (68)

ii. Comment arrêter un traitement aux BZD ?

Il faut diminuer la posologie de manière progressive. Particulièrement chez les patients consommant des BZD à haute dose et/ou pendant des durées prolongées. Dans de tels cas, il faut étaler la décroissance posologique sur 4 à 10 semaines, voire sur plusieurs mois. (68)

## **2- Anxiolytiques non-benzodiazépines**

### **a- Buspirone**

La buspirone est un anxiolytique non-benzodiazépine. C'est une molécule de la classe des azapirones. Son mécanisme d'action biochimique est complexe, mais ses propriétés anxiolytiques semblent en relation avec une activité de type agoniste partiel au niveau des récepteurs sérotoninergiques de type 5HT<sub>1A</sub> présynaptiques. Par cet effet pré-synaptique elle régule la libération de sérotonine même si cela nécessite une adaptation réceptorielle qui explique le délai d'action.

La buspirone a une AMM dans la prise en charge du TAG. Elle présente l'avantage d'un potentiel de pharmacodépendance quasi nul. Son activité anxiolytique est clairement établie, mais reste cependant inférieure par rapport à celle des BZD classiques. De plus, l'action anxiolytique de la Buspirone est beaucoup plus lente à s'établir et demande en général une à 2 semaines. Cette molécule est peu sédative, mais est responsable de quelques effets secondaires tels que des vertiges ou des troubles digestifs (gastralgies). Cette molécule est indiquée dans le cas de patients à risque toxicomaniaque ou lorsqu'un traitement prolongé semble a priori nécessaire. Son utilisation en pratique reste donc modeste. La dose efficace varie entre 10 et 30 mg par jour en 2 ou 3 prises quotidiennes. (15,38)

## **b- Hydroxyzine**

Historiquement, l'hydroxyzine (Atarax®) est un des premiers anxiolytiques développés. Bien qu'efficace dans l'anxiolyse, son utilisation a diminué lors de la mise sur le marché des BZD. En effet son action anxiolytique est bien inférieure à ces derniers.

L'hydroxyzine agit par antagonisme des récepteurs H1 à l'histamine. Elle possède également un effet antisérotoninergique par le biais d'un effet antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub>, ce qui explique des effets anxiolytiques. Elle est également anticholinergique ce qui entraîne la majorité des effets indésirables : bouche sèche, constipation, mydriase, troubles de l'accommodation, augmentation de la pression intraoculaire (CI en cas de glaucome), tachycardie, dysurie, rétention urinaire.

Cette molécule est donc aujourd'hui indiquée dans les manifestations mineures de l'anxiété ce qui la rend peu pertinente dans la prise en charge du TAG mais on peut la voir prescrite dans cette indication lorsque l'anxiété est associée à un prurit ou une affection dermatologique. Elle a l'avantage de ne pas entraîner de dépendance, de troubles du comportement ou de troubles digestifs mais, par ces effets anticholinergiques elle est une molécule à déconseiller chez les personnes âgées. (15,24)

## Partie 3 : Rôle du pharmacien d'officine

### I- Cas cliniques

#### 1- Les différents cas cliniques

Après avoir détaillé les différents traitements pharmacologiques du TAG, il est intéressant de développer quelques cas cliniques de patients souffrant de cette pathologie psychiatrique ayant suivi des parcours de soins différents (hospitalisation, médecin généraliste, médecin psychiatre). Les cas cliniques abordés ont été choisis afin d'illustrer la prise en charge pharmacologique. Les traitements rencontrés font partie des plus fréquemment prescrits dans cette indication. Ces cas cliniques permettent également, dans un second temps, de développer les conseils pharmaceutiques adaptés et spécifiques à ces patients.

##### a- Cas clinique 1 : switch d'antidépresseurs

Madame X, 65 ans, divorcée, a trois enfants. Elle vit dans un appartement avec deux de ses enfants (30 et 32 ans), trois de ses petits-enfants, et sa belle-fille. Elle a été élevée par son père car sa mère a quitté le domicile quand elle avait 5 ans. Cet événement a été traumatique pour la patiente. Son père est décédé il y a 2 ans d'un cancer du poumon. La patiente a eu un vécu difficile du décès.

Depuis cet événement Madame X souffre de dépression majeure et est traitée par :

- Duloxétine 90 mg le matin
- Temesta 1mg-2 mg-2,5 mg depuis 3 mois

En plus de cela elle a une hypothyroïdie et est traitée par levothyrox 75 microgramme.

Madame X a récemment été hospitalisée en soins psychiatriques au CHRU de Lille pour la prise en charge de crises d'angoisses répétées et d'idées suicidaires scénarisées depuis une dizaine de jours.

Elle souffre, depuis septembre, d'une majoration des angoisses associée à un tableau dépressif après le départ de son conjoint.

Un diagnostic de TAG a été posé et une évolution du traitement a été mis en place devant la persistance du TAG :

Il a été entamé une décroissance puis un arrêt de la duloxétine et a été introduit la Venlafaxine LP à dose de 37.5mg qui a été majorée à 75mg.

Le traitement de sortie de Madame X est ce dernier :

- Venlafaxine LP 75mg 1-0-0
- Temesta 2.5mg 0-1-1
- Temesta 1mg 1-0-0

Le traitement, avant hospitalisation de Madame X, était la duloxétine (Cymbalta®), qui est un IRSNa indiqué dans le traitement de la dépression mais qui est indiqué également dans le TAG en première intention.

D'après la stratégie thérapeutique, les IRSNa font bien partie du traitement de fond de 1<sup>ère</sup> intention dans le traitement du TAG. Pour cette patiente, face à l'échec de l'efficacité de la duloxétine un switch a été effectué vers un autre IRSNa, la venlafaxine LP (Effexor®). L'initiation par venlafaxine se fait à la posologie de 37,5 mg par jour pendant une semaine avec par la suite une augmentation à 75 mg par jour. L'efficacité et la tolérance de la Venlafaxine doit être vérifiée dans les 15 jours par le médecin de la patiente. Ultérieurement, selon la réponse clinique, la posologie de la venlafaxine LP peut être encore augmentée par palier de 75mg tous les 15 jours avec une dose maximale de 225 mg par jour.

L'utilisation concomitante des BZD anxiolytiques est indiquée également dans le TAG en traitement de crise. Ils seront à décroître progressivement en fonction de la clinique de la patiente avec une durée de prescription maximale de 12 semaines. Le lorazépam a un temps de demi-vie intermédiaire de 10 à 20h.

La patiente présente aucune contre-indication connue à la prise de BZD anxiolytique ainsi que de venlafaxine.

### **b- Cas clinique 2 : une initiation de traitement**

Madame A, 25 ans, est étudiante depuis 2017. Elle est célibataire et vit seule dans un appartement. Elle retourne régulièrement chez ses parents.

Elle est sans antécédent psychiatrique mais depuis plus de deux ans elle ressent beaucoup d'inquiétudes sur divers sujets qu'elle n'arrive pas à contrôler comme la peur de tomber malade ou que ses proches déclarent une pathologie grave, échouer dans ses études et l'avenir en général. Elle a tendance à s'isoler et à ne plus avoir de contact social en dehors des études.

Depuis une dizaine de mois, une fatigue intense, des douleurs musculaires et des palpitations cardiaques, qu'elle pense liées à son anxiété, se sont manifestées. Elle se sent dépassée par chaque événement de la journée, n'arrive plus à prendre le volant de sa voiture ou le métro par appréhension.

Encouragée par sa mère, elle est allée consulter son médecin. Il lui a prescrit du lorazépam 1mg en si besoin pour 7 jours et l'a dirigée vers un psychiatre.

Ce dernier lui a diagnostiqué un TAG et lui a prescrit le traitement suivant :

- Paroxétine 20 mg ½ -0-0 pendant une semaine, 1-0-0 pendant une semaine, 1 et ½ -0 - 0 pendant une semaine et 2-0-0 pendant une semaine
- Oxazépam (Seresta®) 10mg ½ - ½ - 1

La prescription de paroxétine (Deroxat®), un ISRS en première intention est conforme aux recommandations de traitement d'un TAG. L'initiation de traitement se fait bien à

10 mg avec une augmentation de 10 mg par semaine avec un palier à 40 mg pour une évaluation de l'efficacité du traitement.

Une association aux BZD anxiolytiques est bien indiquée dans le traitement de crise du TAG afin d'améliorer rapidement les symptômes physiques de la patiente. La durée de prescription doit être la plus courte possible et ne peut excéder 12 semaines. L'oxazépam a un temps de demi-vie court de 8h.

### **c- Cas clinique 3 : des troubles du sommeil**

Monsieur P, 40 ans, a deux enfants de 10 et 13 ans. Il a divorcé il y a quatre ans mais garde un bon contact avec son ex-femme. Monsieur P a perdu son emploi et est au chômage depuis un an et demi environ. Il est sans antécédent psychiatrique mais, depuis l'arrêt de l'activité professionnelle, le quotidien devient difficile pour Monsieur P, le rapport au temps, les craintes pour son avenir professionnel et financier le rendent anxieux et il rumine toujours les mêmes pensées. Il souffre également de trouble du sommeil avec de nombreux réveils nocturnes.

A plusieurs reprises, son ex-femme dit s'inquiéter pour lui et lui prend un rendez-vous chez le psychiatre :

Le psychiatre établit le diagnostic de TAG et lui prescrit :

- Escitalopram 5mg pendant une semaine puis 10 mg pendant 3 semaines
- Lorazépam 1mg 1-1-1
- Zopiclone 3,75 mg 0-0-1 pendant 14 jours

L'escitalopram est un ISRS prescrit en première intention dans le TAG. En cas de trouble anxieux il faut l'instaurer à 5 mg pendant une semaine puis une augmentation à 10 mg doit être réalisée, ensuite une nouvelle augmentation par palier de 5 mg peut être effectuée après 3 semaines avec une dose maximale de 20 mg.

La BZD anxiolytique a bien sa place dans la prise en charge du traitement de crise du TAG afin d'améliorer les symptômes du patient rapidement. La durée de prescription doit toujours être la plus courte possible et d'une durée maximale de 12 semaines.

Le zopiclone est un hypnotique. Il n'est pas indiqué dans la prise en charge du TAG dans la stratégie thérapeutique de référence mais il est prescrit ici en tant que traitement symptomatique du trouble du sommeil qui accompagne le TAG chez Monsieur P. La durée de prescription doit être la plus courte possible et ne peut pas dépasser 4 semaines.

#### **d- Cas clinique 4 : sevrage d'alprazolam**

Madame V, 68 ans, est une femme vivant seule et à la retraite.

Après des difficultés psychologiques par suite d'une mastectomie pour un cancer du sein elle a été diagnostiquée d'un TAG et souffre également d'ostéoporose.

Son traitement actuel est le suivant :

- Anastrozole (Arimidex®) 1mg : 0-0-1
- Acide alendronique 70 mg (Fosamax®) : 1cp / semaine
- Cacit/D3 500/440 UI : 1-0-1

Elle prend quotidiennement depuis quatre ans de l'Alprazolam avec une augmentation de posologie au fil des années.

Elle est aujourd'hui à une prise quotidienne de 0,5 mg 4/j.

Elle précise que ses tentatives antérieures pour réduire sa dose d'alprazolam entraînaient à chaque fois une recrudescence de ses symptômes anxieux.

Récemment, après des chutes répétées, elle a accepté de redébuter un sevrage aux BZD, proposé par son nouveau médecin traitant.

Les BZD sont indiquées uniquement en traitement de crise du TAG pour une durée maximale de 12 semaines et d'un mois idéalement. Leur modalité d'arrêt doit être normalement envisagée dès la prescription initiale. Les BZD perdent leur intérêt thérapeutique en cas de traitement prolongé alors que les effets indésirables s'amplifient. Ils exposent à des risques de troubles de la mémoire, baisse de la vigilance, troubles du comportement, une dépendance et à un risque de chute qui, ici, est aggravée par le risque de fracture chez cette patiente souffrant d'ostéoporose.

Le sevrage de BZD étant très progressif (durée fixée à 56 semaines dans ce cas) le médecin lui a prescrit la première étape du sevrage qui est la suivante :

Semaine 1 : alprazolam 0,5 mg matin midi soir + diazépam 10 mg au coucher

Semaine 2 : alprazolam 0,5 mg matin et soir+ diazépam 10 mg midi et au coucher

Semaine 3 : alprazolam 0,25 matin et 0,5 mg le soir + diazépam 10 mg matin midi et au coucher

Semaine 4 : alprazolam 0,25 mg matin et 0,25 mg le soir + diazépam 10 mg matin, midi, soir et au coucher

Semaine 5 : alprazolam 0,25 mg soir + diazépam 10 mg matin midi soir et au coucher

Semaine 6 : diazépam 10 mg matin midi soir et 15 mg au coucher

La réduction des doses de diazépam se fera après la 6<sup>ème</sup> semaine, un nouveau calendrier de suivi sera fourni à la patiente à chaque consultation mensuelle.

Le prescripteur suit bien les recommandations de sevrage des BZD. En effet, chez cette patiente âgée avec une pathologie cancéreuse, des antécédents de TAG, de la

prise d'alprazolam quotidienne depuis quatre ans et des difficultés de sevrage estimées par les précédents échecs, le prescripteur a opté pour la stratégie de sevrage lent qui consiste à switcher l'alprazolam une BZD à demi-vie intermédiaire vers le diazépam une BZD ayant une demi-vie plus longue. Il serait possible également de ne pas switcher mais cela peut exposer la patiente à des symptômes dits « prolongés » du sevrage (sensoriels, moteurs, cognitifs, anxieux, etc..) qui peuvent apparaître à distance et durer très longtemps (plusieurs mois voire plus). (67,69)

## **2- Les conseils pharmaceutiques adaptés aux différents cas cliniques**

Le pharmacien d'officine joue un rôle très important dans la prise en charge du patient grâce à la relation de confiance qu'il met en place avec les patients, sa disponibilité et son expertise dans les produits de santé. Il pourra rassurer le patient, et lui donner les moyens nécessaires à l'observance de son traitement.

L'observance est définie comme le respect, par la personne, de la posologie et des modalités de prises prescrites par le médecin. Elle concerne la prise médicamenteuse mais également l'application des règles hygiéno-diététiques et le suivi médical. C'est un enjeu majeur pour le patient et pour la santé publique et constitue le facteur principal concernant l'efficacité du traitement. (70)

Dans cette partie nous allons détailler les différentes informations à donner lors de la délivrance des médicaments aux patients des précédents cas cliniques en s'appuyant sur les items : expliquer, simplifier et suivre.

### **a- Expliquer**

Il a été prouvé qu'un patient informé de son traitement et de sa pathologie sera plus observant. Il est important que le pharmacien d'officine rende le patient investi et engagé dans sa prise en charge afin qu'il adhère plus efficacement à son traitement.

#### **- Faire comprendre la maladie au patient :**

La première étape de la prise en charge est de s'assurer de l'information du patient sur son trouble et les moyens de le corriger. Il faut dans un premier temps expliquer que l'anxiété est une émotion normale et courante chez tout le monde mais que chez certains elle peut avoir un caractère pathologique lorsqu'elle devient invalidante. On parle de trouble anxieux et plus précisément de TAG lorsque les inquiétudes, l'anxiété affectent plusieurs domaines de la vie quotidienne et perdurent depuis plus de six mois.

Afin d'en apprendre plus sur sa pathologie le patient peut se diriger vers des sources d'informations fiables. Voici quelques sites internet à communiquer aux patients :

- L'Association française des troubles anxieux et de la dépression (Aftad) : [www.anxiete-depression.org](http://www.anxiete-depression.org) ;
- Psycom, organisme public d'information, de formation et de lutte contre la stigmatisation en santé mentale : [www.psycom.org](http://www.psycom.org) ;
- et [www.anxiete.fr](http://www.anxiete.fr), site d'information médicale destiné aux professionnels de santé, aux patients et à leur entourage. (71)

#### - Expliquer les traitements

Le traitement médicamenteux d'un TAG repose sur la prescription d'un traitement de crise par des anxiolytiques, au cours des épisodes particulièrement anxieux. Celui-ci va permettre de soulager rapidement les symptômes physiques de l'anxiété mais ne permet pas de guérir celle-ci. Le pharmacien d'officine doit expliquer au patient que ce médicament va apporter une aide uniquement symptomatique et temporaire. Il faut que le patient, dès le début du traitement, ait à l'idée que l'anxiolytique devra être diminué et interrompu dès que l'évolution de son état sera plus favorable afin d'éviter la dépendance. L'anxiété étant fluctuante il faut conseiller au patient d'adapter le traitement anxiolytique à son état et aux circonstances, en cas de nécessité et avec une limite journalière à ne pas dépasser, plutôt que d'instaurer une prise systématique.

Le traitement de fond occupe une place très importante dans le traitement. Il permet d'améliorer progressivement le fonctionnement psychologique et social du patient au long court et n'entraîne pas de dépendance.

#### i. Cas clinique 1 : switch d'antidépresseurs

Le traitement de fond de Madame X est la venlafaxine LP et le traitement de crise est le lorazépam

Madame X doit continuer à prendre son traitement par venlafaxine LP 75 mg qui a été initié lors de son hospitalisation. Elle doit le prendre tous les matins à la même heure. La prise régulière de son traitement est nécessaire pour garantir son efficacité. Le bénéfice de l'antidépresseur devrait apparaître après quelques semaines entre trois et cinq semaines en général.

Comme la posologie de la venlafaxine a été augmentée elle doit revoir son médecin dans les 15 jours afin de vérifier l'efficacité et la tolérance du traitement. Selon la réponse clinique la posologie de la venlafaxine peut encore être augmentée par son médecin.

Des effets indésirables tels que des troubles digestifs (nausées, constipation, perte d'appétit), des troubles du sommeil, une hypersudation, une dysurie ou une sécheresse de la bouche peuvent apparaître mais sont différents d'une personne à l'autre et ne se déclarent pas systématiquement.

Il faut la prévenir que les effets indésirables pouvant être ressentis sont modérés et surtout temporaires. Ils apparaissent souvent lors des premières semaines de

traitements ou après une augmentation de la posologie ce qui est le cas de Madame X. Dans le cas où la posologie est augmentée au-delà de 200 mg/j il faudra prévenir la patiente d'une nécessité de la surveillance de sa pression artérielle.

Compte tenu du fait que le bénéfice peut prendre du temps à apparaître mais que ces effets indésirables se font ressentir en premier il ne faut pas interrompre la prise de la venlafaxine ou modifier la dose de ce médicament toute seule.

L'interruption brutale du traitement antidépresseur peut induire des signes cliniques de sevrage qu'il ne faut pas mésestimer : sensations vertigineuses, anxiété, irritabilité, troubles du sommeil, syndrome pseudo-grippal, troubles sensoriels à type de paresthésies et de sensations de décharges électriques, signes digestifs...

Avec le Temesta, la somnolence entraînant une baisse de la vigilance sera un des effets indésirables le plus fréquent. Des troubles de la mémoire et des vertiges peuvent également se faire ressentir.

Le lorazépam (Temesta®) doit être pris en respectant la posologie prescrite sur l'ordonnance. Il faut bien vérifier le dosage des comprimés qu'a prescrit le médecin sachant qu'elle a deux dosages différents entre le matin et le midi et soir.

En général le traitement par venlafaxine doit être poursuivi pendant 6 mois à un an. Ensuite, afin d'éviter l'apparition d'un syndrome de sevrage la posologie sera progressivement réduite pendant six semaines puis l'arrêt se fait sur une semaine.

Il faut rappeler à la patiente de ne pas oublier de signaler le traitement en cours à tout professionnel de santé consulté afin de limiter le risque d'interaction médicamenteuse.

De plus, il faut mettre un point de vigilance sur le risque lors de la conduite automobile due à la somnolence et la baisse de vigilance qui peuvent être entraînées par la prise de lorazépam et de venlafaxine. Afin de sensibiliser le patient on pourra visuellement s'appuyer sur la présence de pictogrammes à l'arrière du conditionnement des médicaments lorsque ce dernier présente un risque pour la conduite. Ces pictogrammes sont classés en trois catégories selon le niveau de risque sur la conduite : La venlafaxine est de niveau 2 et le lorazépam est de niveau 3. Donc lors de la prise de lorazépam la conduite est contre-indiquée.

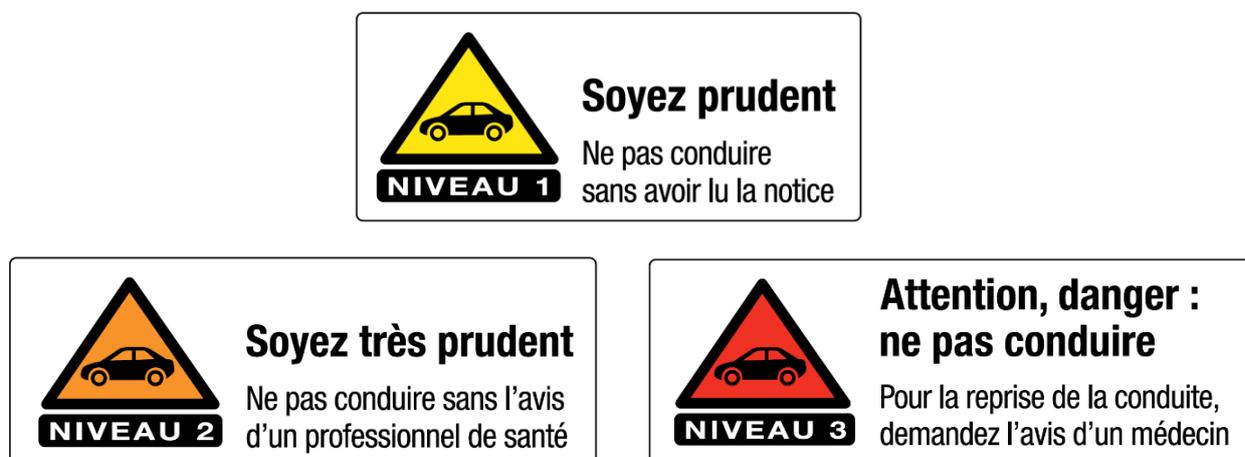


Figure 28 : Pictogrammes signalant le niveau de risque lié à la conduite lors de la prise du médicament. (72)

## ii. Cas clinique 2 : une initiation de traitement

Le traitement de fond de Madame A est la paroxétine, et le traitement de crise est l'oxazépam.

Madame A peut commencer immédiatement la prise d'antidépresseur, et le poursuivre le lendemain tous les matins en respectant la prise quotidienne et l'augmentation de la posologie progressive hebdomadaire.

La patiente doit être informée que l'amélioration de son état anxieux ne sera pas immédiate, elle ne débutera qu'après 2 à 3 semaines de traitement. Il ne faut jamais arrêter le traitement sans l'avis du médecin, en raison du risque de syndrome de sevrage. En cas d'arrêt il se fera progressivement sur plusieurs semaines et avec un suivi médical.

Il faut qu'elle soit informée que la paroxétine est un médicament très bien toléré. Elle pourra ressentir quelques effets indésirables en début de traitement tels que des troubles digestifs (nausées, perte d'appétit, diarrhées ou constipation), une prise de poids, des troubles sexuels et des céphalées. Le plus important est de continuer à prendre la paroxétine de manière régulière afin d'optimiser l'efficacité sachant que l'effet bénéfique peut prendre quelques semaines pour se mettre en place.

L'oxazépam pourra provoquer de la somnolence et des troubles de la mémoire. On rappellera le risque de dépendance et la nécessité de l'utilisation de ce médicament sur une durée courte afin d'écartier ce risque.

## iii. Cas clinique 3 : des troubles du sommeil

Le traitement de fond de Monsieur P est l'escitalopram et le traitement de crise est le lorazépam

Monsieur P peut commencer immédiatement son traitement par escitalopram et le poursuivre tous les jours au même moment.

L'escitalopram est un antidépresseur de la même classe que la paroxétine. Le pharmacien peut donner les mêmes informations que celles de Mme A sur les effets indésirables. Comme les antidépresseurs précédant il faut un point de vigilance sur le temps de mise en place de l'effet bénéfique du traitement et le risque de syndrome de sevrage en cas d'arrêt brutal par le patient.

Sous zopiclone et lorazépam il peut y avoir une altération de la vigilance, voir une somnolence ainsi que des troubles de la mémoire.

Le zopiclone induit également une amertume buccale désagréable. Un usage prolongé de ces deux molécules conduit à la dépendance à l'origine d'un syndrome de sevrage a l'arrêt.

Il faut insister auprès de monsieur X de faire attention lors de la conduite automobile. La conduite dans son cas est même contre-indiquée avec le cumul d'un médicament de niveau de risque 2 et deux médicaments de niveau de risque 3.

#### iv. Cas clinique 4 : sevrage d'alprazolam

Le sevrage ne peut pas se faire brutalement. C'est un processus long, il prend plusieurs mois. Le médecin a prescrit un protocole de sevrage très progressif adapté à sa situation et lui a remis un calendrier d'arrêt. Ce calendrier d'arrêt lui permet d'avoir un objectif par semaine. Elle inscrit dessus les doses qu'elle prend quotidiennement, la dose optimale et la dose réellement prise si ce n'est pas la même mais il faut bien qu'elle respecte la décroissance très progressive des doses. La prise du soir sera diminuée en dernier pour limiter l'insomnie. Elle peut noter ses remarques, ses observations et la survenue de symptômes inhabituels pour pouvoir les réexpliquer au médecin (anxiété, insomnie). Le calendrier doit être rempli le plus fréquemment possible pour avoir un bon aperçu des variations au fil du temps.

Un autre point important pour que le sevrage soit concluant sera d'expliquer à la patiente les règles hygiéno-diététiques à mettre en place progressivement et à son rythme :

- Au niveau de l'alimentation il est conseillé d'éviter la consommation d'excitants (café, thé, boissons énergisantes...), éviter la consommation d'alcool également et redéfinir les bases d'une alimentation saine accompagnée ou non d'un diététicien.
- Pour éviter les problèmes d'insomnie liés au sevrage il est recommandé de maintenir des horaires de coucher réguliers, de pratiquer des activités apaisantes telles que la lecture ou la relaxation avant de dormir, tout en évitant les stimulations physiques ou intellectuelles ainsi que les écrans (télévision, téléphone...).
- Il faut essayer d'inclure une activité physique quotidienne ou au minimum trois fois par semaine. Cela va permettre de diminuer l'anxiété mais il est préférable de ne pas l'exercer 3 à 4 heures avant le coucher pour éviter des difficultés d'endormissement. Il faut surtout commencer progressivement et faire quelque chose qui plait à la patiente, on pourra se renseigner sur ses centres d'intérêt pour l'aiguiller vers une activité qui s'intègre dans sa vie quotidienne (aquagym, séances de marches en groupe...). L'activité sportive en groupe peut également permettre de faire des rencontres, d'échanger et d'éviter l'isolement qui est recherché par les personnes anxieuses.
- Maintenir les relations sociales, il ne faut pas qu'elle hésite à solliciter de l'aide et le soutien de ses proches.
- La pratique d'exercices de respiration, telle que la respiration abdominale, peut aider à réduire les tensions liées à l'angoisse. Il est aussi important de consacrer du temps à soi-même et à ses proches.

Ces règles hygiéno-diététiques peuvent être conseillées à tous les patients souffrants de TAG et font partie intégrante de la prise en charge de la pathologie.

Pour aider Madame V au sevrage, le relais peut être fait avec de la phytothérapie qui permet d'obtenir une anxiolyse comme l'aubépine, la passiflore, la valériane, l'eschscholtzia et la mélisse ainsi que de corriger les troubles du sommeil s'ils se manifestent.

## **b- Simplifier**

Afin d'obtenir une meilleure observance de la part du patient, le pharmacien d'officine a son rôle à jouer dans la simplification de la prise de ses traitements. Notamment, et pour tous les patients, par la réalisation d'un plan de prise personnalisé donc adapté à ses traitements et à son mode de vie.

Il sera abordé dans cette partie les solutions de simplification qui peuvent être proposées aux patients des précédents cas cliniques.

### **i. Cas clinique 1 : switch d'antidépresseurs**

Le plan de prise proposé à Madame X sera le suivant :

## **MES MEDICAMENTS**

*Ceci n'est pas une ordonnance. Il s'agit d'un document pour vous accompagner dans la prise de vos traitements.*

**Nom patient**  
Madame X

Nom du médicament	Répartition des prises			Commentaires	En cas d'oubli
	Matin	Midi	Soir		
Venlafaxine LP 75mg (Effexor®)	<b>1 gélule</b>			= Traitement de fond du TAG Prendre tous les jours à la même heure au cours du petit-déjeuner avec un grand verre d'eau.	Prendre dans la journée mais ne pas prendre 2 prises dans la même journée pour compenser.
Lorazépam 1mg (Temesta®)	<b>1 comprimé</b>			= Traitement de crise du TAG A avaler avec un grand verre d'eau pendant ou en dehors des repas.	En cas d'oubli d'une prise de Temesta sauter la prise et prendre la suivante à l'heure habituelle.
Lorazépam 2,5mg (Temesta®)		<b>1 comprimé</b>	<b>1 comprimé</b>		
Levothyrox 75µg	<b>1 comprimé</b>			= Traitement de l'hypothyroïdie A avaler avec un grand verre d'eau 30 minutes avant le petit-déjeuner.	En cas d'oubli, la dose ne doit pas être doublée le lendemain de l'oubli.

Des difficultés dans la régularité des prises ont été notifiées par la patiente. Afin de limiter les oublis, une éducation sur les aides technologiques peut être proposée à

Madame X. Des applications de gestion de médicaments peuvent être installées sur le téléphone avec des systèmes de rappels ou pour commencer tout simplement paramétrer des alarmes aux heures de prises des médicaments.

## ii. Cas clinique 2 : une initiation de traitement

Le plan de prise proposé à Madame A sera le suivant :

### MES MEDICAMENTS

*Ceci n'est pas une ordonnance. Il s'agit d'un document pour vous accompagner dans la prise de vos traitements.*

Nom patient  
Madame A

Nom du médicament	Répartition des prises			Commentaires	En cas d'oubli
	Matin	Midi	Soir		
Paroxétine 20mg (Deroxat®)	<b>Semaine 1 :</b> ½ comprimé			= Traitement de fond du TAG Prendre tous les jours à la même heure pendant le petit-déjeuner pour améliorer la tolérance digestive. A avaler sans croquer avec un grand verre d'eau. <b>Bien respecter la croissance progressive hebdomadaire !</b>	Prendre dans la journée mais jamais le soir. Ne surtout pas doubler la prise pour compenser l'oubli.
	<b>Semaine 2 :</b> 1 comprimé				
	<b>Semaine 3 :</b> 1 + ½ comprimés				
	<b>Semaine 4 :</b> 2 comprimés				
Oxazépam 10 mg (Séresta®)	½ comprimé	½ comprimé	1 comprimé	= Traitement de crise du TAG A avaler avec un grand verre d'eau pendant ou en dehors des repas.	Sauter la prise et prendre la suivante à l'heure habituelle.

Dans un premier temps, un coupe-comprimé peut être proposé à la patiente pour faciliter la préparation des demi-doses.

Pour éviter les oublis il faut lui conseiller de paramétrer une alarme sur son téléphone et de garder toujours une gélule de paroxétine sur elle en cas d'oubli pour une prise immédiate.

La patiente de par son âge aura tendance à aller chercher des informations sur internet, afin de retrouver toutes les informations importantes sur ses traitements. Il faut la diriger vers le site [reseau-pic.info](http://reseau-pic.info) qui réalise des fiches patientes complètes et faciles de compréhension.

### iii. Cas clinique 3 : des troubles du sommeil

Le plan de prise proposé à Monsieur P sera le suivant :

## MES MEDICAMENTS

*Ceci n'est pas une ordonnance. Il s'agit d'un document pour vous accompagner dans la prise de vos traitements.*

Nom patient  
Monsieur P

Nom du médicament	Répartition des prises			Commentaires	Oubli
	Matin	Midi	Soir		
Escitalopram 5mg (Seroplex®)		Semaine 1 : 1 comprimé Semaine 2 à 4 : 2 comprimés		= Traitement de fond du TAG Prendre tous les jours à la même heure pendant le repas afin d'améliorer la tolérance digestive. A avaler avec un grand verre d'eau. <b>Bien respecter l'augmentation de dose après la première semaine de traitement !</b>	Un oubli de quelques heures peut être rattrapé mais il ne faut pas prendre deux prises dans la même journée.
Lorazépam 1 mg (Témesta®)	1 comprimé	1 comprimé	1 comprimé	= Traitement de crise du TAG A avaler avec un grand verre d'eau pendant ou en dehors des repas.	Sauter la prise et prendre la suivante à l'heure habituelle.
Zopiclone 3,75 mg (Imovane®)			Pendant 14 jours si besoin : 1 comprimé	= Traitement de l'insomnie La prise ne doit pas être trop tardive, environ 15-20 minutes avant le coucher pour limiter au maximum le risque de somnolence résiduelle le lendemain.	Sauter la prise.

Proposer à Monsieur P un semainier afin de faciliter l'observance et informer des possibilités de rappel de prise pour son escitalopram (alarme sur le téléphone, application de rappel...).

#### iv. Cas clinique 4 : sevrage d'alprazolam

Différentes solutions ont été apportées afin de simplifier le sevrage de la patiente.

Dans un premier temps, un plan de prise avec l'arrêt progressif de la BZD inclus a été proposé à la patiente :

## MES MEDICAMENTS

*Ceci n'est pas une ordonnance. Il s'agit d'un document pour vous accompagner dans la prise de vos traitements.*

Nom patient  
Madame V

Nom du médicament	Répartition des prises				Commentaires	Oubli
	Matin	Midi	Soir	Coucher		
Anastrozole 1 mg (Arimidex®)	1 comprimé	1 comprimé			= Traitement du cancer du sein. A avaler pendant ou en dehors du repas avec un grand verre d'eau.	Prendre la dose oubliée dans les 6 heures post-oubli sinon sauter la prise et ne surtout pas doubler la prise.
Acide alendronique 70 mg (Fosamax®)	1 comprimé tous les samedi				= Traitement de l'ostéoporose. A avaler en entier et uniquement avec un grand verre d'eau du robinet (pas d'eau minérale) 30 minutes avant le petit-déjeuner. Ne pas s'allonger pendant au moins 30 minutes après la prise.	Prendre 1 comprimé le lendemain matin du jour du constat de l'oubli, et prendre le comprimé suivant le jour de la prise initialement choisi.
Alprazolam 0,5mg (Xanax®)	Semaine 1 : 1 comprimé Semaine 2 : 1 comprimé Semaine 3 : ½ comprimé Semaine 4 : ½ comprimé	Semaine 1 : 1 comprimé	Semaine 1 : 1 comprimé Semaine 2 : 1 comprimé Semaine 3 : 1 comprimé Semaine 4 : ½ comprimé			Sauter la prise.
Diazépam 10 mg (Valium®)	Semaine 3 : 1 comprimé Semaine 4 : 1 comprimé	Semaine 2 : 1 comprimé Semaine 3 : 1 comprimé Semaine 4 : 1 comprimé	Semaine 4 : 1 comprimé	Semaine 1 : 1 comprimé Semaine 2 : 1 comprimé Semaine 3 : 1 comprimé Semaine 4 : 1 comprimé		Sauter la prise.
Cacit® Vitamine D3 500mg/440UI	1 comprimé		1 comprimé		= Correction des carences vitamino-calciques. Croquer le comprimé à distance des autres médicaments (au moins deux heures).	

La préparation des doses à administrer (PDA) qui consiste à déconditionner les médicaments pour les reconditionner dans un pilulier de façon nominative pour un patient donné, peut également être proposée à madame X en cas de difficulté lors de son sevrage ou d'emblée pour l'ensemble de ses traitements.(73) La PDA est un

facteur d'observance et pourra garantir une efficacité pour tous ses traitements et également être une aide à la réussite de son sevrage.

### c- Suivre

Le pharmacien, étant en contact avec le patient tout au long traitement, peut s'impliquer dans la prise en charge et déceler les problématiques et les changements dans la prise du traitement. Lors des renouvellements de traitement, le pharmacien d'officine se doit par une communication efficace et empathique effectuer le suivi du traitement chez ses patients afin d'assurer l'observance continue.

#### i. Cas clinique 1 : switch d'antidépresseurs

Madame X revient à la pharmacie trois jours après la délivrance de sa première ordonnance qui comportait les traitements suivants :

- Venlafaxine LP 75mg 1-0-0
- Temesta 2.5mg 0-1-1
- Temesta 1mg 1-0-0

Elle souhaiterait un médicament pour soulager ses nausées et également du Nurofen flash 400mg.

Après échange avec la patiente elle informe que son appétit a complètement disparu avec les nausées et qu'elle a constamment la bouche sèche. Elle s'inquiète beaucoup et se demandait si elle devrait appeler son médecin. Elle pense que son médicament est trop dosé.

Visuellement et par sa façon de s'exprimer la patiente semble déprimée et fatiguée. Afin de mettre en confiance la patiente le pharmacien l'emmène dans l'espace de confidentialité afin de discuter plus tranquillement. Lors de cette discussion elle avoue se sentir découragée, à l'hôpital son état s'était stabilisé mais depuis le retour à domicile elle se sent de nouveau angoissée et perdue.

Face à cette situation, regroupant la comorbidité dépressive et les antécédents d'hospitalisation de la patiente, le pharmacien doit s'assurer de l'absence de risque suicidaire, cela peut se faire par une phrase telle que « Cela peut vous sembler bizarre comme question mais est-ce que cela vous arrive d'être triste ou angoissée au point d'avoir des idées suicidaires ? ».

En cas de réponse positive de la part de la patiente, avec un risque identifié comme avéré et imminent, le pharmacien doit se rapprocher des services d'urgence en appelant le 15 ou le 112. Si le risque est moins important, des dispositifs d'écoute anonyme tel que le 3114 doivent être proposés. Le pharmacien doit également s'assurer de la mise en place d'une consultation dans les plus brefs délais avec son médecin traitant ou psychiatre afin qu'une évaluation de l'état psychologique de la patiente soit effectuée. Le médecin pourra alors orienter la patiente vers une prise en

charge adaptée, sachant qu'en cas de crise suicidaire établie une hospitalisation peut être mise en place. (74)

La réponse de Madame X étant négative le risque est écarté. Le pharmacien peut quand même remettre une carte 3114 afin que la patiente ait une écoute professionnelle possible à tout moment en cas de souffrance psychologique nécessitant une aide.



Figure 29 : Carte de communication du 3114, numéro national de prévention du suicide. (75)

Pour la gestion des effets indésirables de Madame X à l'officine, il faut rassurer la patiente et lui rappeler que les nausées et les céphalées sont bien des effets indésirables mais fréquents juste après une augmentation de posologie d'antidépresseur tel que la venlafaxine. Il ne faut pas se décourager car ils ne durent généralement pas plus de quelques jours et ne doivent surtout pas entraîner l'arrêt du traitement. Si elle le souhaite on peut se charger de joindre le médecin afin de discuter avec lui d'une éventuelle réduction de la posologie durant 4 à 5 jours. En attendant, une prise du médicament au milieu du repas peut aider à atténuer les nausées. Des conseils hygiéno-diététiques suffisent généralement à limiter les céphalées, et il faut conseiller à la patiente d'éviter les substances pouvant les favoriser tel que le café, les boissons énergisantes, le chocolat... Si cela ne suffit pas la prise ponctuelle d'ibuprofène 400mg peut être conseillée pour les céphalées.

La sécheresse buccale doit être traitée pour éviter ses complications comme des candidoses, des caries dentaires ou des glossites. Il faut recommander une bonne hygiène bucco-dentaire, une hydratation régulière par petite quantité de boissons non sucrées associée ou non à la succion de pastilles ou de chewing-gum sans sucre. Un correcteur de l'hyposialie (Artisial, Bioxtra, Sulfarlem) peut également être proposé si les mesures précédentes ne sont pas suffisantes.

## ii. Cas clinique 2 : une initiation de traitement

Madame A revient à la pharmacie un mois plus tard pour le renouvellement de son traitement.

Elle présente son ordonnance :

- Paroxétine 20 mg 2-0-0
- Oxazépam (Seresta) 10 mg ½ comprimé en si besoin

Lors d'un renouvellement du traitement, la mise en œuvre d'un arrêt de l'anxiolytique doit être évoqué. Ici, le médecin a laissé l'anxiolytique de Madame A si besoin et après vérification ce sujet a bien été abordé lors de la consultation.

Le rôle du pharmacien sera de vérifier ou d'aborder également à chaque renouvellement si le traitement par anxiolytique a bien été réévalué afin d'encadrer au mieux et éviter la dépendance chez le patient.

Par la suite lorsque l'arrêt de l'anxiolytique sera décidé une stratégie d'arrêt doit être impérativement proposée.

Le pharmacien en tant qu'acteur de santé de première ligne est un élément essentiel dans l'éducation des patients. Il peut rappeler à la patiente les règles hygiéno-diététiques pour soulager l'anxiété et proposer des solutions alternatives ou de soutien lors de l'arrêt de l'anxiolytique telles que la phytothérapie, l'aromathérapie, les produits en vente libre à base de mélatonine si des troubles du sommeil se manifestent.

Il n'y a pas de suivi biologique particulier recommandé lors d'un traitement sous paroxétine, mais il faudra vérifier qu'un suivi médical rapproché et régulier est bien mis en place pour la patiente, nécessaire, afin d'évaluer l'efficacité du traitement et la réévaluation de la posologie de l'antidépresseur et du Seresta®.

## iii. Cas clinique 3 : des troubles du sommeil

Le traitement ne nécessite pas de surveillance biologique particulière. Cependant un suivi rapproché est recommandé pour évaluer l'efficacité et la tolérance de l'antidépresseur. Idéalement monsieur P devrait revoir le prescripteur toutes les semaines jusqu'à stabilisation de son état, or la prescription a été réalisée pour un mois de traitement. Il faut donc informer le patient et voir avec lui s'il a la possibilité d'avoir un rendez-vous avec son médecin traitant pour le suivi médical. Un suivi à la pharmacie peut être proposé en complément afin de voir avec le patient les effets indésirables ressentis et l'impact sur sa vie quotidienne.

Au sujet du traitement par zopiclone il faudra au moment de l'arrêt de celui-ci avertir le patient d'un possible phénomène de rebond d'insomnie. Afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler de ces symptômes associés à cette interruption, l'arrêt progressif du traitement par zopiclone permet de minimiser ce risque.

Le rappel des règles hygiénodététiques pour l'anxiété et les troubles du sommeil pourront également être rappelés au patient lors du suivi et des renouvellements.

#### iv. Cas clinique 4 : sevrage d'alprazolam

Dans un premier temps en accord avec Madame X et son médecin traitant, un protocole de suivi pluriprofessionnel a été mis en place. Le prescripteur a fixé des consultations de suivi mensuel et le pharmacien met en place la délivrance fractionnée et la réalisation de PDA afin de pouvoir réaliser un suivi de l'observance hebdomadaire de Madame X.

Le suivi pendant l'arrêt est primordial pour la réussite du sevrage.

Toutes difficultés ou signes faisant suspecter un syndrome de sevrage (insomnie, céphalées, anxiété importante...) imposent de contacter le médecin. Il sera possible, dans ce cas, de revenir à la posologie précédente durant quelque temps.

Le rappel de l'importance des règles hygiéno-diététique est primordial.

A la fin du sevrage pour limiter le risque de reprise, il faut conseiller à madame V de ramener les boîtes restantes à la pharmacie d'officine. Pendant les 6 premiers mois qui suivent l'arrêt, qui constitue la période la plus à risque de rechute, un suivi régulier avec le médecin est préconisé. La patiente peut également se rapprocher du pharmacien d'officine.

## **II- Promouvoir le bon usage du médicament**

Le bon usage des médicaments représente un enjeu majeur en termes de santé publique.

D'après l'ANSM, « *Le bon usage, c'est l'utilisation pour ou par un patient donné :*

- *Du bon médicament ;*
- *Dans la bonne indication, c'est-à-dire les cas et situations pour lesquels le médicament a été autorisé et prescrit ou conseillé par un professionnel de santé*
- *A la bonne dose ;*
- *Via la bonne voie d'administration (avalé, appliqué sur la peau, injecté, placé sous la langue, etc.) ;*
- *À la bonne fréquence de prise ;*
- *Pour une durée déterminée ;*
- *Et avec un suivi adapté si nécessaire. » (76)*

Le mésusage du médicament expose les patients à des risques d'effets indésirables évitables et peuvent occasionner de nombreuses hospitalisations et de décès.

Les causes de mauvais usage du médicament sont multiples. Elles peuvent être liées :

- A la prescription : multiplication des prescripteurs et/ou prescriptions inappropriées
- Au patient : polyopathologies, difficultés de prises (oublis, erreurs.), facteurs sociaux et environnementaux (isolement, précarité.)
- Aux médicaments ; effets indésirables (dépendance.), interactions médicamenteuses (automédication, polymédication, alimentation...)

Toutes les classes médicamenteuses sont concernées par ce mésusage. Cependant, certains médicaments sont considérés comme plus à risque. Dans le cadre du TAG la classe des BZD et la PGB sont en première ligne. (77)

Le bon usage du médicament est l'affaire de tous les professionnels santé mais le pharmacien d'officine et l'équipe officinale, jouent un rôle déterminant en étant expert du médicament et le dernier maillon de la chaîne thérapeutique.

## 1- Législation

Les médicaments, afin de promouvoir leur bon usage, sont soumis à une législation nationale qui précise lesquels sont soumis à prescription ou non et parmi ceux soumis à prescription, lesquels sont à prescription restreinte ou spéciale.

Parmi les médicaments à instauration sur prescription médicale il existe deux listes : la liste I (cadre rouge) et la liste II (cadre vert) des substances vénéneuses. La différence entre ces deux listes consiste en l'obligation de l'inscription de tous les renouvellements sur la prescription pour les médicaments de la liste I.

La première délivrance d'un médicament de la liste I ou II s'effectue uniquement sur présentation d'une ordonnance datant de moins de trois mois.

### a- Les anxiolytiques

Les anxiolytiques font partie de la liste I des substances vénéneuses. Ils peuvent être prescrits au maximum pour douze semaines par tout médecin avec une délivrance toutes les quatre semaines par le pharmacien.

### b- Les hypnotiques

Ils ne font pas partie de la stratégie thérapeutique de référence du TAG mais ils sont fréquemment prescrits dans les cas de troubles du sommeil qui accompagnent parfois les troubles psychiatriques.

Ces médicaments sont inscrits également sur la liste I. Ils peuvent être prescrits pour une durée de quatre semaines maximums par tout médecin.

Une exception, depuis le 10 avril 2017, le Stilnox® (zolpidem) est désormais classé parmi les assimilés aux stupéfiants.

Aussi appelés « apparentés aux stupéfiants », ces derniers suivent une partie des règles aux stupéfiants mais pas la totalité. Les assimilés aux stupéfiants sont caractérisés par leur diversité mais il y aura des règles communes :

- Prescription sur ordonnance sécurisée qui vise à minimiser les risques de falsification de l'ordonnance par le patient (augmentation des doses, de la posologie, du renouvellement, de durée de traitement).

L'arrêté du 31 mars 1999 définit les caractéristiques de ces ordonnances sécurisées qui doivent être de couleur blanche uniforme, sans azurant optique, filigranées.

En haut à gauche se trouvent les coordonnées du médecin préimprimées en bleu.

En haut à droite la date de rédaction de l'ordonnance en chiffre.

Au milieu doit être écrit le nom et prénom du patient, et en toute lettre, le nombre d'unités thérapeutiques par prise avec le nombre de prises et le dosage s'il s'agit de spécialités et l'ordonnance signée au plus près de la dernière ligne de prescription.

En bas à droite, la présence d'un double carré en micro-lettres est un gage de sécurité supplémentaire. Le nombre de spécialités différentes prescrites sur l'ordonnance doit y être inscrit afin d'éviter l'ajout de médicaments par les patients en prenant en compte toutes spécialités différentes prescrites (les stupéfiants, les assimilés stupéfiants et toutes autres spécialités).

Figure 30 : Modèle de prescription de médicament sur ordonnance sécurisée (78)

- Ils ne sont pas soumis au délai de carence de trois jours : ordonnance valable 3 mois

- Ne suivent pas les règles de stockage dans un coffre sécurisé
- La conservation des ordonnances s'effectue pendant 3 ans

Mais d'autres règles sont variables d'un assimilé stupéfiant à un autre. En effet, le zolpidem a une interdiction de chevauchement sauf mention contraire du prescripteur.

### **c- Prégabaline**

La PGB est le seul antiépileptique assimilé au régime des assimilés stupéfiants depuis le 24 mai 2021. Ses conditions de prescription sont les suivantes :

- Prescription sur une ordonnance sécurisée mais la posologie et le dosage ne doivent pas être écrits en toutes lettres.
- Prescription pour une durée de six mois maximum par tout médecin et délivrance mensuelle par le pharmacien.

Le chevauchement des ordonnances de PGB reste autorisé.

### **d- Délivrance : la conduite à tenir du pharmacien d'officine (78)**

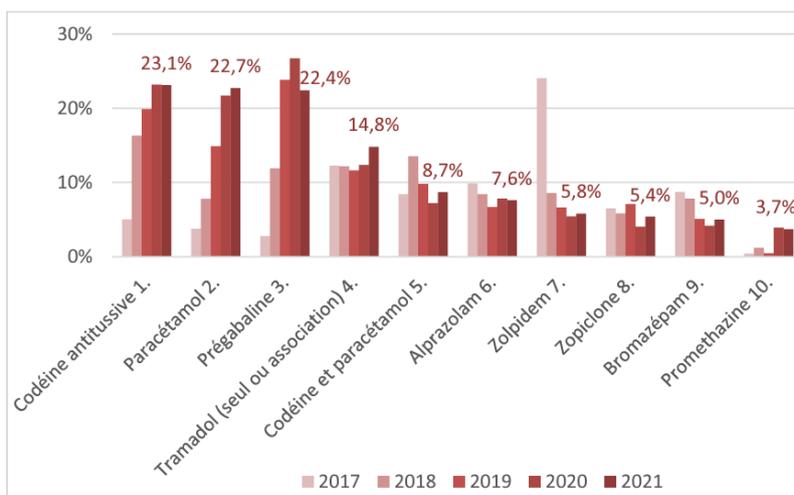
Face à une ordonnance comportant des anxiolytiques et/ou des hypnotiques et/ou de la PGB le pharmacien d'officine se doit d'être vigilant et :

- Vérifier que l'ordonnance date de moins de trois mois pour la première délivrance
- Refuser l'exécution de chaque ordonnance comportant des substances assimilées aux stupéfiants (zolpidem, PGB) non conformes aux obligations réglementaires, sauf si l'urgence et l'intérêt du patient le requièrent.
- Demander au prescripteur de compléter son ordonnance en cas d'omission par le prescripteur de mentions requises (nom du patient, date, nombre de spécialités ...).
- Appeler le médecin prescripteur en cas d'incohérence entre le nombre inscrit dans le carré en bas à droite et les spécialités prescrites dans le cas d'une ordonnance sécurisée avec des assimilés stupéfiants afin de savoir s'il s'agit d'une erreur de sa part ou d'un ajout de la part du patient.
- Respecter la durée maximale de délivrance de six mois pour la PGB, 12 semaines pour les anxiolytiques et quatre semaines pour les hypnotiques. Le pharmacien peut s'aider des mentions figurant sur le conditionnement afin de convaincre le patient.
- Vérifier dans l'historique et le dossier pharmaceutique (DP) qu'il n'y a pas ou s'il y en a la fréquence de chevauchement des traitements. Si le patient revient avec son ordonnance pour le même traitement au bout d'une semaine il faut se poser des questions : fait-il des stocks ? respecte-t-il la posologie prescrite ?
- Détecter le nomadisme médico-pharmaceutique. C'est-à-dire : Si le patient change souvent de médecin et de pharmacie. S'il n'a pas de DP ce patient

échappe à tout contrôle pharmaceutique. Il est conseillé de mettre un mot dans « la fiche client » du patient sur l'ordinateur de la pharmacie pour pouvoir discuter avec le patient (s'il revient pour la même chose plus tardivement). Cette pratique traduit souvent une pharmacodépendance chez ces patients.

- Refuser toute demande de délivrance par la procédure exceptionnelle d'une boîte supplémentaire qui n'est pas autorisée pour les médicaments de durée de prescription limitée. Il est nécessaire dans ce cas de renvoyer le patient vers son médecin traitant afin de refaire le point sur son traitement.
- Être vigilant aux ordonnances suspectes et falsifiées. Les critères d'identification listés par les CEIP pour qu'une ordonnance soit considérée comme Ordonnances Suspectes Indicateurs d'Abus Possible (OSIAP) sont les suivants :
  - ⇒ « *Portant sur l'ordonnance dans son ensemble :*
    - *Vol*
    - *Falsification (fabriquée sur ordinateur, photocopiée, scannée)*
    - *Rédaction non conforme à la législation*
    - *Calligraphie du prescripteur suspecte*
    - *Incohérence de la prescription*
    - *Ordonnance de complaisance.*
  - ⇒ *Portant sur le médicament :*
    - *Rajout du médicament*
    - *Faute d'orthographe*
    - *Posologie anormale*
    - *Modification de la posologie, du nombre de boîtes, de la durée de traitement*
    - *Chevauchement.*
  - ⇒ *Portant sur le contexte de la demande (par exemple, refus de présentation de la carte vitale). » (79)*

La prégabaline, l'alprazolam, le zolpidem, le zopiclone et le bromazépam font partie du top 10 des médicaments les plus cités dans le résultat de l'enquête OSIAP de 2021.



Les spécialités contenant du tramadol (seul et en association au paracétamol) ont été regroupées

Figure 31 : Histogramme représentant les dix médicaments les plus cités dans l'enquête OSIAP 2021 et leur taux de citation (%) (79)

## 2- Prévention du risque iatrogénique

### a- Connaissance des interactions médicamenteuses (80–82)

#### i. Contre-indications

Sur le plan pharmacologique il existe une contre-indication commune aux antidépresseurs qui est l'association à un IMAO irréversible, l'iproniazide (MARSILID®). Cette association entre médicaments à tropisme sérotoninergique peut causer un syndrome sérotoninergique fatal par stimulation excessive des récepteurs post-synaptiques de la sérotonine.

Les antidépresseurs ont également leurs contre-indications spécifiques à chacun :

- La paroxétine est contre-indiquée avec le pimozide (ORAP®) et la tétrabénazine (XENAZINE®), l'association provoque un risque de surdosage et de torsades de pointes chez le patient.
- L'escitalopram est contre-indiqué avec tous les médicaments torsadogènes (*voir Annexe 1*).
- La Duloxétine est contre-indiquée avec la tétrabénazine (XENAZINE®), l'association des deux entraîne une augmentation de la concentration en tétrabénazine. Elle est également contre-indiquée avec la fluvoxamine (FLOXYFRAL®) avec un risque augmentation des effets indésirables de la duloxétine.

Quant aux antipsychotiques pouvant être utilisés dans la prise en charge du TAG (la quétiapine, la risperidone et l'olanzapine), ils sont tous les trois contre-indiqués avec les agonistes dopaminergiques hors parkinson (cabergoline, quinagolide). En effet, un antagonisme d'action entre les deux molécules se mettrait en place entraînant une inefficacité des traitements.

La quétiapine spécifiquement est également contre-indiquée avec tous les inhibiteurs puissants du CYP3A4. En cas d'association il y a un risque d'une augmentation importante des concentrations plasmatiques en quétiapine et donc de surdosage (*voir Annexe 2*).

Dans la classe des anxiolytiques non-benzodiazépine il faut être vigilant à l'hydroxyzine qui est contre-indiquée avec tous les médicaments torsadogènes.

La conduite à tenir à l'officine face à la découverte d'une de ces contre-indications chez un patient est que le pharmacien ne peut pas délivrer les traitements mis en cause et doit contacter le prescripteur afin de discuter avec ce dernier et proposer une solution.

## ii. Associations déconseillées

Il existe d'autres interactions médicamenteuses pour les traitements utilisés dans le TAG à un niveau de contrainte moins élevé qui sont nécessaires d'être connues par le pharmacien d'officine.

D'autres médicaments sont également impliqués dans le risque de SS et sont déconseillés en association avec les antidépresseurs :

- IMAO réversible (Moclamine®)
- Lithium (Téralithe®)
- Tramadol (Contramal®, Topalgic®, Zamudol®, Ixprim®, Zaldiar®)
- Triptans (Almogran®, Naramig®, Relpax®, Tigreat®, Zomig®, Zomigoro®)

A l'officine l'ordonnance peut être délivrée, le médecin étant le seul à pouvoir juger du bien-fondé de cette association. Notre rôle de pharmacien sera d'être vigilant, notamment face à une fièvre inexplicée au cours du traitement qui nécessitera d'orienter immédiatement le patient vers son médecin traitant.

D'autres associations déconseillées à connaître avec les antidépresseurs sont les suivantes :

- La paroxétine et le tamoxifène, le tamoxifène est une prodrogue métabolisée par le CYP2D6. La paroxétine étant un inhibiteur puissant de ce cytochrome elle va s'opposer à la formation du métabolite actif entraînant une perte de l'efficacité anticancéreuse de la molécule.

Face à cette interaction, le pharmacien ne délivre pas l'antidépresseur et contacte le médecin afin qu'il prescrive un autre antidépresseur qui ne soit pas métabolisé par le CYP2D6.

- Les ISRS et les AINS, les antiagrégants plaquettaires ou les anticoagulants (AVL, AOD) augmentent le risque hémorragique.

Lors de la co-prescription de ces médicaments, l'ordonnance peut être délivrée. Une prise de contact avec le prescripteur peut être réalisée, avec l'accord du patient, pour discuter d'une surveillance clinique plus rapprochée avec une adaptation éventuelle de la posologie de l'AOD pendant l'association ou d'un contrôle plus fréquent de l'INR si c'est un AVK qui est impliqué.

Les médicaments peuvent être délivrés mais une surveillance clinique, électrolytiques et électrocardiographique sera nécessaire par la suite.

- Une attention particulière doit être apportée sur l'utilisation des antidépresseurs tricycliques et les ISRS en association avec la méthadone car cela entraîne un risque d'allongement QT.

Les médicaments peuvent être délivrés (sauf l'escitalopram qui est contre-indiqué) mais une surveillance clinique électrolytiques et électrocardiographique régulière sera nécessaire par la suite.

- Les antidépresseurs tricycliques sont déconseillés avec d'autres médicaments atropiniques. Leurs effets indésirables peuvent s'additionner et entraîner une rétention urinaire, une poussée aigue de glaucome, de la constipation, une sécheresse de la bouche.

Les traitements peuvent être délivrés. Dans le cas où le patient souffre de glaucome à angle fermé et / ou d'hypertrophie bénigne de la prostate, l'antidépresseur tricyclique ne pourra pas être délivré car c'est contre-indiqué et le pharmacien devra contacter le prescripteur afin de changer d'antidépresseur.

On retrouve cette même interaction avec l'hydroxyzine qui est également un médicament atropinique, il faut donc avoir la même vigilance face à une prescription comportant cette molécule. Elle doit également être utilisée avec précaution chez les patients également traités par des médicaments pouvant induire de la bradycardie ou une hypokaliémie ainsi que par des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 (risque d'augmentation des concentrations plasmatiques d'hydroxyzine).

Pour la quétiapine, l'olanzapine et la rispéridone les autres interactions médicamenteuses sont surtout pharmacodynamiques et concernent des médicaments agissant sur les mêmes voies de neurotransmission. Il existe surtout un risque d'interaction avec les agonistes dopaminergiques directs ou indirects. En effet, leur utilisation conjointe risque de majorer la fréquence et l'intensité de l'hypotension orthostatique. Dans ce cas il faut prévenir le patient du risque d'hypotension orthostatique.

Compte-tenu des propriétés sédatives des traitements anxiolytiques tels que les BZD leur utilisation en association avec des dépresseurs du SNC est déconseillée. En cas d'association le patient doit être prévenu et alerté de l'altération de la vigilance et donc de la dangerosité de la conduite automobile et l'utilisation de machines.

La buspirone étant métabolisée par le CYP3A4, l'usage concomitant de substances inhibant ce cytochrome augmente sa concentration et donc l'augmentation de ses effets indésirables. A l'inverse l'usage d'inducteur du CYP3A4 peut conduire à des concentrations réduites et donc son inefficacité.

### **b- Vigilance dans l'automédication**

D'après l'ANSM, l'automédication correspond à l'utilisation par un patient d'un médicament sans avoir préalablement échangé avec un professionnel de santé, qu'il s'agisse de médicaments présents dans l'armoire à pharmacie familiale, ou de médicaments conseillés par un proche. (83)

Le pharmacien d'officine possède donc un rôle de conseiller et d'éducateur de santé lorsqu'il est amené à dispenser des médicaments sans ordonnance. De plus, le suivi des patients par le pharmacien permet de diminuer les risques d'une automédication déraisonnée.

Le dialogue avec les patients permet de détecter les éventuelles interactions avec les traitements en cours du patient et le pharmacien pourra donc agir en sensibilisant aux risques et en conseillant le patient.

#### i. Médicaments en vente libre

De nombreux médicaments en vente libre possèdent des propriétés anticholinergiques tels que les produits anti-rhume (Fervex®, Actifed®, Humex® rhume..), les antitussifs (l'oxomémazine, Toplexil®) les hypnotiques (la doxylamine, Donormyl®), les antiémétiques (la métopimazine, Vogalib®), leur prise simultanée avec l'hydroxyzine majore le risque d'effets atropiniques (tachycardie, sécheresse buccale, constipation, trouble de la vue, rétention urinaire, confusion, hallucinations).

Il faudra également être vigilant aux médicaments contenant de l'alcool pour les patients traités par des anxiolytiques benzodiazépines ou non benzodiazépines, ils entraînent une augmentation de l'effet sédatif. Par exemple, les spécialités de phytothérapie telle que les teintures mères, les sirops contre la toux (Terpine Gonnon..) sont des médicaments à utiliser avec précaution dans cette population de patients.

#### ii. Phytothérapie

Les patients souffrant de TAG sont une population pouvant souhaiter se diriger vers des traitements plus « naturels » ou compléter leur traitement prescrit afin d'augmenter l'efficacité. La vigilance est donc nécessaire lors d'une demande de phytothérapie en raison des interactions avec les traitements possibles.

Une des plantes les plus connues est le millepertuis (*Hypericum Perforatum*). Cette plante est utilisée en phytothérapie surtout pour ses propriétés antidépressives mais aussi dans le cas d'anxiété et de troubles du sommeil.

Cependant, le millepertuis est un inducteur enzymatique puissant à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses.

Ainsi, une personne étant traitée par ISRS, IRSNa et/ ou de la buspirone et prenant elle-même du millepertuis pour augmenter l'action s'exposerait à un risque de syndrome sérotoninergique.

L'induction est progressive et disparaît également progressivement à l'arrêt de l'inducteur. En cas d'association fortuite, il ne faudra pas interrompre brutalement la prise de millepertuis qui pourrait conduire à un surdosage du médicament associé.

Il faut donc déconseiller aux personnes traitées par antidépresseur l'utilisation de millepertuis.

Une autre plante à l'origine d'interactions médicamenteuses dans cette population de patient est le Griffonia (*Griffonia simplicifolia*). Elle est utilisée pour les état anxieux, le

stress, les troubles de l'humeur entre autres. Du fait de sa forte concentration en 5-HTP il ne faut pas l'associer aux ISRS car cela peut entraîner un risque de syndrome sérotoninergique. (84)

### iii. Micronutriments

Le tryptophane est un acide aminé essentiel précurseur de la sérotonine. Une supplémentation peut donc jouer un rôle dans l'amélioration de l'anxiété. Cependant, il est fortement déconseillé de se supplémenter en tryptophane lors de la prise d'antidépresseurs notamment d'ISRS car cela peut entraîner un risque de syndrome sérotoninergique. C'est également déconseillé avec la prise de BZD car cela augmente la somnolence. (84)

### iv. Alimentation

Certains composés présents dans le fruit et le jus de pamplemousse (bergamottine et 6,7-dihydroxybergamottine) sont des inhibiteurs du CYP3A4. Ils vont donc augmenter l'absorption intestinale des médicaments substrats du CYP3A4 et majorer leurs effets indésirables dose-dépendants. Les conséquences cliniques vont dépendre aussi de :

- La variabilité individuelle du patient
- La nature et la quantité de jus de pamplemousse consommé
- La simultanéité des prises

Le seul médicament à prendre en compte est la Buspirone. Il faut conseiller au patient d'éviter de prendre du jus de pamplemousse dans les 2 heures précédant la prise du médicament et limiter sa consommation à moins d'un quart de litre par jour.

## **3- Addictovigilance**

Les patients souffrant de TAG ont une fragilité psychique liée à leur pathologie qui les rend plus vulnérable aux pratiques addictives et donc à l'abus et la dépendance médicamenteuse. (85)

L'abus est défini d'après l'article R.5121-152 du code de la santé publique (CSP) par un « *usage excessif, intentionnel, persistant ou sporadique, de médicaments ou de produits mentionnés à l'article 5121-150 du CSP* » qui entraîne l'addiction définie par l'OMS comme « *un état de dépendance périodique ou chronique à des substances ou à des comportements.* »

Le pharmacien d'officine est dans l'obligation de lutter contre l'abus médicamenteux en faveur du bon usage du médicament.

Lors de la présentation de prescriptions comportant des classes pharmacologiques à risque, le pharmacien doit prendre plusieurs mesures face à d'éventuelles dérives :

- Repérer les OSIAP
- Proposer la création d'un DP, avec l'accord du patient afin d'optimiser l'analyse lors des délivrances
- L'absence de présentation de la carte vitale par le patient lors de la délivrance doit alerter le pharmacien
- Le nomadisme médico-pharmaceutique doit faire l'objet d'une vigilance accrue et doit faire l'objet d'un renforcement du lien entre les médecins prescripteurs et le pharmacien dispensateur
- De nombreuses spécialités, dont la dispensation ne nécessite pas de prescription médicale, peuvent faire l'objet de mésusage ou d'abus (antihistaminiques, décongestionnants...). Face à des demandes répétées de patients concernant ce type de médicaments le pharmacien joue un rôle essentiel de prévention et se doit de refuser « *lorsque l'intérêt de la santé du patient lui paraît l'exiger* » article R.4235-61 du CSP. (86,87)

En cas de détection d'abus ou d'usage détourné le pharmacien explique le motif de refus de dispensation, informe le prescripteur et se doit d'orienter le patient vers une structure de prise en charge (établissement spécialisé comme le CSAPA, un centre hospitalier ou des associations...).

Dans un second temps il a l'obligation de déclarer tous cas de pharmacodépendance grave au centre d'évaluation et d'information sur la pharmacodépendance et d'addictovigilance sur le territoire duquel ce cas a été constaté (Article R. 5132- 102 du CSP).

En effet, en France, un réseau d'addictovigilance a été mis en place depuis les années 1990 avec pour objectif une surveillance des cas d'abus et de dépendance liées à la prise de toute substance ayant un effet psychoactif qu'elle soit médicamenteuse ou non à l'exclusion de l'alcool éthylique ou le tabac.

Ce dispositif participe à la politique de lutte contre la drogue et la toxicomanie en coordination avec la Mission Interministérielle de Lutte contre les Drogues et les Conduites Addictives (MILDECA). Il repose sur le réseau des Centres d'Evaluation et d'Information sur la Pharmacodépendance et d'addictovigilance (CEIP). (86,88)

### III- Rôle dans la prise en charge

#### 1- Rôle d'écoute (89,90)

Le pharmacien d'officine est un des interlocuteurs privilégiés par les patients pour répondre à leurs questionnements sur leurs pathologies et leurs traitements du fait de son accessibilité, sa disponibilité et de la fréquence des contacts avec les patients. (91) Face aux patients, le pharmacien se doit d'être à l'écoute et il est essentiel également de faire preuve d'empathie devant un patient souffrant d'un TAG.

L'empathie est, selon les définitions du dictionnaire, « *la capacité de s'identifier à autrui, d'éprouver ce qu'il éprouve* » (92). L'empathie consiste à mettre ses propres opinions de côté, et d'offrir un temps à l'autre pour comprendre sa situation.

Pour appliquer cela, l'écoute est la première marque d'empathie et le pharmacien doit connaître les quelques règles à respecter :

- Privilégier les questions ouvertes
- Prendre le temps d'écouter le patient et ne pas lui couper la parole.
- Attendre la réponse. Accorder un vrai silence de trois secondes minimum et éviter de regarder la montre ou l'écran de l'ordinateur.
- Pratiquer la réelle écoute, c'est-à-dire prendre en compte la communication verbale et non-verbale du patient.
- Reformuler ses réponses pour lui montrer notre intérêt et être certain d'avoir bien compris ce que le patient voulait nous dire.
- Tenir des informations claires, fiables et honnêtes.
- S'assurer que le patient a bien compris le traitement proposé ou les conseils associés.
- Créer un rapport de confiance avec le patient.
- Le patient doit parler plus que le pharmacien (93,94)

#### 2- Conseils hygiéno-diététiques (95,96)

Les règles hygiéno-diététiques constituent la base de la prise en charge du patient atteint de TAG. Elles sont même d'après la HAS la première action à mettre en place avant la TCC et les traitements médicamenteux. (38)

Le pharmacien d'officine doit rappeler et/ou transmettre aux patients ces mesures devant être mises en place :

- Améliorer son alimentation :

Commencer par adopter une alimentation équilibrée si ce n'est pas déjà le cas, en privilégiant les fruits et les légumes frais, les poissons et les huiles végétales.

Eviter les aliments qui peuvent augmenter l'anxiété comme la caféine, la théine présentes dans les thés, cafés et boissons énergisantes.

Dans un second temps il faut ajouter à l'alimentation des aliments riches en acides aminés essentiels notamment la phénylalanine et le tryptophane nécessaires à la fabrication des neurotransmetteurs telles que la sérotonine et la NA. Ils sont présents dans les aliments riches en protéines : la viande, les œufs, les légumineuses et également les produits laitiers, les noix, la banane, le chocolat, la noix de coco. Les glucides lents et les fruits secs riches en magnésium favorisent son assimilation.

- Gestion du sommeil :

Dans le but d'installer un rythme de sommeil stable, des horaires doivent être mis en place avec une durée de sommeil adéquate.

Les siestes durant la journée doivent être limitées à 20 minutes maximum.

L'alimentation joue encore un rôle dans ce domaine, en effet, il faut éviter les aliments excitants comme le café, le thé, les sodas, les épices, ainsi que les aliments gras en soirée.

La lumière bleue liée à l'exposition aux écrans avant de dormir peut perturber le sommeil. Il faut donc éviter le plus possible la télévision, le smartphone et privilégier la lecture par exemple dans les deux heures précédant l'heure du coucher.

- Pratiquer une activité physique régulière :

Voici les conseils pratiques pour diminuer l'anxiété avec l'activité physique, d'après l'expertise collective de l'Inserm (Activité physique : contexte et effets sur la santé) (97):

- Travail de type aérobie (marche) ou de renforcement musculaire, 3 à 5 fois par semaine à une intensité modérée par séquences de 30 minutes
- Pendant au moins 12 semaines consécutives
- En groupe ou individuellement avec un coach

Les effets sont notés dès 8 semaines de pratique régulière.

Les activités de groupe sont une bonne solution pour ces patients afin de favoriser les interactions sociales et réduire l'isolement.

- Maintenir des relations sociales :

Les patients doivent être encouragés à entretenir des activités collectives et à ne pas s'isoler. Ils ne doivent pas négliger le soutien de leur entourage qui peut être d'une grande aide dans leur prise en charge.

En période de crise, il ne faut pas hésiter à consulter des professionnels ou à rejoindre des groupes de parole.

- Réduire la consommation de substances toxiques :

Il est important de rappeler au patient d'éviter toutes les substances addictogènes et toxiques comme le tabac, le cannabis, l'alcool et les excitants qui peuvent avoir des impacts négatifs sur l'humeur et la motivation. Dans le cas d'addictions il faut orienter le patient vers une prise en charge spécialisée.

### **3- Orienter vers une prise en charge psychothérapeutique**

#### **a- Origines de la TCC**

Au XIX<sup>ème</sup> siècle, les bases de la psychothérapie ont été fondées notamment par Pierre Janet, une figure de la psychologie française. En 1960, le courant comportemental de la psychothérapie se développe avec le psychologue Burrhus Frédéric Skinner qui introduit le terme « *Behavior therapy* » c'est-à-dire les lois de l'apprentissage et les met en évidence de façon expérimentale.

Parallèlement au courant comportemental s'est développé, à la même époque, le courant de la thérapie cognitive dont le principal promoteur était le psychologue new-yorkais Albert Ellis, suivi du psychiatre Aaron Beck (université de Pennsylvanie) et du psychologue Albert Bandura (université de Stanford).

Dans les années 1970 les deux courants ont fusionné donnant l'expression TCC. La thérapie cognitivo-comportementale (TCC) est aujourd'hui la seule psychothérapie validée scientifiquement. (98)

#### **b- Place de la TCC dans la prise en charge du TAG**

D'après la stratégie thérapeutique recommandée pour le TAG, les TCC sont à privilégier en 1<sup>ère</sup> intention avec la mise en place des règles hygiéno-diététiques. La HAS a déclaré l'efficacité de la TCC égale à celles des traitements médicamenteux avec un effet thérapeutique significatif qui se maintient à 6 mois et jusqu'à deux ans de suivi. La TCC peut être par la suite poursuivie ou mise en place en complément d'un traitement médicamenteux. (99)

Elles restent cependant peu accessibles aux patients à cause du nombre insuffisant de praticiens qualifiés et de l'accès limité aux consultations psychiatriques.

#### **c- Principe de la TCC**

Le principe fondamental de la TCC se base sur le fait que les pensées, appelées également cognitions, influencent directement les émotions et les comportements. Ainsi, après avoir identifié les facteurs causant la souffrance du patient, le thérapeute aide à repérer les biais de pensées, les croyances et les comportements problématiques afin de les modifier progressivement dans le but de changer les réactions émotionnelles et comportementales qui en découlent.

La TCC est une thérapie structurée, ciblée, active et limitée dans le temps. En effet, elle implique une collaboration entre le patient et le thérapeute et dès le début, la mise en place d'objectifs précis et atteignables.

La TCC est réalisée en séances individuelles à raison d'au moins une séance par semaine pendant 3 à 6 mois.

Elle peut être exercée par des psychiatres, des psychologues ou des médecins généralistes ayant reçu une formation leur permettant de la pratiquer.

Le thérapeute qui la réalise est formé à utiliser différentes techniques qu'il choisira en fonction du patient. Voici différents outils de TCC utilisables :

- le contrôle respiratoire ou cohérence cardiaque : c'est la technique la plus simple et la plus accessible pour les patients. Elle consiste à apprendre à contrôler la respiration et permet une stimulation parasympathique bénéfique sur l'anxiété
- la thérapie cognitive, qui apprend au patient à cesser de ruminer des idées négatives.
- l'entraînement à la relaxation, par des exercices simples de relâchements musculaires.
- la méditation de pleine conscience qui consiste à diriger son attention sur sa respiration, sur le corps et les sensations, dans une attitude d'observation et de non-agir.
- les techniques expérientielles (mises en situation, jeux de rôle, exercices pratiques...). (100,101)

#### **d- Rôle du pharmacien d'officine**

Le pharmacien d'officine doit connaître les principes généraux de la TCC afin de pouvoir l'expliquer aux patients et les diriger vers cette prise en charge psychothérapeutique.

Il faut également diffuser l'information de la mise en place du dispositif « Mon soutien psy » depuis 2022 qui permet, sur prescription médicale, la prise en charge par l'assurance maladie de huit séances annuelles avec un psychologue engagé dans ce dispositif. La recherche d'un psychologue conventionné peut se faire sur le site Ameli <https://monsoutienpsy.ameli.fr/recherche-psychologue>. Ce dispositif est une avancée qui permet de lever le frein financier à la TCC de certaines personnes et ainsi faciliter l'accès aux soins psychologiques. (102)

En dehors des psychologues conventionnés afin de trouver son thérapeute bénéficiant du label TP (thérapeute praticien) le pharmacien peut conseiller aux patients de se rendre sur le site de l'AFTCC : [www.AFTCC.org](http://www.AFTCC.org) (100)

## **IV- Amélioration de la prise en charge du patient souffrant de TAG : approches nécessaires à l'élaboration d'un programme d'éducation thérapeutique du patient**

### **1- Définitions**

Le TAG étant une pathologie chronique, un accompagnement par un programme d'éducation thérapeutique est un outil à développer et à intégrer dans la prise en charge de ces patients.

D'après l'OMS l'éducation thérapeutique «  *vise à aider les patients à acquérir et à conserver les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique.* » (103)

C'est une activité réglementée et intégrée dans la loi HPST (Hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires) de 2009. La mise en place d'un programme doit répondre à une procédure spécifique. Les porteurs du programme doivent déclarer ce dernier à l'ARS puis le programme doit être validé par l'HAS. Les intervenants doivent être formés à l'éducation thérapeutique du patient (ETP) (40 heures au minimum). Un cahier des charges et la composition du dossier de déclaration sont précisés dans un arrêté du 30 décembre 2020. (104)

L'ETP permet l'implication de l'ensemble des professionnels de santé dans le parcours du patient, mettant au centre interprofessionnalité et exercice coordonné.

Le déroulement des séances d'ETP se réalise dans :

- Un établissement de santé (public ou privé)
- Une association
- Une MSP
- Un réseau de santé

### **2- Objectifs**

Les objectifs de l'éducation thérapeutique consistent à réduire les rechutes et les complications du TAG ainsi que d'améliorer la qualité de vie et soutenir le patient pour devenir capable de comprendre sa maladie, d'être responsable et d'agir sur sa santé. Elle doit être adaptée à chaque personne et intégrée dans le parcours de soins.

Les buts visés incluent :

- Comprendre la pathologie, les différents symptômes, les comorbidités associées
- Prévenir les complications évitables
- Comprendre les traitements afin de favoriser l'observance et une efficacité thérapeutique
- Identifier et mobiliser ses ressources personnelles

- Mettre en place des changements de mode de vie
- Permettre aux patients atteints de TAG de gérer leurs émotions
- Apprendre à se valoriser et à agir sur les pensées négatives
- Impliquer l'entourage dans la prise en charge

### 3- Elaboration d'un programme d'ETP

L'élaboration d'un programme d'ETP doit être structuré et adapté au type de pathologie. Un guide de la HAS est disponible afin d'aider les équipes à développer un programme. (105)

Pour la réalisation d'un programme d'ETP destiné aux patients souffrant de TAG voici une approche possible en respectant la démarche éducative en 4 étapes :

#### Étape 1 : le bilan éducatif ou diagnostic éducatif

Le diagnostic éducatif doit être la première étape dans toutes démarches d'ETP. Il se réalise en une séance individuelle par deux professionnels de l'équipe dans le but de connaître le patient, ses besoins et ses attentes. La famille peut être impliquée si le patient le souhaite ou si c'est estimé nécessaire. (106)

<b>Le diagnostic éducatif : les dimensions à explorer chez le patient</b>	
<b>Qui il est</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contexte socio-professionnel</li> <li>- Son mode de vie</li> <li>- Son entourage proche et la famille</li> </ul>
<b>Ce qu'il a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Récolter les informations médicales sur la clinique du TAG et le DP.</li> <li>- Détecter les facteurs de risques : comorbidité, addictions (alcool, substances illicites...), isolement...</li> <li>- Développer le contact ville-hôpital pour échanger les informations</li> </ul>
<b>Ce qu'il fait</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Changement dans les habitudes, le mode de vie depuis le diagnostic ?</li> <li>- Suivi d'une psychothérapie ?</li> <li>- Application des règles hygiéno-diététiques ?</li> <li>- Arrive-t-il à gérer son traitement</li> <li>- Difficultés avec le traitement ?</li> </ul>
<b>Ce qu'il sait</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Connaissance sur la maladie</li> <li>- Compréhension de la prise en charge</li> <li>- Connaissance sur les traitements</li> </ul>
<b>Ce qu'il croit</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifier les obstacles à l'apprentissage : Croyance par rapport à la maladie, aux traitements, mauvaises informations sur internet...</li> </ul>
<b>Son projet</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Identifier les facteurs de motivations : projets à court ou long terme</li> </ul>

Tableau 7 : Guide interrogatoire pour le diagnostic éducatif (adapté de d'Ivernois J-F. et Gagnayre R). (106)

## **Étape 2 : le programme personnalisé**

A partir du diagnostic éducatif sont définis les objectifs, les compétences réalisables et nécessaires au patient avec l'accord du patient, signé.

Ce programme personnalisé doit être évolutif c'est-à-dire réévalué et adapté aux besoins et aux événements de la vie du patient.

Exemples de compétences à acquérir :

- Comprendre l'utilité des traitements
- Mettre en place des changements de mode de vie
- Connaître les offres de soins hors traitements médicamenteux
- Apprendre à communiquer avec ses proches
- Repérer les acteurs de soins à contacter en cas de détresse psychologique

## **Étape 3 : les séances**

Par exemple : 6 séances peuvent être planifiées en alternant celles de groupe et celles individuelles d'environ 1h étalées sur 3 mois.

Différentes techniques pédagogiques peuvent être utilisées au cours des séances. Cela peut être organisé sous formes d'ateliers, de jeux de rôle ou des témoignages documentaires. Il faut idéalement s'appuyer sur des outils visuels tels que des bandes vidéo, des fiches, des images...

Ces séances vont permettre au patient d'acquérir les compétences visées. Il faut être très pédagogique pour faire passer le message et pour que le patient mette en place ce qu'on lui a dit.

Exemple de séances à mettre en place dans l'ETP pour le patient TAG :

- Un atelier « Mes traitements et moi » collectif animé par un pharmacien et un psychiatre.

Les objectifs de l'atelier seraient les suivants : Connaître les médicaments en général, échanger sur la représentation du patient de ses médicaments, apprendre comment repérer puis remédier aux effets indésirables et savoir adapter son traitement anxiolytique à sa situation.

L'atelier peut se dérouler sous forme de groupe de parole afin que les patients posent leurs questions, partagent leurs expériences et préoccupations concernant leur traitement.

A savoir qu'un programme d'ETP complet « Atelier du médicament » a été validé par l'ARS et est mis en place dans plusieurs établissements de santé mentale en France pour tout patient souffrant de troubles psychiatriques. (58,107)

- Un atelier « Agir sur mon mode de vie » collectif animé par un diététicien et un pharmacien.

Les objectifs de la séance seraient de comprendre l'impact de l'hygiène de vie sur les symptômes du TAG et d'encourager les patients à adopter ces habitudes afin d'améliorer leur qualité de vie.

L'atelier peut se dérouler sous forme de jeux de cartes « Questions/réponses » pour l'apprentissage et d'une discussion autour de défis simples à mettre en place dans la vie de tous les jours.

#### **Étape 4 : l'évaluation**

A la fin du programme il est nécessaire dans un premier temps de réaliser une évaluation, en séance individuelle, pour vérifier les compétences acquises, les objectifs atteints : compréhension, application, formation.

Et dans un second temps d'évaluer la satisfaction du patient sur le programme d'ETP.

Cela peut se réaliser sous forme de grille d'évaluation et de questionnaire, mini quiz (oui/non, vrai/faux) simple à mettre en place.

### **4- La place de l'entretien pharmaceutique dans l'éducation thérapeutique**

La mise en place d'un programme d'ETP peut être un processus long et difficile à mettre en place car cela nécessite une équipe multidisciplinaire, la mise en place d'une collaboration entre professionnels et une infrastructure. De plus, aujourd'hui peu de structures de soins proposent des programmes d'ETP pour les patients souffrant de TAG.

Ainsi, étant plus facile à organiser, l'entretien pharmaceutique (EP) peut également trouver sa place dans la prise en charge du patient.

En effet, les EP nés de la convention nationale du 4 avril 2012 sont définis comme : « *l'un des principaux moyens permettant aux pharmaciens d'assurer la prise en charge personnalisée et optimale du patient* » et « *un échange entre un patient et un pharmacien permettant de recueillir des informations et de renforcer les messages de conseil, de prévention et d'éducation* » selon la SFPC. (108,109)

Il s'agit donc d'un rendez-vous que le pharmacien d'officine propose à son patient lors de son passage à l'officine afin de l'accompagner et de favoriser son observance tout au long du traitement.

Cependant, pour l'instant, la convention pharmaceutique ne prévoit que cinq types d'entretiens rémunérés : les patients sous anticoagulants oraux, les patients asthmatiques sous corticoïdes inhalés, les patients sous anticancéreux oraux, l'entretien court de la femme enceinte et les bilans partagés de médication (BPM). (110)

Aucun entretien pharmaceutique destiné aux pathologies psychiatriques ne bénéficie d'une prise en charge et d'une reconnaissance officielle pour l'instant. Pourtant il serait

intéressant d'élargir ces entretiens à d'autres pathologies et notamment psychiatriques où les patients peuvent avoir encore plus de problèmes d'inobservances liés aux représentations de ces pathologies et des traitements associés.

Bien que peu rémunérés, voire non rémunérés pour les entretiens non officialisés, la pénurie de médecins accentue l'évidence que ces nouvelles missions proposées au pharmacien apparaissent donc comme faisant partie de l'avenir de la profession.

## Conclusion

Comme le dit Docteur Martine Lefebvre, présidente de la Fédération régionale de recherche en psychiatrie et santé mentale des Hauts-de-France (F2RSM Psy) : « *La santé mentale fait partie intégrante de la santé : il n'y a pas de bonne santé sans bonne santé mentale* ».

La pandémie à la COVID-19 a fortement impacté l'état de santé mentale qui est aujourd'hui devenue un véritable enjeu de santé publique et une des priorités de l'OMS.

En effet, ces dernières années, la prévalence du TAG n'a cessé d'augmenter en France et dans le monde avec des populations plus touchées que d'autres notamment les femmes, les personnes isolées ou celles à faibles revenus.

Le pharmacien est un professionnel de santé facilement accessible et l'interlocuteur privilégié des patients anxieux. Il est donc très important d'accroître nos connaissances sur la pathologie et les traitements. Par leur efficacité thérapeutique et leur bonne tolérance, les ISRS et les IRSNa sont les traitements de première intention dans la prise en charge du TAG. Les anxiolytiques notamment les BZD ont aussi une place importante dans les traitements de crise pour le soulagement rapide des symptômes somatiques. Le pharmacien doit délivrer les conseils et informations nécessaire au bon usage des médicaments et être vigilant au risque de pharmacodépendance lié aux BZD.

Afin de réaliser au mieux son rôle d'acteur de santé publique et de se positionner à sa juste place de professionnel de santé, le pharmacien doit s'appuyer sur les nouvelles missions tels que les ETP et les EP.

Ce sont des missions qui demandent, au début, beaucoup de travail pour les mettre en œuvre mais cela peut être un véritable atout dans l'accompagnement, l'observance thérapeutique et donc la qualité de vie des patients.

## Annexe 1 : Principaux médicaments torsadogènes (81)

<b>Antiarythmiques</b>		
Classe Ia	Hydroquinidine	Serecor®
	Disopyramide	Rythmodan® Isorythm®
Classe III	Amiodarone	Cordarone®
	Sotalol	Sotalex®
<b>Antidépresseurs</b>		
ISRS	Citalopram	Seropram®
	Escitalopram	Seroplex®
<b>Neuroleptiques</b>		
Phénothiazines	Chlorpormazine	Largactil®
	Cyamemazine	Tercian®
	Lévomépromazine	Nozinan®
	Pipotiazine	Piportil®
Benzamides	Amisulpride	Solian®
	Sulpiride	Dogmati®
	Tiapride	Tiapridal®
Butyrophénones	Halopéridol	Haldol®
	Pipampéron	Dipiperon®
	Dropéridol	Droleptan inj®
Thioxanthènes	Flupentixol	Fluanxol®
	Zuclopenthixol	Clopixol®
Autres NL	Pimozide	Orap®
<b>Antihistaminiques</b>		
Anti-H1	Hydroxyzine	Atarax®
	Mequitazine	Primalan®
<b>Antiémétiques</b>		
Antagoniste de la dopamine	Dompéridone	Motilium®
<b>Antibactériens</b>		
Fluoroquinolones	Moxifloxacine	Izilox®
Macrolides	Erythromycine inj	
	Spiramycine	Rovamycine®
Sulfamides antibactériens	Cotrimazole	Bactrim®
<b>Autres spécialités</b>		
Antipaludiques	Chloroquine	Nivaquine®
	Luméfantrine	Riamet®
	Pipéraquline	Eurartesim®
	Quinidide	Quinimax®
Antirhumastismal	Hydroxychloroquine	Plaquénil®
Médicaments de substitution aux opiacés	Méthadone	
Laxatif agoniste de la sérotonine	Prucalopride	Resolor®

## Annexe 2 : Principaux médicaments inhibiteurs du CYP3A4 (81)

<b>Antiarythmiques</b>	
Amiodarone	Cordarone®
<b>Inhibiteurs calciques</b>	
Diltiazem	
Vérapamil	Isoptine®
<b>Antifongiques azolés</b>	
Itraconazole	Sporanox®
Fluconazole	Triflucan®
Miconazole	Daktarin®
Posaconazole	Noxafil®
Voriconazole	Viend®
<b>Macrolides et apparentés (sauf Spiramycine)</b>	
Clarithromycine	Zeclar®
Erythromycine	Ery, Egery®
Josamycine	Josacine®
Pristinamycine	Pyostacine®
Roxithromycine	Rulid®
<b>Antisécrétoires gastriques anti-H2</b>	
Cimétidine	
<b>Antiémétique</b>	
Aprépitant	Emend®
<b>Antiépileptiques</b>	
Lacosamide	Vimpat®
Stiripenthol	Diacomit®
<b>Antirétroviraux inhibiteurs de protéase</b>	
Atazanavir	Reyataz®
Darunavir	Prezista®
Fosamprénavir	Telzir®
Ritonavir	Norvir®
Tipranavir	Aptivus®
<b>Cytotoxiques inhibiteurs de tyrosine kinases</b>	
Imatinib	Glivec®
Lapatinib	Tyverb®
Nilotinib	Tasigna®
<b>Jus de pamplemousse et extrait de pépins de pamplemousse</b>	

## Bibliographie

1. Inserm [Internet]. [cité 26 août 2022]. Troubles anxieux · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-anxieux/>
2. Psychiatrie: Trouble anxieux généralisé — UNESS [Internet]. [cité 18 août 2022]. Disponible sur: [https://sides.uness.fr/corpus/Psychiatrie: Trouble\\_anxieux\\_g%C3%A9n%C3%A9ralis%C3%A9](https://sides.uness.fr/corpus/Psychiatrie: Trouble_anxieux_g%C3%A9n%C3%A9ralis%C3%A9)
3. American psychiatric association. Mini DSM-5® : critères diagnostiques. 5e édition. Elsevier Masson; 2016.
4. CIM-11 pour les statistiques de mortalité et de morbidité [Internet]. [cité 26 août 2022]. Disponible sur: <https://icd.who.int/browse11/l-m/fr#/http%3a%2f%2fid.who.int%2f%2fid.who.int%2f%2fidity%2f1712535455>
5. Dupain P. Histoire du concept d'anxiété : de la théorie des humeurs à la biologie moléculaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2014;172(10):831-9.
6. Boyer P. L'anxiété généralisée. John Libbey Eurotext; 2005. 156 p.
7. Crocq MA. The history of generalized anxiety disorder as a diagnostic category. *Dialogues Clin Neurosci.* 2017;19(2):107-16.
8. Rouillon F. Épidémiologie des troubles psychiatriques. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2008;166(1):63-70.
9. Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Walters EE. Prevalence, Severity, and Comorbidity of Twelve-month DSM-IV Disorders in the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62(6):617-27.
10. Ruscio AM, Chiu WT, Roy-Byrne P, Stang PE, Stein DJ, Wittchen HU, et al. Broadening the definition of generalized anxiety disorder: Effects on prevalence and associations with other disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *J Anxiety Disord.* 2007;21(5):662-76.
11. Ruscio AM, Hallion LS, Lim CCW, Aguilar-Gaxiola S, Al-Hamzawi A, Alonso J, et al. Cross-sectional Comparison of the Epidemiology of DSM-5 Generalized Anxiety Disorder Across the Globe. *JAMA Psychiatry.* 2017;74(5):465-75.
12. Lépine JP, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale.* 2005;31(2):182-94.
13. SPF. Comment évolue la santé mentale des Français? - Résultats de la vague 37 de l'enquête CoviPrev [Internet]. [cité 12 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-et-infections-respiratoires/infection-a-coronavirus/documents/enquetes-etudes/comment-evolue-la-sante-mentale-des-francais-resultats-de-la-vague-37-de-l-enquete-coviprev>

14. Newman MG, Llera SJ, Erickson TM, Przeworski A, Castonguay LG. Worry and Generalized Anxiety Disorder: A Review and Theoretical Synthesis of Evidence on Nature, Etiology, Mechanisms, and Treatment. *Annu Rev Clin Psychol*. 2013;9:275-97.
15. Boulenger JP, Lépine JP. Les troubles anxieux. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2014. 326 p. (Psychiatrie).
16. Cuijpers P, van Straten A, Donker M. Personality traits of patients with mood and anxiety disorders. *Psychiatry Res*. 2005;133(2):229-37.
17. Malouff J, Thorsteinsson E. The Relationship Between the Five-Factor Model of Personality and Symptoms of Clinical Disorders: A Meta-Analysis. *J Psychopathol Behav Assess*. 2005;27:101-14.
18. Rolland JP, DeFruyt F. 10. Approches multidimensionnelles de la personnalité et de ses troubles :le rôle du modèle à cinq facteurs. In: Les personnalités pathologiques [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2013 [cité 15 nov 2023]. p. 74-82. (Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/personnalites-pathologiques-9782257205407-p-74.htm>
19. Smoller JW, Block SR, Young MM. Genetics of anxiety disorders: the complex road from DSM to DNA. *Depress Anxiety*. 2009;26(11):965-75.
20. Tadic A, Rujescu D, Szegedi A, Giegling I, Singer P, Möller HJ, et al. Association of a MAOA gene variant with generalized anxiety disorder, but not with panic disorder or major depression. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 2003;117B(1):1-6.
21. Molina E, Cervilla J, Rivera M, Torres F, Bellón JA, Moreno B, et al. Polymorphic variation at the serotonin 1-A receptor gene is associated with comorbid depression and generalized anxiety. *Psychiatr Genet*. 2011;21(4):195-201.
22. Hettema JM, Neale MC, Myers JM, Prescott CA, Kendler KS. A Population-Based Twin Study of the Relationship Between Neuroticism and Internalizing Disorders. *Am J Psychiatry*. 2006;163(5):857-64.
23. M.Stahl S. Troubles anxieux et anxiolytiques. In: Psychopharmacologie essentielle Bases neuroscientifiques et applications pratiques. 4ème édition. Lavoisier Médecine Sciences; 2015.
24. Bordet R, Carton L, Deguil J, Dondaine T. Neuropsychopharmacologie. Elsevier Masson. 2019. 277 p.
25. Extrasynaptic GABAA receptors: Their function in the CNS and implications for disease - PMC [Internet]. [cité 27 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov.ressources-electroniques.univ-lille.fr/pmc/articles/PMC3399243/>
26. David DJ, Gardier AM. Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique : application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale*. 2016;42(3):255-63.
27. Colasanti A, Nutt D. 8. Neurobiologie des troubles anxieux. In: Les troubles anxieux [Internet]. Cachan: Lavoisier; 2014 [cité 12 févr 2024]. p. 69-83.

(Psychiatrie). Disponible sur: <https://www.cairn.info/les-troubles-anxieux--9782257204080-p-69.htm>

28. Roth WT, Doberenz S, Dietel A, Conrad A, Mueller A, Wollburg E, et al. Sympathetic activation in broadly defined generalized anxiety disorder. *J Psychiatr Res.* 2008;42(3):205-12.
29. Poirot I. Méthodes d'évaluation des troubles anxieux (2e partie). *Médecine Sommeil.* 2005;2(6):37-40.
30. Williams N. The GAD-7 questionnaire. *Occup Med.* 2014;64(3):224.
31. Etchegaray M, Hardy P. Traitement des troubles anxieux généralisés. *Presse Médicale.* 2008;37(5, Part 2):859-66.
32. Investigators TEsem 2000, Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, et al. 12-Month comorbidity patterns and associated factors in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand.* 2004;109(s420):28-37.
33. El-Mallakh RS, Hollifield M. Comorbid Anxiety in Bipolar Disorder Alters Treatment and Prognosis. *Psychiatr Q.* 2008;79(2):139-50.
34. Dupuy G, Vorspan F. Conduites addictives et troubles anxieux. In: *Les troubles anxieux.* Lavoisier. 2014.
35. Pélioso A, Maniere F, Boutges B, Allouche M, Richard-Berthe C, Corruble E. [Anxiety and depressive disorders in 4,425 long term benzodiazepine users in general practice]. *L'Encephale.* 2007;33(1):32-8.
36. Hoehn-Saric R, Noyes J Russell, éditeurs. Generalized anxiety disorder. In: *The Anxiety Disorders* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 1998 [cité 6 déc 2023]. p. 37-85. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/books/anxiety-disorders/generalized-anxiety-disorder/B4A03ECDC7817AF8FF3E2A609A79C0BC>
37. Andlin-Sobocki P, Wittchen HU. Cost of anxiety disorders in Europe. *Eur J Neurol.* 2005;12(s1):39-44.
38. Trouble anxieux généralisé - Prise en charge - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 13 janv 2023]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/2546/trouble\\_anxieux\\_generalise/prise\\_en\\_charge](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/2546/trouble_anxieux_generalise/prise_en_charge)
39. Johnstone EC, Owens DG, Frith CD, McPherson K, Dowie C, Riley G, et al. Neurotic illness and its response to anxiolytic and antidepressant treatment. *Psychol Med.* 1980;10(2):321-8.
40. Kahn RJ, McNair DM, Lipman RS, Covi L, Rickels K, Downing R, et al. Imipramine and chlordiazepoxide in depressive and anxiety disorders. II. Efficacy in anxious outpatients. *Arch Gen Psychiatry.* 1986;43(1):79-85.
41. Boulenger JP, Capdevielle D. Le traitement pharmacologique de l'anxiété généralisée : utilisation rationnelle et limitations. *L'Encéphale.* 2007;33(1):84-94.

42. Trouble anxieux généralisé - Traitements - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 15 févr 2024]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/2546/trouble\\_anxieux\\_generalise/traitements#d3020e251](https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/recos/details/2546/trouble_anxieux_generalise/traitements#d3020e251)
43. Rocca P, Fonzo V, Scotta M, Zanalda E, Ravizza L. Paroxetine efficacy in the treatment of generalized anxiety disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 1997;95(5):444-50.
44. Stocchi F, Nordera G, Jokinen RH, Lepola UM, Hewett K, Bryson H, et al. Efficacy and tolerability of paroxetine for the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(3):250-8.
45. Goodman WK, Bose A, Wang Q. Treatment of generalized anxiety disorder with escitalopram: Pooled results from double-blind, placebo-controlled trials. *J Affect Disord*. 2005;87(2):161-7.
46. Davidson JRT, Bose A, Wang Q. Safety and efficacy of escitalopram in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(11):1441-6.
47. Allgulander C, Florea I, Huusom AKT. Prevention of relapse in generalized anxiety disorder by escitalopram treatment. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2006;9(5):495-505.
48. Bielski RJ, Bose A, Chang CC. A double-blind comparison of escitalopram and paroxetine in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr*. 2005;17(2):65-9.
49. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006;67(6):874-81.
50. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PLP, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2004;161(9):1642-9.
51. M.Stahl S. Antidépresseurs. In: *Psychopharmacologie essentielle Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 4e édition. Lavoisier Médecine sciences; 2015.
52. David DJ, Gourion D. Antidépresseurs et tolérance : déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. *L'Encéphale*. 2016;42(6):553-61.
53. ANSM [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Information de sécurité - Citalopram et Escitalopram (Seropram,. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/informations-de-securite/citalopram-et-escitalopram-seropram-seroplex-generiques-rappel-sur-le-risque-dallongement-dose-dependant-de-lintervalle-qt>
54. Nicolini H, Bakish D, Duenas H, Spann M, Erickson J, Hallberg C, et al. Improvement of psychic and somatic symptoms in adult patients with generalized anxiety disorder: examination from a duloxetine, venlafaxine extended-release and placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2009;39(2):267-76.

55. Huh J, Goebert D, Takeshita J, Lu BY, Kang M. Treatment of Generalized Anxiety Disorder: A Comprehensive Review of the Literature for Psychopharmacologic Alternatives to Newer Antidepressants and Benzodiazepines. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2011;13(2):PCC.08r00709.
56. Generoso MB, Trevizol AP, Kasper S, Cho HJ, Cordeiro Q, Shiozawa P. Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2017;32(1):49-55.
57. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.2147/NDT.S36453?needAccess=true>
58. Réseau PIC : Psychiatrie Information Communication [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Disponible sur: [https://reseau-pic.info/?page=../medicaments/fiches\\_2018/guide.php](https://reseau-pic.info/?page=../medicaments/fiches_2018/guide.php)
59. Maneeton N, Maneeton B, Woottitluk P, Likhitsathian S, Suttajit S, Boonyanaruthee V, et al. Quetiapine monotherapy in acute treatment of generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:259-76.
60. Ansara ED. Management of treatment-resistant generalized anxiety disorder. *Ment Health Clin*. 2020;10(6):326-34.
61. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Nietert PJ. Adjunctive risperidone in generalized anxiety disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(10):1321-5.
62. Galynker I, Khan A, Grebchenko Y, Ten A, Malaya L, Yanowitch P, et al. Low-dose risperidone and quetiapine as monotherapy for comorbid anxiety and depression. *J Clin Psychiatry*. 2005;66(4):544.
63. M.Stahl S. Antipsychotiques. In: *Psychopharmacologie essentielle Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. 4ème. Lavoisier Médecine Sciences; 2015.
64. Slee A, Nazareth I, Bondaronek P, Liu Y, Cheng Z, Freemantle N. Pharmacological treatments for generalised anxiety disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*. 2019;393(10173):768-77.
65. liste\_ald\_troubles\_anxieux.pdf [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/liste\\_ald\\_troubles\\_anxieux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/liste_ald_troubles_anxieux.pdf)
66. Guerriaud M. Les traitements pharmacologiques des troubles anxieux. *Actual Pharm*. 2019;58(590):23-6.
67. Bourla A, Ferreri F, Lochert V. Antidépresseurs et Anxiolytiques. Maloine. 2023. 380 p.
68. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 6 nov 2023]. Quelle place pour les benzodiazépines dans l'anxiété ? Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/jcms/c\_2863043/fr/quelle-place-pour-les-benzodiazepines-dans-l-anxiete

69. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 25 janv 2024]. Arrêt des benzodiazépines et médicaments apparentés : démarche du médecin traitant en ambulatoire. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2038262/fr/arret-des-benzodiazepines-et-medicaments-apparentes-demarche-du-medecin-traitant-en-ambulatoire)
70. RFCRPV [Internet]. [cité 18 janv 2024]. Risques liés à une mauvaise observance thérapeutique. Disponible sur: <https://www.rfcrpv.fr/risques-lies-a-mauvaise-observance-therapeutique/>
71. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 18 janv 2024]. Le trouble anxieux généralisé de l'adulte - Porphyre n° 513 du 03/06/2015 - Revues. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/porphyre/article/n-513/le-trouble-anxieux-generalise-de-l-adulte.html>
72. Les médicaments et la conduite | Sécurité Routière [Internet]. [cité 24 janv 2024]. Disponible sur: <http://www.securite-routiere.gouv.fr/dangers-de-la-route/sante-et-conduite/les-medicaments-et-la-conduite>
73. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 25 janv 2024]. La préparation des piluliers pour le domicile - Le Moniteur des Pharmacies n° 3290 du 12/10/2019 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3290/la-preparation-des-piluliers-pour-le-domicile.html>
74. Crise suicidaire : agir avant la tentative de suicide [Internet]. [cité 26 mars 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/roubaix-tourcoing/assure/sante/urgence/pathologies/crise-suicidaire-tentative-suicide>
75. Je cherche des outils de communication - 3114 [Internet]. [cité 23 janv 2024]. Disponible sur: <https://3114.fr/je-suis-professionnel/je-veux-communiquer-sur-le-suicide-et-sa-prevention/je-cherche-des-outils-de-communication/>
76. ANSM [Internet]. [cité 14 déc 2023]. Dossier thématique - Bon usage du médicament. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-du-medicament>
77. ANSM [Internet]. [cité 14 déc 2023]. Actualité - Un engagement de tous les acteurs pour lutter contre le mésusage des médicaments. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/un-engagement-de-tous-les-acteurs-pour-lutter-contre-le-mesusage-des-medicaments>
78. Meddispar - Conditions de délivrance [Internet]. [cité 14 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.meddispar.fr/Substances-veneneuses/Medicaments-stupefiants-et-assimiles/Conditions-de-delivrance>
79. Addictovigilance [Internet]. [cité 19 déc 2023]. OSIAP. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/programmes-dobservation/osiap/>

80. Accueil - VIDAL eVIDAL [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: <https://evidal-vidal-fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/>
81. ANSM [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Thesaurus des interactions médicamenteuses. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/thesaurus-des-interactions-medicamenteuses-1>
82. Thériaque [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Disponible sur: [http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch\\_statut\\_particulier.php](http://intranet-universitaire-lille2.theriaque.fr.ressources-electroniques.univ-lille.fr/apps/recherche/rch_statut_particulier.php)
83. ANSM [Internet]. [cité 11 janv 2024]. Dossier thématique - Bon usage des médicaments en automédication. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/bon-usage-des-medicaments-en-automedication>
84. VIDAL [Internet]. [cité 29 janv 2024]. L-5-hydroxytryptophane (5-HTP) - Complément alimentaire. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/l-5-hydroxytryptophane-5-htp.html>
85. Définition et facteurs favorisant l'addiction [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/roubaix-tourcoing/assure/sante/themes/addictions/definition-facteurs-favorisants>
86. Rôle du pharmacien dans la lutte contre la toxicomanie - Guide de stage de pratique professionnelle en officine [Internet]. 2020 [cité 7 févr 2024]. Disponible sur: <https://cpcms.fr/guide-stage/knowledge-base/role-du-pharmacien-dans-la-lutte-contre-la-toxicomanie-2/>
87. calameo.com [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Cahier Thématique 7 La Lutte Contre Le Mésusage Du Médicament (1). Disponible sur: <https://www.calameo.com/read/002449395b1afd17a5f19>
88. Addictovigilance [Internet]. [cité 7 févr 2024]. Addictovigilance. Disponible sur: <https://addictovigilance.fr/>
89. Rousselière C. Approche psychosociale du traitement médicamenteux, cours d'éducation thérapeutique 4ème année de pharmacie. Faculté de Pharmacie Lille 2; 2020.
90. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacies.fr. [cité 1 févr 2024]. Écouter sans juger l'autre - Porphyre n° 607 du 19/01/2024 - Revues. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/porphyre/article/n-607/ecouter-sans-juger-l-autre.html>
91. Cespharm - Rôle du pharmacien [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.cespharm.fr/prevention-sante/L-education-pour-la-sante/role-du-pharmacien>
92. française A. empathie | Dictionnaire de l'Académie française | 9e édition [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <http://www.dictionnaire-academie.fr/article/A9E1130>

93. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 6 févr 2024]. Offrir un temps à ses patients - Porphyre n° 547 du 01/11/2018 - Revues. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/porphyre/article/n-547/offrir-un-temps-a-ses-patients.html>
94. Morvan L. Pharmacien d'officine, un métier de communication. Actual Pharm. 2017;56(562):18-21.
95. Vivre avec des troubles anxieux (anxiété grave) [Internet]. [cité 6 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/roubaix-tourcoing/assure/sante/themes/troubles-anxieux-anxiete/vivre-troubles-anxieux-anxiete>
96. nhs.uk [Internet]. 2021 [cité 6 févr 2024]. Self-help - Generalised anxiety disorder in adults. Disponible sur: <https://www.nhs.uk/mental-health/conditions/generalised-anxiety-disorder/self-help/>
97. Activité physique : Prévention et traitement des maladies chroniques [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/9689>
98. Definition des TCC [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.aemtc.be/definition-tcc.php>
99. guide\_medecin\_troubles\_anxieux.pdf [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide\\_medecin\\_troubles\\_anxieux.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/guide_medecin_troubles_anxieux.pdf)
100. AFTCC [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Les Thérapies Comportementales et Cognitives. Disponible sur: <https://www.aftcc.org/les-therapies-comportementales-et-cognitives>
101. pharmacies.fr LM des. Le Moniteur des pharmacie.fr. [cité 8 févr 2024]. Les troubles anxieux de l'adulte - Le Moniteur des Pharmacies n° 3498 du 27/01/2024 - Revues - Le Moniteur des pharmacies.fr. Disponible sur: <https://www.lemoniteurdespharmacies.fr/revues/le-moniteur-des-pharmacies/article/n-3498/les-troubles-anxieux-de-l-adulte.html>
102. Séances avec un psychologue [Internet]. [cité 8 févr 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/roubaix-tourcoing/assure/remboursements/rembourse/seances-avec-un-psychologue>
103. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Éducation thérapeutique du patient (ETP). Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1496895/fr/education-therapeutique-du-patient-etp)
104. Cadre réglementaire des programmes d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) [Internet]. [cité 30 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.iledefrance.ars.sante.fr/cadre-reglementaire-des-programmes-deducation-therapeutique-du-patient-etp>
105. etp\_-\_guide\_version\_finale\_2\_pdf.pdf [Internet]. [cité 31 janv 2024]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp\\_-\\_guide\\_version\\_finale\\_2\\_pdf.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/etp_-_guide_version_finale_2_pdf.pdf)

106. De la Tribonnière X, éditeur. Chapitre9 - Transposition pédagogique à l'éducation thérapeutique du patient[[1], [2], [3]]. In: Pratiquer L'éducation Thérapeutique [Internet]. Paris: Elsevier Masson; 2016 [cité 31 janv 2024]. p. 69-81. Disponible sur:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9782294752025000096>
107. HelloAsso [Internet]. [cité 27 janv 2024]. Adhésion annuelle 2024 - Réseau PIC. Disponible sur: <https://www.helloasso.com/associations/reseau-pic/adhesions/adhesion-annuelle-2024>
108. CNOP [Internet]. [cité 1 févr 2024]. L'accompagnement du patient – Les fondamentaux. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/je-suis/pharmacien/pharmacien/mon-exercice-professionnel/l-accompagnement-du-patient-les-fondamentaux>
109. Article - Arrêté du 4 mai 2012 portant approbation de la convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie - Légifrance [Internet]. [cité 1 févr 2024]. Disponible sur: [https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article\\_jo/JORFARTI000025804253](https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000025804253)
110. Arrêté du 31 mars 2022 portant approbation de la Convention nationale organisant les rapports entre les pharmaciens titulaires d'officine et l'assurance maladie.



Université de Lille  
FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE  
**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**  
Année Universitaire 2023/2024

**Nom : Pierront**  
**Prénom : Astrid**

**Titre de la thèse : Le Trouble anxieux généralisé : traitements pharmacologiques et rôle du pharmacien d'officine**

**Mots-clés : Trouble anxieux généralisé, physiopathologie, traitements pharmacologiques, rôle du pharmacien d'officine, antidépresseurs, benzodiazépines, cas cliniques, conseil officinal, bon usage du médicament.**

---

**Résumé :**

**Le Trouble anxieux généralisé est une pathologie psychiatrique méconnue, difficile à diagnostiquer et à traiter. La compréhension de la physiopathologie reste limitée mais la recherche sur les mécanismes neurobiologiques ont permis le développement de l'arsenal thérapeutique.**

**Les ISRS et les IRSNa sont les traitements pharmacologiques recommandés en première intention dans la prise en charge du TAG. Les benzodiazépines anxiolytiques sont également indiquées et fréquemment prescrites dans le cadre du traitement de crise du TAG.**

**Dans cette thèse, la prise en charge pharmacologique est illustrée par différents cas cliniques de patients souffrant de TAG. Ces patients ont suivi des parcours de soins différents et spécifiques. Les conseils du pharmacien d'officine sont personnalisés pour chaque patient en prenant en compte les spécificités de chacun.**

**En effet, le rôle du pharmacien d'officine et son conseil officinal sont majeurs afin d'aider, d'accompagner au mieux ses patients et d'assurer le bon usage du médicament.**

---

**Membres du jury :**

**Président :** Monsieur Dine Thierry, professeur de Pharmacie Clinique à la Faculté de Pharmacie de Lille UFR3S et praticien hospitalier au Centre Hospitalier de Loos-Haubourdin

**Assesseur :** Monsieur Gressier Bernard, professeur de Pharmacologie à la Faculté de Pharmacie de Lille UFR3S et praticien hospitalier au Centre Hospitalier d'Armentières

**Membre extérieur :** Madame Champion Agnès, Pharmacien inspecteur de santé publique, sous-directrice inspection contrôle ARS.