

Chapitre III :

LA NEUROPATHOLOGIE ANXIEUSE

I. INTRODUCTION

L'anxiété affecte 15-25% de la population du monde industrielle. Nous abordons ici des manifestations pathologiques (pouvant parfois découler de l'exposition excessive à des agents stressants). Il s'agit d'anxiété plus chronique qu'il ne faut pas confondre avec l'anxiété aiguë (angoisse) qui apparaît lors du syndrome général d'adaptation ou avec le trait de caractère anxieux.

Dans ces pathologies il existe un maintien de l'état d'alerte de l'organisme alors que l'urgence a disparu ou n'a jamais existé. L'absence de soin des troubles anxieux entraîne leur chronicité définitive et leur incurabilité.

L'anxiété peut se développer sans raison apparentes, mais aussi en relation avec des maladies systémiques (épilepsie, asthme, migraine, diabète, troubles cardiaques, cancers...), des toxicomanies (excès de caféine, de nicotine, alcoolisme, cannabis, amphétamine), de mauvaises habitudes comportementales (alimentation et rythme de vie irréguliers, exercices physiques insuffisants, surmenage et fatigue excessive...).

On soupçonne qu'il existe une prédisposition génétique aux troubles anxieux (suggéré par les études familiales et avec les jumeaux vrais), mais à ce jour on n'a pas identifié de gène dont la mutation donnerait une prédisposition anxieuse.

Les structures cérébrales impliquées sont le cortex, le système limbique, la formation réticulée, le locus coeruleus, les noyaux du raphé et l'hypothalamus. Au niveau de ces structures, les neurotransmetteurs impliqués dans les processus anxiogènes ou anxiolytiques sont la 5HT, NA, Cholecystokinine 4, GABA, Neuropeptide Y, CRH.

II LES DIFFERENTES ANXIETES

5 types de troubles anxieux sont répertoriés en psychiatrie sans pour autant que leurs symptômes soient totalement séparés.

Le syndrome post traumatique

Le trouble panique

Le trouble obsessionnel compulsif

Les phobies

L'anxiété généralisée.

(à ces 5 types, certains ajoutent l'hypochondrie et l'hystérie qui ne seront pas traités ici.)

2.1. Le syndrome post traumatique (STP)

a) *les Causes.* Cette forme d'anxiété se manifeste à la suite de l'exposition à un stress extrême: torture, séquestration, viol, accident de la route, combat, catastrophe, attentat...

b) *Les symptômes du STP* sont : une reviviscence du drame (flash-back) sous forme de souvenirs récurrents du trauma, de cauchemars répétitifs, des hallucinations sensorielles, des décharges émotives (pleures, cri, peur), d'insomnie, de maux de tête, de sudations, d'asthénie, de tremblements.

Le patient est dans un état d'hypervigilance permanent qui se traduit par des sursauts, des troubles de la concentration et de la mémoire, des difficultés d'endormissement, de l'irritabilité et de l'hypersensibilité vis à vis de l'environnement (bruit).

Le patient développe un comportement d'évitement des stimulations associées au trauma qui entraîne une introversion, la désaffectation des activités personnelles et professionnelles, une propension aux idées paranoïaques et une régression de la personnalité (infantilisation, crainte de l'environnement, recherche de protection, attitude de dépendance).

D'un point de vue plus psycho, on considère que le patient souffre de trouble de la perception de l'évolution du temps, le patient est resté figé dans un passé restreint au trauma qui se répète sans cesse.

c) Neurobiologie. Les structures cérébrales impliquées sont le système limbique (de l'hémisphère droit), le locus coeruleus et le cortex sensoriel.

Il y a une [hyperactivité NA associée à une désensibilisation des autorécepteurs alpha2](#) des neurones du locus coeruleus (idem dans le trouble panic), et une altération des systèmes 5HT (augmentation) et des morphines endogènes (réduction) dans le cerveau ainsi qu'une perturbation du système neuroendocrinien qui affecte en particulier la thyroïde (hyperthyroïdie). De plus, il y aurait une hypersensibilité de l'axe SNVOS/médullosurrénale (libération accrue de NA et A périphérique).

Pour caricaturer la neuropathologie du SPT, ce trouble est surtout dû, mais pas uniquement, à une hyperactivité noradrénergique aussi bien dans le SNC que le SNP.

2.2. Le trouble panique (TP)

Morbidité : 1-3,5%

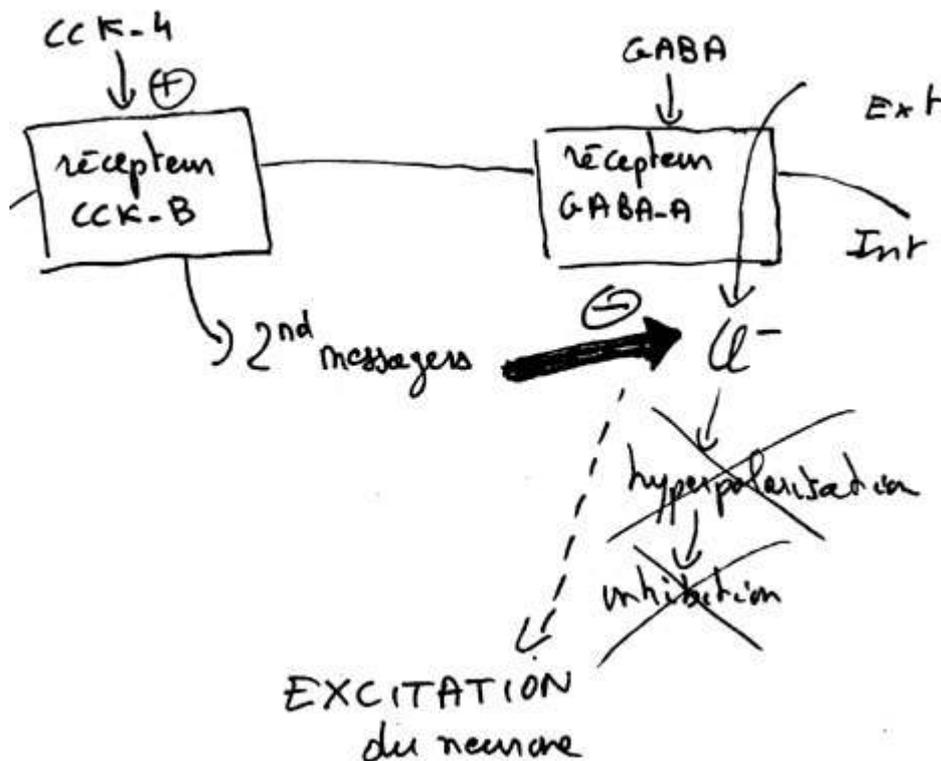
a) Symptômes : crises soudaines, violentes, imprévisibles car sans réel déclencheur. Les crises se développent en quelques secondes ou quelques minutes (10 minutes généralement et au delà de 30 minutes exceptionnellement). La 1ère crise est pourtant indirectement liée à différent stress tel que opérations chirurgicales, mort de proches, accouchement, divorce, insomnie, usage de psychotrope (caféine, cocaïne, haschisch). Les crises sont associées à des manifestation somatiques issue d'une dysfonction végétative (Cf. action de la CCK4 sur le noyau du tractus solitaire).

Les symptômes somatiques sont des palpitations cardiaques, bouffées de chaleur, des douleurs dans la poitrine, de la dyspnée (raccourcissement de l'amplitude respiratoire) ou au contraire de l'hyperventilation (élévation du rythme et/ou de l'amplitude), transpiration, tremblements, vertiges, nausées, contractures musculaires (hypertonie), engourdissement.

D'un point de vu cognitif, ce qui caractérise plus avant le trouble panique, c'est la mauvaise interprétation que le patient fait de ses manifestations somatiques. Pour lui les symptômes somatiques sont des signes d'une mort imminente, de perte de contrôle, d'évanouissement, de folie. A la longue et en raison du caractère soudain et violent du TP, le patient développe une anxiété additionnelle soit d'anticipation (peur de la prochaine attaque de panique) soit de situation (peur de endroit où une crise a déjà eu lieu, agoraphobie).

b) neuropathologie : Malgré la présence de symptômes somatiques, l'origine du trouble panique est cérébrale et non médullaire (végétative) car des agents anxiogènes (CO₂, caféine, CCK4) induisent des crise de panique dépourvue de manifestations somatiques chez des malades comme chez des sujets sains. La différence entre malades et "normaux" est que les agents panicogènes sont efficace à plus faibles doses chez les patients que chez les "normaux". (Le développement du trouble panique dépend de facteur environnementaux mais aussi génétique comme l'on montré des études familiales et chez des vrais jumeaux, mais on ne sait rien des gènes de la panique ni du mode de transmission de cette prédisposition à la panique).

Neurotransmetteurs. Il y a une hyperactivité NA associée à une désensibilisation des autorécepteurs α_2 des neurones du locus coeruleus (idem dans le SPT). Mais le principal neurotransmetteur impliqué dans le trouble panique est le neuropeptide **cholecystokinine 4 (CCK4)** qui hyperactiverait le système noradrénergique central (controversé par le manque d'élévation du métabolite de NA : MHPG lors des paniques), l'hippocampe, l'hypothalamus via des neurones NA du noyau caudé du striatum (sans toute fois activer l'axe hypothalamo-hypophysaire-corticosurrénalien) et les noyaux du tractus solitaire. C'est cette dernière activation (plus celle de l'hypothalamus) qui serait à l'origine des manifestations somatiques puisque ces noyaux sont impliqués dans les fonctions cardio-vasculaires, respiratoire, digestive et d'autres fonctions neurovégétatives. Ces noyaux projettent sur les centres médullaires végétatifs (surtout OS). L'activation des centres médullaires déclenchant finalement les symptômes organiques.



L'activation du récepteur CCK B induit la synthèse de 2nd messagers intracellulaires qui inhibent la perméabilité au chlore du récepteur GABA A. Ceci provoque l'excitation du neurone car, en empêchant l'entrée de chlore, on empêche l'inhibition du neurone associée à l'hyperpolarisation normalement liée à l'entrée de chlore.

Cet effet concerne les neurones du cortex, du système limbique, du locus coeruleus, du noyau du tractus solitaire où l'excitation neuronale entraîne des phénomènes bien différents : au niveau du cortex et du système limbique l'excitation se traduit par de l'anxiété, au niveau du locus coeruleus par une élévation de la libération de noradrénaline et au niveau du noyau du tractus solitaire par le déclenchement des troubles somatiques.

[Schéma des stimulations CCK4 sur structures cérébrales avec l'impact sur le SNV](#)

Les effets anxiogènes de la CCK4 sont médiés principalement par les récepteurs métabotropiques CCK A et B dans le noyau du tractus solitaire et CCK B dans le cortex, le striatum et le système limbique (la forme B est prépondérante dans le cerveau, le CCK A une forme mineure dans le SNC et est surtout périphérique). [CCK B diminue la perméabilité au chlore des récepteurs GABA A](#). Une sur-expression de CCK B pourrait causer la vulnérabilité de certaines personnes vis à vis de la panique. On pense aussi qu'une augmentation de la sécrétion de CCK4 pourrait intervenir dans le TP. (il apparaît de plus en plus évident que l'effet panicogène de CCK4 est due à une interaction avec deux autres systèmes de neurotransmetteurs : ceux du GABA et de 5HT car le lorazépam, le fluvoxamine et l'imipramine bloquent les effets anxiogènes de CCK4). Ainsi CCK4 serait une étape initiale de la physiopathologie du trouble panique et non une étape finale. (autres pistes neurobiologiques sont la possibilité d'une diminution de la neurotransmission DA et 5HT, cette dernière est suggérée par la baisse du binding de la paroxétine, une hypersensibilité des récepteurs présynaptique alpha 2 et des récepteurs 5HT sauf le 5HT1A).

2.3. Le trouble obsessionnel compulsif (TOC)

morbidity 2-3 % 4

a) *symptômes du toc* : Il n'y a pas de manifestations somatiques mais uniquement comportementales et cognitives. Le toc se manifeste par des idées fixes obsédantes qui sont ressenties comme insensées et inopportunes et par des compulsions qui sont des comportements répétitifs (lavage, comptage, vérification, accumulation) qui traduisent les obsessions ou la lutte du patient pour s'en débarrasser. Le malade comprend que ses pensées et ses actions sont irrationnelles et inutiles mais ne peut les empêcher et en souffre. Le patient cache sa maladie au maximum et c'est seulement lorsque les manies et les rituels devient invalidant au niveau socio-affectif que le patient recherche l'aide du psychiatre. Le toc est une maladie chronique et récurrente car il y a plus de 50 % de rechute après l'arrêt du traitement.

b) *neurobiologie* : Le toc serait dû principalement à une hyperactivité sérotoninergique centrale et/ou une hypersensibilité des récepteurs 5HT (et plus secondairement à une déficience des systèmes NA et Ach). Cette hyperactivité entraînerait des dysfonctionnements cérébraux qui lèveraient l'inhibition de comportement ancestraux acquise au cours de l'évolution. Ces comportements innés sont normalement inhibés par nos informations sensorielles. Par exemple "quand on sent que l'on est propre on ne se lave pas" mais dans le toc où ces inhibitions comportementales sont abolies, le malade se lave sans cesse tout en ayant conscience d'être propre et donc en ayant conscience de la folie de son comportement.

2.4. Les Phobies

morbidity 5-10%, elles frappent plus les femmes que les hommes

a) *symptômes* : l'anxiété est liée à la vue d'un objet ou à une situation et se déclare généralement pendant l'enfance ou l'adolescence. En présence de stimulations anxiogènes, le patient est très mal à l'aise, il y a une élévation du rythme cardiaque, de l'état de vigilance et peut même subir des crises paniques. Pendant la crise phobique, il y a une réduction d'activité dans l'hippocampe et dans certaines régions du cortex que l'on interprète par une diminution des processus d'intégration lorsque la peur est ressentie.

Afin d'échapper à ces expériences douloureuses, le patient fuit systématiquement toutes les situations ou objets anxiogènes. La phobie induit un comportement d'évitement qui est lui-même générateur d'anxiété (un tel comportement est aussi présent dans le syndrome post-traumatique). Ce

comportement ajouté à la phobie fait que le malade a une mauvaise qualité de vie et des performances socio-professionnelles réduites, ce qui accroît encore sa souffrance.

En plus du comportement d'évitement qui conduit à restreindre leurs activités, certains phobiques (les agoraphobes) peuvent développer une dépendance vis à vis de leur entourage qui leurs sert de séparation avec les sites anxiogènes. En présence de personne de confiance, l'anxiété disparaît et le patient devient dépendant de ces personnes. Avec le temps, l'évitement et la dépendance s'aggravent.

Il y a 3 types de phobies :

- La phobie simple (11%) qui est liées à des animaux (araignées, serpents), à la hauteur, à la vue du sang, le dentiste, aux étrangers (les racistes en plus de manquer d'éducatons souffrent de phobies).

- La phobie sociale (8%, qui est la mieux connue) liée aux interactions avec autrui : réunion, prendre la parole dans un groupe, manger en publique, signer un document, rencontrer des inconnus, utiliser des toilettes publiques. La phobie sociale est caractérisée par des palpitations cardiaques, des tremblement de la voie et une rougeur du visage et des pensées négatives comme "c'est mauvais ce que je fait, je vais tout raté, je dois avoir l'air stupide". Il ne faut pas confondre la phobie sociale avec l'anxiété de performance (le trac) qui est plus une émotion qu'une maladie (se soigne éventuellement avec les bêta bloquants qui n'ont aucun effets sur la phobie).

- l'agoraphobie (3%) est un trouble anxieux peu commun, une peur de site précis non associées au trouble panique ou il semble difficile au patient d'obtenir de l'aide ou de fuir (la foule, être seul à la maison, les ponts, les avions, les parking, les transport en commun, les magasins, les restaurants et les cinémas). Les crises agoraphobiques peuvent avoir en plus des manifestations somatiques : céphalées, nausées, vomissement, perte de contrôle de la vessie et des intestins.

b) Neuropathologie : on ne connaît pas encore avec précision les structures cérébrales et les systèmes de neurotransmetteurs impliqués, les pistes les plus prometteuses suggèrent qu'il y aurait un dysfonctionnement postsynaptique DA et 5HT.

2.5. L'anxiété généralisée

Morbidité 10-20%

a) Symptômes : L'AG apparaît insidieusement entre 10 ans et 20 ans et elle peut se prolonger dans des cas extrêmes pendant 20 ans. C'est un état d'hyperactivité émotionnelle caractérisé par un soucis excessif concernant la vie quotidienne et par une surestimation d'éventuels problèmes futurs ("on se fait une montagne de rien du tout"). Le soucis est très difficile à contrôler. L'AG est une pathologie chronique, une tendance habituelle à être anxieux. La gravité des symptômes varie avec le niveau de stress du patient. Ainsi, un malade se sentira mieux pendant les vacances que pendant les périodes de travail où il souffrira d'autant plus de son anxiété que le travail exerce un pression sur lui.

Elle s'accompagne de sentiments de mal-être, de tension (les malades se plaignent d'être "sous pression", oppressé), d'hypervigilance, d'irritabilité, de troubles du sommeil, de difficulté de concentration.

Elle est associée à des troubles physiques d'origine neurovégétative et somatique : problèmes digestifs (irritable bowels syndrome = colite), cardiaques (pas toujours), tensions musculaires (hypertonie), de fatigue mais rarement à des troubles comportementaux.

b) Neuropathologie : le cortex, le système limbique et les noyaux du raphé et du locus coeruleus et tous les neurotransmetteurs qu'ils contiennent sont impliqués. Chez le rat, l'inhibition

des neurones du LC entraîne une augmentation de l'anxiété. Mais on ne connaît pas encore les mécanismes neurobiologiques sous-jacent à l'AG, ce qui semble paradoxale puisque l'AG est le plus moins étudié des troubles anxieux, alors qu'il est le trouble le plus répandu. Ce paradoxe peut s'expliquer par le fait que l'on dispose actuellement de traitement très efficace contre l'AG, ce qui expliquerait le manque de d'intérêt pour la recherche dans ce domaine. Au vu du mécanisme d'action, les meilleurs médicaments anxiogènes qui interagissent avec la transmission GABAergique, on peut s'attendre a ce qu'une des cause de l'AG se trouve au niveau du GABA et de ses récepteurs.

2.6. Les complications des troubles anxieux

a) *Complications du SPT*: dépression, autres troubles anxieux, toxicomanie (alcool, haschisch, héroïne mais pas cocaïne qui aggrave les symptômes).

b) *Complications du TP*: le caractère soudain du trouble panique induit à la longue dans la majorité des cas une anxiété additionnelle telle que l'anxiété d'anticipation ou l'anxiété de situation (agoraphobie).

L'anxiété d'anticipation est la peur permanente des crises paniques. L'agoraphobie est la peur des diverses situations ou le patient a déjà vécu des crises, ou la fuite est difficile, ou des secours ne peuvent par arriver facilement (faire la queue, conduire une voiture, la foule, les ponts, les tunnels, les ascenseurs...). Une autre complication est la dépersonnalisation qui est caractérisée par une impression d'étrangeté et de déformation du corps et de la pensée. Le trouble panique est handicapant dans la vie personnelle et socio-professionnelle et peut entraîner d'autres complications comme l'insomnie (difficulté d'endormissement et réveils nocturnes, 44%) l'alcoolisme, la dépression (50%) et le suicide.

c) *Complications du TOC* : la dépression, le trouble panique, la schizophrénie, l'alcoolisme, toxicomanie, la boulimie et le trouble du déficit de l'attention chez l'enfant (Ritaline).

d) *Complications des phobies*: dépression, alcoolisme (20 %), toxicomanie, insomnie (en particulier dans la phobie sociale avec difficulté d'endormissement et réveils nocturnes) autres troubles psychiatriques et suicides.

e) *Complications de l'AG*: la dépression (AG et dépression sont des maladies très souvent associées), l'insomnie (70% des cas), d'autres types de troubles anxieux (panique), le suicide (12-18%).

Tableau récapitulatif

Suicide	TP, Phobies, AG (18%)
Anxiétés additionnelles	SPT, TP (anxiété d'anticipation ou de situation), TOC (TP), AG (TP)
Dépression	SPT, TP (50%),TOC, Phobies, AG
Autres troubles psychiatriques	Phobies, TOC (schizophrénie, boulimie, déficit de l'attention chez l'enfant), TP (dépersonnalisation)
Alcoolisme	SPT, TP, TOC, Phobies (20%)
Autres toxicomanies	SPT (haschisch, héroïne mais jamais cocaïne), TOC, Phobies
Insomnies	TP (40%), Phobies, AG (70%)

TP : trouble panique, AG : anxiété généralisée, STP: syndrome post traumatique, TOC : trouble obsessionnel compulsif.

III PHARMACOLOGIE DE L'ANXIETE

3.1. Le récepteur GABA-A et les benzodiazépines (BZ)

L'anxiété étant une hyperactivité neuronale, le GABA est un neuromédiateur de choix à utiliser comme moyen de contrôle de cette pathologie puisque c'est le principale neurotransmetteur (NT) inhibiteur.

L'usage des agonistes du GABA étant trop toxique (coma), d'autres ligands du récepteur ont été développés : les benzodiazépines qui sont parmi (si ce n'est les) meilleurs anxiolytiques et agissent comme modulateur des récepteurs GABA-A.

a) *le récepteur GABA-A*. Il est présent à concentration maximale dans le cortex, le système limbique et le cervelet. C'est une macromolécule complexe formée de 5 sous unités (il a été découvert 16 isoformes des 5 sous unités) et qui possède 6 sites de liaisons pour diverses molécules sur la face extracellulaire.

Parmi ces sites, on distingue un site primaire pour le NT : le GABA et 5 sites secondaires régulateurs pour des molécules modulatrices de l'effet du GABA sur le récepteur GABA-A. Ces sites secondaires régulateurs sont :

un site pour les benzodiazépines

- " barbituriques
- " convulsivants
- " stéroïdes
- " alcool

Le modulateur le plus puissant de la perméabilité au chlore donc de la puissance inhibitrice du GABA est le site BZ.

Le récepteur GABA-A est un récepteur ligand-dépendant de type ionotropique dont les 5 ssu délimitent un canal perméant au chlore. L'ouverture du canal est commandé par la fixation du GABA sur le site primaire. Une fois le GABA sur son site de liaison, le canal s'ouvre et laisse entrer du chlore dans le neurone. Le chlore étant chargé négativement, son entrée rend le milieu intracellulaire plus négatif, il s'agit d'une hyperpolarisation dont la conséquence est une inhibition de l'activité neuronale. Cette inhibition produit un effet anxiolytique.

La perméabilité au chlore est modulée par la liaison supplémentaire d'autres molécules modulatrices (BZ, stéroïdes, convulsivants, alcool, barbituriques) sur leurs sites régulateurs secondaires. En l'absence de GABA sur le site primaire, les molécules régulatrices sont sans effet sur la perméabilité vis à vis du chlore.

- un ligand modulateur qui augmente la perméabilité au chlore donc l'efficacité du GABA a un effet anxiolytique.

- un ligand modulateur qui diminue la perméabilité au chlore donc l'efficacité du GABA a un effet anxiogène.

En fait, les agents modulateurs changent l'efficacité du GABA en induisant une modification de l'architecture protéique du complexe GABA-A (un changement de conformation allostérique). Ce changement transforme en quelque sorte la taille du canal ce qui modifie la perméabilité vis à vis du chlore.

FACE EXTRACELLULAIRE DU RÉCEPTEUR GABA-A

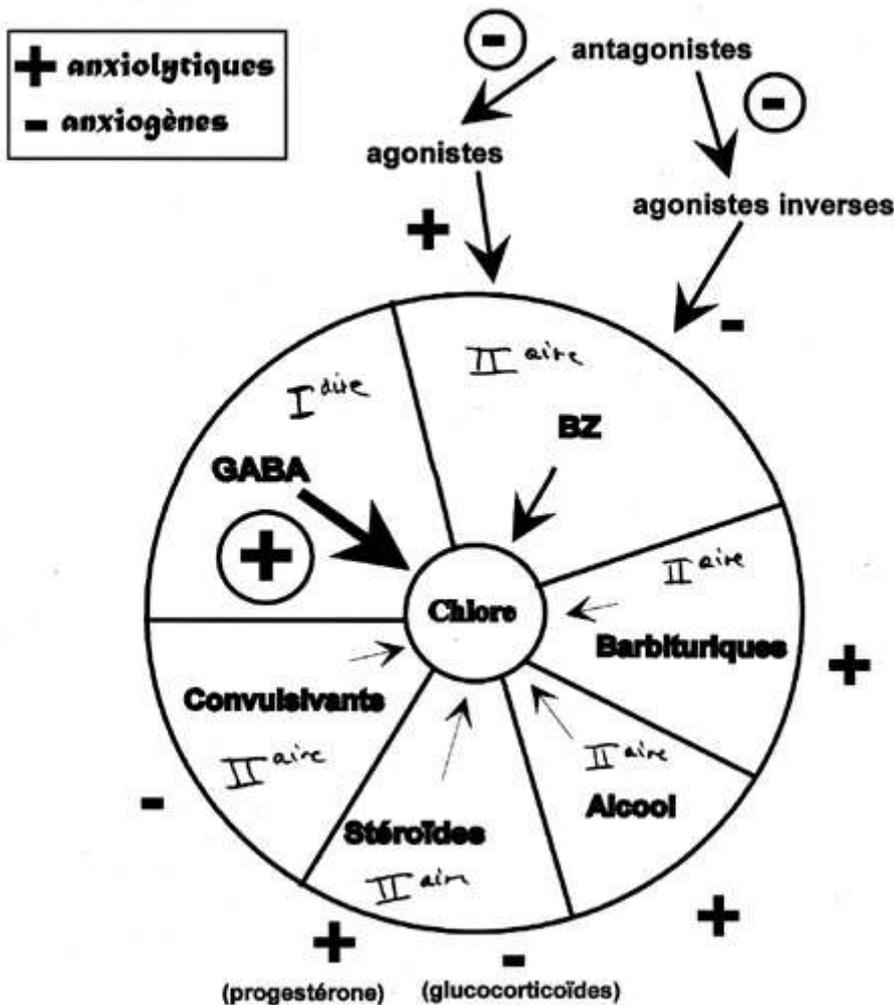


Schéma du récepteur GABAA.

Remarques (1) Alcool et barbituriques sont anxiolytiques. Les stéroïdes sont soit anxiolytiques (progestérone) soit anxiogènes (glucocorticoïdes) (la femme enceinte très cool/blues post-partum ou baby-blues). (2) les BZ sont soit anxiogènes soit anxiolytiques, ces derniers sont utilisés dans le sevrage des alcooliques. (3) il existe aussi des antagonistes des BZ qui bloquent leurs effets et traitent le coma et le sevrage des BZ.

b) les différentes catégories de benzodiazépines. Les BZ qui se fixe sur le site régulateur du même nom, sont soit naturelles, endogènes (produite par le corps) soit synthétiques, exogènes (produites par l'industrie pharmaceutiques).

Il existe 4 sortes de ligands du site BZ :

- antagonistes qui bloquent le site et empêchent la fixation d'autres BZ, ils sont sans effet propre sur l'impact du GABA sur son récepteur, ce sont des ligands neutre (le Flumazénil).

- agonistes inverses qui diminuent la perméabilité au clhore et donc l'efficacité du GABA. Ils sont donc anxiogènes.

- des agonistes qui augmentent la perméabilité au clhore et donc l'efficacité du GABA. Ils sont donc anxiolytiques.

- des agonistes partiels qui potentialisent l'effet du GABA plus faiblement que les agonistes complets.

c) *les benzodiazépine endogènes.* Les premières benzodiazépines connues étaient des BZ de synthèse. Le fait que ces BZ agissent sur le site du récepteur GABA-A suggéra qu'il existe dans le corps des BZ naturelles endogènes. A ce jour 3 BZ endogènes ont été partiellement purifiés dans le cerveau humain. Il s'agit du DBI (diazepam binding inhibiteur), des b-carbolines et des endozépines. Les deux premières molécules sont des agonistes inverses du site BZ du récepteur GABA-A, alors que les endozépines sont des agonistes.

La découverte de ces BZ endogènes amena l'hypothèse suivante quant à leurs rôles neurobiologiques. On pense qu'elles confèrent au GABA, par leurs effets modulateurs (+) et (-), une grande flexibilité d'action dans les processus neurophysiologiques.

Dans les pathologies anxieuses (et peut-être plus particulièrement dans l'AG), il est possible que l'équilibre endogène entre BZ agonistes et agonistes inverses soit perturbé, avec une prédominance pour les agonistes inverses. Ce qui réduirait l'inhibition gabaergique cérébrale et conduirait à l'hyperactivité quasi générale des systèmes à neurotransmetteurs excitateurs.

d) *Les BZ thérapeutiques.* Ce sont les agonistes et antagonistes de synthèse. Par la suite on y fera référence en les appelant simplement BZ et antagonistes BZ.

Ce sont les médicaments "leaders" de l'anxiété. Le premier fut commercialisé par Hoffmann-La Roche en 1960, le chlordiazépoxyde (Librium) suivit en 1963 par le diazépam (Valium). Il en existe maintenant une 50 de formes commerciales dont voici quelques exemples :

nom moléculaire	nom commerciale
Diazépam	Valium
Chlorazépate	Tranxène
Bromazépam	Léxomil
Lorazépam	Témesta
Clonazépam	Rivotril
Alprazolam	Xanax

Remarques. (1) Les trois derniers sont des BZ plus puissants que les autres, (2) le triazolam (Halcion) a été retiré du marché européen.

En plus de leur grande efficacité thérapeutique, les BZ ont l'avantage de ne pas induire d'effets périphériques. C'est à dire d'agir sur les récepteurs GABA périphériques.

e) *les BZ agonistes partiels.* Il s'agit d'une catégorie de BZ développée par l'industrie pharmaceutique dans le but de réduire des effets secondaires présentés par les agonistes complets. A concentration saturante (c.a.d. qui permet l'occupation de tous les récepteurs) les agonistes partiels induisent des effets maximums inférieurs à ceux des agonistes complets.

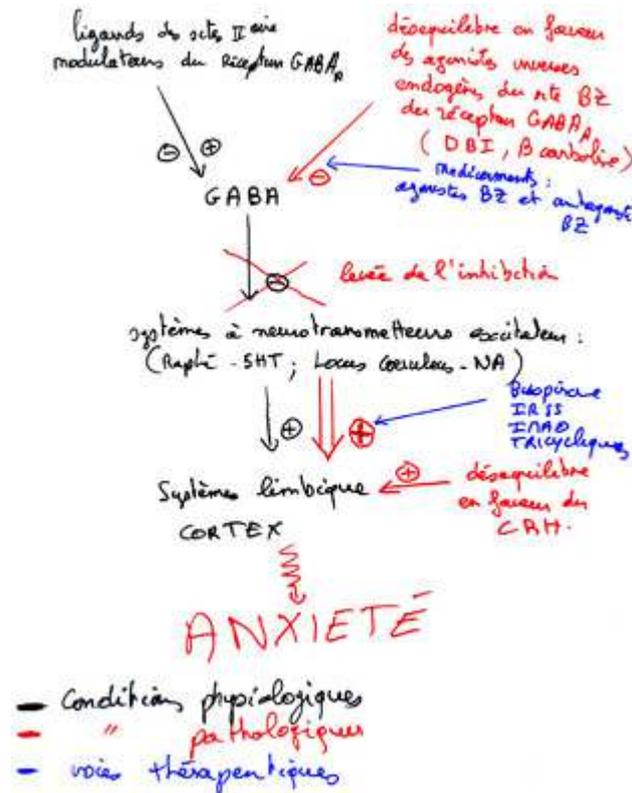
Attention, l'effet maximum ne correspond pas à l'effet thérapeutique, il apparaît pour des concentrations en BZ inférieures à celles de l'effet maximum. Celui-ci correspond à un degré d'occupation des sites de liaison où les effets secondaires peuvent apparaître.

L'effet maximum des agonistes partiels étant inférieur à celui des agonistes complets, ils entraînent moins d'effets secondaires. Mais par contre ils ont aussi des effets thérapeutiques plus faibles.

En présence d'agonistes complets, les agonistes partiels entrent en compétition avec les agonistes complets pour se fixer sur les sites BZ, ils se comportent donc comme des antagonistes partiels vis à vis des agonistes complets. A ce titre, ils peuvent être utilisés pour le sevrage des agonistes complets.

L'utilisation thérapeutique des agonistes partiels est encore expérimentale, ils sont efficaces (pas autant que les agonistes complets) dans le traitement de l'AG et du TP. Ils induisent moins de sédation et de dépendance.

f) *Les antagonistes du site BZ.* En plus d'être utile dans le traitement du sevrage aux BZ, des tentative de suicide par overdose de BZ, les antagonistes BZ présentent des propriétés thérapeutiques contre l'anxiété car ils bloquent les effets anxiogènes des BZ agonistes inverses endogènes DBI et b carbolines, dont l'excès semble être à l'origine des troubles anxieux.



3.2. La sérotonine (5HT)

La base de cette piste est le fait que la réduction de la neurotransmission sérotoninergique chez l'animal est anxiolytique. Un aspect de l'anxiété serait donc un hyperfonctionnement sérotoninergique comme on l'a vu dans le cas du TOC.

a) *Données anatomiques.* Les neurones à 5HT sont rassemblés dans les noyaux du Raphé du tronc cérébral (et de la moelle cervicale) dont les composantes dorsale et médiane projettent vers le cortex frontal et le système limbique.

Le taux de libération de 5HT est fluctuant car la libération est sensible aux stress connus pour activer les processus anxieux.

Les axones des neurones du Raphé possèdent des collatérales inhibitrices qui en "auto-innervant" les neurones du Raphé, contrôlent leur activité.

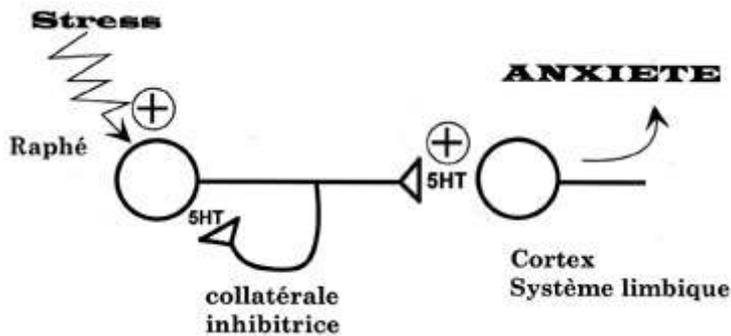


Schéma de l'innervation 5HT

b) les récepteurs 5HT. 4 classes de récepteurs sont présents dans le système Raphé-cortex-système limbique :

- Les récepteurs de type 5HT-1 (1a et 1b). Ils sont métabotropiques et couplés à l'adénylate cyclase par une protéine Gi. Ils provoquent une baisse de la synthèse d'AMPC et l'ouverture de canaux K⁺ ce qui provoque une hyperpolarisation. Ce sont des autorécepteurs présents sur les terminaisons axoniques corticales et limbiques (5HT-1b qui contrôlent la libération de 5HT) et sur le soma des neurones du Raphé qui reçoivent les collatérales inhibitrices (5HT-1a). Ces récepteurs sont aussi présents, en position postsynaptique, sur les neurones corticaux et limbiques ou ils déclenchent une hyperpolarisation. L'activation des récepteurs 5HT-1 a donc plutôt un effet anxiolytique.

- Les trois autres classes de récepteurs 5HT sont globalement en position postsynaptiques sur les neurones corticaux et limbiques. Ils stimulent ces neurones et ont donc un effet plutôt anxiogène. Ces récepteurs cortico-limbiques sont :

- 5HT-2 est métabotropique, il est couplé via une protéine Go à la PLC et au métabolisme des inositols phosphates, ils maintiennent fermé les canaux K⁺ ce qui augmente l'activité des neurones.

- 5HT-3 est ionotropique, il commande une perméabilité Na⁺ et déclenche donc une dépolarisation.

- 5HT-4 est métabotropique, il est couplé à l'adénylate cyclase par une protéine Gs. Il stimule donc la synthèse d'AMPC qui conduit en particulier à la phosphorylation des canaux K⁺ ce qui les maintient fermés (à l'instar des récepteurs 5HT-2).

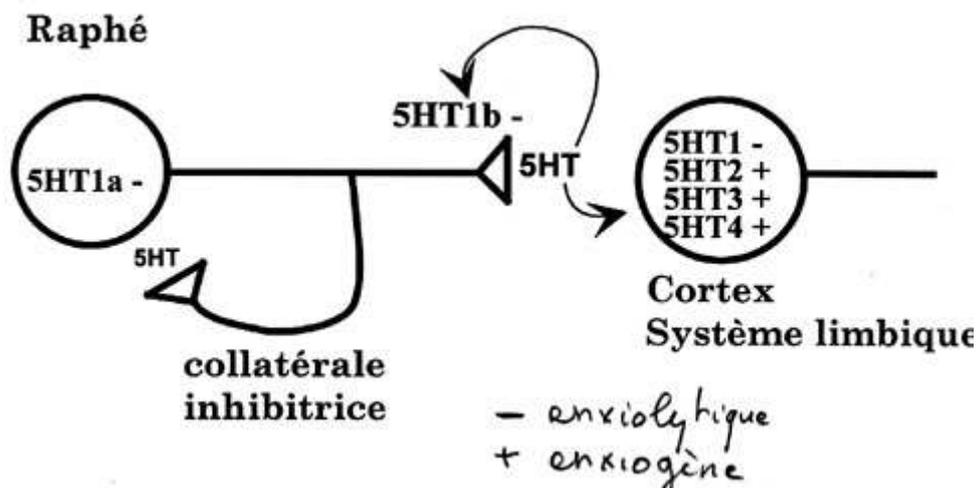


Schéma de localisation des récepteurs 5HT

c) *les modulateurs thérapeutiques spécifiques du système sérotoninergique*. Il en existe trois catégories : les inhibiteurs de la recapture spécifique de la 5HT (IRSS), les agonistes 5HT1 et les antagonistes 5HT2 et 5HT3.

(i) Les IRSS

Nom de la molécule	Nom commercial
Fluvoxamine	Floxyfral
Paroxétine	Déroxat
Fluoxétine	Prozac

Ce sont des molécules qui empêchent le recyclage dans les vésicules synaptiques, par un processus de recapture spécifique, de la 5HT libérée lors de la transmission synaptique. Ceci entraîne d'abord une augmentation de la [5HT] dans la fente synaptique et à plus long terme un appauvrissement de la teneur des neurones en 5HT.

En début de traitement, la quantité de 5HT s'accroît dans la fente synaptique et active les récepteurs 5HT-1, ce qui provoque une inhibition de la libération de 5HT dans le cortex et le système limbique et surtout de l'activité des neurones dans le Raphé car les IRSS sont plus efficace au niveau du raphé qu'au niveau cortico-limbique.

Par contre, l'augmentation de la [5HT] au niveau cortico-limbique accroît aussi la stimulation des récepteurs 5HT2 et 5HT3 ce qui se traduit par des effets secondaires anxiogènes transitoires apparaissant en début de traitement si la dose administrée est trop forte. Cet effet secondaire s'accompagne d'un risque accru de suicide. Pour éviter ce problème, il faut commencer par administrer des doses faibles puis les augmenter progressivement, ce qui a pour conséquence une apparition très tardive des effets thérapeutiques des IRSS.

En cours de traitement, il y a maintien de l'inhibition via les récepteurs 5HT1, chute de la teneur neuronale en 5HT et désensibilisation des récepteurs postsynaptiques cortico-limbiques exposés à une trop forte [5HT]. L'ensemble de ces phénomènes explique l'effet anxiolytique des IRSS.

(ii) Les agonistes 5HT1. Ces molécules développent leurs effets anxiolytiques en stimulant spécifiquement les récepteurs 5HT1. A ce titre, il inhibent la libération de 5HT au niveau encéphalique et l'activité des neurones du Raphé au niveau du tronc. Ils présentent peu d'effets secondaires qui sont surtout d'ordre cognitifs (liés à une perturbation de la neurotransmission dopaminergique) pas de problème de sevrage, de dépendance, de sédation et de potentialisation alcoolique.

Le principal agoniste 5HT1 commercialisé est le buspiron qui est utilisé comme alternative au traitement aux BZ.

(iii) les antagonistes des récepteurs 5HT2 et 3 sont encore à l'étude chez l'homme avant la commercialisation mais ils présentent propriétés anxiolytiques encourageantes pour leurs application future. Les prototypes sont la ritensérine (antagoniste 5HT2) et l'ondansétron (antagoniste 5HT3).

3.3. La CCK-4

C'est le neuropeptide le plus abondant du SNC et qui est présent aux concentrations les plus élevées dans les structures impliquées dans l'anxiété, c.a.d. le cortex, le système limbique et

l'hypothalamus.

Le mécanisme anxiogène de la CCK-4 passerait par une perturbation de la neurotransmission gabaergique comme nous l'avons vu précédemment dans le TP. Mais en plus il apparaît que la libération de la CCK-4 est renforcée par la 5HT et la NA dans le système cortico- limbique. Ceci suggère que l'hyperexcitation des neurones du Raphé et du locus coeruleus est anxiogène, en partie, en accroissant la libération de CCK-4.

Il n'y a pas d'espoir thérapeutique actuellement à propos d'agents interagissant avec la CCK et/ou ses récepteurs.

3.4. Le CRH et le neuropeptides Y (NPY)

Ces deux neuropeptides sont présent à forte concentrations dans les neurones de l'amygdale.(dans l'amygdale les neurones à CRH sont des interneurons et des neurones projetant sur le locus coeruleus).

Le CRH est un puissant anxiogène dont la libération est stimulée par le stress. Son mode d'action n'est pas encore connu ce qui explique l'absence de piste thérapeutique le concernant. Le NPY a une action anxiolytique dont la puissance est proche de celle des BZ. (effet anxiolytique dû à l'activation du récepteur Y-1 couplé à l'inhibition de l'AC).

On pense que dans les conditions normales le CRH et le NPY constituent par leurs effets opposés un système contrôlant l'intégration des signaux stressant dans l'amygdale.

L'apparition d'un déséquilibre entre le CRH et le NPY et au bénéfice du CRH contribuerait à la physiopathologie anxieuse. (il n'y a pas de variation de NPY dans le TP et les phobies).

3.5. Les IMAO et les Tricycliques

Ces agents pharmacologiques de synthèse agissent en renforçant la neurotransmission monoaminergiques (NA, DA, 5HT, A et histamine), leurs actions thérapeutiques est surtout connue dans le cadre des dépression mais ces deux agents thérapeutiques sont également efficaces pour traiter les troubles anxieux.

a) *les IMAO*. Inhibiteurs de la monoamine oxydase (MAO) qui est une enzyme cytoplasmique et mitochondriale chargée de dégrader les neurotransmetteurs après leur recapture par le neurone. Il existe deux types de MAO A et B, la première est surtout cérébrale alors que la seconde se trouve aussi dans le foie. En bloquant de manière irréversible ces enzymes, les IMAO augmentent la quantité de NA et 5HT mais on ne sait pas comment les IMAO développent leur activité anxiolytique (peut-être par désensibilisation de récepteurs postsynaptique et excitation des autorécepteurs).

Les IMAO présentent des effets secondaires qui peuvent entraîner l'abandon du traitement et nécessite l'adoption de régime alimentaire particulier pour réduire ces effets indésirables.

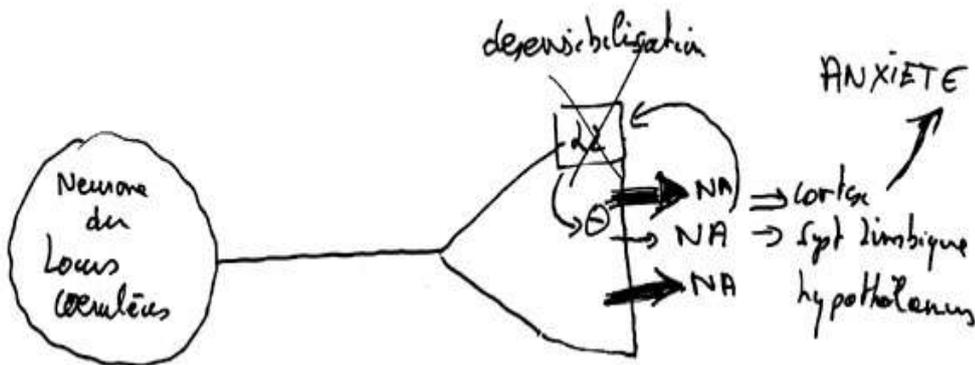
On a développé des IMAO réversibles et spécifique du type cérébral MAOA (le brofaromine (non commercialisé pour des raisons non biomédicales) et le moclobemide) qui ont des effets indésirables moins fort et ne développent pas de dépendance.

b) *les tricycliques*. Ces molécules doivent leurs nom à leur structure atomique qui contient 3 cycles d'atomes de carbones. Les prototypes moléculaires sont la clomipramine et l'imipramine.

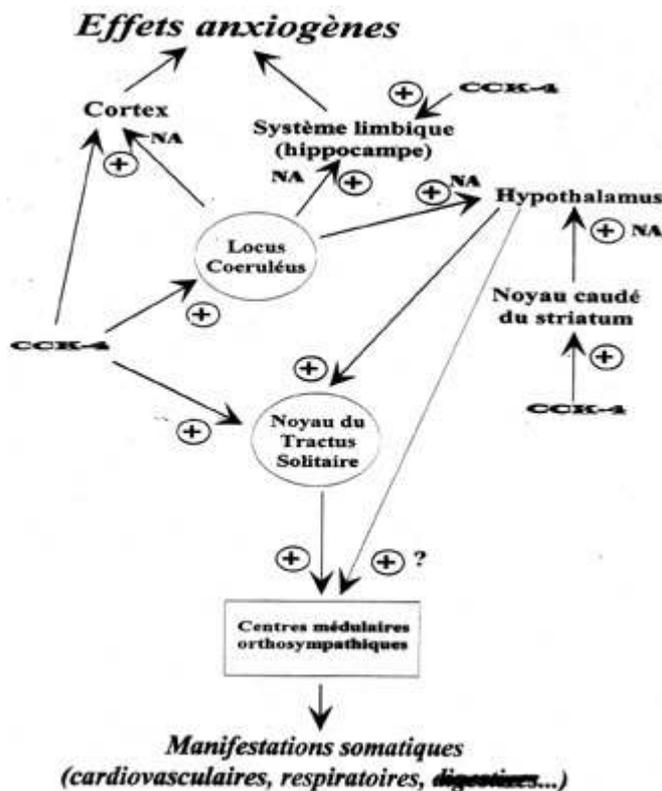
Ils agissent en renforçant la neurotransmission monoaminergique (surtout NA, 5HT et DA) car se sont des inhibiteurs non spécifique de la recapture de ces neurotransmetteur. Comme pour les IMAO le mode d'action anxiolytique reste inconnu dans ses détails.

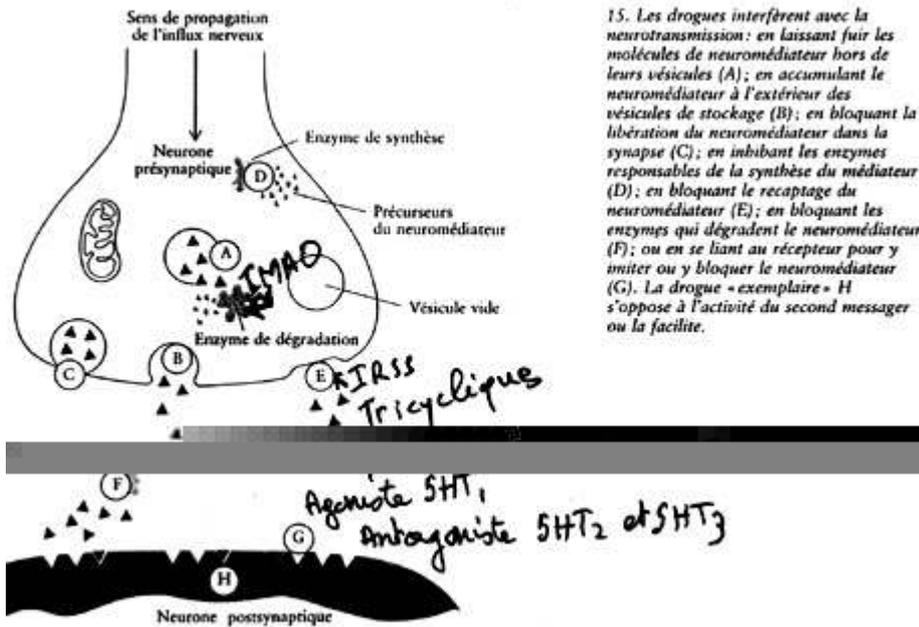
Néanmoins, d'après des études chez l'animal, les tricycliques provoqueraient (1) une désensibilisation des récepteurs 5HT₂ postsynaptique dans le cortex et le système limbique et (2)

une inhibition du locus coeruleus via une stimulation des autorécepteurs α_2 et une désensibilisation des récepteurs postsynaptiques.



Dans les conditions physiologiques, la libération de noradrénaline (NA) par les terminaisons axonales des neurones du Locus Coeruleus est contrôlée par les autorécepteurs alpha 2 qui exercent donc une inhibition de la libération de NA (signe moins). La désensibilisation pathologique des récepteurs alpha 2 entraîne une levée d'inhibition de la libération de NA qui s'en trouve accrue. Il y a alors un excès de NA libérée au niveau du cortex et du système limbique provoquant l'anxiété.





15. Les drogues interfèrent avec la neurotransmission : en laissant fuir les molécules de neurotransmetteur hors de leurs vésicules (A); en accumulant le neurotransmetteur à l'extérieur des vésicules de stockage (B); en bloquant la libération du neurotransmetteur dans la synapse (C); en inhibant les enzymes responsables de la synthèse du médiateur (D); en bloquant le recaptage du neurotransmetteur (E); en bloquant les enzymes qui dégradent le neurotransmetteur (F); ou en se liant au récepteur pour y imiter ou y bloquer le neurotransmetteur (G). La drogue « exemplaire » H s'oppose à l'activité du second messager ou la facilite.

Schéma récapitulatif du mode d'action des agents anxiolytiques IRSS, IMAO et tricycliques

VI. LES EFFETS SECONDAIRES DES MEDICAMENTS ANXIOLYTIQUES

a) les Benzodiazépines. L'usage de BZ présente l'inconvénient de développer des effets secondaires parmi lesquels on a répertorié : sédatif, asthénique (diminution de la force physique), ataxique (troubles de la coordination des mouvements), diminution des capacités de concentration, amnésie des événements suivant la prise du médicament (est très discuté, il s'agirait surtout des conséquences dues à des troubles de l'attention), dérive toxicomaniaque par injection i.v., potentialisation alcoolique, hostilité et agressivité dans certains cas, tolérance due vraisemblablement à une désensibilisation des récepteurs BZ et GABA-A, dépendance physique sans dépendance psychologique (= addiction avec recherche de drogues et élévation des doses). La dépendance physique induit à l'arrêt du traitement un syndrome de sevrage dans 5 à 35% des cas ("le manque"), caractérisé par des crises anxieuses, une hypersensibilité sensorielle (auditive et visuelle), des céphalées, des palpitations et des sueurs dues à des décharges orthosympathiques, des insomnies. D'un point de vue neurochimique, le syndrome de sevrage serait dû à une hypersensibilité des sites de liaison aux BZ et des récepteurs GABA-A apparaissant à l'arrêt du traitement. Un moyen de lutter contre le "manque" est d'administrer des antagonistes BZ tel que le Flumazénil qui bloquent et "neutralisent" les sites BZ ; mais aussi plus simplement d'arrêter progressivement le traitement aux BZ.

En comparaison au bénéfice thérapeutique et au bien-être apporté aux patients par les BZ, les effets secondaires sont bien tolérés et le taux d'abandon du traitement reste faible.

Enfin il est très important de noter que personne ne subit tous ces effets néfastes à la fois.

b) *Les effets secondaires des IRSS.* anxiété accrue, agitation, troubles sexuels, troubles gastro-intestinaux, nausées, sédation, dérives toxicomaniaques.

c) *Les IMAO.* ils présentent des effets secondaires qui peuvent entraîner l'abandon du traitement et nécessitent l'adoption de régime alimentaire particulier (pauvre en tyramine): troubles du sommeil, troubles sexuels, rétention urinaire, bouche sèche, gain de poids, nausée, hypertension avec parfois risque d'hémorragie cérébrale. Cette hypertension est due à l'action des IMAO sur le foie où il y a un blocage de la dégradation d'une monoamine hypertenseur issue de l'alimentation (vin, fromage), la tyramine.

On a développé des IMAO réversibles et spécifique du type cérébral MAO-A (le brofaromine (non commercialisé pour des raisons non biomédicales) et le moclobemide) qui ont des effets indésirables moins fort et ne développent pas de dépendance. Leurs effets indésirables sont : troubles du sommeil, bouche sèche, nausée, maux de tête, vertige, asthénie, perte d'appétit et de poids.

d) *Les tricycliques.* troubles de la vision, nausée, vertige, troubles sexuels, effet anticholinergique pour l'imipramine qui se répercute en effet anti-parasympathique traduit par des troubles intestinaux, transpiration, bouche sèche, effet sédatif (sauf pour imipramine, desipramine et clomipramine), trouble de la conduction cardiaque, hypotension orthostatique, prise de poids, augmentation de l'anxiété en début de traitement, tremblement.

V THERAPIE

5.1. Thérapie du SPT.

Elle associe généralement une pharmacothérapie et une psychothérapie car l'utilisation de l'une sans l'autre est très souvent vouée à l'échec.

a) *La pharmacothérapie* utilise des IMAO (phenelzine (Nardil), moclobemide (Aurorix, Manerix), et des tricycliques (clomipramine et imipramine) qui jouent surtout sur les catécholamines (NA>>DA) et des anxiolytiques BZ (alprazolam qui est aussi efficace sur le TOC et dans le trouble panique; clonazepam aussi efficace dans la panique) qui améliore seulement l'état anxieux du malade.

b) *La psychothérapie* utilise des techniques spécifiques comme le traitement cognitif, le traitement comportemental ou l'hypnose car les techniques classiques d'analyses sont inefficaces dans le traitement du SPT.

Le traitement comportemental consiste en une exposition du patient aux stimuli craints afin d'induire un phénomène d'accoutumance et donc de désensibiliser le patient. L'exposition peut être progressive ou massive (implosion). Cette dernière forme de thérapie comportemental donne de bon résultats mais elle est délicate à utiliser du fait de sa violence que seuls certains patients peuvent supporter (peut provoquer des paniques des catatonies : état épileptique caractérisé par l'inhibition de l'activité motrice volontaire et une stupeur mental). La thérapie comportementale a pour but d'amorcer un processus thérapeutique dans lequel le patient prend peu à peu conscience qu'il peut surmonter ses difficultés.

Le traitement cognitif est un apprentissage permettant la maîtrise de la peur grâce à la relaxation, au contrôle respiratoire et à l'analyse des réaction au stress. Il a pour finalité d'apprendre au malade à aborder les choses d'une manière plus positive. Ce traitement est bien moins efficace que la thérapie comportementale.

L'hypnose permet de dissocier les émotions du patient de la reviviscence traumatique afin de le faire sortir de son état d'acteur pour devenir un spectateur lorsqu'il se rappelle le trauma, le patient prend de la distance avec ses émotions ce qui l'aide à se sortir de son blocage.

L'hypnose s'avère efficace dans le traitement du SPT peut-être du fait que tout deux sont des phénomènes de déconnexion : le SPT déconnecte le patient de la réalité et l'hypnose déconnecte le patient de ses émotions reviviscentes).

5.2. Thérapie du trouble Panique

Il n'y a pas de traitement spécifique du trouble panique. Actuellement différents médicaments sont utilisés de manière empirique avec divers degrés de succès qui peut être imputé au manque de spécificité des médicaments (mais également à un traitement non optimum des patients comme l'a montré une étude récente). De ce fait, 50 à 80 % des patients rechutent à l'arrêt du traitement.

a) *Les principaux agents pharmacologiques* utilisés avec de bon résultats sont les tricycliques qui inhibent la recapture des neurotransmetteurs catécholamines (et 5HT pour la clomipramine) : imipramine (Tofranil, Marsilid), desipramine (Norpramin), nortriptyline (Pamelor) et clomipramine (Anafranil). Les effets thérapeutiques apparaissent après une latence de 4 à 6 semaines. (Ils peuvent présenter des effets secondaires : anticholinergique qui affectent le SNVPS, trouble cardiaque (conduction est atteinte), de l'hypotension orthostatique et une prise de poids et une augmentation de l'anxiété en début de traitement.) Les BZ à haut potentiel alprazolam (Xanax) et clonazepam (Klonopin, Rivotril) qui, comme les tricycliques inhibent en particulier le locus coeruleus (mais d'autres structures aussi). Ces BZ puissant on l'avantage d'abolir les crises de panique après seulement 2-3 jours de traitement. Enfin, on peut utiliser une combinaison de BZ et de buspirone (agoniste 5HT1).

b) *Deux traitements alternatifs* sont (1) les ISSR paroxétine (Paxil, Déroxat) et fluvoxamine (les autres ne sont pas bon) qui donne des résultats moyens sur le trouble panique et l'évitement agoraphobique mais avec des effets secondaires tels que de l'agitation, de la sédation, des nausées et des troubles gastro-intestinaux qui provoquent 3-5% d'arrêt de traitement, et (2) les IMAO et surtout les IMAO-a réversible comme la phénelzine (Nardil) le tranylcypromine (Parnate) et le isocarboxazid (Marplan) qui sont efficaces contre la panique mais induisent des effets secondaires qui limitent leur utilisation et nécessitent l'adoption d'un régime alimentaire particulier dépourvu de tyramine (agent hypertenseur). (Ces effets secondaires incluent de l'hypotension orthostatique, du gain de poids et des dysfonctionnement sexuels, troubles du sommeil et nausée.) Les IMAO sont surtout des traitement de secours lorsque la maladie résiste aux tricycliques et aux BZ les plus puissant.

Une alternative, à l'étude, au problème des effets secondaires des IMAO est l'usage d'IMAOA réversibles comme le brofaromine et le moclobemide qui ont moins d'effets secondaires que les IMAO classique qui sont des inhibiteurs irréversibles et peu spécifiques.

En fait, les IMAO-A réversibles sont efficaces et assez bien supportés par les paniqueurs ne tolèrent pas les effets secondaires induit par les IMAO irréversible et tricycliques. De plus de par l'absence de dépendance les IMAO-A réversibles sont préconisé pour les traitement à long terme.

c) *Psychothérapie*. la pharmacothérapie est complété par des psychothérapies telles que la thérapie comportementale et la thérapie cognitive. Cette dernière tend à transformer les pensée négative de catastrophes en pensée plus positive. Par exemple: "je vais mourir ou devenir fou" sera remplacé par "ça va passé ou je me sentirai mieux dans un instant". Néanmoins les psychothérapies à elles seules sont inefficaces alors que la pharmacothérapie est efficace toute seule

5.3. Thérapie du TOC

Le BZ alprazolam et les ISSR à forte dose servent au traitement du toc qui peut être compléter par une thérapie comportementale. Celle-ci est relativement efficace pour guérir les compulsions. La thérapie consiste à soumettre le patient au stimuli qui provoque ses obsessions.

Exemple d'un patient laveur : on lui salit les mains et on l'empêche de se laver. Ce traitement est violent mais il s'est avéré efficace dans des cas graves. Chez l'enfant les ISSR ne sont pas entièrement efficace il faut les couplés avec une thérapie mixte comportementale/cognitive.

5.4. Thérapie des phobies

a) *Psychothérapie*. la thérapie mixte comportemental/cognitive réduit l'anxiété dans la phobie simple, un type d'anxiété qui résiste au diazepam, Cette thérapie est aussi indiquée pour la phobie sociale ou elle repose sur 3 facteurs principaux : l'affrontement progressif de situations redoutées, l'entraînement à des techniques de communication et d'affirmation de soi et le contrôle des pensées négatives (je n'y arriverai pas, ils ont vu que je suis mal à l'aise, je dois avoir l'air ridicule). L'exposition aux agents phobogènes est progressives (ce qui diffère du SPT ou on utilise

l'implosion), l'exposition se fait d'abord au niveau imaginaire, puis dans le cadre théâtral et enfin en vrai (in vivo). Après un an de soins, cette thérapie mixte donne de très bon résultats dans la phobie sociale dont les bénéfiques perdurent après l'arrêt de la thérapie (3-5 ans).

L'hypnose peut aussi être utilisée dans le traitement des phobies simples.

b) Pharmacothérapie principale. La phobie sociale répond à plusieurs médicaments avec une variabilité inter-individuelle :

Le brofaromine est un IMAO-A réversible qui inhibe aussi la recapture de la 5HT. Cette molécule améliore le comportement d'évitement l'anxiété dans la phobie sociale, sans être vraiment efficace sur la phobie pure et présente les effets secondaires suivant trouble du sommeil, bouche sèche et nausée.

D'autres IMAO sont utilisés avec succès dans la phobie sociale: phenelzine (irréversible) dans des cas rares, moclobemide (réversible IMAO-A, qui présente une utilisation plus facile car avec de effets secondaires d'amplitude moyenne). Si les IMAO-A réversibles semble être un traitement de choix, malheureusement presque tous les patients rechutent à l'arrêt du traitement (même après un an). Ces molécules améliorent l'anxiété et le comportement dans la phobie sociale sans toucher à la phobie elle-même.

Le tricyclique clomipramine

c) pharmacothérapie alternative. Les IRSS fluvoxamine paroxétine et sertaline (Zoloft) sont des thérapies de 2ème ligne qui ont obtenus de résultats encourageants mais doivent durer plus d'1 an. Si leur effet thérapeutique est faible il est possible de compléter les soins avec l'agoniste 5HT1A buspirone (Buspar) qui renforce les effet des IRSS dans la phobie sociale. Les BZ à haut potentiel clonazepam (Rivotril, Klonopin) et alprazolam (Xanax) dont l'usage n'est pas possible chez des malades qui sont en plus dépressif ou alcoolique ou toxico.

L'antagoniste 5HT3 ondansetron (pas encore commercialisé). (Les phobies ne sont pas traitées par les B bloquants. Ces derniers servent à traiter l'anxiété de performance qui n'est pas de la phobie sociale.)

5.5. Thérapie de l'anxiété généralisée.

a) Pharmacothérapie principale. Les BZ sont les médicaments de choix pour traiter l'AG (69% des cas) malgré leur effets secondaires qui sont bien supportés car généralement les malades développent une tolérance vis à vis de certains des effets indésirables des BZ. L'efficacité des BZ est d'autant plus grande que l'anxiété est récente, de forte intensité et précédée par une expérience stressante. L'usage des BZ est par contre vivement déconseillé chez les alcooliques et les toxicomanes. (les BZ diminuent en particulier l'activité de la formation réticulée).

Le second traitement le plus efficace est buspirone (Buspar) de la famille des azapirones. Le buspirone est un agoniste partiel des récepteurs 5HT1A. Il peut être utilisé pour traiter l'AG chez les alcooliques. Ses effets secondaires sont des céphalées, des nausées et de l'agitation mais le buspirone a l'avantage de ne pas induire de dépendance de sédation et de potentialisation. (Un autre agent agissant sur les récepteurs 5HT à l'étude pour son efficacité pour traiter l'AG est la ritansérine, un antagoniste 5HT2).

Enfin au niveau des habitudes alimentaires il faut supprimer le café qui est un anxiogène relativement puissant.

b) pharmacothérapie alternative. Les IRSS sont utilisée aussi dans le traitement de l'AG mais il ne sont pas généralement prescrit dans le cadre du traitement initial. On les utilisent à des doses plus faibles que celles indiquées pour traiter la dépression réactionnelle (le prozac est inefficace dans la dépression endogène).

c) *Psychothérapie*. L'association de la pharmacothérapie et de la psychanalyse donne d'excellent résultat car les deux formes de traitement sont complémentaire, la première soigne les symptômes et la seconde les problèmes qui peuvent être à la source de l'AG. Le problème majeur de cette combinaison thérapeutique est le coût généralement très élevé d'une psychanalyse.

SCHEMA RECAPITULATIF DES MECANISMES MOLECULAIRES DES TROUBLES ANXIEUX.

LES MOLECULES DE LA CHIMIOOTHERAPIE DES TROUBLES ANXIEUX

Nom (nom commercial)	Type de Molécule	Applications Thérapeutiques
Diazépam (Valium)	Agoniste BZ	AG
Chlorazépate (Tranoxène)	Agoniste BZ	AG
Lorazépam (Tementa)*	Agoniste BZ	AG
Bromazépam (Lexomil)	Agoniste BZ	AG
Clonazépam (Rivotril)*	Agoniste BZ	AG, TP, SPT, Phobie**
Alprazolam (Xanax)*	Agoniste BZ	AG, TP, SPT, TOC, Phobie**
Flumazénil	Antagoniste BZ	AG, TP
Clomipramine (Anafranil)	Tricyclique inhibiteur recapture NA, DA et 5HT	SPT, TP, Phobie
Imipramine (Tofranil, Marsilid)	Tricyclique inhibiteur recapture NA, DA et 5HT	SPT, TP
Desipramine (Norpramin)	Tricyclique inhibiteur recapture NA et DA	SPT, TP
Phénelzine (Nardil)	IMAO irréversible	SPT, Phobie**, TP**
Brofaroméne	IMAO-A réversible	SPT, Phobie, TP
Moclobémide (Aurorix)	IMAO-A réversible	SPT, Phobie, TP
Fluvoxamine (Floxyfral)	IRSS	SPT, TOC, AG**, TP**, Phobie**
Paroxétine (Dérout, Paxil)	IRSS	SPT, TOC, AG**, TP**, Phobie**
Fluocétine (Prozac)	IRSS	SPT, TOC, AG**
Sertaline (Zoloft, Lustral)	IRSS	TOC, Phobie**
Bupropion (Bupar)	Agoniste 5HT _{1a}	AG**, Phobie**
Ritansérine	Antagoniste 5HT ₁	AG**
Ondansétron	Antagoniste 5HT ₁	Phobie**

[Tableau récapitulatif](#)

BZ : benzodiazépine, IRSS : inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine, AG : anxiété généralisée, TP : trouble panique, SPT : stress post traumatique, TOC : trouble obsessionnel compulsif, *BZ à puissance élevée, ** traitement alternatif au traitement principal, NA : noradrénaline, DA : dopamine, 5HT : sérotonine.

L'AVENIR THERAPEUTIQUE

La recherche pharmaceutiques s'oriente vers le développement d'agoniste 5HT1 d'antagonistes 5HT2 et 5HT3 d'agoniste partiel BZ comme l'Abecarnil qui est une b-carboline de synthèse.